

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕНОТИПЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ АЛЛОГРАФТА ПОЧКИ
Phenotypes of kidney allograft injury

ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ
Post-transplantary diabetes

ГЛОМЕРУЛИТ АЛЛОГРАФТА ПОЧКИ
Kidney allograft glomerulitis

РАННЯЯ КОНВЕРСИЯ НА ЭВЕРОЛИМУС
Early conversion on Everolimus

ФИБРОЗ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИЯ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ
Tubulointertisial fibrosis in diabetes

АНЕМИЯ У ДЕТЕЙ С ХБП
Anemia in children with CKD

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ
Practical notes

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ
Other materials

6

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)

**Executive Issue Editors Prof. V.A. Dobronravov, MD, PhD, DSC
and Prof. A.V. Vatazin, MD, PhD, DSC**

EDITORIAL BOARD

Prof. S.Kh.Al-Shukri, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)
Prof. A.L. Arieiev, 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.Totolyan, 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. Батюшин – 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).

Выпускающие редакторы номера

доктор медицинских наук профессор В.А. Добронравов
и доктор медицинских наук профессор А.В. Батазин

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. Тзакис (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)

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 30.10.2017. Подписан в печать 24.11.2017.
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 2018 ГОД**КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА
ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава РФ**

№ п/п	Название цикла	Вид обучение	Контингент слушателей	Дата проведения цикла (начало-окончание)	Кол-во слушателей (план)	Продолжительность обучения (часы)
1	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	терапевты	15.01.18 – 10.02.18	15	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	нефрологи	15.01.18 – 10.03.18	10	288 часов
3	«Нефрология»	ПП	терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	15.01.18 – 21.04.18	6	504 часа
4	01491-2016 «Семиотика и диагностика заболеваний почек. Методы диагностики в нефрологии»	НМО	нефрологи. терапевты. врачи общей врачебной практики (семейная медицина)	15.01.18 – 20.01.18	Нефрологи – 16. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 12.	36 часов
5	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	терапевты	12.03.18 – 07.04.18	15	144 часа
6	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	нефрологи	12.03.18 – 05.05.18	10	288 часов
7	«Нефрология»	ПП	терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	12.03.18 – 16.06.18	6	504 часа
8	01498-2016 «Диагностика, клиника и лечения негломерулярных заболеваний почек.»	НМО	нефрологи. терапевты. врачи общей врачебной практики (семейная медицина)	02.04.18 – 07.04.18	Нефрологи – 16. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 12.	36 часов
9	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ТУ	медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	14.05.18 – 09.06.18	12	144 часа
10	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	терапевты	10.09.18 – 06.10.18	14	144 часа
11	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	нефрологи	10.09.18 – 03.11.18	10	288 часов
12	«Нефрология»	ПП	терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	10.09.18 – 15.12.18	6	504 часа
13	01494-2016 «Диагностика, клиника и лечения гломерулярных заболеваний почек.»	НМО	нефрологи. терапевты. врачи общей врачебной практики (семейная медицина)	24.09.18 – 29.09.18	Нефрологи – 16. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 16.	36 часов
14	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ТУ	медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	06.11.18 – 03.12.18	12	144 часа

зав.кафедрой, профессор А.М. Есаян

Правила записи на все циклы кафедры нефрологии и диализа ФПО с 2018 года изменены. Всю информацию Вы можете узнать на странице кафедры на сайте <http://1spbgmu.ru>. В разделе Информация для курсантов, планирующих прохождение обучения на кафедре нефрологии и диализа ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова – основная информация.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 6 раз в год.

Как и раньше, Вы можете оформить подписку на журнал в почтовых отделениях по следующим каталогам:

1. «Роспечать»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 45860;
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: годовой индекс – 47959.
2. «Почта России»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – П3973.
3. «Пресса России»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 43280.

Для получения доступа к электронной версии журнала, а также всем материалам, размещённым на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо выслать скан/фото Вашей квитанции о подписке на наш e-mail: journal@nephrolog.ru. После чего в течение 10 рабочих дней (Пн–Птн) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

Электронная подписка на печатную версию журнала «Нефрология» доступна на сайтах «Почты России» <https://podpiska.pochta.ru/> и «Прессы России» <https://www.akc.ru/>, куда Вы можете перейти по указанным ссылкам с официального сайта журнала <http://journal.nephrolog.ru/> либо ввести указанные данные в адресную строку браузера.

I. Порядок оформления подписки на сайте «Почты России» <https://podpiska.pochta.ru/>:

1. В поисковой строке набрать запрос «нефрология», выбрать журнал «Нефрология».
2. В открывшейся ссылке выбрать срок подписки, например, 1-е полугодие 2018 г. При этом должна стать активной кнопка «Корзина».
3. Заполнить графы – место доставки, адрес, ФИО. После чего перейти в Корзину.
4. Если Вы не зарегистрированы, сайт предложит регистрацию, подразумевающую введение данных контактов, включая мобильный телефон (куда потом придет код подтверждения) и адрес электронной почты (куда придет ссылка для активации регистрации). После регистрации вновь необходимо зайти в Корзину и выбрать способ оплаты – банковская карта (Visa/MasterCard). Ввести данные своей банковской карты и подтвердить оплату. После чего в течение нескольких минут Вы получите на электронную почту уведомление о подписке и ее номер.
5. Для получения доступа к электронной версии журнала и всем материалам, размещённым на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: journal@nephrolog.ru. В течение 10 рабочих дней (Пн–Птн) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

II. Порядок оформления подписки на сайте «Прессы России» <https://www.akc.ru/>:

1. В поисковой строке набрать запрос «нефрология», выбрать журнал «Нефрология».
2. Перейти на карточку издания. Жёлтым цветом будут выделены все доступные для подписки месяцы. Чтобы удалить ненужные Вам месяцы подписки из заказа, необходимо кликнуть по ним.
3. Выбрать способ доставки (почта/курьер в г. Москва). Нажать кнопку «Подписаться». Заказ будет перемещён в Корзину.
4. Перейти в Корзину, нажать «Оформить подписку». Ниже появится поле, в котором необходимо указать Ваш e-mail. На него Вы получите письмо о подтверждении регистрации на сайте.
5. Если Вы ранее были зарегистрированы на сайте, Вам предложат ввести пароль.
6. После регистрации/авторизации вновь необходимо войти в Корзину, нажать «Оформить подписку». Затем в специальном поле ввести адрес, выбрать способ оплаты (банк – квитанция/счет, банковская карта – Visa/MasterCard, платежная система Web Money). Нажать «Оформить заказ». После оплаты Вы получите по e-mail уведомление о подписке и ее номер.
7. Для получения доступа к электронной версии журнала и всем материалам, размещённым на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: journal@nephrolog.ru. В течение 10 рабочих дней (Пн–Птн) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ДОБРОНРАВОВ В.А., ХРАБРОВА М.С.
Иммуноморфологические фенотипы повреждения
аллографта почки

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

ПРОКОПЕНКО Е.И., ВАТАЗИН А.В., ЩЕРБАКОВА Е.О.,
КАНТАРИЯ Р.О.
Посттрансплантационный сахарный диабет
у реципиентов ренального трансплантата:
опыт одного центра

ХРАБРОВА М.С., МУХАМЕТДИНОВА А.О.,
НАБОКОВ А.В., ГРЕНЕ Х.-Й., КЛИМ Ф.,
ДОБРОНРАВОВ В.А.
Субпопуляции иммунных клеток при гломерулите
аллографта почки: состав и прогностическое значение

УЛЬЯНКИНА И.В., СКВОРЦОВ А.Е., АНАНЬЕВ А.Н.,
СУСЛОВ Д.Н., КУТЕНКОВ А.А., ТУТИН А.П.,
КУЗЬМИН Д.О., ДАЙНЕКО В.С., ГОГОЛЕВ Д.В.,
РЕЗНИК О.Н.
Первый российский опыт ранней конверсии
на эверолимус при трансплантации почек
от доноров с расширенными критериями.
Обобщение 5-летних результатов

СИПОВСКИЙ В.Г., СИПОВСКАЯ Е.Б., ЛЕБЕДЕВ К.И.,
ЗВЕРЬКОВ Р.В., СМЕРНОВ А.В.
Анализ некоторых патоморфологических маркеров
тубулоинтерстициального фиброза у больных
с диабетической нефропатией с выраженной
протеинурией

БОГДАНОВА Е.О., ГАЛКИНА О.В., ЗУБИНА И.М.,
ДОБРОНРАВОВ В.А.
Протеины мочи и фибропластические изменения
компарментов почки при иммунных гломерулопатиях

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Экспериментальные исследования

ИВАНОВА Г.Т., БЕРЕСНЕВА О.Н., ПАРАСТАЕВА М.М.,
КАЮКОВ И.Г.
Влияние обогащения питьевой воды кальцием
и магнием на состояние сердечно-сосудистой
системы у спонтанно-гипертензивных крыс

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ
Актуальные проблемы педиатрии

ЛЫСОВА Е.В., САВЕНКОВА Н.Д.
Показатели обмена железа, эритропоэтина,
гипоксией индуцированного фактора при
анемии у детей с хронической болезнью почек

LEADING ARTICLE

9 DOBRONRAVOV V.A., KHRABROVA M.S.
Immune and morphological phenotypes of kidney
allograft injury

ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations

20 PROKOPENKO E.I., VATAZIN A.V.,
SHCHERBAKOVA E.O., KANTARIYA R.O.
New-onset diabetes mellitus after kidney
transplantation: single center experience

29 KHRABROVA M.S., MUKHAMETDINOVA A.O.,
NABOKOV A.V., GRÖNE H.-J., KLIEM V.,
DOBRONRAVOV V.A.
Immune cell subpopulations in kidney allograft
glomerulitis: composition and prognostic significance

39 ULYANKINA I.V., SKVORTSOV A.E., ANANIEV A.N.,
SUSLOV D.N., KUTENKOV A.A., TUTIN A.P.,
KUZMIN D.O., DAINEKO V.S., GOGOLEV D.V.,
REZNIK O.N.
First Russian experience of Early conversion to
Everolimus in the kidney transplantation from expanded
criteria donors: a summary of 5-year observation

48 SIPOVSKII V.G., SIPOVSKAYA E.B., LEBEDEV K.I.,
ZVERKOV R.V., SMIRNOV A.V.
Analysis of patomorphological markers of
tubulointerstitial fibrosis in proteinuric patients with
diabetic nephropathy

54 BOGDANOVA E.O., GALKINA O.V., ZUBINA I.M.,
DOBRONRAVOV V.A.
Urine proteins and fibrotic lesions of renal
compartments in immune glomerulopathies

ORIGINAL ARTICLES
Experimental investigations

60 IVANOVA G.T., BERESNEVA O.N., PARASTAEVA M.M.,
KAIUKOV I.G.
Effect of addition of calcium and magnesium in
drinking water on state of cardiovascular system in
spontaneous-hypertensive rats

JOURNAL IN THE JOURNAL
Actual pediatric problems

68 LYSOVA E.V., SAVENKOVA N.D.
Iron status, erythropoietin, hypoxia inductor factors
in children with anemia with chronic kidney
disease

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ БОЛДУЕВА С.А., ОБЛАВАЦКИЙ Д.В., ГРОХОТОВА В.В., БЫСТРОВА О.Б., МАЙЕР Д.А., ДОБРОНРАВОВ В.А. Клиническое наблюдение системного AL-амилоидоза с необычным дебютом заболевания РЕХТИНА И.Г., МЕНДЕЛЕЕВА Л.П., РЫБКО Е.В., ПОВИВАЙТИТЕ П.Е. Успешное лечение иммунотактоидной гломерулопатии у пациента с множественной миеломой		PRACTICAL NOTES 78 BOLDUEVA S.A., OBLAVATSKII D.V., GROKHOTOVA V.V., BYSTROVA O.B., MAYER D.A., DOBRONRAVOV V.A. A clinical case of systemic AL-amyloidosis with peculiar disease presentation 86 REKHTINA I.G., MENDELEEEVA L.P., RYBKO E.V., POVIVAITITE P.E. A successful treatment of immunotactoid glomerulopathy in a patitnt with multiple myeloma
ЮБИЛЕИ К 60-ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА РАН ПРОФЕССОРА С.Ф.БАГНЕНКО ВИШНЕВСКИЙ К.А., ПАРЦЕРНЯК С.А., МАРЮТИН П.В. 20 лет со дня начала работы отделения диализа СПбГБУЗ «Городская больница № 15»		ANNIVERSARIES 93 TO THE 60TH ANNIVERSARY OF THE ACADEMICIAN OF THE RAS PROFESSOR S.F. BAGNENKO 95 VISHNEVSKII K.A., PARTSERNYAK S.A., MARYUTIN P.V. 20th anniversary of the Dialysis Department of City Hospital № 15
УКАЗАТЕЛИ Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 21 журнала «Нефрология» в 2017 г. Именной указатель ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ		INDEXES 99 The systematic sequence index of articles published in v. 21 of the journal «Nephrology» in 2017 102 Author index 106 GUIDELINES FOR AUTHORS

© В.А.Добронравов, М.С.Храброва, 2017
УДК 616.61-089.843-001 : 575.21
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-6-9-19

В.А. Добронравов¹, М.С. Храброва²

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ АЛЛОГРАФТА ПОЧКИ

¹НИИ нефрологии, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, Россия

V.A. Dobronravov¹, M.S. Khrabrova²

IMMUNE AND MORPHOLOGICAL PHENOTYPES OF KIDNEY ALLOGRAFT INJURY

¹Research Institute of Nephrology, ²Department of propaedeutics of internal diseases, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

Существенным ограничением метода аллотрансплантации почки является развитие реакций отторжения в результате активации и реализации Т- и В-клеточного иммунного ответа, а также иммунных реакций, опосредованных иными механизмами. В статье приводятся классические и новые представления о развитии различных иммуноморфологических фенотипов иммунных реакций, происходящих в трансплантированной почке. Основное внимание уделено обсуждению механизмов микроваскулярного воспаления в отсутствие детектируемых донор-специфических антител как самостоятельного фенотипа иммунного повреждения аллогraftа.

Ключевые слова: трансплантация почки, отторжение, гломерулит, донор-специфические антитела, эндотелий, анти-эндотелиальные антитела, микроваскулярное воспаление, гломерулопатия.

ABSTRACT

Long-term outcome of kidney transplantation is limited by the development of allograft rejection due to activation and realization of T- and B-cell immune response as well as the effects of other types of immune reactions mediated by various mechanisms. This article is dedicated to nowadays point of view upon the different immune and morphological phenotypes of kidney transplant injury. Main focus is made on the pathways of microvascular inflammation in the case of donor-specific antibodies absence as the unique self-sustained phenotype of the kidney allograft injury.

Keywords: kidney transplant, rejection, glomerulitis, donor-specific antibodies, endothelium, anti-endothelial cell antibodies, microvascular inflammation, glomerulopathy.

ВВЕДЕНИЕ

Аллотрансплантация почки (АТП) – наиболее эффективный метод заместительной почечной терапии в отношении продолжительности жизни реципиента [1–3]. Существенным ограничением данного метода является потеря аллогraftа почки (АП), главным образом, в связи с развитием реакций отторжения [4]. Под последними понимают активацию и реализацию ответа иммунной системы реципиента при взаимодействии с антигенами донора [5, 6]. Основными антигенами, на которые направлен иммунный ответ, являются лейкоцитарные антигены человека (HLA, human leucocytes antigens) системы генов главного комплекса

гистосовместимости (МНС, major histocompatibility complex). Главная проблема трансплантологии заключается в крайне выраженном полиморфизме HLA, что делает полное совпадение по этой системе генов между реципиентом и донором невозможным [7]. В результате в большинстве случаев неизбежно развивается той или иной степени выраженности иммуноопосредованное повреждение трансплантированного органа с последующими нарушением его функции и утратой. Иммунные реакции, развивающиеся в АП, исходя из классических представлений, связывают с двумя архетипами отторжения: Т-клеточным (TCMR, T-cell mediated rejection) и В-клеточным (AMR, антительно-опосредованное, гуморальное; antibody mediated rejection) [5]. Первый обусловлен доминирующей активацией цитотоксических Т-лимфоцитов, второй – В-лимфоцитов и плазма-

Храброва М.С. 97022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 338-01-65, E-mail: hrabrovamc@gmail.com

тических клеток (ПК) с последующим образованием донор-специфических антител (ДСА), которые играют основную роль в запуске механизмов повреждения и гибели АП. Эти два типа МНС-ассоциированного иммунного ответа представлены разными морфологическими изменениями АП, отраженными в классификации Banff [8–11]. Различными могут быть текущая выраженность и темпы прогрессирования клинических проявлений иммунных реакций отторжения АП – от субклинического (без признаков дисфункции АП) до сверхострой потери органа. Помимо вариативности в клинической манифестации, внутри каждого типа отторжения можно выделить несколько иммуноморфологических фенотипов, имеющих разное прогностическое значение и подходы к терапии [5, 6]. К настоящему времени накоплены данные, касающиеся прогноза АТП, подходов к своевременной диагностике и лечению при некоторых морфологических фенотипах иммунной реакции, пока остающихся за рамками общепринятой классификации [12]. Это касается и микро-

васкулярного воспаления (МВВ) в отсутствие детектируемых ДСА. В данной публикации обсуждены механизмы развития такого варианта МВВ как самостоятельного фенотипа иммунного повреждения АП, а также приводятся классические и текущие представления о развитии различных фенотипов иммунных реакций. Предлагаемый нами взгляд на происхождение, пути взаимодействия и последствия различных иммуноморфологических фенотипов повреждения АП отражены на рисунке.

МНС-ассоциированные аллоиммунные реакции

Т-клеточное отторжение (TCMR)

В основе TCMR лежат активация и пролиферация Т-клеток, развивающиеся в результате прямого и непрямого распознавания антигенов донора иммунными клетками реципиента при взаимодействии Т-клеточного рецептора и МНС II класса с обязательным участием рецепторной костимуляции [5, 13, 14]. Вкратце, активированный

Доминирующие механизмы запуска иммунных реакций аллогraftа

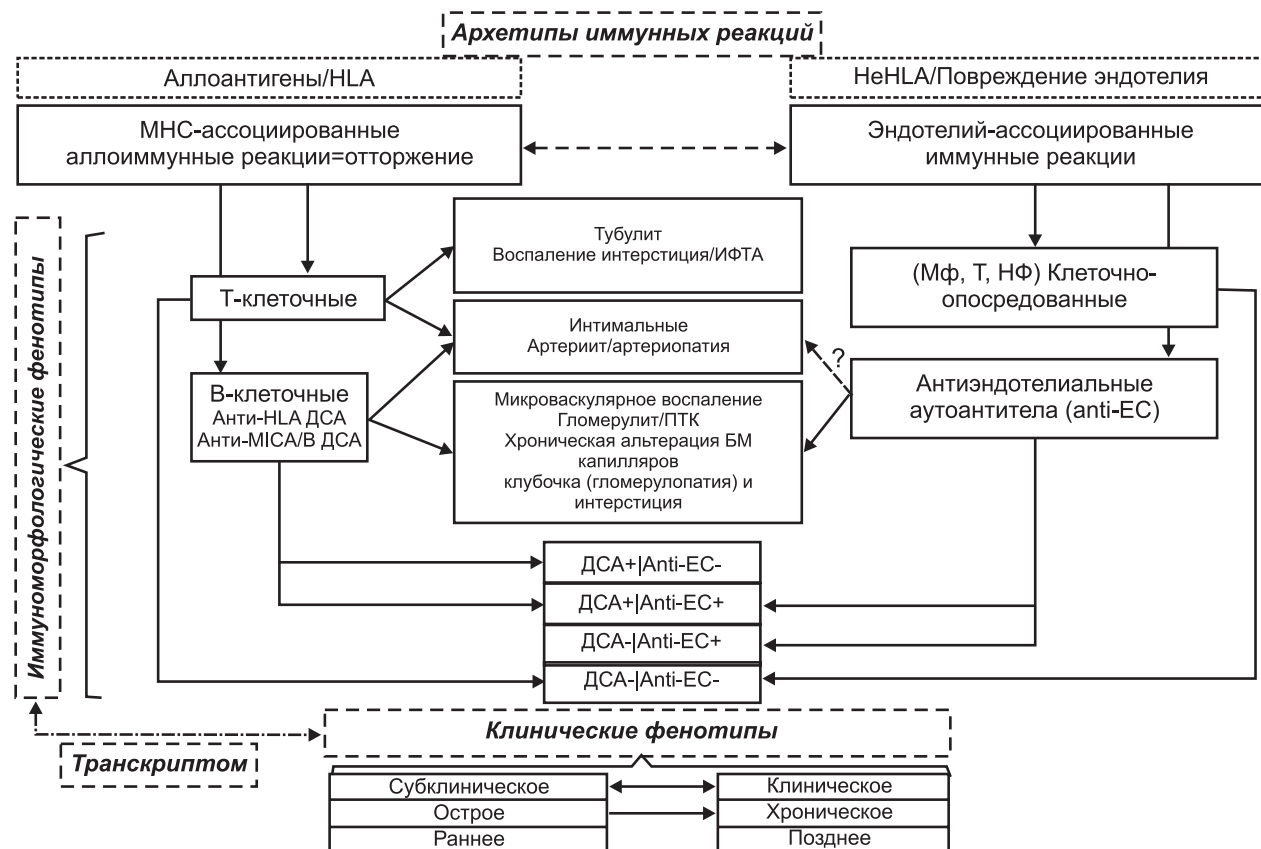


Рисунок. Доминирующие механизмы запуска иммунных реакций аллогraftа. AMR – антително-опосредованное отторжение; Anti-EC – анти-эндотелиальные аутоантитела; МНС – антигены главного комплекса гистосовместимости; TCMR – Т-клеточное отторжение; анти-HLA – антитела к лейкоцитарным антигенам человека; анти-MICA/B – антитела к минорным антигенам классов А и В; АП – аллогraft почки; БМ – базальная мембрана; ДСА – донор-специфические антитела; ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия; Мф – макрофаги; НФ – нейтрофилы; Т – Т-клетки; ПТК – перитубулярный капиллярит. Сплошными стрелками обозначены известные пути реализации иммунного повреждения, пунктирной стрелкой – вероятные механизмы.

Т-лимфоцит, Т-хелпер 1-го типа, обеспечивает провоспалительный ответ за счет продукции интерлейкинов 2 и 12, фактора некроза опухолей α , интерферона γ (IFN- γ). Эти цитокины приводят к активации эффекторных Т-лимфоцитов – CD8⁺ и натуральных киллеров, которые, мигрируя в очаг воспаления, вызывают цитолитическое повреждение резидентных клеток АП. Взаимодействие между антиген-специфичной эффекторной Т-клеткой и антиген-представляющей клеткой (АПК) донора или реципиента вызывает экспрессию факторов, обеспечивающих миграцию эффекторных Т-лимфоцитов через эндотелий перитубулярных капилляров и образование интерстициального инфильтрата, состоящего, главным образом, из макрофагов, дендритных клеток, натуральных киллеров и ПК. Дедифференцировка тубулярного эпителия, опосредованная IFN- γ и заключающаяся в снижении экспрессии кадгерина и нарушении межклеточных соединений, облегчает миграцию Т-лимфоцитов через базальную мембрану канальцев АП [15]. Морфологическими эквивалентами описанных событий являются интерстициальное воспаление и тубулит – известные критерии интерстициального фенотипа TCMR (тип I) по классификации Banff [8–11]. В зависимости от их выраженности выделяют подтипы А и В, а также так называемый «пограничный» (borderline) вариант TCMR. Клинически интерстициальный фенотип Т-клеточного отторжения АП характеризуется достаточно мягким, часто бессимптомным течением, даже при выраженном интерстициальном воспалении [16]. Роль Т-клеточного интерстициального фенотипа иммунного конфликта в прогнозе АТП остается до конца неопределенной. Хотя в ряде исследований показана негативная связь TCMR с риском потери АП [17–19], которая, очевидно, касается случаев несвоевременного выявления, неадекватного лечения, приводящих к хронификации иммунного процесса. В целом прогноз при TCMR благоприятнее, чем при AMR [20, 21], а при своевременной диагностике и оптимизации иммуносупрессивной терапии существенно не изменяется [12, 22]. Вместе с тем, выраженность и сроки развития тубулоинтерстициального воспаления, по-видимому, имеют значение для оценки тяжести TCMR и прогноза АТП [18, 19]. В настоящий момент морфологи рабочей группы Banff по мере накопления научных данных предлагают пересмотреть подходы к критериальной оценке тубулита и интерстициального воспаления, включить новые критерии для морфологической верификации TCMR, например,

степень отека интерстиция, как критерия активности Т-клеточного отторжения [11]. Обсуждается вопрос об исключении такого морфологического фенотипа TCMR, как «пограничное» отторжение, в связи с его несущественной прогностической значимостью [11]. Интересно, что до недавнего времени интерстициальное воспаление в зонах фиброза интерстиция не рассматривали как признак отторжения. Однако накопленные данные о связи этого фенотипа с негативным прогнозом [23, 24] послужили основанием включения этих морфологических изменений в классификацию Banff, как критерия хронического иммунного ответа по Т-клеточному пути [11]. В отличие от интерстициального, сосудистый фенотип TCMR (II тип), сопровождающийся воспалительными изменениями интимы артерий (интимальный артериит), определенно является более клинически значимым. Быстрое развитие дисфункции АП при этом фенотипе TCMR может быть обусловлено окклюзирующим поражением артерий/артериол на фоне воспаления и закономерно ассоциировано со снижением выживаемости АП [19, 21, 25, 26]. В течение посттрансплантационного периода в результате постоянного взаимодействия АПК реципиента и антигенов донора при непрямом распознавании Т-клеточный ответ, имея торпидное, модифицированное иммуносупрессивной терапией течение, может принимать хронифицированные формы. Морфологически такой фенотип хронического TCMR проявляется в виде артериопатии АП – фиброзом и мононуклеарной инфильтрацией интимы артерий и формированием неоинтимы [8–11]. В то же время, подобные хронические изменения могут быть и последствием активации В-клеточного пути в рамках AMR [11].

Антительно-опосредованное отторжение (AMR)

В-клеточное отторжение является наиболее грозным вариантом иммунного конфликта и основной причиной потери трансплантированного органа [4, 5, 20, 21, 27, 28]. Патогенез AMR достаточно хорошо изучен [5, 28, 29]. Кратко в результате активации наивного Т-лимфоцита образуется Т-хелпер 2-го типа, который продуцирует интерлейкины 2, 4, 5, 6, 12, вызывающие активацию и дифференцировку антиген-специфичных В-клеток [5, 28]. Т-хелперы-2 путем продукции цитокинов BAFF (B-cell activated factor) и APRIL (a proliferation-inducing ligand), необходимых для созревания В-лимфоцита, способствуют дифференцировке В-клеток в В-клетки памяти и ПК.

В-клетки памяти при повторной встрече с тем же антигеном запускают продукцию ДСА. Связывание ДСА с антигеном на поверхности эндотелия аллографта вызывает активацию комплемента по классическому пути с образованием мембрано-атакующего комплекса и повреждение эндотелия. В активированных повреждением клетках эндотелия реализуются патофизиологические механизмы, наиболее существенным результатом которых являются рекрутирование лимфоцитов моноцитарно-макрофагального ряда из циркуляции, а также нейтрофильных клеток с развитием воспаления, альтерации эндотелия, некроза и тромбоза капилляров АП [29, 30]. Соответствующими морфологическими признаками развития гуморального иммунного ответа являются МВВ, отек эндотелия, тромботическая микроангиопатия, интимальный артериит – критерии AMR [11]. Важно, что на этапе образования C3a и C5a-фракций комплемента процесс альтерации эндотелия продолжает протекать независимо от антигенов. Эти две фракции являются хемоаттрактантами для макрофагов, нейтрофилов и натуральных киллеров, вызывающих дальнейшее повреждение АП. Механизм ДСА-опосредованной клеточной токсичности задействован в прямом повреждении эндотелия без участия комплемента [31]. В случае связывания ДСА с эндотелием может происходить активация последнего с развитием механизмов аккомодации. Возможно, в основе аккомодации лежит активация в эндотелиальной клетке генов антиапоптотических белков, благодаря экспрессии которых эндотелий оказывается защищен от действия комплемента и других повреждающих молекул [30]. Таким образом, повреждение стенки микрососудов может быть обусловлено доминирующей активацией системы комплемента или антително-опосредованной клеточной токсичностью или обоими механизмами одновременно.

Выраженность иммунологических реакций и время их возникновения относительно сроков АТП по В-клеточному механизму обусловлены событиями, сенсibilizировавшими организм реципиента в пред- и посттрансплантационном периодах. В этой связи в 2011 году было предложено выделять два клинико-иммунологических фенотипа AMR [32]. Первый фенотип – «раннее AMR» – обусловлен действием предсуществующих ДСА (ПРА), образовавшихся в организме реципиента до АТП в результате аллоиммунизации (гемотрансфузии, беременность, предшествующие АТП). При достаточно большом титре ПРА в циркуляции на момент пересадки реакция оттор-

жения возникает в раннем посттрансплантационном периоде в форме так называемого сверхострого гуморального отторжения. Если активация В-клеток памяти и акселерации гуморального пути несколько отсрочены – клинически развивается острое отторжение в первые недели посттрансплантационного периода [33]. Вторым фенотипом – «позднее AMR» – опосредован действием вновь сформированных ДСА, специфичных к антигенам донорского органа, в отдаленные сроки после АТП. *De novo* ДСА являются основной причиной развития таких клинико-морфологических фенотипов, как позднее острое и хроническое активное гуморальное отторжение, и обязательным критерием для диагностики AMR [10]. В последнее время в результате активного изучения структурных особенностей ДСА появились данные, что не все изотипы иммуноглобулина G эквиваленты по своей повреждающей способности [34], что, вероятно, потребует дополнительной стратификации ДСА+AMR по этому признаку с выделением иммунологических фенотипов гуморального отторжения.

Результаты воздействия ДСА на эндотелий капилляров морфологически проявляются МВВ: гломерулитом и/или перитубулярным капилляритом, являющимися критериями AMR по классификации Banff [8–11]. Ранее сочетание МВВ и депозиции продукта активации каскада системы комплемента фракции C4d в базальных мембранах перитубулярных капилляров считалось критерияльным признаком В-клеточного отторжения [8, 9]. Однако в последующем этот критерий при наличии явного МВВ стал необязательным в связи с появившимися данными о сравнимом прогностическом значении C4d-отрицательного и C4d-положительного фенотипов AMR [10, 35–37]. В последнее время при наличии морфологических признаков воспаления микрососудов АП ультимативность такого критерия AMR, как ДСА, в отношении рутинной клинической диагностики стала подвергаться сомнению со стороны нефрологов-клиницистов и морфологов [11]. Объяснение этому, казалось бы алогичному мнению, заключается в том, что становятся известными все больше «новых» антигенов, к которым могут образовываться антитела [30], но детекция их в рутинной практике технически лимитирована. Многие авторы называют такие антитела не-анти-HLA-ДСА и связывают их с типичной ситуацией развития гуморального отторжения [38, 39], что, на наш взгляд, не соответствует классическим представлениям о природе аллораспознавания, базирую-

щейся исключительно на системе МНС. Разумеется, что существуют гипотезы развития МВВ без детектируемых анти-HLA/MICA/B-ДСА, пытающиеся объяснить повреждение АП в рамках гуморального отторжения. Так, предложены варианты AMR, опосредованного ДСА «субдетектируемого уровня», которые без активации каскада комплемента могут приводить к альтерации эндотелия в результате антительно-опосредованной клеточной цитотоксичности [31] или при которых ДСА «адсорбируются» на эндотелии с реализацией стандартного каскада иммунных реакций, но без существенного титра аллоантител в циркуляции [40]. С другой стороны – очевидно, что не-анти-HLA-антитела могут иметь иное происхождение, обсуждение механизмов которого изложено ниже. На текущий момент, по мнению создателей классификации Banff, случаи МВВ, протекающие без детектируемых анти-HLA-ДСА, следует считать «подозрительными» в отношении гуморального отторжения и требующими незамедлительных более тщательного иммунологического анализа и начала лечения [11]. С нашей точки зрения, к случаям, «подозрительным» в отношении AMR в связи с их отчетливым негативным значением в прогнозе АТП, должны быть отнесены также те, в которых выполнение полноценного анализа анти-HLA-ДСА технически ограничено [41].

Смешанные варианты отторжения.

Возможность одновременной реализации Т- и В-опосредованного иммунного ответа и развития смешанного варианта отторжения является очевидной и с теоретической, и с практической точек зрения. Таким фенотипам отторжения в последнее время уделяют все большее внимание [11, 21, 42–44], отчасти в связи с необходимостью определения терапевтической тактики [20]. Часто морфологические признаки активации и Т-, и В-опосредованного иммунного ответа обнаруживают в более поздние сроки посттрансплантационного периода, когда выявляют и одинаковую степень экспрессии генов, ответственных за реализацию обоих компонентов иммунной системы [42]. В прогностическом отношении воздействие обоих иммунных звеньев на АП ассоциировано с более неблагоприятным прогнозом [43, 44]. Это справедливо и для интимального артериита.

Интимальный артериит, хотя и остается в классификационных рамках TCMR, очевидно, представляет собой отдельный иммуноморфологический фенотип – один из примеров одновременной активации и пересечения Т- и В-клеточных механизмов отторжения АП [23, 45].

В последнее время появились данные об участии антительно-опосредованного иммунного ответа в развитии этого фенотипа TCMR [15, 21]. В связи с критичностью гуморального компонента для формирования интимального артериита АП некоторые авторы предлагают выделять иммуноморфологические фенотипы сосудистого TCMR: без ДСА, ключевого звена гуморального иммунного ответа, и ДСА-ассоциированный артериит [21, 27]. Последний фенотип следует рассматривать как проявление AMR, что уже было учтено в модифицированной классификации Banff 2013 [10]. В случае TCMR прогноз остается благоприятным, если впоследствии не образовались *de novo* ДСА [46]. В настоящее время обсуждается вопрос о триггерном эффекте TCMR в отношении развития AMR в последующем [47]. Вероятно, результатом первоначальной активации Т-клеточного звена может быть экспрессия различных молекул, воспринимаемых иммунной системой как аллоантигены, к которым в дальнейшем вырабатываются аутоантитела [48]. Этот механизм может быть реализован при воспалении интимы артерий/артериол АП, помимо непосредственного участия цитотоксических Т-лимфоцитов и ДСА-опосредованной иммунной реакции.

Эндотелий-опосредованные иммунные реакции

Классическим фенотипом МВВ является моноцитарно-макрофагальное воспаление капилляров клубочка (гломерулит) и/или интерстиция (перитубулярный капиллярит) при наличии ДСА в рамках гуморального отторжения. Однако в группе реципиентов АП, селекционированных по гломерулиту, значительная доля случаев воспаления капилляров клубочка протекает в отсутствие анти-HLA и анти-MICA/B ДСА [12, 41]. Пр продемонстрировано неблагоприятное прогностическое значение гломерулита в отсутствие ДСА [12], что позволило рассматривать воспалительную интракапиллярную реакцию как отдельный фенотип отторжения АП («изолированный гломерулит»). Под изолированным гломерулитом следует понимать иммунное, но не опосредованное анти-HLA или анти-MICA/B ДСА моноцитарно-макрофагальное воспаление капилляров клубочка, морфологически проявляющееся полной окклюзией хотя бы одного клубочкового капилляра за счет лейкоцитарной инфильтрации и отека эндотелия [10]. Изолированный гломерулит пока не признан в качестве самостоятельного варианта иммунного повреждения АП, в основном в связи с

ограниченными и противоречивыми данными по связи с прогнозом АТП [12, 49, 50]. Длительное наблюдение достаточно большой группы реципиентов АП с иммуноморфологическим мониторингом позволило отчетливо продемонстрировать связь ДСА-негативного воспаления капилляров клубочка с формированием гломерулопатии и неблагоприятным прогнозом АТП [12].

Детальные механизмы развития гломерулита/перитубулярного капиллярита при отсутствии ДСА не изучены. Можно предполагать, что эндотелий *per se*, обладающий частичными свойствами АПК и способный активировать CD8⁺- и CD4⁺-Т-клетки [30], может быть основным звеном, инициирующим MBV. Не исключено, что именно активация или повреждение эндотелия капилляров в результате действия самых разнообразных иммунных (TCMR/AMR) и неиммунных, например, ишемии/реперфузии, клубочковой гипертензии/гиперфилтрации и, вероятно, других многочисленных факторов – является пусковым этапом формирования гломерулита и воспаления перитубулярных сосудов [38]. В результате повреждения эндотелия могут развиваться клеточно-опосредованные иммунные реакции и/или формироваться не-HLA антиэндотелиальные антитела.

Не-HLA зависимые, клеточно-опосредованные иммунные реакции в формировании MBV

Известно, что активация эндотелия в ответ на какое-либо повреждающее воздействие может быть реализована двумя основными типами – быстрым без участия транскрипции генов и отсроченным, итогом которого является экспрессия в эндотелиоцитах генов различных молекул адгезии – Е-селектина, ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) и других [51]. Как известно, эти молекулы обеспечивают взаимодействие воспалительных клеток – нейтрофилов, натуральных киллеров, моноцитов и макрофагов – с эндотелием, включая их роллинг, адгезию и трансэндотелиальную миграцию [52].

Можно предположить и другой сценарий развития эндотелий-опосредованного MBV. Антигены, представляемые подвергшимся воздействию эндотелием, могут активировать CD4⁺-Т-лимфоциты, которые, в свою очередь, рекрутируют из циркуляции специализированные патрулирующие клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Взаимодействие этой субпопуляции макрофагов с нейтрофилами приводит к прогрессиру-

ванию дальнейшего повреждения эндотелия [53, 54] и риску развития типичного AMR. В отсутствие последнего морфологически этот процесс проявляется не чем иным как гломерулитом с преимущественной инфильтрацией капилляров CD68⁺-моноцитами, CD3⁺-Т-лимфоцитами и нейтрофилами. Именно такое сочетание иммунных клеток в клубочке было преобладающим при иммуногистохимическом исследовании случаев гломерулита АП без детектируемых ДСА, проведенном нами (данные опубликованы ниже). Вовлечение клеточного звена иммунного ответа в формировании MBV подтверждено экспериментальными и клиническими данными [55, 56]. Так, А.В. Magil предположил роль Т-клеточного механизма в развитии микроваскулярного воспаления клубочка на основании преобладания CD3⁺-Т-лейкоцитов среди случаев гломерулита без депозиции C4d в перитубулярных капиллярах [57]. В другой работе было продемонстрировано преобладание экспрессии генных транскриптов, характерных для Т-клеточного иммунного ответа, при ДСА-негативных случаях гломерулопатии [55]. Напротив, с развитием AMR ассоциирован иной профиль транскриптома [58]. Характер активации генов при эндотелий-опосредованных иммунных реакциях АП требует дальнейших исследований и может быть ключом для понимания последовательности патологического процесса.

Эндотелий – активный участник процессов повреждения в результате аллоиммунных механизмов, способный не только привлекать иммунные клетки, но и, возможно, непосредственно презентировать антигены Т-хелперам, индуцируя В-клеточный ответ [30]. Поэтому повреждение эндотелия является определенным фактором риска присоединения AMR. Недавние экспериментальные данные показали роль активированного эндотелия в привлечении в микроциркуляторное русло АП Т-регуляторных клеток [59], обеспечивающих механизмы аккомодации и иммунной толерантности. В отличие от CD68⁺-клеток [60], присутствие регуляторной субпопуляции лимфоцитов ассоциировано с более благоприятным прогнозом АТП [61, 62]. В последующем, представления о клинических значимых субфенотипах MBV могут формироваться на основе иммуноморфологических данных о составе воспалительного инфильтрата.

MBV, опосредованное антиэндотелиальными аутоантителами

Свойства эндотелия как АПК в случае его повреждения реализуются путем представления

Т-лимфоцитам других молекул эндотелиоцита в виде антигенно-подобных эпитопов [30]. В качестве таких молекул описаны, например, рецептор ангиотензина 1 типа, рецептор эндотелина-1 типа А, виментин, перлекан, эндоглин, презентация которых иммунной системе вызывает активацию В-клеток и продукцию антиэндотелиальных не-HLA-аутоантител [30, 63]. Другими существенными факторами стимулирующими образование антител, являются процессы апоптоза эндотелия, когда в результате нарушенной элиминации апоптотических микрочастиц происходят их антигенная презентация эндотелием и активация гуморального иммунного ответа, как это описано при системной красной волчанке и других аутоиммунных процессах [64, 65]. Итогом этого процесса может быть образование *in situ* и/или циркулирующих иммунных комплексов с их последующей депозицией в клубочках АП с активацией комплемента и развитием МВВ, подобно этапам развития иммунокомплексных гломерулопатий, что подтверждается выявлением соответствующих депозитов в капиллярах АП при электронной микроскопии [66]. В целом вопрос о депозиции иммунных комплексов, образованных антиэндотелиальными антителами, остается открытым. Известные особенности локализации эндотелиальных антигенов по отношению к базальной мембране объясняют ситуации, в которых при таком виде иммунной реакции депозиты иммунных комплексов не выявляются [66]. В случае расположения мишени аутоантител – на поверхности эндотелиальной клетки (рецепторы ангиотензина 1 типа или эндотелина-1 типа А) именно там и будет сформирован иммунный комплекс с последующим развитием апоптоза эндотелиоцита и его слущиванием с базальной мембраны без предпосылок для депозиции иммунного комплекса в структуре последней. Напротив, в случае преимущественно интрамембранной локализации аутоантигена (например перлекана) иммунные комплексы будут образовываться *in situ* там же. Подобные варианты развития иммунокомплексного эндотелий-ассоциированного процесса являются на текущий момент лишь предположениями [66] и требуют дальнейшего изучения. Таким образом, по сути эндотелий-ассоциированный путь иммунного повреждения АП не является реакцией отторжения в общепринятом смысле, а скорее представляет собой аутоиммунный воспалительный ответ.

Вполне вероятно, что такой существенный в отношении прогноза фенотип отторжения, как

изолированной гломерулит, займет свое отдельное место в классификации иммунных реакций повреждения АП. Очевидно, что механизмы развития этого особого варианта МВВ не ограничиваются только классическими реакциями отторжения – TCMR и/или AMR, а могут быть следствием структурно-функциональной модификации эндотелия. Отчасти предположение о том или ином пути формирования гломерулита может быть основано на результатах иммуногистохимического исследования, как продемонстрировано в представленном ниже оригинальном исследовании. Изучение прогностического значения различных субпопуляций иммунных клеток при гломерулите – моноцитарно-макрофагального ряда (CD68+) в частности патрулирующих клеток CD16+CD14++, Т-лимфоцитов (CD3+), включая цитотоксические (CD8+), Т-хелперы (CD4+), регуляторные (CD4+CD25+FOXP3+) субпопуляции, В-лимфоцитов (CD20+), натуральных киллеров, нейтрофилов – в перспективе позволит выделить отдельные фенотипы гломерулита, требующие дифференцированного подхода к лечению. Следует сказать, что все описанные выше возможные эндотелий-опосредованные механизмы формирования МВВ в целом, в частности справедливы и для «изолированного» перитубулярного капиллярита, клиническое значение которого нуждается в уточнении [38].

Гломерулопатия как исход МВВ

Хроническое повреждение базальной мембраны капилляров клубочка и перитубулярных капилляров в виде ее утолщения и расщепления является закономерным исходом воздействия любого варианта МВВ [47, 67]. Гломерулопатию в сочетании с ДСА, альтерацию капилляров клубочка, традиционно считают критерием хронического фенотипа AMR, встречающимся достаточно часто среди пациентов, перенесших когда-либо воздействие гуморального иммунного ответа на АП [68], и ассоциированным с крайне неблагоприятным прогнозом АТП [69–71]. О фенотипе хронического активного гуморального отторжения, согласно классификации Banff, можно говорить при сочетании МВВ и гломерулопатии [10, 11]. При этом авторы классификации патоморфологических изменений АП подразумевают единственный механизм формирования гломерулопатии, а именно, опосредованный гуморальным иммунным ответом [8–11, 72, 73]. Напротив, приведенные выше рассуждения позволяют нам с известной долей уверенности предполагать, что гломерулопатия,

как терминальная фаза развития MBV, может иметь разные иммуноморфологические субфенотипы [55, 66] (см. рисунок). Косвенным аргументом в пользу этого является существенное сходство трансплантационной гломерулопатии и хронифицированных повреждений базальных мембран клубочков нативных почек. В последнем случае дупликация базальных мембран с интерпозицией мезангия может быть следствием разнообразных иммунокомплексных и комплемент-зависимых болезней.

Подходы к диагностике и лечению

Традиционно реакция отторжения АП представляется как процесс, протекающий с явными клиническими проявлениями – прогрессированием дисфункции АП и/или протеинурией. Однако любой иммуноморфологический фенотип повреждения, включая изолированный гломерулит и гломерулопатию, может протекать субклинически и быть доступным для диагностики только в случае мониторингирования морфологической и иммунологической ситуации [46, 68, 69]. При этом показано, что прогноз АТП при субклинических вариантах AMR, не подвергшихся своевременному лечению, такой же плохой, как и при клинических формах [46, 74]. В целом, значение хронифицированных отсроченных субклинических вариантов В-клеточного отторжения как причины утраты АП до последнего времени недооценивалось. Основная масса таких случаев скрывалась за маской «трансплантационной нефропатии» [75], исключенной из классификации Banff в 2005 году [9]. Единственным подходом к максимально ранней диагностике субклинических вариантов отторжения является иммунологический и морфологический мониторинг – регулярный контроль ДСА, антиэндотелиальных антител и протокольные/ранние индикаторные биопсии. Применение подобного подхода позволяет добиваться улучшения выживаемости АП при своевременной терапии [16, 68]. Для уточнения преимущественного вовлечения в процесс отторжения того или иного пути иммунного ответа может быть полезно иммуногистохимическое определение субпопуляций иммунных клеток, в частности CD68+ (моноцитарно-макрофагального ряда), CD3+ (Т-лимфоцитов), CD20+ (В-лимфоцитов).

Основные классы иммуносупрессивных препаратов, применяемых в трансплантации почек, позволяют эффективно контролировать активацию и пролиферацию Т-клеток, поэтому лечение TCMR, как правило, не представляет суще-

ственной клинической проблемы по сравнению с В-клеточным отторжением [22]. Исключением может быть васкулярный фенотип TCMR, зачастую требующий более глубокой деплеции лимфоцитов. Терапевтические подходы в случае AMR включают элиминацию антител, селективную деплецию В-клеток и ПК, блокаду активации комплемента [5, 33], однако, их эффективность часто ограничена поздней диагностикой и сопутствующей гломерулопатией. Неблагоприятный прогноз гломерулопатии объясняется наличием необратимых фибропластических изменений в АП и их прогрессированием при отсутствии эффективного лечения [70, 71]. Очевидно, что лечебному воздействию должны быть подвергнуты более ранние стадии активации ДСА-зависимых и эндотелий-опосредованных иммунных механизмов – MBV/гломерулит АП, предшественники необратимых изменений АП. В первом случае подходы к лечению такие же, как и при AMR. Терапия MBV в отсутствие ДСА не разработана и требует дальнейших исследований. Ключом к выбору эффективного лечения может быть идентификация механизмов развития конкретного иммуноморфологического фенотипа повреждения. С точки зрения последовательности иммунных реакций при эндотелий-опосредованном механизме MBV, очевидно, терапевтическое воздействие может быть направлено на любой из этапов патологического процесса и включать: устранение повреждающих эндотелий воздействий, элиминацию циркулирующих антиэндотелиальных антител, блокаду рецепторов эффекторных молекул (ангиотензина-2, эндотелина-1), ингибирования молекул адгезии (натализумаб, аликафорсен), селективную деплецию В-клеток и ПК и другие варианты иммуносупрессии, применяемые при аутоиммунных процессах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расширение представлений о реализации механизмов иммунных реакций в аллографте почки позволяет выделять клинические и иммуноморфологические фенотипы его повреждения. Такая детализация может стать основой для развития подходов к ранней диагностике, адекватной терапии и улучшению результатов трансплантации почки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бикбов БТ, Томилина НА. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в

Российской Федерации в 1998-2011 г. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая). *Нефрология и диализ* 2014; 16(2): 192-227 [Bikbov BT, Tomilina NA. Zamestitelnaya terapiya bolnich s khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti metodami peritonealnogo dializa i transplantatsii pochki v Rossiyskoy Federacii v 1998-2011 g. (Otchet po dannim Rossiyskogo registra zamestitelnoy pochechnoy terapii. Chast vtoraya). *Nefrologiya i dializ* 2014; 16 (2): 192-227]

2. Jain P, Cockwell P, Little J et al. Survival and transplantation in end-stage renal disease: a prospective study of a multiethnic population. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(12): 3840-3846. doi: 10.1093/ndt/gfp455

3. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* 2011; 11(10): 2093-2109. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x

4. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ et al. Identifying Specific Causes of Kidney Allograft Loss. *Am J Transplant* 2009; 9(3): 527-535. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02519.x

5. Davis CL, Hricik DE. Transplant: immunology and treatment of rejection. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(6): 1116-1137

6. Wood KJ, Goto R. Mechanisms of rejection: current perspectives. *Transplantation* 2012; 93(1): 1-10. doi: 10.1097/TP.0b013e31823cab44

7. Robinson J, Halliwell JD, Hayhurst JD et al. The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases. *Nucleic Acids Res* 2015; 43: D423-431. doi: 10.1093/nar/gku1161

8. Racusen LC, Colvin RB, Solez K et al. Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003; 3(6): 708-714. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00072.x

9. Solez K, Colvin RB, Racusen LC et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007; 7(3): 518-526. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01688.x

10. Haas M, Sis B, Racusen LC et al. Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of C4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* 2014; 14(2): 272-283. doi: 10.1111/ajt.12590

11. Loupy A, Haas M, Solez K et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am J Transplant* 2017; 17 (1): 28-41. doi: 10.1111/ajt.14107

12. Nabokov A, Dobronravov VA, Khrabrova MS et al. Long-term kidney allograft survival in patients with transplant glomerulitis. *Transplantation* 2015; 99(2): 331-339. doi: 10.1097/TP.0000000000000606

13. Morris PJ, Knechtle SJ. *Kidney Transplantation: principles and practice*, 6th ed. Saunders Elsevier, United States of America, 2008; 9-23

14. Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Rev (Orlando)* 2017; 31(1): 10-17. doi: 10.1016/j.trre.2016.10.006

15. Halloran PF. T cell-mediated rejection of kidney transplants: a personal viewpoint. *Am J Transplant* 2010; 10(5): 1126-1134. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03053.x

16. Huang Y, Farkash E. Protocol Biopsies: Utility and Limitations. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016; 23(5): 326-331. doi: 10.1053/j.ackd.2016.09.002

17. Wu K, Budde K, Rudolph B et al. Designation of T-cell-mediated rejection type Ib and IIa reflects the type of rejection rather than the severity in the Banff classification. *Exp Clin Transplant* 2014; 12(5): 415-423. doi: 10.6002/ect.2014.0050

18. Wu K, Budde K, Lu H et al. The severity of acute cellular rejection defined by Banff classification is associated with kidney allograft outcomes. *Transplantation* 2014; 97(11): 1146-1154. doi: 10.1097/01.TP.0000441094.32217.05

19. Lamarche C, Cote JM, Senecal L et al. Efficacy of Acute Cellular Rejection Treatment According to Banff Score in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. *Transplant Direct*

2016; 15(2): e115. doi: 10.1097/TXD.0000000000000626

20. Halloran PF, Chang J, Famulski K et al. Disappearance of T Cell-Mediated Rejection Despite Continued Antibody-Mediated Rejection in Late Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(7): 1711-1720. doi: 10.1681/ASN.2014060588

21. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D et al. Antibody mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *Lancet* 2013; 9863: 313-319. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61265-3

22. Knechtle SJ, Heisey DM, Pirsch JD et al. Impact of improving immunosuppressive treatment on outcome in cadaveric kidney transplantation. *Surgery* 1996; 120 (4): 719-724

23. Mengel M, Reeve J, Bunnag S et al. Scoring total inflammation is superior to the current Banff inflammation score in predicting outcome and the degree of molecular disturbance in renal allografts. *Am J Transplant* 2009; 9(8): 1859-1867. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02727.x

24. Mannon RB, Matas AJ, Grande J et al. Inflammation in areas of tubular atrophy in kidney allograft biopsies: a potent predictor of allograft failure. *Am J Transplant* 2010; 10(9): 2066-2073. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03240.x

25. Sis B, Bagnasco SM, Cornell LD et al. Isolated endarteritis and kidney transplant survival: a multicenter collaborative study. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(5): 1216-1227. doi: 10.1681/ASN.2014020157

26. Haas M, Kraus ES, Samaniego-Picota M et al. Acute renal allograft rejection with intimal arteritis: histologic predictors of response to therapy and graft survival. *Kidney Int* 2002; 61(4): 1516-1526. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00254.x

27. Rodriguez Cubillo B, Perez Flores I, Calvo N et al. Antibody-Mediated Acute Vascular Rejection of Kidney Allografts: Fifteen-Year Follow-up. *Transplant Proc* 2016; 48(9): 2917-2919. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.09.015

28. Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(4): 1046-1056. doi: 10.1681/ASN.2007010073

29. Drachenberg CB, Papadimitriou JC. Endothelial injury in renal antibody-mediated allograft rejection: a schematic view based on pathogenesis. *Transplantation* 2013; 95(9): 1073-1083. doi: 10.1097/TP.0b013e31827e6b45

30. Wang S, Zhang C, Wang J et al. Endothelial Cells in Antibody Mediated Rejection of Kidney Transplantation: Pathogenesis Mechanisms and Therapeutic Implication. *J Immunol Res* 2017; 2017: 8746303. doi: 10.1155/2017/8746303

31. Stegall MD, Chedid MF, Cornell LD. The role of complement in antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(11): 670-678. doi: 10.1038/nrneph.2012.212

32. Mengel M, Sis B, Haas M et al. Banff 2011 Meeting report: new concepts in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2012; 12(3): 563-570. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03926.x

33. Davis S, Cooper JE. Acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)* 2017; 31(1): 47-54. doi: 10.1016/j.trre.2016.10.004

34. Butler CL, Valenzuela NM, Thomas KA, Reed EF. Not All Antibodies Are Created Equal: Factors That Influence Antibody Mediated Rejection. *J Immunol Res* 2017; 2017: 7903471. doi: 10.1155/2017/7903471

35. Einecke G, Sis B, Reeve J et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant* 2009; 9(11): 2520-2531. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02799.x

36. De Kort H, Willicombe MP, Brookes MP et al. Microcirculation inflammation associates with outcome in renal transplant patients with de novo donor-specific antibodies. *Am J Transplant* 2013; 13(2): 485-492. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04325.x

37. Loupy A, Hill GS, Suberbielle C et al. Significance of C4d Banff scores in early protocol biopsies of kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies (DSA). *Am J Transplant* 2011; 11(1): 56-65. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03364.x

38. Dragun D, Hoff U, Park JK et al. Ischemia-reperfusion injury in renal transplantation is independent of the immunologic background. *Kidney Int* 2000; 58(5): 2166-77. doi: 10.1111/j.1523-

1755.2000.00390.x

39. Zhang Q, Reed EF. The importance of non-HLA antibodies in transplantation. *Nature reviews Nephrology* 2016; 12(8): 484-495. doi: 10.1038/nrneph.2016.88

40. Marrari M, Duquesnoy RJ. Detection of donor-specific HLA antibodies before and after removal of a rejected kidney transplant. *Transpl Immunol* 2010; 22(3-4): 105-109. doi: 10.1016/j.trim.2009.12.005

41. Храброва МС, Добронравов ВА, Набоков АВ и др. Микроваскулярное воспаление как прогностический фактор при трансплантации почки. *Нефрология* 2015; 19(5): 34-4 [Khrabrova MS, Dobronravov VA, Nabokov AV i dr. Mikrovaskulyarnoe vospalenie kak prognosticheskiy factor pri transplantacii pochki. *Nefrologiya* 2015; 19 (5): 34-41]

42. Petra H, Eva H, Irena B et al. Molecular profiling of acute and chronic rejections of renal allografts. *Clin Dev Immunol* 2013; 509259. doi: 10.1155/2013/509259

43. Willicombe M, Roufosse C, Brookes P et al. Acute cellular rejection: impact of donor-specific antibodies and C4d. *Transplantation* 2014; 97(4): 433-439. doi: 10.1097/01.TP.0000437431.97108.8f

44. Matignon M, Muthukumar T, Seshan SV et al. Concurrent acute cellular rejection is an independent risk factor for renal allograft failure in patients with C4d-positive antibody-mediated rejection. *Transplantation* 2012; 94(6): 603-611. doi: 10.1097/TP.0b013e31825def05

45. Bagnasco SM, Kraus ES. Intimal arteritis in renal allografts: new takes on an old lesion. *Curr Opin Organ Transplant* 2015; 20(3): 343-347. doi: 10.1097/MOT.0000000000000186

46. Loupy A, Vernerey D, Tinel C et al. Subclinical rejection phenotypes at 1 year post-transplant and outcome of kidney allografts. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(7): 1721-1731. doi: 10.1681/ASN.2014040399

47. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant* 2012; 12(5): 1157-1167. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04013.x

48. Randhawa P. T-cell-mediated rejection of the kidney in the era of donor-specific antibodies: diagnostic challenges and clinical significance. *Curr Opin Organ Transplant* 2015; 20(3): 325-332. doi: 10.1097/MOT.0000000000000189

49. Batal I, Lunz JG, Aggarwal N et al. A critical appraisal of methods to grade transplant glomerulitis in renal allograft biopsies. *Am J Transplant* 2010; 10(11): 2442-2452. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03261.x

50. Buob D, Grimbert P, Glowacki F et al. Three-year outcome of isolated glomerulitis on 3-month protocol biopsies of donor HLA antibody negative patients. *Transpl Int* 2012; 25(6): 663-670. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01473.x

51. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(10): 803-815. DOI: 10.1038/nri2171

52. Muller WA. Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Lab Invest* 2002; 82(5): 521-533

53. Devi S, Li A, Westhorpe CL et al. Multiphoton imaging reveals a new leukocyte recruitment paradigm in the glomerulus. *Nat Med* 2013; 19(1): 107-112. doi: 10.1038/nm.3024

54. Finsterbusch M, Hall P, Li A et al. Patrolling monocytes promote intravascular neutrophil activation and glomerular injury in the acutely inflamed glomerulus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113(35): E5172-5181. doi: 10.1073/pnas.1606253113

55. Hayde N, Bao Y, Pullman J et al. The clinical and genomic significance of donor-specific antibody-positive/C4d-negative and donor-specific antibody-negative/C4d-negative transplant glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(12): 2141-2148. doi: 10.2215/CJN.04240413

56. Homs S, Mansour H, Desvieux D et al. Predominant Th1 and cytotoxic phenotype in biopsies from renal transplant recipients with transplant glomerulopathy. *Am J Transplant* 2009; 9(5): 1230-1236. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02596.x

57. Magil AB. Infiltrating cell types in transplant glomerulitis: relationship to peritubular capillary C4d deposition. *Am J Kidney*

Dis 2005; 45(6): 1084-1089. doi: -

58. Gupta A, Broin P, Bao Y et al. Clinical and molecular significance of microvascular inflammation in transplant kidney biopsies. *Kidney Int* 2016; 89(1): 217-225. doi: 10.1038/ki.2015.276

59. Fu H, Kishore M, Gittens B et al. Self-recognition of the endothelium enables regulatory T cell trafficking and defines the kinetics of immune regulation. *Nat Commun* 2014; 14(5): 3436. doi: 10.1038/ncomms4436

60. Tinckam K, Djurdjev O, Magil AB. Glomerular monocytes predict worse outcomes after acute renal allograft rejection independent of C4d status. *Kidney Int* 2005; 68(4): 1866-1874. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00606.x

61. Giaretta F, Bussolino S, Beltramo S et al. Different regulatory and cytotoxic CD4+ T lymphocyte profiles in renal transplants with antibody-mediated chronic rejection or long-term good graft function. *Transpl Immunol* 2013; 28(1): 48-56. doi: 10.1016/j.trim.2012.11.003

62. Dummer CD, Carpio VN, Gonçalves LF et al. FOXP3+ regulatory T cells: from suppression of rejection to induction of renal allograft tolerance. *Transpl Immunol* 2012; 26(1): 1-10. doi: 10.1016/j.trim.2011.08.009

63. Rose ML. Role of anti-vimentin antibodies in allograft rejection. *Hum Immunol* 2013; 74(11): 1459-1462. doi: 10.1016/j.humimm.2013.06.006

64. Nielsen CT. Circulating microparticles in systemic Lupus Erythematosus. *Dan Med J* 2012; 59(11): B4548

65. Dye JR, Ullal AJ, Pisetsky DS. The role of microparticles in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 2013; 78(2): 140-148. doi: 10.1111/sji.12068

66. Grau V, Zeuschner P, Immenschuh S. Immune Complex-Type Deposits in the Fischer-344 to Lewis Rat Model of Renal Transplantation and a Subset of Human Transplant Glomerulopathy. *Transplantation* 2016; 100(5): 1004-1014. doi: 10.1097/TP.0000000000001068

67. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM et al. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *Am J Transplant* 2014; 14(2): 255-271. doi: 10.1111/ajt.12589. Epub 2014 Jan 8

68. Добронравов ВА, Храброва МС, Мухаметдинова АО, Сиповский ВГ. Частота выявления и прогноз антительно-опосредованного отторжения при аллотрансплантации почки. *Нефрология* 2016; 20(6): 82-89 [Dobronravov VA, Khrabrova MS, Mukhametdinova AO, Sipovskiy VG. Chastota vyavleniya i prognos antitelno-oposredovannogo ottozheniya pri allotransplantacii pochki. *Nefrologiya* 2016; 20(6): 82-89]

69. Gloor JM, Sethi S, Stegall MD et al. Transplant glomerulopathy: subclinical incidence and association with alloantibody. *Am J Transplant* 2007; 7(9): 2124-2132. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01895.x

70. Husain S, Sis B. Advances in the understanding of transplant glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(2): 352-363. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.10.026

71. Lesage J, Noël R, Lapointe I et al. Donor-specific antibodies, C4d and their relationship with the prognosis of transplant glomerulopathy. *Transplantation* 2015; 99(1): 69-76. doi: 10.1097/TP.0000000000000310

72. Fotheringham J, Angel CA, McKane W. Transplant glomerulopathy: morphology, associations and mechanism. *Nephron Clin Pract* 2009; 113(1): 1-7. doi: 10.1159/000228069

73. Rempert A, Ivanyi Z, Mathe B et al. Better understanding of transplant glomerulopathy secondary to chronic antibody-mediated rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 30(11): 1825-1833. doi: 10.1093/ndt/gfu371

74. Orandi BJ, Chow EH, Hsu A et al. Quantifying renal allograft loss following early antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2015; 15(2): 489-498. doi: 10.1111/ajt.12982

75. Столяревич ЕС, Ильинский ИМ, Тырин ВВ, Томила НА. Хроническая трансплантационная нефропатия: клинико-морфологические сопоставления. *Нефрология и диализ* 2001; 3(1): 32 [Stolyarevich ES, Iliinskiy IM, Tyirin VV, Tomilina NA. Khronicheskaya transplantatsionnaya nefropatiya: kliniko-

morfologicheskiye sopostavleniya. Nefrologiya i dializ 2001; 3(1): 32]

Сведения об авторах:

Храброва Мария Сергеевна, 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, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ассистент. Тел.: (812) 338-01-65, E-mail: hrabrovamc@gmail.com

Maria S. Khrabrova, MD, PhD

Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Str. Leo Tolstoy, 17 build 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases Assistant prof. Phone: +78123380165, E-mail: hrabrovamc@gmail.com

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Заместитель директора. E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DSci

Affiliations: 197022, Russia, Lva Tostogo str. 17, Research Institute of Nephrology Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, vice director. E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 02.06.2017 г.

Принята в печать: 09.10.2017 г.

© Е.И.Прокопенко, А.В.Ватазин, Е.О.Щербакова, Р.О.Кантария, 2017
УДК 616.61-089.843-06 : 616.379-008.64
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-6-20-28

Е.И. Прокопенко, А.В. Ватазин, Е.О. Щербакова, Р.О. Кантария

ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У РЕЦИПИЕНТОВ РЕНАЛЬНОГО ТРАНСПЛАНТАТА: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

E.I. Prokopenko, A.V. Vatazin, E.O. Shcherbakova, R.O. Kantariya

NEW-ONSET DIABETES MELLITUS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION: SINGLE CENTER EXPERIENCE

Department of transplantology, nephrology and artificial organs, Postgraduate Medical Faculty, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Russia

РЕФЕРАТ

Посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД), развивающийся у реципиентов ренального трансплантата, может не только способствовать развитию различных осложнений, но и оказывать существенное негативное влияние на результаты трансплантации почки (ТП). **ЦЕЛЬ.** Сравнение клинико-демографических показателей и результатов ТП у реципиентов ренального трансплантата с ПТСД и без данного осложнения. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 439 пациентов 18 лет и старше без претрансплантационного диабета, которым была выполнена ТП от умершего донора в нашем центре с 01.01.2007 г. по 31.12.2016 г. Все пациенты после ТП получали ингибиторы кальциевого канала и микофенолаты, 322 больных принимали такролимус (ТАК), 117 – циклоспорин А (ЦсА). Иммуносупрессию без стероидов получали 17 реципиентов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** ПТСД развился у 41 (9,3%) из 439 пациентов: у 33 (10,2%) из 322 на ТАК и 8 из 117 (6,8%) на ЦсА, $p=0,368$. Группы с ПТСД и без ПТСД не различались по полу, доле больных с поликистозом почек, модальности и продолжительности диализной терапии, характеру иммуносупрессии, хотя имелась тенденция к более старшему возрасту и более высокому индексу массы тела у больных с ПТСД. В группе ПТСД было достоверно больше больных с исходным метаболическим синдромом (31,7% против 12,3%, $p=0,002$), посттрансплантационными хирургическими осложнениями (21,9% против 8,5%, $p=0,012$), грибковыми инфекциями (14,6% против 5,0%, $p=0,026$), сердечно-сосудистыми осложнениями (26,8% против 9,8%, $p=0,003$), пациентов, погибших с функционирующим трансплантатом (17,1% против 5,5%, $p=0,0012$). Выживаемость реципиентов и трансплантатов была достоверно ниже в группе ПТСД ($p=0,008$ и $p=0,022$ соответственно). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ПТСД негативно влияет на результаты ТП. Профилактика, раннее выявление и адекватное лечение ПТСД могут способствовать снижению частоты осложнений после ТП и улучшению выживаемости реципиентов и трансплантатов.

Ключевые слова: трансплантация почки, иммуносупрессия, осложнения, посттрансплантационный сахарный диабет, факторы риска.

ABSTRACT

New-onset diabetes mellitus after transplantation (NODAT) in kidney transplant recipients promote the development of complications and have a negative impact on kidney transplantation (KT) results. **AIM.** Comparison of clinico-demographic characteristics and KT results in recipients with and without NODAT. **PATIENTS AND METHODS.** Study included 439 patients 18+ years without pre-transplantation diabetes who underwent KT from the deceased donor in our center from 01.01.2007 to 31.12.2016. All patients after KT received calcineurin inhibitors and mycophenolate, 322 received tacrolimus (TAK), 117- cyclosporin A (CsA). Seventeen recipients received immunosuppression without steroids. **RESULTS.** NODAT developed in 41 (9.3%) of 439 patients: 33 (10.2%) of 322 on TAK, and 8 of 117 (6.8%) on CsA, $p=0.368$. The groups with NODAT and without NODAT did not differ in gender, proportion of patients with polycystic kidney disease, modality and duration of dialysis, features of immunosuppression, although there was a tendency for older age and higher body mass index in patients with NODAT. In NODAT group there were significantly more patients with preexisting metabolic syndrome (31.7% versus 12.3%, $p = 0.002$), post-transplant surgical complications (21.9% vs. 8.5%, $p= 0.012$), fungal infections (14.6% vs 5.0%, $p=0.026$), cardiovascular complications (26.8% vs. 9.8%, $p=0.003$), patients who died with functioning graft (17.1% % vs. 5.5%, $p = 0.0012$). Recipients and transplants survival was significantly lower in NODAT group ($p=0.008$, $p=0.022$, resp.). **CONCLUSION.** NODAT negatively affects the results of KT. Prevention, early detection and adequate treatment of NODAT can reduce the incidence of complications after KT and improve recipients and transplants survival.

Keywords: kidney transplantation, immunosuppression, complications, new-onset diabetes after transplantation, risk factors.

Прокопенко Е.И. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей. Тел.: (495) 684-57-91; e-mail: renalnephron@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки (ТП) является оптимальным методом лечения пациентов с терминальной почечной недостаточностью (тХПН), однако на результаты ТП могут негативно влиять различные осложнения посттрансплантационного периода. Одним из таких осложнений является посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД), или вновь возникший после трансплантации сахарный диабет (*new-onset diabetes after transplantation*), как нередко его называют в англоязычной литературе. ПТСД не только негативно влияет на почечный трансплантат, но и вызывает такие же ранние и поздние осложнения, как и сахарный диабет 2-го типа, при этом развиваются эти осложнения гораздо быстрее [1]. Известно, что ПТСД способствует развитию или усугубляет тяжесть уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний, а также может вызывать поражение многих других органов и систем [2]. В то же время, течение посттрансплантационного периода несколько отличается у пациентов с ПТСД и у больных с сахарным диабетом 2-го типа, развившимся до ТП, поэтому ПТСД принято изучать отдельно.

Частота ПТСД, по данным разных исследований, варьирует от 2% до 53%, возможно, из-за использования в более ранних исследованиях различных критериев установления диагноза [3]. В настоящее время общепринятым подходом стало применение диагностических критериев сахарного диабета для общей популяции [4]. Повидимому, частота ПТСД неодинакова в различных регионах мира. Например, по данным отдельных центров и многоцентровых исследований, в Египте общая частота развития диабета после ТП составила в целом 18,2%, во Франции – 7% через 2 года наблюдения, в Судане – 8,6%, а в США – 16% через 12 мес наблюдения после ТП и 24% – через 36 мес [5–8].

Имеется достаточно много факторов риска развития ПТСД. К немодифицируемым факторам риска относятся старший возраст, афроамериканское, испанское или южноазиатское происхождение, генетическая предрасположенность (включая носительство аллелей HLA A28, A30, B27), семейный анамнез сахарного диабета, поликистозная болезнь почек у реципиента, нарушение толерантности к глюкозе до трансплантации, а также ТП от донора мужского пола и умершего донора [4, 9–15]. Модифицируемые факторы риска включают ожирение, метаболический синдром, малоподвижный образ жизни, вирус-

ный гепатит С, цитомегаловирусную инфекцию, применение кортикостероидов, ингибиторов кальцинейрина (при этом такролимус, ТАК, считается более диабетогенным, чем циклоспорин А, ЦсА), сиролимуса, острое отторжение почечного трансплантата [2, 4, 11, 16–19]. Однако в отношении некоторых факторов риска единого мнения нет. Например, недавнее исследование, проведенное в Словакии, не подтвердило влияние цитомегаловирусной инфекции на развитие ПТСД [20]. Что касается диабетогенного действия ТАК, было показано, что у реципиентов ренального трансплантата с невысокими концентрациями данного препарата в крови частота развития ПТСД существенно ниже по сравнению с больными с высокими концентрациями – 9,4% против 38,4% при 5-летнем сроке наблюдения [21]. Частота ПТСД на фоне применения ТАК в значительной степени зависит от дозы и продолжительности использования кортикостероидов. Минимизация кортикостероидов в сочетании с применением формы ТАК с замедленным высвобождением (исследование ADVANCE) обеспечивает приемлемую эффективность иммуносупрессии и относительно невысокую частоту развития ПТСД [22]. Опыт Университета Миннесоты с 15-летним сроком наблюдения пациентов после ТП свидетельствует о том, что быстрая отмена кортикостероидов не ухудшает выживаемость реципиентов и трансплантатов, уменьшая при этом частоту различных осложнений, в том числе ПТСД [23].

Выше уже было сказано, что клиническое значение ПТСД весьма велико. Результаты ряда исследований выявили повышение риска смерти реципиентов почечного трансплантата с ПТСД по сравнению с пациентами без диабета, преимущественно за счет сердечно-сосудистых осложнений [24–26]. Кроме того, ПТСД снижает качество жизни пациентов, повышает частоту госпитализаций, а также общую стоимость лечения. В лечении сахарного диабета, развившегося после ТП, в зависимости от клинической ситуации используют как инсулин, так и пероральные сахароснижающие препараты, в том числе – лекарства новых поколений (ингибиторы дипептидилпептидазы-4, глитазоны), однако требуются дальнейшие исследования для установления оптимальных подходов к лечению ПТСД [27].

Ведение пациентов с ПТСД является более сложным, чем больных с сахарным диабетом, не связанным с трансплантацией, поскольку после ТП быстро изменяется почечная функция, а так-

же резистентность к инсулину (из-за изменений режима иммуносупрессии, эпизодов отторжения, инфекций, хирургических осложнений), имеются сложные лекарственные взаимодействия между иммуносупрессантами и препаратами для лечения артериальной гипертензии, гиперлипидемии, гиперурикемии, сахароснижающими средствами [28]. Несмотря на существующие проблемы, выявление ПТСД становится более ранним, а лечение совершенствуется благодаря постоянной работе многочисленных групп исследователей, накоплению опыта и разработке унифицированных критериев диагностики и принципов лечения таких пациентов.

Целью настоящего исследования было сравнение клинико-демографических показателей и результатов трансплантации почки у реципиентов ренального трансплантата с ПТСД и без данного осложнения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое ретроспективное исследование были включены 439 пациентов в возрасте 18 лет и старше, которым была выполнена ТП в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с 01.01.2007 г. по 31.12.2016 г. Критериями исключения были сахарный диабет до трансплантации почки, первично нефункционирующий трансплантат, смерть или потеря функционирующего трансплантата (по любой причине) в раннем послеоперационном периоде – в течение 1 мес после трансплантации. Во всех случаях ТП была выполнена от умершего донора.

Среди реципиентов было 258 мужчин (58,8%) и 181 (41,2%) женщина. Медиана возраста больных на момент операции составила 42,7 [33,9; 51,9] года, медиана индекса массы тела – 24,4 [21,6; 27,5]. До трансплантации 274 (62,4%) пациента получали лечение регулярным гемодиализом (ГД), 120 (27,3%) – перитонеальным диализом (ПД), 24 (5,5%) – ПД с последующим переходом на ГД. У 21 (4,8%) больного трансплантация была выполнена до начала заместительной почечной терапии (ЗПТ). Медиана продолжительности ЗПТ в общей группе пациентов составила 19,7 [8,9; 35,9] мес. У подавляющего числа пациентов – 413 (94,1%) ТП была первой, и только у 26 (5,9%) – второй.

Все пациенты получали после ТП иммуносупрессивную терапию, включавшую ингибитор кальцинейрина – ЦсА или ТАК, препарат из группы микофенолатов; в большинстве случаев больные принимали также преднизолон. ТАК при-

мали 322 (73,3%), а ЦсА – 117 (26,7%) реципиентов; иммуносупрессию без стероидов получали 17 человек. Индукция иммуносупрессии осуществлялась у 409 (93,2%) пациентов (базиликсимаб или даклизумаб, или лимфоцит-истощающие антитела), 30 (6,8%) больных не получали индукционную терапию. При развитии острого клеточного отторжения пациентам назначалась пульс-терапия метилпреднизолоном по 500 мг ежедневно в течение трех дней подряд, в ряде случаев производилась конверсия с ЦсА на ТАК (если исходно пациент получал ЦсА); гуморальное отторжение лечили плазмаферезом в сочетании с введением внутривенного иммуноглобулина и ритуксимаба. Медиана сроков наблюдения после ТП составила 4,89 [2,52; 7,21] года.

Посттрансплантационный сахарный диабет диагностировали с использованием критериев диагностики сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013). Диагноз ПТСД устанавливался у пациентов без анамнеза сахарного диабета, если после ТП выявлялся уровень глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или при случайном определении $\geq 11,1$ ммоль/л и наличии классических симптомов гипергликемии, или $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 ч после приема 75 г глюкозы при проведении орального глюкозотолерантного теста, или при HbA1C $\geq 6,5$ ммоль/л [29–31]. Для выявления метаболического синдрома использовали критерии IDF [32, 33]. Все пациенты с ПТСД наблюдались эндокринологом, в зависимости от выраженности гипергликемии назначались диета с ограничением легкоусвояемых углеводов или препараты инсулина или пероральные сахароснижающие препараты.

Статистический анализ данных. Показатели с распределением, отличающимся от нормального, описывались при помощи медианы и межквартильного размаха (1–3-й квартиль); качественные показатели – в долях (процентах) либо в абсолютных значениях. Межгрупповой анализ данных проводился с помощью критерия Манна–Уитни. Для оценки достоверности различия качественных признаков (долей в группах) использовался χ^2 -критерий. Сравнение выживаемости реципиентов и ренальных трансплантатов в группах больных проводилось с помощью метода Каплана–Майера. При оценке выживаемости трансплантатов смерть с функционирующим трансплантатом считалась потерей трансплантата. В качестве критического уровня достоверности различий в сравнениях групп был принят уровень 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ПТСД развился у 41 (9,3%) из 439 пациентов с трансплантированной почкой. Появление ПТСД наблюдали у 33 из 322 (10,2%) реципиентов, получавших иммуносупрессию на основе ТАК, и у 8 из 117 (6,8%) больных, получавших ЦсА. Достоверных различий по частоте диабета в зависимости того, какой ингибитор кальцинейрина принимали пациенты после ТП, не выявлено, $p=0,368$. Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов с ПТСД и без ПТСД приведена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, группы пациентов с ПТСД и без ПТСД не различались по гендерному составу, доле больных с поликистозом почек, наличию HLA-антигенов A28, A30, B27, виду и продолжительности ЗПТ до трансплантации. Не было также различий в характере иммуносупрессивной терапии: среди пациентов с ПТСД было несколько больше больных, получавших такролимус (80,5% по сравнению с 72,6% в группе без ПТСД), однако различия не достигали статистической значимости. Группы с ПТСД и без ПТСД не различались по суммарной дозе метилпреднизолона в раннем послеоперационном периоде и характеру индукционной терапии антителами. Мы не обнаружили различий и по доле пациентов, получавших поддерживающую иммуносупрессию без стероидов, но таких пациентов было очень мало в обеих группах, поэтому обнаружить влияние стероидов на развитие ПТСД было сложно.

Имелась тенденция к более старшему возрасту больных на момент ТП (48,6 [39,2; 56,1] года про-

тив 42,1 [33,2; 51,4] года, $p=0,09$) и к более высокому индексу массы тела (25,8 [23,8; 27,9] против 24,3 [21,5; 27,5], $p=0,06$) у реципиентов с ПТСД по сравнению с пациентами, не имеющими нарушений углеводного обмена после трансплантации. В группе с ПТСД было достоверно больше больных, у которых имелся метаболический синдром до ТП – 31,7% по сравнению с 12,3%, $p=0,002$.

У 38 из 41 (92,6%) пациента с ПТСД заболевание развилось в течение первого месяца после трансплантации, и только у 3 пациентов – в различные сроки позднего посттрансплантационного периода, от 4 до 12 мес с момента ТП. В дебюте ПТСД инсулинотерапии требовали 40,5% пациентов, получали лечение пероральными сахароснижающими препаратами – 51,4%, корректировали гликемию только диетой – 5,4%. В последующем по мере планового снижения интенсивности иммуносупрессии (целевых концентрация ингибиторов кальцинейрина, доз преднизолона) у немалой части пациентов гликемия снизилась в такой степени, что стало возможным прекратить медикаментозную терапию. В отдаленном посттрансплантационном периоде (через 6 мес после дебюта диабета и позднее) 36,8% пациентов с ПТСД находились только на диетотерапии, однако остальные 63,2% нуждались в лечении инсулином или пероральными препаратами.

Группы пациентов с ПТСД и без диабета были сравнимы по частоте острого отторжения, острого и хронического отторжения суммарно, урологических осложнений, инфекционных осложнений в целом и онкологических осложнений (табл. 2).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика реципиентов реального трансплантата с посттрансплантационным сахарным диабетом и без диабета

Показатель	Пациенты с ПТСД, n = 41	Пациенты без ПТСД, n = 398	p
Возраст, лет	48,6 [39,2; 56,1]	42,1 [33,2; 51,4]	0,086
Мужчины : женщины	68,3% : 31,7%	57,8% : 42,2%	0,244
Индекс массы тела	25,8 [23,8; 27,9]	24,3 [21,5; 27,5]	0,062
Доля больных с метаболическим синдромом до ТП	31,7	12,3	0,002
Доля больных с поликистозом почек, %	14,6	10,5	0,429
Доля пациентов с HLA A28, %	7,3	4,3	0,421
Доля пациентов с HLA A30, %	9,8	5,6	0,292
Доля пациентов с HLA B27, %	14,6	12,7	0,806
Соотношение видов ЗПТ: без ЗПТ/ПД/ГД/ПД+ГД, %	7,3/31,7/61,0/0	4,5/26,9/62,6/6,0	0,333
Продолжительность ЗПТ до трансплантации, мес	19,2 [8,1; 35,6]	19,7 [8,9; 36,2]	0,905
Доля больных, получавших такролимус, %	80,5	72,6	0,354
Доля больных на постоянной иммуносупрессии без кортикостероидов, %	2,4	4,0	0,941
Суммарная доза метилпреднизолона в/в, г	1,25 [1,0; 1,5]	1,25 [1,0; 1,75]	0,386
Индукция антителами: без индукции/анти-CD25 ат/АТГ (Тимо), %	4,9/95,1/0	6,8/90,2/3,0	0,463

Примечание. анти-CD25 ат – антитела к CD25 (базиликсимаб или даклизумаб); АТГ – антиtimoцитарный глобулин; Тимо – тимоглобулин.

Таблица 2

Осложнения и исходы трансплантации почки у пациентов с посттрансплантационным сахарным диабетом и без диабета

Показатель	Пациенты с ПТСД, n = 41	Пациенты без ПТСД, n = 398	p
Срок наблюдения после ТП, лет	5,37 [2,85; 7,41]	4,87 [2,49; 7,17]	0,557
Доля больных с отсроченной функцией трансплантата, %	60,0	49,5	0,03
Доля пациентов с острым отторжением, %	14,6	10,8	0,437
Доля пациентов с острым и хроническим отторжением, %	17,1	11,8	0,320
Хирургические осложнения, %	21,9	8,5	0,012
Урологические осложнения, %	12,2	8,5	0,392
Все инфекционные осложнения, %	58,5	55,5	0,744
Вирусные инфекции, %	26,8	17,3	0,139
Бактериальные инфекции, %	48,8	45,7	0,744
Грибковые инфекции, %	14,6	5,0	0,026
Сердечно-сосудистые осложнения, %	26,8	9,8	0,003
Онкологические осложнения, %	0,0	3,0	0,614
Смерть с функционирующим трансплантатом, %	17,1	5,5	0,012
Потеря трансплантата (без учета смерти реципиента), %	14,6	9,5	0,448
Потеря трансплантата (включая смерть реципиента), %	31,7	15,1	0,004

Обращает на себя внимание значимо более высокий процент отсроченной функции трансплантата в группе пациентов с развившимся впоследствии ПТСД. Интересно, что у пациентов с ПТСД значимо выше была частота хирургических осложнений (21,9% по сравнению с 8,5% у больных без ПТСД, $p=0,012$), которые включали кровотечения, образование гематом и лимфоцел, требовавших хирургической коррекции, разрывы трансплантата, нагноение послеоперационной раны, нагноение хода перитонеального катетера у пациентов на ПД. В то время как частота вирусных и бактериальных инфекций была сходной в сравниваемых группах, доля пациентов с грибковыми осложнениями была значимо выше в группе пациентов с ПТСД – 14,6% против 5,0% в группе без диабета, $p=0,026$.

За время наблюдения 17,1% больных с ПТСД погибли с функционирующим ренальным трансплантатом, и этот показатель был значимо выше, чем в группе пациентов без диабета, в которой доля больных, умерших с работающим трансплантатом, составила 5,5%, $p=0,012$. По частоте потери трансплантата без учета смерти пациента достоверных различий между группами не выявлено, однако потеря трансплантата, включая смерть реципиента с функционирующей почкой, была значимо выше у пациентов с ПТСД – 31,7% за весь период наблюдения против 15,1%, $p=0,026$.

Для более тонкой оценки влияния ПТСД на результаты ТП были проанализированы кривые выживаемости реципиентов и трансплантатов с помощью метода Каплана–Майера (рис. 1, 2).

Оказалось, что и выживаемость реципиентов, и выживаемость почечных трансплантатов была достоверно хуже у пациентов с ПТСД. Особенно заметными эти различия становятся при больших сроках наблюдения. При этом у больных с ПТСД выживаемость трансплантатов, цензурированная по смерти пациентов (когда смерть пациента с функционирующим трансплантатом не учитывалась как потеря трансплантата), достоверно не отличалась от соответствующего показателя у реципиентов без диабета.

Структура причин смерти с функционирующим трансплантатом была сходной в обследуемых группах. В группе без ПТСД умерли 22 пациента из 398, при этом 6 (27,3%) больных умерли от сердечно-сосудистых осложнений, 10 (45,5%) – от инфекций (во всех случаях это были тяжелые пневмонии), 2 (9,1%) – от злокачественных опухолей, 4 (18,2%) – от других причин. Среди пациентов с ПТСД, умерших с функционирующим трансплантатом (7 больных), от соответствующих причин погибли 2 (28,6%), 3 (42,9%), 0 (0%) и 2 (28,6%) больных. Различия между группами по структуре причин смерти не были достоверными.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем одноцентровом ретроспективном исследовании при средних сроках наблюдения пациентов после ТП почти 5 лет частота развития ПТСД составила 9,3%, что примерно соответствует данному показателю у европейских пациентов с почечным трансплантатом, но ниже, чем частота ПТСД в США, что обусловлено, по-видимому,

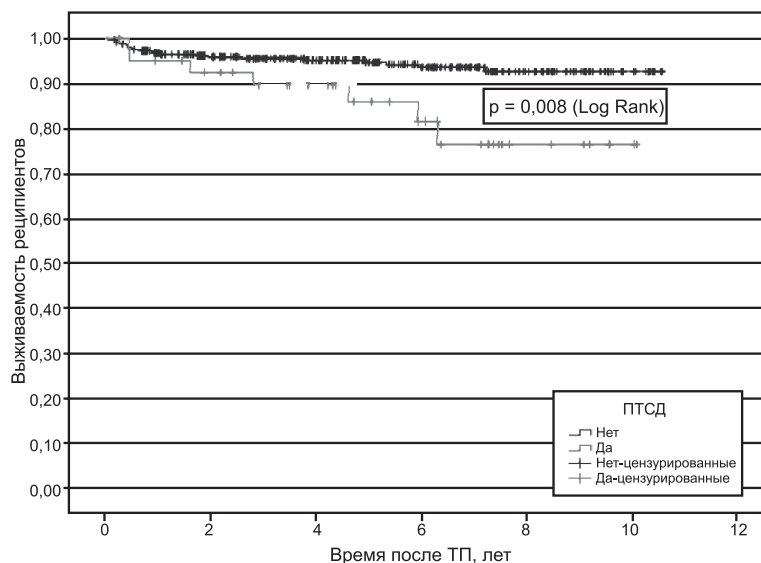


Рис. 1. Выживаемость реципиентов ренального трансплантата с ПТСД и без ПТСД.

различиями в этническом составе больных [6, 8]. По нашим данным, реципиенты с развившимся ПТСД были старше и имели исходно более высокий индекс массы тела по сравнению с больными без диабета, хотя различия между группами только стремились к статистической достоверности. Представляется весьма важным, что в группе ПТСД было значимо больше пациентов с претрансплантационным метаболическим синдромом, который описан в литературе как значимый фактор риска посттрансплантационного диабета [17]. По-видимому, при ведении после ТП пациентов с метаболическим синдромом (без исходного сахарного диабета) необходима особая клиническая настороженность в отношении развития нарушений углеводного обмена в послеоперационном периоде. Кроме того, модификация образа жизни,

физические нагрузки, диета с ограничением легкоусвояемых углеводов могут быть особенно эффективными в предотвращении ПТСД именно у этих пациентов [34].

Не обнаружено различий между пациентами с ПТСД и без диабета по доле больных с поликистозом почек, носительству аллелей HLA A28, A30, B27, модальности ЗПТ и продолжительности ЗПТ до трансплантации. Примечательно, что мы также не выявили влияния особенностей иммуносупрессивной терапии на частоту развития ПТСД. Группы не различались по доле больных, получавших ТАК или ЦсА, доле пациентов на иммуносупрессии без кортикостероидов, суммарной дозе метилпреднизолона, хотя считается, что ТАК и кортикостероиды способствуют более частому развитию ПТСД [4, 11, 18, 35]. Вероятнее

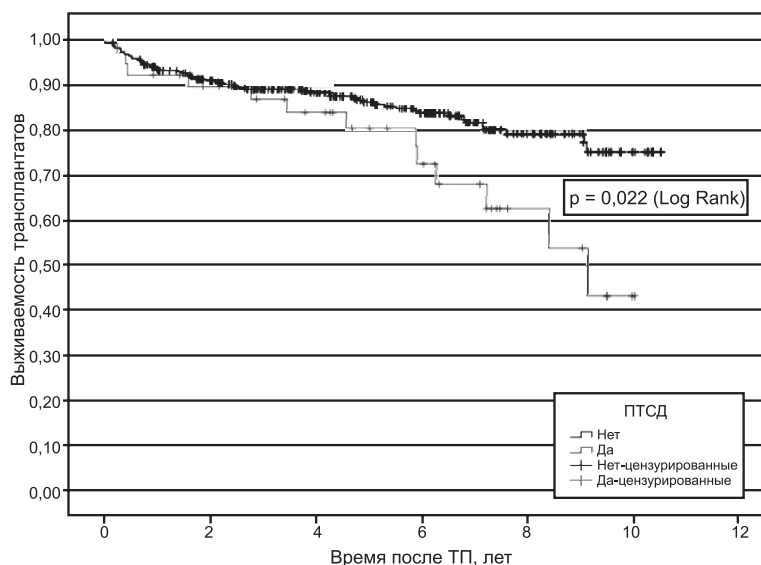


Рис. 2. Выживаемость ренальных трансплантатов у пациентов с ПТСД и без ПТСД.

всего, мы не смогли показать влияние бесстероидной схемы иммуносупрессии на частоту ПТСД из-за малого числа реципиентов, не получающих кортикостероиды в составе поддерживающей иммуносупрессии. С другой стороны – мета-анализ результатов отмены кортикостероидов через 3–6 мес после ТП не выявил влияния такой тактики на частоту ПТСД [36]. Более того, некоторое увеличение частоты острого отторжения при ранней отмене стероидов может нивелировать благоприятное влияние бесстероидной иммуносупрессии на метаболизм глюкозы [36].

Вероятно, отсутствие различий в частоте развития сахарного диабета после ТП между группами пациентов, получающих ТАК или ЦсА, можно объяснить, по крайней мере, частично практикой нашего центра трансплантации, предусматривающей более быстрое снижение поддерживающей дозы пероральных кортикостероидов при приеме ТАК по сравнению с иммуносупрессией на основе ЦсА, а также относительно невысокие целевые концентрации ТАК в крови (не более 14 нг/мл в раннем послеоперационном периоде, не более 8 нг/мл – в позднем).

В нашем исследовании, как и в ранее опубликованных работах, ПТСД у большинства пациентов (92,6%) развивался в раннем послеоперационном периоде. Достаточно крупное исследование показало, что у 52,4% реципиентов ПТСД был диагностирован в первые 6 мес после операции, а еще у 11,5% – от 6 до 12 мес [5], а в группе французских пациентов с почечным трансплантатом медиана интервала между ТП и манифестацией ПТСД составила 1,6 мес [6]. Характерной особенностью ПТСД с дебютом в раннем послеоперационном периоде является снижение выраженности гипергликемии при дальнейшем наблюдении на фоне постепенного снижения дозы кортикостероидов и концентрации ингибиторов кальцинейрина в крови, что также было показано в нашей группе пациентов: доля больных с диабетом, которые корригировали гликемию только диетой, возросла с течением времени более чем в 6 раз.

В группе пациентов с ПТСД было больше пациентов с отсроченной функцией трансплантата и с хирургическими осложнениями, что не так просто объяснить. Одним из механизмов повышения частоты вновь возникшего диабета у реципиентов с вышеуказанными осложнениями может быть острый и хронический системный воспалительный ответ, известный как фактор риска метаболических нарушений [37]. При отсроченной функции описана более высокая частота острого от-

торжения трансплантата, которое обычно купируют внутривенным введением метилпреднизолона, что может являться пусковым механизмом ПТСД. Однако мы не обнаружили разницы в частоте острого и хронического отторжения ренального трансплантата, суммарной дозе метилпреднизолона между группами пациентов с ПТСД и без него в отличие от исследования E.S. Siraj et al., в котором ПТСД был ассоциирован с повышением частоты острого отторжения трансплантационной почки [38]. При этом не совсем ясно, являлся ли в вышеупомянутом исследовании ПТСД причиной криза отторжения или лечение отторжения трансплантата кортикостероидами способствовало манифестации диабета.

Важнейшей причиной смерти пациентов после ТП и потери трансплантатов являются инфекционные осложнения. В континууме причин склонности к инфекциям реципиентов солидных органов одну из главных ролей играет иммуносупрессия, однако метаболические нарушения тоже могут вносить свой вклад. Мы не выявили повышения общей частоты инфекционных осложнений у наших пациентов с ПТСД, как и частоты вирусных и бактериальных инфекций, но частота развития грибковых инфекций у них была достоверно выше в сравнении с пациентами без сахарного диабета.

Представляется крайне важным, что пациенты с ПТСД в нашем исследовании имели достоверно более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений и чаще умирали с функционирующим почечным трансплантатом по сравнению с больными без нарушений углеводного обмена. Выживаемость реципиентов и трансплантатов (с учетом смерти с функционирующим трансплантатом) также была достоверно хуже в группе реципиентов с ПТСД, что подтверждает высокую клиническую значимость сахарного диабета, развившегося после трансплантации. В большинстве исследований в этой области также выявлено негативное влияние ПТСД на выживаемость пациентов с трансплантационной почкой, а также повышение риска кардиоваскулярных осложнений при ПТСД [8, 24, 39]. Однако по структуре причин смерти с функционирующим трансплантатом группы больных с ПТСД и без данного осложнения не различались; в обеих группах ведущей причиной летальности были инфекционные осложнения (фатальные вирусно-бактериально-пневмоцистные пневмонии), а сердечно-сосудистые заболевания занимали второе место. По нашим данным, как и по данным других авторов, снижение выживаемости

мости ренальных трансплантатов обусловлено при ПТСД не повышением частоты отторжения, а увеличением летальности пациентов с функционирующим трансплантатом [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПТСД был и остается серьезной проблемой у пациентов после ТП, особенно с учетом того, что средний возраст больных, которым выполняется трансплантация, становится выше, а доля пациентов с тХПН, имеющих повышенный индекс массы тела, метаболический синдром, возрастает. ПТСД способствует увеличению частоты грибковых инфекций, сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с трансплантированной почкой, снижает выживаемость реципиентов и ренальных трансплантатов. Безусловно, профилактика ПТСД (в том числе – индивидуализация иммуносупрессии, предупреждение инфекций, диета, физические нагрузки), своевременная диагностика нарушений углеводного обмена и адекватная коррекция гликемии способны минимизировать негативное влияние ПТСД на частоту осложнений посттрансплантационного периода и улучшить результаты ТП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. First MR, Dhadda S, Croy R et al. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an evaluation of definitions in clinical trials. *Transplantation* 2013; 96: 58-64. doi: 10.1097/TP.0b013e318293fcb8
2. Lv C, Chen M, Xu M et al. Influencing factors of new-onset diabetes after a renal transplant and their effects on complications and survival rate. *PLoS One* 2014; 9: e99406. doi: 10.1371/journal.pone.0099406
3. Balla A, Chobanian M. New-onset diabetes after transplantation: a review of recent literature. *Curr Opin Organ Transplant* 2009; 14: 375-379. doi: 10.1097/MOT.0b013e318232dbb98
4. Palepu S, Prasad GV. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions. *World J Diabetes* 2015; 6(3): 445-455. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.445
5. Elmagd MM, Bakr MA, Metwally AH, Wahab AM. Clinicoepidemiologic study of posttransplant diabetes after living donor renal transplant. *Exp Clin Transplant* 2008; 6: 42-47. PMID: 17400559
6. Kamar N, Mariat C, Delahousse M et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation: a French multicentre observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1986-1993. doi: 10.1093/ndt/gfm011
7. Ahmed IAM, Osman RKH, Khalifa NO et al. New-onset diabetes after transplant in a Sudanese renal transplant population: prevalence and risk factors. *Exp Clin Transplant* 2017 Jun 28. doi: 10.6002/ect.2016.0198
8. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3: 178-185. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00010.x
9. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Vijayvargiya P et al. The risk for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Can J Diabetes* 2016; 40(6): 521-528. doi: 10.1016/j.jcjd.2016.03.001
10. Chakkeri HA, Weil EJ, Swanson CM et al. Pretransplant risk score for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Care* 2011; 34: 2141-2145. PMID: 21949218
11. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Valero R et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S291-S295. doi: 10.1681/ASN.2006080929
12. Impedovo SV, Ditunno P, Ricapito V et al. Advanced age is not an exclusion criterion for kidney transplantation. *Transplant Proc* 2013; 45: 2650-2653. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.08.003
13. Chen Y, Sampaio MS, Yang JW et al. Genetic polymorphisms of the transcription factor NFATc4 and development of new-onset diabetes after transplantation in Hispanic kidney transplant recipients. *Transplantation* 2012; 93: 325-330. doi: 10.1097/TP.0b013e31823f7f26
14. Nicoletto BB, Souza GC, Fonseca NK et al. Association between 276G/T adiponectin gene polymorphism and new-onset diabetes after kidney transplantation. *Transplantation* 2013; 96: 1059-1064. doi: 10.1097/TP.0b013e3182a45283
15. Távira B, Gómez J, Díaz-Corte C et al. Mitochondrial DNA haplogroups and risk of new-onset diabetes among tacrolimus-treated renal transplanted patients. *Gene* 2014; 538: 195-198. doi: 10.1016/j.gene.2014.01.036
16. Sarno G, Muscogiuri G, De Rosa P. New-onset diabetes after kidney transplantation: prevalence, risk factors, and management. *Transplantation* 2012; 93: 1189-1195. PMID: 22475764
17. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Kasiske BL. Clinical diagnosis of metabolic syndrome: predicting new-onset diabetes, coronary heart disease, and allograft failure late after kidney transplant. *Transpl Int* 2012; 25: 748-757. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01488.x
18. Pereira MJ, Palming J, Rizell M et al. Cyclosporine A and tacrolimus reduce the amount of GLUT4 at the cell surface in human adipocytes: increased endocytosis as a potential mechanism for the diabetogenic effects of immunosuppressive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E1885-E1894. doi: 10.1210/jc.2014-1266
19. Gyurus E, Kaposztas Z, Kahan BD. 1. Sirolimus therapy predisposes to new-onset diabetes mellitus after renal transplantation: a long-term analysis of various treatment regimens. *Transplant Proc* 2011; 43: 1583-1592. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.05.001
20. Dedinská I, Laca I, Miklušica J et al. Correlation between CMV infection and posttransplantation new-onset diabetes mellitus. *Int J Org Transplant Med* 2016; 7 (3): 173-182. PMID: 27721964
21. Okumi M, Unagami K, Hirai T et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in Japanese patients: the Japan academic consortium of kidney transplantation study. *Int J Urol* 2017; 24(3):197-204. doi: 10.1111/iju.13253
22. Mourad G, Glyda M, Albano L et al. Incidence of post-transplantation diabetes mellitus in de novo kidney transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus-based immunosuppression with 2 different corticosteroid minimization strategies: ADVANCE, a randomized controlled trial. *Transplantation* 2017; 101(8): 1924-1934. doi: 10.1097/TP.0000000000001453
23. Serrano OK, Kandaswamy R, Gillingham K et al. Rapid discontinuation of prednisone in kidney transplant recipients: 15-year outcomes from the University of Minnesota. *Transplantation* 2017 Apr 3. doi: 10.1097/TP.0000000000001756 [Epub ahead of print]
24. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S et al. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 2002; 62: 1440-1446. PMID: 12234317
25. Cole EH, Johnston O, Rose CL, Gill JS. Impact of acute rejection and new-onset diabetes on long-term transplant graft and patient survival. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 814-821. doi: 10.2215/CJN.04681107
26. Cooper L, Oz N, Fishman G et al. New onset diabetes after kidney transplantation is associated with increased mortality – a retrospective cohort study. *Diabetes Metab Res Rev* 2017 Jul 21. doi: 10.1002/dmrr.2920
27. Lo C, Jun M, Badve SV et al. Glucose-lowering agents for treating pre-existing and new-onset diabetes in kidney

transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Feb 27;2:CD009966. doi: 10.1002/14651858.CD009966.pub2

28. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes. *Endocr Rev* 2016; 37(1): 37–61. doi: 10.1210/er.2015-1084

29. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus (WHO/NCD/NCS/99.2). Geneva: World Health Organization; 1999

30. Sharif A, Hecking M, de Vries APJ et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant* 2014; 14(9): 1992–2000. doi: 10.1111/ajt.12850

31. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. В: Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ., ред. *Сахарный диабет* 2017; 20(1S): 1–112. doi: 10.14341/dm20171s8 [Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharnym diabetom / Pod redakciej Dedova II, Shestakovo MV, Majorova AJu. *Saharnyj diabet*. 2017; 20(1S): 1–112. doi: 10.14341/dm20171s8]

32. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8

33. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645. doi: 10.1161/circulationaha.109.192644

34. Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation* 2008; 85: 353–358

35. Weir MR, Fink JC. Risk for post transplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1–13. doi: 10.1016/S0272-6386(99)70101-0

36. Pascual J, Galeano C, Royuela A, Zamora J. A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation* 2010; 90(4): 343–349. doi: 10.1097/TP.0b013e3181e58912

37. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444(7121): 860–867. doi: 10.1038/nature05485

38. Siraj ES, Abacan C, Chinnappa P et al. Risk factors and outcomes associated with posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2010; 42: 1685–1689

39. Wauters RP, Cosio FG, Suarez Fernandez ML et al. Cardiovascular consequences of new-onset hyperglycemia after kidney transplantation. *Transplantation* 2012; 94: 377–382

Сведения об авторах:

Прокопенко Елена Ивановна, д-р мед. наук
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (495) 684-57-91; e-mail: renalnephron@gmail.com

Elena I. Prokopenko MD PhD

Affiliations: 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Post-

graduate Medical Faculty, Department of transplantology, nephrology and artificial organs. Phone: (495)684-57-91; e-mail: renalnephron@gmail.com

Проф. Ватазин Андрей Владимирович, д-р мед. наук
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (495) 684-54-53; e-mail: vatazin@yandex.ru

Prof. Andrey V. Vatazin MD PhD

Affiliations: 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Postgraduate Medical Faculty, Department of transplantology, nephrology and artificial organs. Phone: (495)684-54-53; e-mail: vatazin@yandex.ru

Щербакоева Евгения Оттовна, канд. мед. наук
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (495) 684-57-91; e-mail: eottovna@yandex.ru

Evgenia O. Shcherbakova MD PhD

Affiliations: 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Postgraduate Medical Faculty, Department of transplantology, nephrology and artificial organs. Phone: (495) 684-57-91; e-mail: eottovna@yandex.ru

Кантария Русудана Отаровна, канд. мед. наук
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (495) 684-57-91; e-mail: rusiko_k@mail.ru

Rusudana O. Kantariya MD PhD

Affiliations: 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Postgraduate Medical Faculty, Department of transplantology, nephrology and artificial organs. Phone: (495) 684-57-91; e-mail: rusiko_k@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 24.04.2017 г.

Принята в печать: 09.10.2017 г.

© М.С.Храброва, А.О.Мухаметдинова, А.В.Набоков, Х.-Й.Грене, Ф.Клим, В.А.Добронравов, 2017

УДК [616.611-002-036.12-089.843 : 612.017] -036.8

doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-6-29-38

*М.С. Храброва¹, А.О. Мухаметдинова², А.В. Набоков³, Х.-Й. Грене⁴,
Ф. Клим³, В.А. Добронравов⁵*

СУБПОПУЛЯЦИИ ИММУННЫХ КЛЕТОК ПРИ ГЛОМЕРУЛИТЕ АЛЛОГРАФТА ПОЧКИ: СОСТАВ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ²Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, ³Нефрологический центр Нижней Саксонии, Ганновер Мюнден, Германия, ⁴лаборатория клеточной и молекулярной патологии, Германский центр изучения рака, Гейдельберг, Германия, ⁵НИИ нефрологии, Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

*M.S. Khrabrova¹, A.O. Mukhametdinova², A.V. Nabokow³, H.-J. Gröne⁴,
V. Kliem³, V.A. Dobronravov⁵*

IMMUNE CELL SUBPOPULATIONS IN KIDNEY ALLOGRAFT GLOMERULITIS: COMPOSITION AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE

¹Department of propaedeutics of internal diseases, ²First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia, ³Nephrology center of Lower Saxony, Hann. Münden, Germany, ⁴Division of cellular and molecular pathology, German center of cancer research, Heidelberg, Germany, ⁵Research Institute of Nephrology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить связь уровня инфильтрации клубочка Т-лимфоцитами (CD3+), моноцитами/макрофагами (CD68+), В-лимфоцитами (CD20+) при гломерулите с отдаленным прогнозом аллотрансплантации почки (АТП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В ретроспективное исследование были включены 97 реципиентов аллогraftа почки (АП) с морфологически верифицированным гломерулитом. 54,6 % пациентов не имели детектируемых донор-специфических антител (ДСА) на момент биопсии, в 25,8% ДСА были положительными, в 19,6% случаев – не были определены. Морфологические изменения оценивали в соответствии с критериями Banff 2013. После идентификации CD68+, CD3+, CD20+-клеток с помощью иммуногистохимического окрашивания биоптатов производили количественный анализ позитивных клеток в гломерулярных капиллярах и рассчитывали их среднее значение на клубочек. Метод Каплана–Мейера и мультивариантный регрессионный анализ Кокса были использованы для оценки связи степени инфильтрации CD68+, CD3+, CD20+-клетками с риском потери АП. Медиана периода наблюдения от биопсии составила 51 (8; 72) мес. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** CD68+ и CD3+-клетки в клубочках при гломерулите АП выявляли чаще CD20+-клеток. Степень инфильтрации CD68+-клетками была более выражена при наличии ДСА (p = 0,005), подгруппы с/без ДСА не отличались по количеству CD3+ и CD20+-клеток. При CD68+ ≥ 8 клеток на клубочек выживаемость АП была ниже (p_{log-rank} = 0,019), как и при наличии CD3+ ≥ 1 (p_{log-rank} = 0,029). В мультивариантной регрессионной модели Кокса уровень CD68+ в гломерулярных капиллярах (1 клетка/клубочек) являлся независимым предиктором потери АП (p < 0,005). **ВЫВОДЫ.** Гломерулит может быть опосредован реализацией разных механизмов, в том числе эффекторной функций клеток моноцитарно-макрофагального ряда, что требует дальнейшего изучения. Выявление субпопуляций иммунных клеток, в частности CD68+, при иммуноморфологическом исследовании представляется важным в отношении прогноза АТП и выбора тактики лечения.

Ключевые слова: трансплантация почки, гломерулит, моноциты/макрофаги, CD68+, донор-специфические антитела.

ABSTRACT

THE AIM of the study was to assess the association of T-cell (CD3+), monocyte/macrophage (CD68+), B-cell (CD20+) infiltrates in glomeruli with long-term kidney allograft survival in patients with renal allograft (RA) glomerulitis. **PATIENTS AND METHODS.** 97 RA recipients with biopsy-proven glomerulitis were enrolled in this retrospective study. 54,6% of patients were negative for donor-specific antibodies (DSA-) at the time of biopsy. DSA were detected in 25,8% of cases (DSA+). For 19,6% of patients DSA evaluation was unavailable at the time of biopsy. Morphological findings were assessed according to the Banff 2013 criteria. After immunohistochemical staining for CD68+, CD3+, CD20+ cells quantitative assay of positive cells in glomerular capillaries was performed. The Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards regression model were used to evaluate the relationship between intraglomerular CD3+, CD68+, CD20+ cells and risk of RA loss. **RESULTS.** CD68+ and CD3+ cells were found in glomeruli in RA glomerulitis more frequently than CD20+ cells. The level of intraglomerular CD68+ cells was higher in DSA+ group (p = 0,005), there was no difference in the level of CD3+ and CD20+ cells between DSA subgroups.

Храброва М.С. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 338-01-65, E-mail: hrabrovamc@gmail.com

Infiltration of CD68+ ≥ 8 cells per glomerulus was associated with a lower RA survival ($p_{\log\text{-rank}} = 0,019$) as well as infiltration of CD3+ ≥ 1 cell per glomerulus ($p_{\log\text{-rank}} = 0,029$). The number of glomerular CD68+ (1 cell per glomerulus) was independent predictor of RA loss in multivariate Cox regression model ($p \leq 0,003$). **CONCLUSION.** RA glomerulitis could be realized by different immunological pathways including monocytes/macrophages actions that requires further investigations. Immunomorphological evaluation of immune cells subpopulations, in particular CD68+ cells, could be crucial for the evaluation of long-term RA prognosis and appropriate therapeutic approach.

Keywords: renal transplantation, glomerulitis, monocytes/macrophages, CD68+, donor-specific antibodies.

ВВЕДЕНИЕ

Долгосрочная выживаемость аллографта почки (АП) все еще остается низкой, главным образом в связи с развитием иммунологического конфликта между организмом реципиента и донорским органом – реакцией отторжения АП [1–3]. Одним из проявлений отторжения является гломерулит [4] – микроваскулярное воспаление (МВВ) АП в виде интрагломерулярной аккумуляции мононуклеарных клеток с окклюзией ими капиллярных петель клубочка [5]. По современным международным критериям Banff гломерулит рассматривается как признак антительно-опосредованного отторжения (AMR, antibody mediated rejection) [4], в контексте которого его развитие опосредованно связыванием донор-специфических антител (ДСА) с антигенами эндотелия микрососудов трансплантата [6–8]. С позиции AMR достаточно полно изучен клеточный состав инфильтратов в клубочке при гломерулите, который может быть представлен разнообразными иммунными клетками [9–13] с преобладанием моноцитарно-макрофагальных клеток (М/Мф) [10–14]. Однако гломерулит может присутствовать и без ДСА: в сочетании с морфологическими признаками Т-клеточного отторжения (TCMR, T-cell mediated rejection) или при отсутствии каких-либо других признаков иммунологического конфликта [14–18]. Установлено, что такие фенотипы гломерулита являются независимыми предикторами потери АП [15, 17, 19, 20]. Но механизмы развития гломерулита при отсутствии ДСА, а также субпопуляционный состав иммунных клеток, участвующих в формировании такого фенотипа отторжения, изучены на настоящий момент недостаточно. Целью данного исследования было определение состава субпопуляций иммунных клеток в клубочке при разных фенотипах гломерулита и его связи с отдаленным прогнозом аллотрансплантации почки (АТП).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая группа пациентов

В ретроспективное обсервационное исследование были включены 97 реципиентов АП, получивших трансплантат в 2000–2013 гг. Пациенты

соответствовали следующим критериям включения: наличие в индикационной или протокольной биопсии гломерулита в соответствии с критериями Banff [5], совместимость с донором по группе крови, отрицательный цитотоксический кросс-матч тест. Критериями исключения были: морфологические признаки возврата первичной почечной патологии, полиома-вирусная инфекция (подтвержденная иммуногистохимически), частые рецидивирующие инфекции мочевого тракта после АТП. Основные клиничко-демографические показатели представлены в табл. 1. У всех пациентов оценивали СКФ по формуле MDRD на момент биопсии с гломерулитом.

Морфологический и иммунологический анализ

Пациентам были определены ДСА на момент биопсии с гломерулитом, методы иммунологического и морфологического анализа описаны ранее [19]. На основании наличия/отсутствия ДСА пациенты были разделены на подгруппы: ДСА+ ($n=25$), ДСА– ($n=53$). В 19 случаях на момент биопсии определение ДСА было невозможным (ДСА?) в связи с техническими ограничениями.

Таблица 1

Клиничко-демографические показатели исследуемой группы

Показатель	Пациенты ($n=97$)
Пол, Ж/М	47/50
АТП от живого донора, %	18
Возраст пациента на момент биопсии, годы, $M \pm SD$	50 ± 13
Продолжительность ЗПТ, мес, m (25–75%)	77 (42; 123)
Время холодовой ишемии, мин, $M \pm SD$	729 ± 382
Время тепловой ишемии, мин, $M \pm SD$	38 ± 11
Последний креатинин донора, ммоль/л, $M \pm SD$	$0,082 \pm 0,040$
Возраст донора, лет, $M \pm SD$	51 ± 15
Отсроченная функция АП, %	63
Повторные АТП, %	31
HLA MM, m (25–75%)	3 (2; 3)
PRA > 0, %	46

Примечание. АТП – аллотрансплантация почки; АП – аллографт почки; ЗПТ – заместительная почечная терапия; HLA MM – количество несовпадений по локусам системы генов HLA; PRA (panel reactive antibody) – предсуществующие антитела; $M \pm SD$ – среднее и стандартное отклонение; m (25–75%) – медиана и интерквартильный размах.

Таблица 2

Результаты морфологического исследования

Показатель	Все пациенты, n=97	ДСА+, n=25	ДСА-, n=53	p, ДСА+ vs ДСА-
g, баллы по Banff, M±SD	1,81±0,89	1,96±0,89	1,89±0,91	0,374
ptc, баллы по Banff, M±SD	0,84±0,81	1,04±0,73	0,74±0,84	0,126
ptc+, %	58	76	49	0,029
i, баллы по Banff, M±SD	1,40±1,17	1,36±1,19	1,40±1,18	0,980
t, баллы по Banff, M±SD	0,51±0,77	0,28±0,54	0,58±0,82	0,149
v, баллы по Banff, M±SD	0,34±0,58	0,32±0,62	0,34±0,59	0,715
TCMR+, %	44	20	58	0,002
ИФТА, баллы по Banff, M±SD	0,93±1,05	1,04±1,10	0,72±0,91	0,446
C4d-ptc +, % (n/n)	25 (22/88)	41 (9/22)	17 (9/53)	0,039
C4d-ptc, баллы по Banff, M±SD	0,84±0,93	1,14±0,94	0,64±0,90	0,048

Примечание. ДСА – донор-специфические антитела; g – гломерулит; ptc – перитубулярный капиллярит; ptc+, % – процент случаев с наличием сопутствующего перитубулярного капиллярита; i – интерстициальное воспаление; t – тубулит; v – интимальный артериит; ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (среднее значение баллов по Banff); C4d-ptc – окрашивание перитубулярных капилляров на C4d; C4d-ptc+, % – процент случаев с положительным окрашиванием на C4d; TCMR+, % – процент случаев с Т-клеточным отторжением; M±SD – среднее и стандартное отклонение; n/n – количество положительных случаев/общее количество известных случаев.

Медиана от АТП до биопсии с гломерулитом составила 35 (9; 155) дней. Оценивали морфологические параметры в соответствии с критериями Banff (табл. 2), а также наличие/отсутствие сопутствующей инфильтрации клубочков нейтрофилами. В 18% (n=17) случаев гломерулит был выявлен в раннем посттрансплантационном периоде (до 7 дней включительно), в том числе у 9 реципиентов подгруппы ДСА– и четырех – подгруппы ДСА+. В последующих биопсиях оценивали персистенцию и/или рецидивы гломерулита, развитие гломерулопатии (ГП).

Иммуногистохимический анализ CD4+-клеток

Для идентификации иммунных клеток иммуногистохимические (ИГХ) реакции проводили на парафиновых срезах, фиксированных формальдегидом, после регидратации и демаскирования антигенов по стандартной методике. ИГХ-окрашивание проводили с использованием первичных моноклональных мышинных антител, специфичных к CD68+ (маркер моноцитарно-макрофагальных клеток), CD3+ (маркер Т-лимфоцитов), CD20+ (маркер В-лимфоцитов) и вторичных антител к иммуноглобулинам мыши, конъюгированных с пероксидазой (для образцов, окрашенных на CD68+-антигены) или с щелочной фосфатазой (для образцов, окрашенных на CD3+- и CD20+-антигены). Визуализацию окрашенных на CD-маркеры и отсканированных биоптатов проводили с помощью программы Pannomic Viewer (3D HISTECH Ltd.). Для количественной оценки гломерулярных инфильтратов рассчитывали среднее число CD68+, CD3+ и CD20+-клеток на клубочек.

Иммуносупрессивная терапия, период наблюдения и исходы

Случаи гломерулита с ДСА+ были расценены как AMR, в связи с чем проводили соответствующую иммуносупрессивную терапию (ИСТ), подробно описанную ранее [19]. Тактика ИСТ, примененная при гломерулите с ДСА–/ДСА?, также изложена в предыдущих работах [19, 21].

Медиана периода наблюдения от биопсии составила 51 (8; 72) мес. Комбинированная конечная точка включала в себя два исхода: полную потерю АП с возвратом на диализ или СКФ по формуле MDRD < 15 мл/мин/1,73 м².

Статистический анализ

Для анализа различий между оцениваемыми параметрами в группах применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, точный тест Фишера и критерий χ^2 Пирсона при анализе таблиц сопряженности. Анализ выживаемости АП производили с помощью метода Каплана–Майера. Дату смертельного исхода, наступившего при наличии функционирующего АП, учитывали как конец наблюдения, а такой случай как цензурированный. Для выявления различий между кривыми выживаемости использовали Log-rank тест. Регрессионный анализ Кокса применяли для оценки прогностической значимости изучаемых факторов с коррекцией по другим потенциальным факторам риска потери АП путем их принудительного включения в анализ. В мультивариантные регрессионные модели включали показатели, которые имели связь с риском потери АП в одновариантном анализе при $p < 0,1$.

Данные представлены как среднее и стандарт-

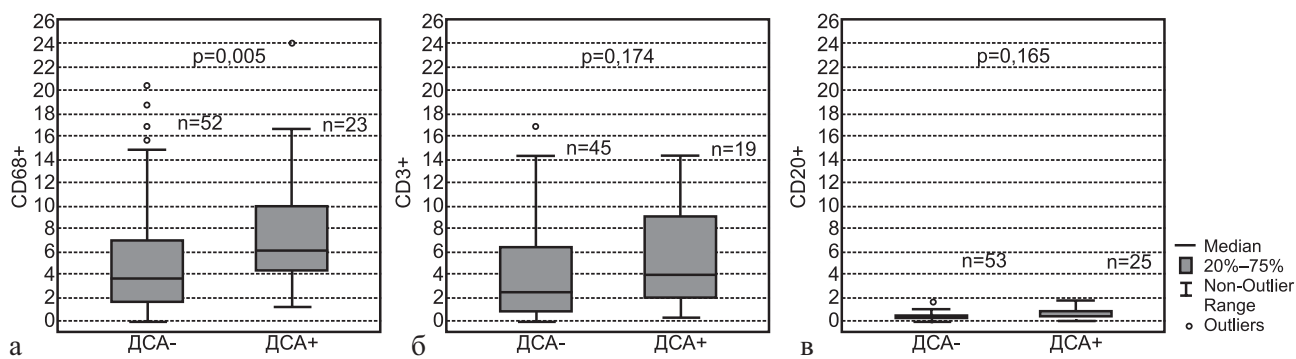


Рис. 1. Количество CD68+- (а), CD3+- (б) и CD20+-клеток (в) на клубочек в зависимости от наличия донор-специфических антител (ДСА).

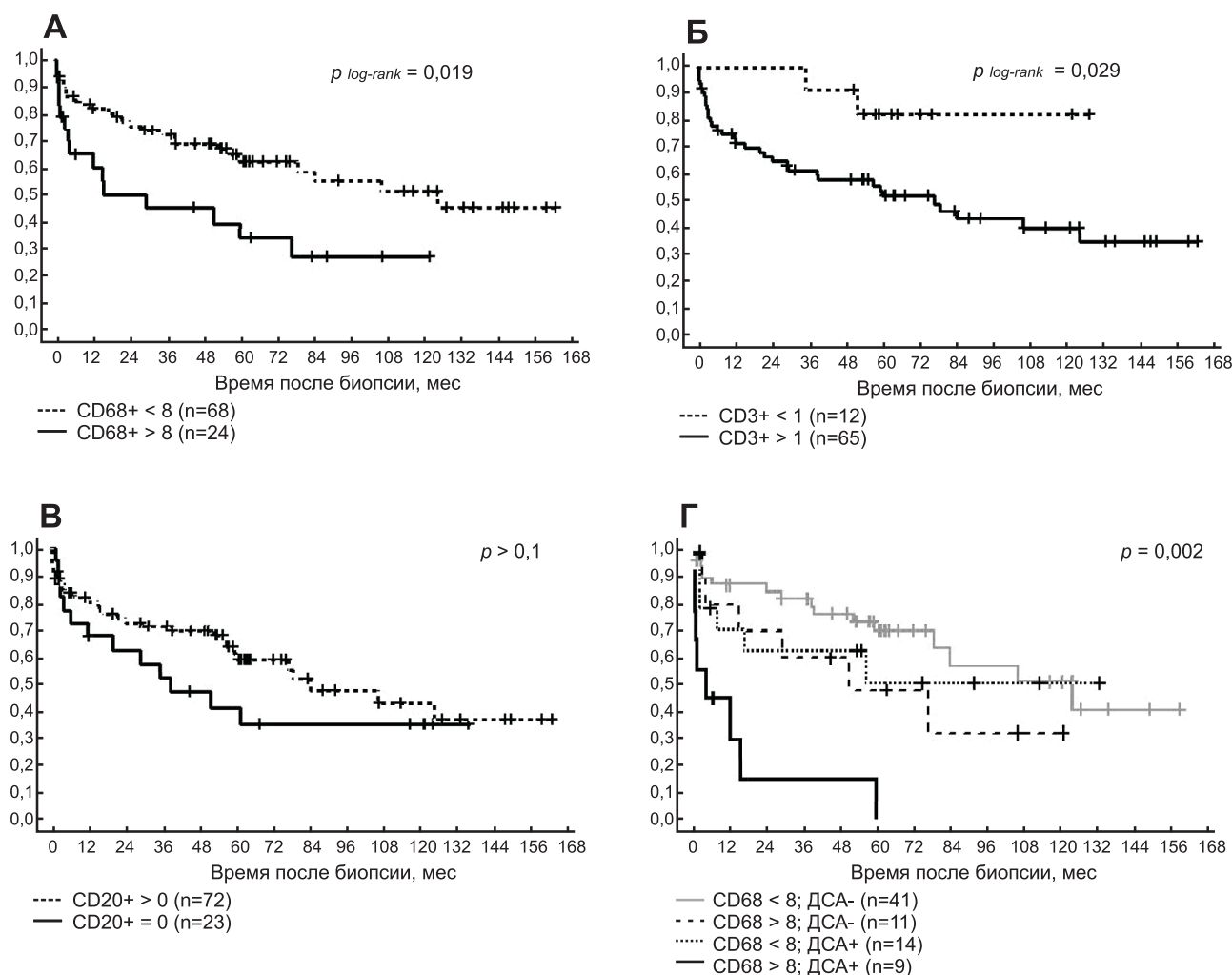


Рис. 2. Выживаемость аллогraftа почки в зависимости от уровня CD68+- (А), CD3+- (Б) и CD20+-клеток (В) в клубочках; Г – выживаемость аллогraftа почки в зависимости от сочетания различных уровней CD68+ и наличия/отсутствия ДСА. АП – аллогraft почки; ДСА – донор-специфические антитела.

ное отклонение ($M \pm SD$), медиана с интерквартильным размахом (m , 25–75%). Критический уровень значимости для всех статистических тестов и коэффициентов регрессии принимали равным 0,05. Для статистической обработки данных использовали пакеты прикладных статистических программ SPSS for Windows 23.0 (IBM Chicago, IL, USA), Statistica 12.0 (StatSoft Inc., USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клеточный состав гломерулярных инфильтратов

В клубочках преобладали CD68+-клетки, медиана составила 4 (2; 8) клетки на клубочек, а также CD3+-клетки, медиана – 3 (1; 7) клетки на клубочек. CD20+-клетки в клубочках были выявлены в 74% случаев, из них в 90% среднее зна-

чение уровня CD20+-клеток не превышало 1 на клубочек.

При сравнении степени инфильтрации CD+-клетками клубочков между подгруппами ДСА+ и ДСА– различия были выявлены только в уровне CD68+-клеток (рис. 1).

В 59% биопсий, помимо инфильтрации капилляров клубочка мононуклеарными клетками, наблюдалась сопутствующая инфильтрация клубочков нейтрофилами. В подгруппе с ДСА– нейтрофилы были обнаружены в 57% биопсий, в ДСА+ – в 72% ($p > 0,05$).

Морфологические исходы и уровень интра-гломерулярных клеток

В последующих биопсиях рецидивы и/или персистенция гломерулита были выявлены в 35% всех случаев, в подгруппе ДСА– и ДСА+ – в 30 и 50% случаев соответственно. Развитие ГП в последующих биопсиях выявили в 23 и 15% случаев в подгруппах ДСА+ и ДСА– соответственно. В 9 случаях ГП была обнаружена на момент первой биопсии с гломерулитом. Подгруппы ДСА+ и ДСА– достоверно не отличались по частоте развития ГП, рецидивам и/или персистенции гломерулита ($p > 0,05$). Среди случаев гломерулита в раннем посттрансплантационном периоде также наблюдали его рецидивы/персистенцию (ДСА– –

$n = 7$, ДСА+ – $n = 2$) и развитие ГП ($n = 3$, все случаи ДСА–).

Уровень CD68+-клеток ≥ 8 на клубочек имел достоверную прямую связь с наличием рецидивов/персистенцией гломерулита (ОШ = 7,50; ДИ для 95% 2,49–22,60, $p < 0,001$) и развитием ГП (ОШ = 4,83; ДИ для 95% 1,40–16,65, $p = 0,013$) в отличие от CD3+- и CD20+-клеток ($p > 0,05$).

Анализ выживаемости

Достоверные отличия выживаемости АП были выявлены при сравнении групп с различной степенью инфильтрации CD68+-клетками клубочков. Уровень CD68+-клеток больше 8 на клубочек был ассоциирован со снижением выживаемости АП, как и наличие более 1 CD3+-клетки (рис. 2, А, Б). Выживаемость АП не отличалась при наличии/отсутствии CD20+ в клубочках (рис. 2, В). При сочетании инфильтрации CD8+-клетками ≥ 8 на клубочек с наличием ДСА выживаемость АП была достоверно ниже (рис. 2, Г).

Унивариантный регрессионный анализ Кокса показал, что относительный риск потери АП достоверно возрастает при увеличении уровня CD68+-клеток в клубочке, наличии ДСА, увеличении времени холодовой и тепловой ишемии (табл. 3).

В мультивариантных моделях уровень CD68+

Таблица 3

Результаты унивариантного регрессионного анализа связи основных клиничко-морфологических факторов с риском потери АП

Показатель	p	Exp(β)	ДИ 95,0% для Exp(β)
CD68+, 1 клетка/клубочек	0,001	1,062	1,025-1,100
CD3+, 1 клетка/клубочек	0,574	1,022	0,947-1,104
ДСА+ (vs ДСА–/ДСА?)	0,015	2,185	1,167-4,093
ДСА+/ДСА? (vs ДСА–)	0,062	1,758	0,971-3,183
Пол, М/Ж	0,195	0,670	0,365-1,128
Количество АТП (>1 vs первая)	0,546	1,209	0,653-2,236
АТП от живого донора vs трупная	0,760	0,429	0,169-1,019
ЗПТ, 1 мес	0,620	1,001	0,998-1,004
Возраст донора, 1 год	0,089	1,020	0,997-1,044
ВХИ, 1 мин	0,007	1,001	1,000-1,002
ВТИ, 1 мин	0,024	1,031	1,004-1,060
Отсроченная функция АП (vs своевременная)	0,051	1,943	0,998-3,783
СКФ _{MDRD} на момент биопсии, 1 мл/мин/1,73 м ²	0,179	0,989	0,972-1,005
Возраст реципиента, 1 год	0,860	0,979	0,956-1,003
PRA (vs отсутствие)	0,096	1,668	0,914-3,045
Период от АТП до биопсии, 1 день	0,317	1,000	1,000-1,001
ИФТА (2–3 vs 0–1 по Banff)	0,065	1,842	0,963-3,523
HLA MM (2–6 vs 0–1)	0,543	1,286	0,573-2,887

Примечание. АП – аллографт почки; АТП – аллотрансплантация почки; ВТИ – время тепловой ишемии; ВХИ – время холодовой ишемии; ДИ – доверительный интервал; ДСА+ – наличие донор-специфических антител; ДСА– – отрицательные донор-специфические антитела; ДСА? – донор-специфические антитела не определены; ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (среднее значение баллов по Banff); ЗПТ – заместительная почечная терапия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; PRA – предрасполагающие антитела; HLA MM – количество несовпадений по локусам системы генов HLA.

Таблица 4

**Результаты мультивариантного регрессионного анализа связи
потенциальных предикторов с риском потери АП**

№ модели	Exp(β) (ДИ 95%) для CD68+ (1 клетка/клубочек)	Показатели, включенные в модель
1	1,058 (1,020-1,097)	ВХИ, ДСА (vs ДСА-/ДСА?), ИФТА, возраст донора
2	1,052 (1,015-1,090)	ВХИ, ДСА+/ДСА? (vs ДСА-), ИФТА, возраст донора
3	1,063 (1,022-1,106)	PRA, ОФТ, ВТИ, ИФТА
4	1,068 (1,027-1,111)	ДСА (vs ДСА-/ДСА?), ОФТ, возраст донора, ИФТА
5	1,064 (1,024-1,105)	ДСА+/ДСА? (vs ДСА-), ОФТ, возраст донора, ИФТА

Примечание. АП – аллотрафт почки; ВТИ – время тепловой ишемии (1 мин); ВХИ – время холодовой ишемии (1 мин); ДИ – доверительный интервал; ДСА+ – наличие донор-специфических антител; ДСА– – отрицательные донор-специфические антитела; ДСА? – донор-специфические антитела не определены; ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (среднее значение баллов по Banff) (2–3 vs 0–1); ОФТ – отсроченная функция АП (vs своевременная); PRA – предсуществующие антитела (vs отсутствие).

клеток в клубочках имел достоверную связь с негативным прогнозом АТП при коррекции по другим показателям, представленным в табл. 4. Увеличение степени инфильтрации микрососудов клубочка на 1 CD68+–клетку на клубочек было ассоциировано с повышением относительного риска потери АП на 5–7% ($p < 0,005$) (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Субпопуляционный состав иммунных клеток в клубочках при отторжении АП подвергался изучению во многих исследованиях [9–13], в которых основное внимание отводилось клеткам моноцитарно-макрофагального ряда как неотъемлемому звену активации гуморального иммунитета [22, 23]. В этой связи подавляющая часть иммуноморфологических исследований в данной области выполнена в группах больных с преимущественно антительно-опосредованным отторжением АП [9–12]. Связь микроваскулярного воспаления клубочков со снижением выживаемости АП при наличии ДСА хорошо известна. Недавно показано, что гломерулит в отсутствие ДСА (изолированный гломерулит) также ассоциирован с неблагоприятным прогнозом АТП [19]. Исследования прогностического значения состава иммунных клеток в клубочках при таком типе морфологического повреждения до настоящего времени были представлены единичными публикациями [13].

Нами закономерно подтверждены полученные ранее данные о наличии ассоциации моноцитарно-макрофагальной инфильтрации капиллярных петель клубочка с признаками AMR – ДСА, C4d, ГП [10–12]. Так, у пациентов с позитивными ДСА на момент биопсии уровень CD68+–клеток был достоверно выше, чем у пациентов с отрицательными ДСА (см. рис. 1), кроме того, уровень CD68+ имел прямую связь с развитием ГП в последующих биопсиях. Ранее было установлено, что уровень CD68+ в клубочках связан с выживаемостью

АП [11, 12, 24]. Эти исследования включали гетерогенные группы случаев с различными видами отторжения, с наличием и отсутствием гломерулита. В представленном исследовании, где были изучены субпопуляции иммунных клеток при гломерулите АП, выживаемость была ниже при увеличении числа М/Мф и Т-лимфоцитов в клубочках (рис. 2А, 2Б). Степень инфильтрации клубочка Т- или В-лимфоцитами не была ассоциирована с прогнозом АТП. Вместе с тем, впервые установлено, что уровень CD68+–клеток в клубочках при гломерулите является независимым предиктором долгосрочной выживаемости АП при коррекции по другим существенным морфологическим и клиническим показателям. С позиций патогенеза данное наблюдение указывает на негативную роль аккумуляции М/Мф в гломерулярном повреждении аллотрафта почки.

Механизмы инфильтрации капилляров АП моноцитарно-макрофагальными клетками подвергались изучению в экспериментальных и клинических моделях AMR в отличие от ДСА-негативного варианта микроваскулярного воспаления клубочков АП. Эти механизмы включают антительно-опосредованную индукцию экспрессии адгезионных молекул (P-селектин, intercellular adhesion molecule 1, vascular cell adhesion molecule 1) и хемоаттрактантов (monocyte chemoattractant protein 1, macrophage inflammatory proteins, macrophage migration inhibitory factor) [25–28] в эндотелии, что приводит к миграции моноцитов в микрососуды и их активации при взаимодействии Fcγ-рецепторов с Fc-фрагментами ДСА [25, 29, 30]. Повреждение может осуществляться через интерлейкины-1, -6, -12, интерферон-γ, фактор некроза опухоли-α, экспрессируемые активированными М/Мф [26, 31, 32]. Кроме того, не исключено участие М/Мф в повреждении АП через механизмы антительно-зависимой клеточной цитотоксичности [32, 33].

В исследованной группе у большинства больных (54,6%) ДСА на момент диагностики гломерулита отсутствовали, а в клубочках преобладали CD68+-клетки, наряду с CD3+-лимфоцитами. Механизмы формирования интракапиллярного воспаления клубочка при отсутствии ДСА остаются недетализированными. Полученные данные позволяют предполагать некоторые вероятные пути развития этого отдельного фенотипа иммунного повреждения АП.

Развитие интракапиллярной инфильтрации в раннем периоде после АТП в 18% изученных случаев можно было бы объяснить реперфузионным повреждением, роль М/Мф в развитии которого показана в экспериментальных исследованиях [34–37]. В то же время, продемонстрирована более выраженная М/Мф-реакция при аллогенной трансплантации, где присутствуют и реперфузионное повреждение, и иммунный ответ по сравнению с сингенной [38]. Установлено, что в случае первой CD68+-клетки могут распознавать аллоантигены трансплантата, что приводит к активации М/Мф с последующей инициацией ими специфического иммунного ответа через представление антигенов Т-лимфоцитам [39]. В анализируемой группе в клубочках в той или иной степени одновременно присутствовали и CD68+-, и CD3+-клетки. Кроме того, у пациентов с инфильтрацией CD68+-клетками клубочков в раннем периоде после АТП в последующих биопсиях также выявляли гломерулит, в части случаев развилась гломерулопатия, что свидетельствует о персистенции воспалительной реакции в микрососудах. Очевидно, что CD68+-инфильтрация клубочка в раннем периоде после АТП не является исключительно следствием реперфузионного повреждения, а в большей степени связана с начальными этапами иммунного ответа, в котором триггером может быть ишемия-реперфузия.

Другой механизм развития изолированного гломерулита может быть опосредован CD14+CD16++-субпопуляцией моноцитов в капиллярах [40]. В отсутствие воспаления эта субпопуляция конститутивно патрулирует люминальную поверхность эндотелия микрососудов почки [40, 41]. В активации CD14+CD16++-моноцитов могут участвовать лиганды некоторых Toll-подобных рецепторов этих клеток, а также CD4+-лимфоциты после распознавания антигенов сосудистой стенки [40–43]. После активации CD14+CD16++-моноциты рекрутируют нейтрофилы, которые повреждают эндотелиальные клетки, синтезируя ROS (reactive oxygen species), что

может приводить к некрозу последних [40–42]. Ранее было выявлено, что после АТП у реципиентов происходит увеличение уровня активированных CD14+CD16++-моноцитов в кровотоке, что подтверждает возможность их активации [44]. По-видимому, описанный механизм является универсальным, поскольку вовлечен в повреждение почки при различных патологиях, не ограничиваясь случаями АТП [40, 45, 46]. В случае изолированного гломерулита нейтрофильная реакция в сочетании с М/Мф в микрососудах клубочка была выявлена нами более чем в половине случаев, что может являться следствием вышеописанного механизма. С другой стороны – разнообразие клеточного состава при MBV (М/Мф, нейтрофилы и Т-лимфоциты) может определяться характером экспрессии специфичных для иммунных клеток молекул адгезии активированным эндотелием в зависимости от степени повреждения эндотелиоцитов [40] и баланса про- и антиапоптотических факторов в этой клеточной популяции [47].

Другой эндотелий-опосредованный механизм развития гломерулита при отсутствии ДСА может быть опосредован в том числе антиген-представляющими свойствами эндотелиоцита. Повреждающими факторами в этом случае, вероятно, могут быть предсуществующие или *de novo* не-HLA-аутоантитела (angiotensin II type 1 receptor [48–51], endothelin-1 type A receptor [52], endoglin [53], perlecan [54], EGF-like repeats and discoidin I-like domains 3 [53], Fms-like tyrosine kinase-3 [53], intercellular adhesion molecule 4 [53]) к антигенам эндотелия. Показано, что наличие предсуществующих аутоантител к эндотелиальным антигенам ассоциировано с развитием морфологических признаков, напоминающих AMR, включая гломерулит [48–50], и снижением выживаемости АП в отсутствие HLA-антител [50, 51]. В условиях различных пертурбаций, например, при ишемии–реперфузии, токсическом действии ИСТ и других препаратов, гломерулярной гиперfiltrации, оксидативном стрессе, действии компонентов ренин-ангиотензиновой системы, возможно повышение экспрессии аутоантигенов на эндотелии [54–56] и высвобождение экстрацеллюлярных везикул, в том числе апоптотических тел, содержащих различные аутоантигены [57]. Это, с одной стороны, может приводить к синтезу аутоантител *de novo* [58], с другой – к активации предсуществующими аутоантителами эндотелиальных клеток [53, 54, 56] с увеличением экспрессии в них HLA I, молекул адгезии и хемокинов (P-селектин, intercellular adhesion molecule 1, chemokine ligand

5, resistin) [53]. Последнее, в свою очередь, может способствовать адгезии к эндотелию воспалительных клеток – М/Мф, Т-лимфоцитов. М/Мф способны в дальнейшем распознавать аллоантигены и действовать как антиген-презентирующие клетки (АПК) [39]. Как АПК функционируют и активированные эндотелиальные клетки, презентуя аллоантигены CD8+ Т-лимфоцитам с дальнейшим развитием апоптоза эндотелиоцитов [59, 60]. Кроме того, распознавание аутоспецифичными CD4+ Т-лимфоцитами эндотелиальных аутоантигенов может приводить к рекрутированию патрулирующих моноцитов и нейтрофилов [41].

Можно предположить, что в зависимости от свойств аутоантител, баланса про- и антиапоптотических факторов в эндотелиальных клетках, особенностей регуляции В-клеточного ответа возможно разрешение воспалительной реакции в микрососудах, а в некоторых случаях – персистенция воспаления с развитием необратимого повреждения клубочков [61]. Кроме того, такая персистирующая аутоиммунная реакция может способствовать развитию аллоиммунной [62, 63], а маркером такой персистенции может быть количество М/Мф в сосудах.

Нельзя и полностью исключить антительно-опосредованный механизм М/Мф-инfiltrации клубочка в случае изолированного гломерулита АП. В части случаев возможно наличие недетектируемых в системной циркуляции ДСА в результате их локального синтеза [64, 65] и/или специфической адсорбции в аллографте [66–68]. Возможно, что в таких ситуациях первичными в развитии аллоиммунного механизма будут являться эндотелий-опосредованные иммунные реакции.

В развитии МВВ могут участвовать антиэндотелиальные аутоантитела [48–53], определение которых мы рутинно не выполняли, что следует отнести к ограничениям исследования, как и его ретроспективный характер. Вместе с тем, к преимуществам исследования можно отнести длительные сроки наблюдения, представительную группу пациентов, селекционированных по наличию гломерулита, значительную долю его «изолированного» фенотипа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гломерулит, неблагоприятный фенотип иммунного повреждения АП, может быть опосредован реализацией разных механизмов, что требует дальнейшего изучения патогенеза и подходов к терапии. Определение субпопуляций иммунных клеток при гломерулите, в частности

CD68+, представляется важным для оценки прогноза АТП и более точной стратификации групп риска.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sellares J, de Freitas DG, Mengel M et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012;12(2):388-399. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x
2. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: A critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011;11(3):450-462. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03283.x
3. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation* 2010;90(1):68-74. doi: 10.1097/TP.0b013e3181e065de
4. Loupy A, Haas M, Solez K et al. The Banff 2015 kidney meeting report: current challenges in rejection classification and prospects for adopting molecular pathology. *Am J Transplant* 2017;17(1):28-41. doi: 10.1111/ajt.14107
5. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K et al. Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of C4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* 2014;14: 272-283. doi: 10.1111/ajt.12590
6. Hidalgo LG, Campbell PM, Sis B et al. De novo donor-specific antibody at the time of kidney transplant biopsy associates with microvascular pathology and late graft failure. *Am J Transplant* 2009;9(11):2532-2541. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02800.x
7. Trpkov K, Campbell P, Pazderka F et al. Pathologic features of acute renal allograft rejection associated with donor-specific antibody, Analysis using the Banff grading schema. *Transplantation* 1996;61(11):1586-1592
8. Zhang X, Reed EF. Effect of antibodies on endothelium. *Am J Transplant* 2009;9(11):2459-2465. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02819.x
9. Magil AB. Infiltrating cell types in transplant glomerulitis: relationship to peritubular capillary C4d deposition. *Am J Kidney Dis* 2005;45(6):1084-1089. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.02.017
10. Fahim T, Böhmig GA, Exner M et al. The cellular lesion of humoral rejection: predominant recruitment of monocytes to peritubular and glomerular capillaries. *Am J Transplant* 2007;7(2):385-393. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01634.x
11. Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Munivenkatappa R et al. Glomerular inflammation in renal allografts biopsies after first year: cell types and relationship with antibody-mediated rejection and graft outcome. *Transplantation* 2010;90(12):1478-1485. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ff87f5
12. Sicard A, Meas-Yedid V, Rabeyrin M et al. Computer-assisted topological analysis of renal allograft inflammation adds to risk evaluation at diagnosis of humoral rejection. *Kidney Int* 2017;92(1):214-226. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.011
13. Sentis A, Kers J, Yapici U et al. The prognostic significance of glomerular infiltrating leukocytes during acute renal allograft rejection. *Transpl Immunol* 2015;33(3):168-175. doi: 10.1016/j.trim.2015.10.004
14. Buob D, Grimbert P, Glowacki F et al. Three-year outcome of isolated glomerulitis on 3-month protocol biopsies of donor HLA antibody negative patients. *Transpl Int* 2012;25(6):663-670. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01473.x
15. Batal I, Azzi J, El-Haddad N et al. Immunohistochemical markers of tissue injury in biopsies with transplant glomerulitis. *Hum Pathol* 2012;43(1):69-80. doi: 10.1016/j.humpath.2011.04.008
16. Batal I, Lunz JG, Aggarwal N et al. A critical appraisal of methods to grade transplant glomerulitis in renal allograft biopsies. *Am J Transplant* 2010;10(11):2442-2452. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03261.x
17. Sis B, Jhangri GS, Riopel J et al. A new diagnostic algorithm for antibody-mediated microcirculation inflammation in kidney transplants. *Am J Transplant* 2012;12(5):1168-1179. doi:

10.1111/j.1600-6143.2011.03931.x

18. Magil AB. Infiltrating cell types in transplant glomerulitis: relationship to peritubular capillary C4d deposition. *Am J Kidney Dis* 2005;45(6):1084-1089. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.02.017

19. Nabokov A, Dobronravov VA, Khrabrova M et al. Long-term kidney allograft survival in patients with transplant glomerulitis. *Transplantation* 2015;99(2):331-339. doi: 10.1097/TP.0000000000000606

20. Einecke G, Sis B, Reeve J et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant* 2009; 9(11):2520-2531. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02799.x

21. Храброва МС, Добронравов ВА, Набоков АВ, Грене Х-Й и др. Прогноз выживаемости почечного трансплантата: иммунологические риски и тип отторжения. *Нефрология* 2015;19(4):41-50. [Khrabrova MS, Dobronravov VA, Nabokov AV, Grene KhY i dr. Prognostic of pochochnogo transplantata: immunologicheskie riski i tip ottorzeniya. *Nefrologiya* 2015;19(4):41-50]

22. Harvey BP, Gee RJ, Haberman AM et al. Antigen presentation and transfer between B cells and macrophages. *Eur J Immunol* 2007;37(7):1739-1751. doi: 10.1002/eji.200636452

23. Guillems M, Bruhns P, Saeys Y et al. The function of Fcγ receptors in dendritic cells and macrophages. *Rev Immunol* 2014;14(2):94-108. doi: 10.1038/nri3582

24. Tinckam K, Djurdjev O, Magil AB. Glomerular monocytes predict worse outcomes after acute renal allograft rejection independent of C4d status. *Kidney Int* 2005;68(4):1866-1874. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00606.x

25. Lee CY, Lotfi-Emran S, Erdinc M et al. The involvement of FcR mechanisms in antibody-mediated rejection. *Transplantation* 2007;84(10):1324-1334. doi: 10.1097/01.tp.0000287457.54761.53

26. Piotti G, Palmisano A, Maggiore U et al. Vascular endothelium as a target of immune response in renal transplant rejection. *Front Immunol* 2014;5:505. doi: 10.3389/fimmu.2014.00505

27. Kilgore KS, Schmid E, Shanley TP et al. Sublytic concentrations of the membrane attack complex of complement induce endothelial interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 through nuclear factor-kappa B activation. *Am J Pathol* 1997;150(6):2019-2031

28. Batal I, De Serres SA, Mfarrej BG. Glomerular inflammation correlates with endothelial injury and with IL-6 and IL-1A secretion in the peripheral blood. *Transplantation* 2014;97(10):1034-1042. doi: 10.1097/01.TP.0000441096.22471.36

29. Valenzuela NM, Trinh KR, Mulder A et al. Monocyte recruitment by HLA IgG-activated endothelium: the relationship between IgG subclass and FcγRIIIa polymorphisms. *Am J Transplant* 2015;15(6):1502-1518. doi: 10.1111/ajt.13174

30. Valenzuela NM, Mulder A, Reed EF. HLA class I antibodies trigger increased adherence of monocytes to endothelial cells by eliciting an increase in endothelial P-selectin and, depending on subclass, by engaging FcγRs. *J Immunol* 2013;190(12):6635-6650. doi: 10.4049/jimmunol.1201434

31. Wyburn KR, Jose MD, Wu H et al. The role of macrophages in allograft rejection. *Transplantation* 2005;80(12):1641-1647. doi: 10.1097/01.tp.0000173903.26886.20

32. Hirohashi T, Chase CM, Della Pelle P et al. A novel pathway of chronic allograft rejection mediated by NK cells and alloantibody. *Am J Transplant* 2012;12(2):313-321. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03836.x

33. Yeap WH, Wong KL, Shimasaki N et al. CD16 is indispensable for antibody-dependent cellular cytotoxicity by human monocytes. *Sci Rep* 2016;6:34310. doi: 10.1038/srep34310

34. Lee S, Huen S, Nishio H et al. Distinct macrophage phenotypes contribute to kidney injury and repair. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(2):317-326. doi: 10.1097/ASN.2009060615

35. Clements M, Gershenovich M, Chaber C et al. Differential Ly6C expression after renal ischemia-reperfusion identifies unique macrophage populations. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(1):159-170. doi: 10.1681/ASN.2014111138

36. Dragun D, Hoff U, Park JK et al. Ischemia-reperfusion

injury in renal transplantation is independent of the immunologic background. *Kidney Int* 2000;58(5):2166-2177. doi: 10.1111/j.1523-1755.2000.00390.x

37. Ysebaert DK, De Greef KE, Vercauteren SR et al. Identification and kinetics of leukocytes after severe ischaemia/reperfusion renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(10):1562-1574. doi: 10.1093/ndt/15.10.1562

38. Zecher D, van Rooijen N, Rothstein DM et al. An innate response to allogeneic nonself mediated by monocytes. *J Immunol* 2009;183(12):7810-7816. doi: 10.4049/jimmunol.0902194

39. Oberbarnscheidt MH, Zeng Q, Li Q et al. Non-self recognition by monocytes initiates allograft rejection. *J Clin Invest* 2014;124(8):3579-3589. doi: 10.1172/JCI74370

40. Carlin LM, Stamatides EG, Auffray C et al. Nr4a1-dependent Ly6C(low) monocytes monitor endothelial cells and orchestrate their disposal. *Cell* 2013;153(2):362-375. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.010

41. Devi S, Li A, Westhorpe CL et al. Multiphoton imaging reveals a new leukocyte recruitment paradigm in the glomerulus. *Nat Med* 2013;19(1):107-112. doi: 10.1038/nm.3024

42. Finsterbusch M, Hall P, Li A et al. Patrolling monocytes promote intravascular neutrophil activation and glomerular injury in the acutely inflamed glomerulus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(35):E5172-5181. doi: 10.1073/pnas.1606253113

43. Imhof BA, Jemelin S, Emre Y. Toll-like receptors elicit different recruitment kinetics of monocytes and neutrophils in mouse acute inflammation. *Eur J Immunol* 2017; 47(6):1002-1008. doi: 10.1002/eji.201746983

44. Vereyken EJ, Kraaij MD, Baan CC et al. A shift towards pro-inflammatory CD16+ monocyte subsets with preserved cytokine production potential after kidney transplantation. *PLoS One* 2013;8(7):e70152. doi: 10.1371/journal.pone.0070152

45. Nakatani K, Yoshimoto S, Iwano M et al. Fractalkine expression and CD16+ monocyte accumulation in glomerular lesions: association with their severity and diversity in lupus models. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;299(1):F207-F216. doi: 10.1152/ajrenal.00482.2009

46. Cros J, Cagnard N, Woollard K et al. Human CD14dim monocytes patrol and sense nucleic acids and viruses via TLR7 and TLR8 receptors. *Immunity* 2010;33(3):375-386. doi: 10.1016/j.immuni.2010.08.012

47. Smyth LA, Meader L, Xiao F et al. Constitutive expression of the anti-apoptotic Bcl-2 family member A1 in murine endothelial cells leads to transplant tolerance. *Clin Exp Immunol* 2017;188(2):219-225. doi: 10.1111/cei.12931

48. Fuss A, Hope CM, Deayton S et al. C4d-negative antibody-mediated rejection with high anti-angiotensin II type I receptor antibodies in absence of donor-specific antibodies. *Nephrology* 2015;20:467-473. doi: 10.1111/nep.12441

49. Reinsmoen NL, Lai CH, Heidecke H et al. Anti-angiotensin type 1 receptor antibodies associated with antibody mediated rejection in donor HLA antibody negative patients. *Transplantation* 2010;90(12):1473-1477. doi: 10.1097/TP.0b013e3181fd97f1

50. Dragun D, Müller DN, Braäsen JH et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 2005;352(6):558-569. doi: 10.1056/NEJMoa035717

51. Giral M, Foucher Y, Dufay A et al. Pretransplant sensitization against angiotensin II type 1 receptor is a risk factor for acute rejection and graft loss. *Am J Transplant* 2013;13(10):2567-2576. doi: 10.1111/ajt.12397

52. Banasik M, Boratynska M, Koscielska-Kasprzak K et al. The impact of non-HLA antibodies directed against endothelin-1 type A receptors (ETAR) on early renal transplant outcomes. *Transplant Immunol* 2014;30:24-29. doi: 10.1016/j.trim.2013.10.007

53. Jackson AM, Sigdel TK, Delville M et al. Endothelial cell antibodies associated with novel targets and increased rejection. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(5):1161-1171. doi: 10.1681/ASN.2013121277

54. Cardinal H, Dieudé M, Brassard N et al. Antiperlecan antibodies are novel accelerators of immune-mediated vascular injury. *Am J Transplant* 2013;13(4):861-874. doi: 10.1111/ajt.12168

55. Yamani MH, Cook DJ, Tuzcu EM et al. Systemic up-

regulation of angiotensin II type 1 receptor in cardiac donors with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Am J Transplant* 2004;4(7):1097-1102. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00463.x

56. Lukitsch I, Kehr J, Chaykovska L et al. Renal ischemia and transplantation predispose to vascular constriction mediated by angiotensin II type 1 receptor-activating antibodies. *Transplantation* 2012;94(1):8-13. doi: 10.1097/TP.0b013e3182529bb7

57. Buzas EI, György B, Nagy G et al. Emerging role of extracellular vesicles in inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(6):356-364. doi: 10.1038/nrrheum.2014

58. Dieude M, Bell C, Turgeon J et al. The 20S proteasome core, active within apoptotic exosome-like vesicles, induces autoantibody production and accelerates rejection. *Sci Transl Med* 2015;16(7(318)):318ra200. doi: 10.1126/scitranslmed.aac9816

59. Kreisel D, Krupnick AS, Gelman AE et al. Non-hematopoietic allograft cells directly activate CD8+ T cells and trigger acute rejection: an alternative mechanism of allorecognition. *Nat Med* 2002;8(3):233-239. doi: 10.1038/nm0302-233

60. Ishii D, Rosenblum JM, Nozaki T et al. Novel CD8 T cell alloreactivities in CCR5-deficient recipients of class II MHC disparate kidney grafts. *J Immunol* 2014;193(7):3816-3824. doi: 10.4049/jimmunol.1303256

61. Banasik M, Boratynska M, Koscielska-Kasprzak K et al. The impact of non-HLA antibodies directed against endothelin-1 type A receptors (ETAR) on early renal transplant outcomes. *Transplant Immunol* 2014;30:24-29. doi: 10.1016/j.trim.2013.10.007

62. Hiemann NE, Meyer R, Wellenhofer E et al. Non-HLA antibodies targeting vascular receptors enhance alloimmune response and microvasculopathy after heart transplantation. *Transplantation* 2012;15(9):919-924. doi: 10.1097/TP.0b013e3182692ad2

63. Giral M1, Foucher Y, Dufay A et al. Pretransplant sensitization against angiotensin II type 1 receptor is a risk factor for acute rejection and graft loss. *Am J Transplant* 2013;13(10):2567-2576. doi: 10.1111/ajt.12397

64. Thaunat O, Graff-Dubois S, Brouard S et al. Immune responses elicited in tertiary lymphoid tissues display distinctive features. *PLoS One* 2010;5(6):e11398. doi: 10.1371/journal.pone.0011398

65. Thaunat O, Patey N, Caligiuri G et al. Chronic rejection triggers the development of an aggressive intragraft immune response through recapitulation of lymphoid organogenesis. *J Immunol* 2010;185(1):717-728. doi: 10.4049/jimmunol.0903589

66. Adeyi OA, Girnita AL, Howe J et al. Serum analysis after transplant nephrectomy reveals restricted antibody specificity patterns against structurally defined HLA class I mismatches. *Transpl Immunol* 2005;14(1):53-62. doi: 10.1016/j.trim.2005.01.001

67. Del Bello A, Congy-Joville N, Sallusto F et al. Donor-specific antibodies after ceasing immunosuppressive therapy, with or without an allograft nephrectomy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(8):1310-1319. doi: 10.2215/CJN.00260112

68. Marrari M, Duquesnoy RJ. Detection of donor-specific HLA antibodies before and after removal of a rejected kidney transplant. *Transpl Immunol* 2010;22(3-4):105-109. doi: 10.1016/j.trim.2009.12.005

Сведения об авторах:

Храброва Мария Сергеевна, 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, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ассистент. Тел.: (812) 338-01-65, E-mail: hrabrovamc@gmail.com

Maria S. Khrabrova, MD, PhD.

Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Str. Leo Tolstoy, 17 build 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases Assistant prof. Phone: +7(812) 338-01-65

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. заместитель директора. E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197022, Russia, Lva Tostogo str. 17, Research Institute of Nephrology Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, vice director. E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Мухаметдинова Анастасия Олеговна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. E-mail: muhametdinovanastya@mail.ru

Anastasiya O. Muhametdinova
Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Str. Leo Tolstoy, 6/8. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University

Проф. Клим Фолкер

34346, Германия, Ганновер Мюнден, Фогельзанг, 105. Нефрологический центр Нижней Саксонии, директор. E-mail: v.kliem@awogsd.de

Prof. Dr. med. Volker Kliem
Affiliations: 34346, Germany, Hann.Muenden, Vogelsang, 105, Nephrology Center of Lower Saxony, director. E-mail: v.kliem@awogsd.de

Набоков Александр, канд. мед. наук

34346, Германия, Ганн. Мюнден, Фогельзанг, 105. Нефрологический центр Нижней Саксонии, заместитель директора. E-mail: a.nabokow@awogsd.de.

Dr. med. Alexander Nabokow
Affiliations: 34346, Germany, Hann.Muenden, Vogelsang, 105, Nephrology Center of Lower Saxony, vice director. E-mail: a.nabokow@awogsd.de

Проф. Германн-Йозеф Грёне

69120, Германия, Гейдельберг, Им Нойенгеймер Фелд, 280. Германский центр изучения рака, руководитель лаборатории клеточной и молекулярной патологии. E-mail: h.-j.groene@dkfz.de

Prof. Dr. med. Hermann-Josef Groene
Affiliations: 69120, Germany, Heidelberg, Im Neuenheimer Feld, 280. German center of cancer research, chief of Division of cellular and molecular pathology. E-mail: h.-j.groene@dkfz.de

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 11.05.2017 г.

Принята в печать: 09.10.2017 г.

© И.В.Ульянкина, А.Е.Скворцов, А.Н.Ананьев, Д.Н.Суслов, А.А.Кутенков, А.П.Тутин, Д.О.Кузьмин, В.С.Дайнеко, Д.В.Гоголев, О.Н.Резник, 2017
 УДК 616.61 – 089.843 : 615.38
 doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-6-39-47

*И.В. Ульянкина², А.Е. Скворцов¹, А.Н. Ананьев¹, Д.Н. Суслов¹,
 А.А. Кутенков², А.П. Тутин², Д.О. Кузьмин², В.С. Дайнеко², Д.В. Гоголев¹,
 О.Н. Резник¹*

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ РАННЕЙ КОНВЕРСИИ НА ЭВЕРОЛИМУС ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ. ОБОБЩЕНИЕ 5-ЛЕТНИХ РЕЗУЛЬТАТОВ

¹ Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, ²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Российская Федерация

*I.V. Uliyankina¹, A.E. Skvortsov¹, A.N. Ananiev¹, D.N. Suslov¹, A.A. Kutenkov²,
 A.P. Tutin², D.O. Kuzmin², V.S. Daineko², D.V. Gogolev¹, O.N. Reznik¹*

FIRST RUSSIAN EXPERIENCE OF EARLY CONVERSION TO EVEROLIMUS IN THE KIDNEY TRANSPLANTATION FROM EXPANDED CRITERIA DONORS: A SUMMARY OF 5-YEAR OBSERVATION

¹Organ Transplant Department, First Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia, ²Organ Transplant Center, St. Petersburg State Research Institute for Emergency named after I.I. Djanelidze, Russia

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Увеличение доли трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями (ДРК), ставит вопрос об оптимизации схем иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Применение схем с включением m-TOR-ингибиторов при трансплантации почек (Тх почек) от ДРК позволяет снизить уровень циклоспорина (ЦсА), минимизируя его нефротоксичность. В настоящее время отсутствует четкий алгоритм использования комбинации ЦсА и эверолимуса в различных клинических ситуациях. Нами предпринята попытка обобщить собственный, первый в России, 5-летний опыт применения эверолимуса. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Были исследованы результаты пересадок контралатеральных почек (n=41), полученных от ДРК, из числа этих реципиентов были сформированы группа сравнения (n=19), пациенты которой получали стандартную ИСТ (ЦсА, микофенолаты, стероиды), и исследуемая группа (n=22), пациенты которой получили контралатеральную почку и иммуносупрессию, с ранней (начиная с 90-го дня после ТП) конверсией от ММФ на эверолимус в дозе 1,5 мг/сут (целевая концентрация 3–6 нг/мл). Одновременно с назначением эверолимуса снижалась дозировка неорала сразу на 50%, а затем, в соответствии с целевой концентрацией (C0–30–50–нг/мл). Постепенно минимизировалась доза стероидов у пациентов исследуемой группы. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Обе группы были сопоставимы по уровню креатинина и СКФ до 3 мес после ТП. В результате введения новой схемы ИСТ в исследуемой группе к 60 мес после ТП креатинин составил 149±43 мкмоль/л, в группе сравнения – 210±40 мкмоль/л; p<0,05. В контрольной группе отмечалось снижение СКФ до 28±7 мл/мин/1,73 м², в исследуемой – 46±15 мл/мин/1,73м²; p<0,05. **ВЫВОДЫ.** Ранняя конверсия на эверолимус показана в случаях Тх почек, полученных от ДРК. Разработанная схема позволяет минимизировать дозу ИКН, что снижает проявления нефротоксичности без ущерба для общей эффективности терапии, обеспечивает профилактику ХТН, стабильную функцию почек в долгосрочном периоде, способствует выживаемости реципиентов и почечных трансплантатов.

Ключевые слова: доноры с расширенными критериями, иммуносупрессивная терапия, ингибиторы кальциневрина, циклоспорин, такролимус, эверолимус.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Kidney transplant (KTx) with reduced functional reserve is more sensitive to the toxic effects of calcineurin inhibitors (CNI). Immunosuppressive (IST) approach included m-TOR inhibitors in case of KTx from the ECD lead to decreasing levels of cyclosporine (CsA) in the blood. Despite of presence international pilot studies we having not yet strong recommendation for real combination of CsA and Everolimus. In this article we presented 5-yeas results of the first Russian experience of systematic use Everolimus as basic IST in KTx from ECDs. **PATIENTS AND METHODS.** The group of recipients (n=41) was formed during the operation, received a bilateral kidney transplants from the same ECDs. Comparison group (n=19) received standard IST consisting of CsA, MMF and steroids. Study group included 22 recipients who received an another kidney from

Резник О.Н. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, клиника научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: onreznik@gmail.com

the same ECD and IST, based on early (starting from the 90th day after transplantation) conversion from MMF to Everolimus-1.5mg/day (target concentration-3-6ng/mL). Simultaneously with the appointment Everolimus, dosing occurred immediately Neoral decrease by 50% and then, in accordance with the target concentration (C0-30-50ng/ml). Implementing a program of gradual minimization of the dose steroids in patients of the study group. **RESULTS.** Both groups were comparable in terms of level of serum creatinine and glomerular filtration rate of up to 3 months after transplantation. As a result of the introduction of a new scheme of ICN in the study group, for the 60-month observation GFR study group was 46 ± 15 ml/min/1.73m², the control is reduced to 28 ± 7 ml/min/1.73m²; $P < 0.05$. **CONCLUSION.** Early administration of Everolimus is strongly recommended in all cases of the use of grafts for KTx obtained from the ECDs. This approach helps to minimize of nephrotoxicity of CNT, provides the prevention of chronic transplant nephropathy, the stable renal function, and contributes to the survival and renal transplant recipients.

Keywords: Donors with expanded criteria, immunosuppressive therapy, inhibitors calcineurina, Cyclosporine, Tacrolimus, Everolimus.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее значимые успехи в трансплантации почки связаны с внедрением в клиническую практику иммуносупрессивных препаратов группы ингибиторов кальциневрина (циклоsporин (CyA), такролимус (Tac)) и группы микофенолатов (ММФ, микофеноловая кислота), что привело к существенному снижению частоты острого отторжения и улучшению краткосрочной выживаемости трансплантата. Однако к 10–15 годам после пересадки выживаемость трансплантатов составляет около 50%, в основном за счет развития и прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии (ХТН) [1,2]. Известно, что одним из побочных эффектов применения ингибиторов кальциневрина (ИК) является хронический спазм приносящей артериолы почечного клубочка, приводящей к последующей ишемии почки, каскаду патологических эффектов, которые заканчиваются формированием интерстициального фиброза и атрофии почечных канальцев [3, 4]. Поэтому проблема предупреждения и лекарственной коррекции ИКН-нефротоксичности находится в настоящее время в центре внимания врачей-трансплантологов [5–9]. В современной клинической практике трансплантации почки режим применения комбинации эверолимуса *de novo* под контролем концентрации в сочетании со сниженной дозировкой циклоsporина (RD-CsA), кортикостероидами и индукцией базиликсимабом представляет собой альтернативу стандартной терапии на основе высоких доз ИКН с точки зрения эффективности, безопасности и переносимости [10–14]. Проблема предупреждения и лекарственной коррекции нефротоксичности ИКН становится особенно актуальной в связи с постоянно возрастающим дефицитом донорских органов и всё более частым использованием в клинической практике почек, полученных от доноров с расширенными критериями (ДРК) [14–17]. Так, в Санкт-Петербурге в период с 2013 по 2015 г. доля доно-

ров, причиной смерти которых стали сосудистые заболевания, увеличилась до 82%. Пересадка от «субоптимальных» доноров показана в первую очередь пациентам старшей возрастной группы [18, 19]. Результатом многих репрезентативных ретроспективных исследований стало формирование в США специального национального листа ожидания реципиентов почек от доноров с расширенными критериями, куда входят до 47% всех реципиентов [20–24]. Во всех странах мира, в том числе и в России, отмечается неуклонный рост числа больных, получающих диализ. Среди диализных пациентов значительно возросла доля пожилых (старше 60–65 лет), что получило название «геронтологизации диализной популяции». По данным регистра Российского диализного общества, в нашей стране доля диализных пациентов в возрасте от 65 лет и более составила 10%, а доля больных, чей возраст находится в пределах от 55 до 64 лет, – 19,1%. В муниципальных диализных центрах Санкт-Петербурга среди 1009 человек треть пациентов оказались в возрасте от 60 до 80 лет [14, 25]. Как считают большинство нефрологов, почки, полученные от пожилых пациентов, не являются идеальными: происходит снижение кортикальной почечной массы, сопутствующее гипертензивное повреждение, что, в конечном итоге, приводит к снижению функции трансплантата [26, 27]. Возраст донора старше 60 лет увеличивает риск дисфункции почки на 70% [28]. Исходно функциональное состояние таких трансплантатов оказывается дискредитированным: происходит снижение кортикальной почечной массы, сопутствующее повреждение из-за сопутствующей гипертензии и распространённого атеросклероза, что, в конечном итоге, приводит к снижению и последующей утрате почечной функции трансплантата [29, 30]. Основной проблемой современной трансплантации почек являются изменения нозологического профиля посмертных доноров почек, основными из которых стали пациенты, умершие

в результате сосудистых катастроф. Существенное увеличение доли трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями (ДРК), делает актуальным вопрос об оптимизации схем иммуносупрессивной терапии. Почечный трансплантат, чей функциональный ресурс дискредитирован общим атеросклеротическим процессом, более чувствителен к токсическому (сосудосуживающему) воздействию ингибиторов кальциневрина (ИКН), что требует индивидуального подхода к супрессии. В то же время, использование органов от ДРК может сделать доступнее оказание трансплантационной помощи пациентам старшей возрастной группы [14, 31]. В контексте иммуносупрессии при трансплантации от ДРК рассматриваются ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) [32]. Их применение в комбинации с циклоспорином (ЦсА) позволяет снизить уровень последнего в крови, снижая нефротоксичность без ущерба для общей эффективности иммуносупрессии [17, 33–38].

В настоящее время отсутствует четкий алгоритм использования комбинации ЦсА и эверолимуса в различных клинических ситуациях. Нами предпринята попытка обобщить собственный, первый в России систематический опыт применения эверолимуса.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ходе работы были исследованы результаты пересадок контралатеральных почек (n=41), полученных от одних и тех же ДРК (табл. 1).

Из числа реципиентов, получивших трансплантат от ДРК, были сформированы группа сравнения (n=19), пациенты которой получали стандартную иммуносупрессивную терапию (ЦсА, микофенолаты, стероиды), и исследуемая группа (n=22), пациенты которой получивших контралатеральную почку от того же донора и иммуносупрессивную терапию, основанную на ранней (начиная с 90-го дня после ТП) конверсии от ММФ на эверолимус в дозе 1,5 мг/сут (целевая концентрация 3–6 нг/мл). Одновременно с назначением эверолимуса, происходило снижение дозировки неорала сразу на 50%, а затем в соответствии с целевой концентрацией (C₀ – 30–50 нг/мл). Период наблюдения за реципиентами почечных трансплантатов составил не менее 60 мес.

С третьего месяца после трансплантации почки (ТП) реципиенты получали разные схемы иммуносупрессии, соответственно этому были сформированы группа сравнения (1) – 19 реципиентов, получавших стандартную иммуносупрес-

Таблица 1

Характеристики доноров для реципиентов почки в данном исследовании (n=24)

Показатель	Значение, n (%) или среднее±SD
Пол (М/Ж)	15/9 (63/37)
Возраст, годы	56,45±8,39
Причина смерти:	
черепно-мозговая травма	8 (33)
ОНМК	16 (67)
Смерть мозга	9 (37)
Асистолические доноры	15 (63)
Диурез за последний час, мл	336,3±123,2
Креатинин, мкмоль/л	106,6±44,9
Дофамин, мкг/кг/мин	8,8±3,3

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

сивную терапию, и исследуемая группа (2) – 22 реципиента с ранней конверсией на ингибиторы пролиферативного сигнала (в исследовании – эверолимус) в дозе 1,5 мг/сут.

В группе 1 (n=19) пациенты получали стандартную дозу циклоспорина (начиная с дозы 6–8 мг/кг/сут), и далее доза постепенно снижалась под контролем целевых концентраций препарата в крови (табл. 2), метилпреднизолон (0,6–0,8 мг/кг/сут) и препарат группы микофенолатов (селлсепт – 2000 мг/день или майфортинк – 1440 мг/день).

В группе 2 (n=22) пациенты получали изначально сниженную дозу циклоспорина (начиная с дозы 5–6 мг/кг/день), и далее дозу постепенно снижали под контролем целевых концентраций препарата в крови, метилпреднизолон (0,4 мг/кг/сут) и препарат группы микофенолатов (селлсепт – 2000 мг/день или майфортинк – 1440 мг/сут). На 90-й день пациентам этой группы был назначен эверолимус в дозе 1,5 мг/сут; при этом микофенолаты были отменены, а доза циклоспорина была снижена в два раза (в рамках соответствия целевым концентрациям) (см. табл. 2). Начальная доза эверолимуса составляла 0,75 мг дважды в день. Последующий режим дозирования определялся

Таблица 2

Целевые концентрации циклоспорина

Время после трансплантации, мес	Целевые концентрации СуА, нг/мл	
	Группа 1	Группа 2
1	200–230	180–160
4 (1 мес после конверсии)	150–200	50–60
24	150–100	30–40
36	120–100	30–40
60	110–100	30–40

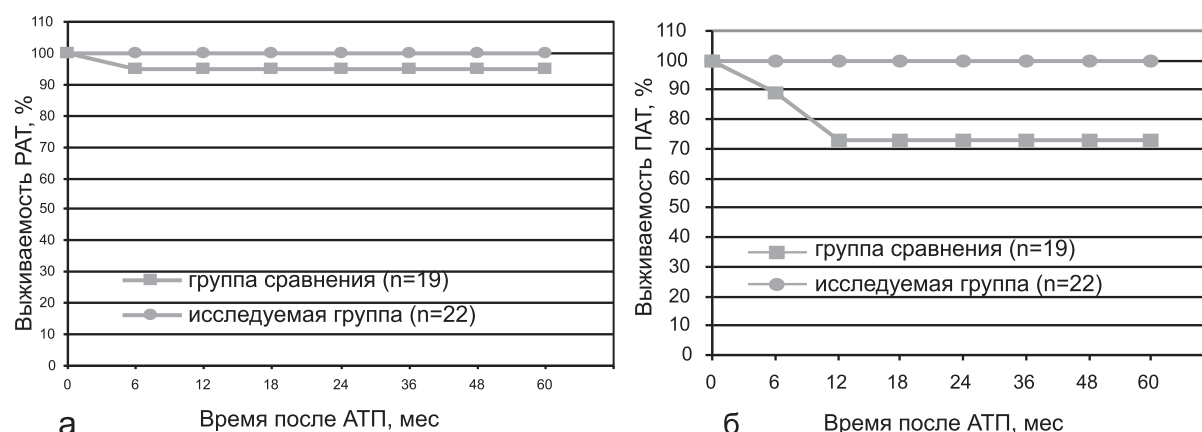


Рис. 1. Выживаемость реципиентов (а) и трансплантатов (б) (по Kaplan–Maier).

достижением целевого уровня C_0 концентрации эверолимуса в крови 3–8 нг/мл.

На протяжении 60 мес оценивали уровень креатинина крови, расчетную скорость клубочковой фильтрации (уравнение MDRD), развитие отторжения, смерть реципиентов.

Статистический анализ

Данные представлены как средние и стандартное отклонение. Для оценки межгрупповых различий применяли стандартные параметрические и непараметрические статистики сравнения. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обе группы были сопоставимы по количеству сеансов диализа, полученных в послеоперацион-

ном периоде. Хирургические осложнения наблюдались у четырех (21%) реципиентов в подгруппе сравнения и у трех (13%) реципиентов в исследуемой группе ($p > 0,05$). Немедленная функция почечного трансплантата отмечалась у 6 (32%) реципиентов в группе сравнения и у пяти (23%) реципиентов в исследуемой группе. Отсроченная функция наблюдалась у 13 (68%) и 17 (77%) реципиентов соответственно (табл. 3).

Количество кризов отторжения за 60 мес наблюдения в группе сравнения составило пять (26%), в исследуемой группе – три (14%) ($p > 0,05$).

Следует особо отметить, что в группе сравнения, на фоне применения обычной иммуносупрессии, произошла стойкая утрата функции четырех трансплантатов в силу развития ХТН, подтвержденной данными контрольных биопсий,

Таблица 3

Характеристика результатов, полученных в группе реципиентов, получивших трансплантат от ДРК, при назначении разных схем иммуносупрессивной терапии

Характеристики	Группа сравнения, n=19	Исследуемая группа, n=22	p
Возраст (средний), лет	44,73±6,35	56,45±7,91	<0,05
Срок нахождения на диализной терапии, лет	3,94±1,94	6,36±2,57	<0,05
П/операционное количество диализов	5,78±5,10	5,63±3,93	>0,05
Функция: немедленная/ отсроченная	6/(32%)/13/(68%)	5/(23%)/17/(77%)	>0,05
Кол-во кризов отторжения	5 (26%)	3 (14%)	>0,05
Креатинин, мкмоль/л:			
1 мес	263,01±48,52	258,04±20,61	>0,05
3 мес	202,47±86,64	176,90±37,27	>0,05
12 мес	185,70±45,80	141,81±43,80	<0,05
24 мес	197,94±57,33	142,72±46,62	<0,05
36 мес	184,5±42,81	142,5±41,95	<0,05
60 мес	209,87±39,59	149,27±42,68	<0,05
СКФ, мл/мин:			
12 мес	34,25±10,68	48,24±13,6	<0,05
24 мес	31,14±11,04	48,05±13,7	<0,05
36 мес	33,09±10,46	48,96±14,50	<0,05
60 мес	27,50±7,39	46,21±15,17	<0,05

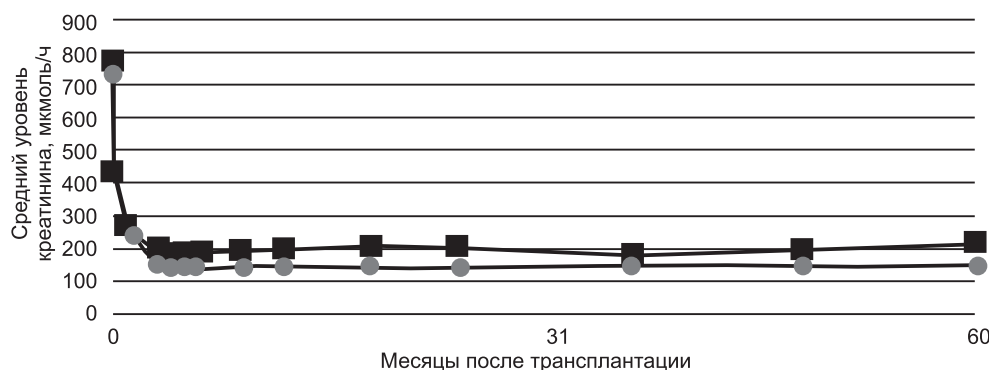


Рис. 2. Уровни креатинина в группе 1 (квадраты) и группе 2 с эверолимусом (кружки) (60 мес наблюдения).

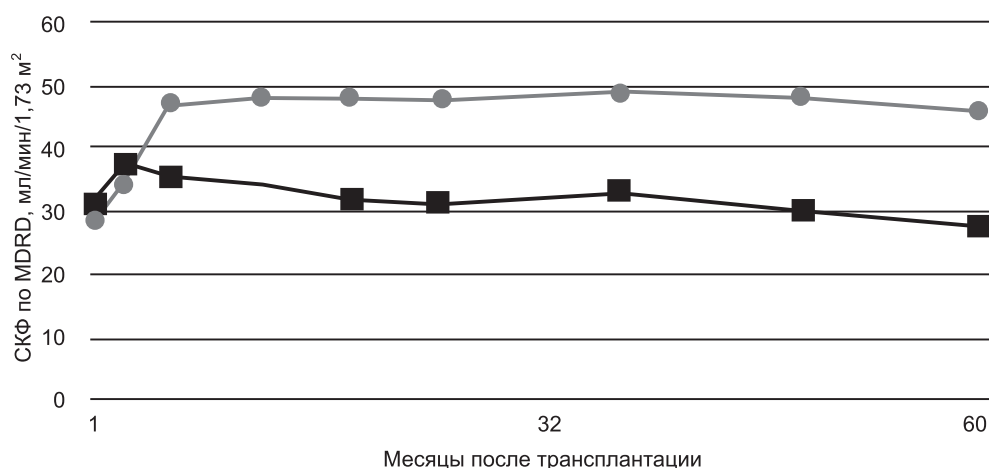


Рис. 3. Уровни СКФ в группе 1 (квадраты) и группе 2 с эверолимусом (кружки) (60 мес наблюдения).

повлекшая возврат пациентов на диализ. Был зафиксирован один летальный исход. В то же время, у реципиентов исследуемой группы функция контралатеральных трансплантатов была сохранена (рис. 1, а, б).

Через 60 мес после трансплантации уровень креатинина в плазме крови составлял 149 ± 43 мкмоль у пациентов, получающих эверолимус, и 210 ± 40 мкмоль в группе стандартной терапии (1) ($p < 0,05$). Более низкие средние концентрации креатинина наблюдали, начиная с 9-го месяца после ТП (рис. 2).

В течение первых трех месяцев после ТП результаты обследования пациентов обеих групп были сопоставимы по показателю СКФ ($34,36 \pm 7,97$ мл/мин/1,73 м² в группе сравнения и $37,73 \pm 13,23$ мл/мин/1,73 м² в исследуемой, $p > 0,05$). На фоне применения новой схемы иммуносупрессии отмечено значимое различие в показателях СКФ через 12 мес после ТП ($34,25 \pm 10,68$ мл/мин/1,73 м² в группе сравнения и $48,24 \pm 13,6$ мл/мин/1,73 м² в исследуемой; $p < 0,05$). К 60 мес наблюдения в группе сравнения отмечалось снижение СКФ до $27,50 \pm 7,39$ мл/мин/1,73 м², в исследуемой группе – $46,21 \pm 15,17$ мл/мин/1,73 м²; $p < 0,05$ (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Пересадка органов от ДРК становится новой реальностью трансплантации, что требует изменения режимов иммуносупрессии, в настоящее время считающихся «золотыми». В данной статье мы привели данные о применении эверолимуса в повседневной клинической практике у пациентов, получивших почечный трансплантат от ДРК. Полученные данные показали, что в отличие от стандартной иммуносупрессивной терапии на основе полной дозы ИКН ранняя конверсия на эверолимус (через три месяца после трансплантации почки) обеспечивает возможность безопасного снижения дозировок циклоспорина, сохраняет удовлетворительную функцию трансплантата и приемлемый профиль безопасности. Существенное снижение дозы циклоспорина на фоне применения эверолимуса не сопровождалось увеличением частоты острого отторжения, а снижение риска нефротоксичности ИКН, вероятно, позволило обеспечить увеличение выживаемости трансплантатов как в ближайшем, так и в отдаленном периоде наблюдения.

В современной клинической практике трансплантации почки режим применения *de novo* комбинации эверолимуса в сочетании со сниженной

дозировкой циклоспорина, кортикостероидами и индукцией базиликсимабом представляет собой альтернативу стандартной терапии на основе высоких доз ИКН с точки зрения эффективности, безопасности и переносимости [10–12, 39, 40]. Доклинические исследования эверолимуса показывают, что в то время как циклоспорин действует вскоре после активации Т-клеток, блокируя ранние этапы транскрипции Т-лимфоцит-специфичных генов, эверолимус действует на более поздних фазах клеточного цикла, блокируя пролиферацию клеток под действием факторов роста. Именно это различие обеспечивает синергизм действия эверолимуса и циклоспорина, подтвержденный в исследованиях по пролиферации лимфоцитов *in vitro* [13], а также *in vivo* на моделях трансплантации и аутоиммунных заболеваний у грызунов [41]. С учетом того, что циклоспорин и ингибиторы mTOR характеризуются различным спектром побочных эффектов [42], их комбинирование позволяет расширить терапевтическое окно для каждого из препаратов. В пилотных клинических исследованиях эверолимус применяли в сочетании со стандартными дозами циклоспорина [43]. Был показан неблагоприятный эффект этой схемы в отношении функции трансплантата из-за нефротоксического действия циклоспорина в стандартных дозах в присутствии фиксированных доз эверолимуса (1,5 или 3,0 мг/день) [44]. В дальнейшем исследовалось применение эверолимуса в сочетании со сниженной дозировкой ИКН (CsA), что позволило сохранить и высокую иммуносупрессивную эффективность, и удовлетворительную функцию трансплантатов [10, 45, 46]. В исследовании CRAD001A2309 [11, 12] была показана эффективность и безопасность применения сниженной дозировки циклоспорина в сочетании с эверолимусом по сравнению со стандартной терапией на основе ММФ и полной дозировки циклоспорина у *de novo* реципиентов почки на протяжении 24 мес наблюдения. Пациенты (833 реципиента почки в 79 центрах) были рандомизированы на три группы: эверолимус 1,5 мг/сут + сниженная дозировка циклоспорина; эверолимус 3 мг/сут + сниженная дозировка циклоспорина, микофеноловая кислота в дозе 1,44 г/сут + стандартная дозировка циклоспорина. Все пациенты получали индукцию базиликсимабом (по 20 мг в день 0 и день 4) и кортикостероиды в соответствии с практикой центра.

Через 12 мес в группе эверолимуса средняя дозировка циклоспорина А была на 60% ниже, чем в группе контроля [12]. При анализе СКФ (MDRD)

к 24-му месяцу в группе эверолимуса число пациентов с уровнем СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² было выше, чем в группе со стандартной терапией. Усредненные уровни СКФ, полученные во всех группах проведенного исследования, были сопоставимы. При целевой концентрации эверолимуса 3–8 нг/мл эффективность терапии была сопоставима с таковой при показателе 6–12 нг/мл.

Эверолимус с целевой концентрацией 3–8 нг/мл в сочетании с более чем на 60% сниженной дозировкой циклоспорина обеспечивал достаточную эффективность иммуносупрессии, как и стандартная терапия (микофеноловая кислота + циклоспорин) на протяжении двух лет наблюдения. В отличие от группы сравнения в группе применения эверолимуса отмечена низкая частота острого отторжения, требующего терапии цитомегаловирусной и ВК-вирусной инфекций [47, 48].

Применение комбинации эверолимуса в сочетании с такролимусом было изучено в рандомизированном, открытом клиническом испытании фазы III [49] у *de novo* реципиентов почки (CRAD001A2426). В случае применения эверолимуса в сочетании с такролимусом необходимо иметь в виду наличие особенностей фармакокинетического действия этих препаратов, приводящих к снижению их взаимодействия [50].

Рациональный подход к применению ингибиторов mTOR может способствовать нивелированию нежелательных явлений стандартной иммуносупрессии и позволит снизить частоту осложнений, представляющих угрозу для жизни в отдаленные сроки после трансплантации. Современные данные клинической практики применения эверолимуса после трансплантации почки убедительно показывают преимущество этих схем в сочетании со сниженной дозировкой ингибиторов кальциневрина как с точки зрения эффективности, так и с точки зрения безопасности. Современные статистические и аналитические подходы на основе имеющихся данных по трансплантации почки, наряду с долговременным наблюдением состояния пациентов, являются перспективным направлением в оптимизации схем иммуносупрессии при применении высокоэффективных и безопасных препаратов.

ВЫВОДЫ

Раннее назначение эверолимуса показано во всех случаях использования для пересадки почечных трансплантатов, полученных от ДРК. Примененная схема лечения позволяет минимизировать

дозу ИКН, что снижает проявления нефротоксичности без ущерба для общей эффективности терапии, обеспечивает профилактику ХТН, стабильную функцию почек, выживаемость реципиентов и почечных трансплантатов в долгосрочном периоде.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL et al. The Natural History of Chronic Allograft Nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349(24):2326-2333
2. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M et al. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 Feb;4(2):481-508
3. Chapman JR. Chronic Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity—Lest We Forget. *Am J Transplant* 2011;11(4):693-697
4. Nankivell BJ, Wavamunno MD, Borrows RJ et al. Mycophenolate Mofetil Is Associated with Altered Expression of Chronic Renal Transplant Histology. *Am J Transplant* 2007; 7(2):366-376
5. Holdaas H, Midtvedt K, Asberget A. A drug safety evaluation of everolimus in kidney transplantation. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11(6):1013-1022
6. Brazelton TR, Morris R. Molecular mechanisms of action of new xenobiotic immunosuppressive drugs: tacrolimus (FK506), sirolimus (rapamycin), mycophenolate mofetil and leflunomide. *Curr Opin Immunol* 1996;8(5):710-720
7. Grinyo JM, Bestard O, Torras J, Cruzado JM. Optimal immunosuppression to prevent chronic allograft dysfunction. *Kidney Int* 2010; 78, suppl.119: S66-70
8. Brouard S, Renaudin K, Souillou JP. Revisiting the natural history of IF/TA in renal transplantation. *Am J Transpl* 2011; 11: 647-649
9. Matas AJ. Chronic progressive calcineurin nephrotoxicity: an overstated concept. *Am J Transpl* 2011; 11:687-692
10. Tedesco-Silva H Jr, Vitko S, Pascual J et al. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients. *Transpl Int* 2007; 20(1):27-36
11. Tedesco-Silva H Jr, Cibrik D, Johnston T et al. Everolimus Plus Reduced-Exposure CsA versus Mycophenolic Acid Plus Standard-Exposure CsA in Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 1401–1413
12. Cibrik D, Tedesco-Silva Jr H, Vathsala A et al. Randomized Trial of Everolimus-Facilitated Calcineurin Inhibitor Minimization Over 24 Months in Renal Transplantation. *Transplantation* 2013; 95(7): 933-942
13. Kahan BD, Sheena G, Tejpal N et al. Synergistic interactions of cyclosporine and rapamycin to inhibit immune performances of normal human peripheral blood lymphocytes in vitro. *Transplantation* 1991; 51(1):232-239
14. Резник ОН, Багненко СФ, Мойсюк ЯГ и др. Трансплантация почек от возрастных доноров. Актуальность, первый опыт и перспективы. *Вестн трансплантолог и искусственных органов* 2009;1:11-22. [Reznik ON, Bagnenko SF, Moysyuk YaG i dr. Transplantatsiya pochek ot vozrastnykh donorov. Aktual'nost', pervyy opyt i perspektivy. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* 2009;1:11-22]
15. Cohen B, Smits JM, Haase B et al. Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol Dial Transpl* 2005; 20:34-38
16. Meier-Kriesche H, Schold JD, Gaston RS et al. Kidneys from deceased donors: maximizing the value of a scarce resource. *American J Of Transplantation* 2005;5:1725-1730
17. Nicholson MJ. Renal transplantation from non-heart-beating donors: Opportunities and Challenges. *Transplantation Reviews* 2000;14(1):1-17
18. Arns W, Citterio F, Campistol JM. "Old-for-old" – new strategies for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22: 336-341
19. Carter JT, Chan S, Roberts JP. Expanded criteria donor kidney allocation: marked decrease in cold ischemia and delayed graft function at a single center. *American J. of Transplantation* 2005;5:2745-2753
20. Danovitch GM, Gaston RS et al. The report of a national conference on the wait list for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(7): 775-785
21. Delmonico FL, Wynn JJ. Managing the enlarging waiting list. *Am J Transplant* 2002;2:889-890
22. Port F. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transpl* 2003;3(14): 114-125
23. Sung RS, Guidinger MK, Lake CD. Impact of the expanded criteria donor allocation system on the use of expanded criteria donor kidneys. *Transplantation* 2005;79(9):1257-1261
24. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis waiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341:1725-1729
25. Резник ОН, Тутин АП, Ульянкина ИВ. Минимизация иммуносупрессии при трансплантации почки. *Вестн трансплантолог и искусственных органов* 2011; XIII(4): 66–75. [Reznik ON, Tutin AP, Ul'yankina IV. Minimizatsiya immunosupressii pri transplantatsii pochki. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* 2011; XIII(4): 66–75]
26. Martins PNA, Pratschke J, Pascher A et al. Age and immune response in organ transplantation. *Transplantation* 2005; 79:127-132
27. Matas AJ, Lawson W, McHugh L et al. Employment patterns after successful kidney transplantation. *Transplantation* 1996;61:729-733
28. Meier-Kriesche HU, Ojo A, Hanson J et al. Exponentially increased risk of infectious death in older transplant recipients. *Kidney Int* 2001;59:1539
29. Li YT, Danguilan RA, Cabanayan-Casasola CB et al. Everolimus with reduced-dose cyclosporine in de novo renal transplant recipients: philippine experience. *Transplantation Proceedings* 2008;40:2211-2213
30. Luke PPW, Ngan CY, Horovitz D. Immunosuppression without calcineurin inhibition: optimization of renal function in expanded criteria donor renal transplantation. *Clin Transplant* 2008;10:1-7
31. Arns W, Citterio F, Campistol JM. «Old-for-old» – new strategies for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 336-341
32. Grinyo JM, Bestard O, Torras J, Cruzado JM. Optimal immunosuppression to prevent chronic allograft dysfunction. *Kidney Int* 2010; 78, suppl.119: S66-70
33. Прокопенко ЕИ. Применение эверолимуса у de novo реципиентов почечного трансплантата. *Вестн трансплантолог и искусственных органов* 2010;2: 74-82. [Prokopenko EI. Primenenie everolimusa u de novo retsipientov pochechnogo transplantata / *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2010;2: 74-82]
34. Fellstrom B. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation Proceedings* 2004; 36: 220S-223S
35. Giron F, Baez Y, Niño-Murcia A et al. Conversion Therapy to Everolimus in Renal Transplant Recipients: Results After One Year. *Transplant Proc* 2008; 40: 711-713
36. Inza A, Balda S, Álvarez E et al. Conversion to Everolimus in Kidney Transplant Recipients with Decreased Renal Function. *Transplant Proc* 2009;41: 2134–2136
37. Pascual J. The use of everolimus in renal-transplant patients. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2009; 2: 9–21
38. Mjornstedt L, Sørensen SS, von zur Mühlen B et al. Improved Renal Function after Early Conversion From a Calcineurin Inhibitor to Everolimus: a Randomized Trial in Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12(10): 2744-2753
39. Pascual J et al. Everolimus (Certican) in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage, and future directions. *Transplantation Reviews* 2006; 20: 1–18
40. Pascual J, Srinivas TR, Chadban S et al. TRANSFORM: a novel study design to evaluate the effect of everolimus on long-term outcomes after kidney transplantation. *Open Access J of*

Clinical Trials 2014; 6: 45-54

41. Tu Y, Stepkowski SM, Chou TC, Kahan BD. The synergistic effects of cyclosporine, sirolimus, and brequinar on heart allograft survival in mice. *Transplantation* 1995; 59: 177-183

42. Morris RE. Rapamycins: antifungal, antitumor, antiproliferative, and immunosuppressive macrolides. *Transplant Rev* 1992; 6: 39-87

43. Holdaas H, Midtvedt K, Asberget A. A drug safety evaluation of everolimus in kidney transplantation. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11(6):1013-1022

44. Vitko S, Margreiter R, Weimar W et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2005; 5:2521-2530

45. Nashan B, Curtis J, Ponticelli C et al. Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in de novo renal-transplant recipients: a three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study. *Transplantation* 2004; 78:1332-1340

46. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KMH et al. Everolimus versus Mycophenolate Mofetil in the Prevention of Rejection in De Novo Renal Transplant Recipients: A 3-Year Randomized, Multicenter, Phase III Study. *Transplantation* 2005; 80: 244-252

47. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2002; 2:850-856

48. Brennan DC, Legendre C, Patel D et al. Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: pooled analysis of three clinical trials. *Am J Transplant* 2011; 11:2453-2462

49. Langer RM, Hene R, Vitko S et al. Everolimus plus early tacrolimus minimization: a phase III, randomized, open-label, multicenter trial in renal transplantation. *Transpl Int* 2012; 25: 592-602

50. Kovarik JM et al. Differential Pharmacokinetic Interaction of Tacrolimus and Cyclosporine on Everolimus. *Transplant Proc* 2006; 38: 3456-3458

Сведения об авторах:

Ульянкина Ирина Владимировна

192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе, Городской центр органного и тканевого донорства. Тел.: (812) 774-86-75, E-mail: irina-yl@mail.ru

Ulyankina V. Irina,
Affiliations: 192242, St. Petersburg, Budapest Str., Building 3, Lit. A St. Petersburg Research Institute. II Janelidze, town center of organ and tissue donation, Tel.: (812) 774-86-75, E-mail: irina-yl@mail.ru

Скворцов Андрей Евгениевич, 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, клиника научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: skvortsov.spb@gmail.com

Andrey E. Skvortsov, MD, PhD

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54. The First Pavlov St. Petersburg State Medical University. Hospital Research Institute of Surgery and Emergency Medicine; Tel.: (812) 346-39-26, E-mail: skvortsov.spb@gmail.com

Ананьев Алексей Николаевич, 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, клиника научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: alananiev@yandex.ru

Alexey N. Ananiev, MD, PhD

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54. The First Pavlov St. Petersburg State Medical University. Hospital Research Institute of Surgery and Emergency Medicine; Tel.: (812) 346-39-26, E-mail: alananiev@yandex.ru

Суслов Дмитрий Николаевич, 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, клиника научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: susloff.dmit@yandex.ru

Dmitriy N. Suslov, MD, PhD

Affiliations: 197022, Rossiya, Sankt-Peterburg, ul. L. Tolstogo 17, korp. 54. Pervyy Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet im. akad. I.P. Pavlova, klinika nauchno-issledovatel'skogo instituta khirurgii i neotlozhnoy meditsiny, Tel.: (812) 346-39-26, E-mail: susloff.dmit@yandex.ru

Кутенков Алексей Анатольевич,

192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе, Городской центр органного и тканевого донорства. Тел.: (812) 774-86-75, E-mail: alexqut@gmail.com

Alexey A. Kutenkov,

Affiliations: 192242, St. Petersburg, Budapeshtskaya st., build 3, Lit. A Janelidze St. Petersburg Research Institute. St. Petersburg Organ procurement center; Tel.: (812) 774-86-75, E-mail: alexqut@gmail.com

Тутин Алексей Павлович

192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе, Городской центр органного и тканевого донорства. Тел.: (812) 774-86-75, E-mail: lexa20@mail.ru

Tutin Aleksey Pavlovich
Affiliations: 192242, Sankt-Peterburg, Budapeshtskaya ul., dom 3, lit. A Sankt-Peterburgskiy nauchno-issledovatel'skiy institut im. I.I. Dzhanelidze, Gorodskoy tsentr organnogo i tkanevogo donorstva, Tel.: (812) 774-86-75, E-mail: lexa20@mail.ru

Кузьмин Денис Олегович

192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе, Городской центр органного и тканевого донорства. Тел.: (812) 774-86-75, E-mail: saintdeni@gmail.com

Denis O. Kuzmin

Affiliations: 192242, St. Petersburg, Budapeshtskaya st., Lit. A Janelidze St. Petersburg Research Institute. St. Petersburg Organ procurement center, Tel.: (812) 774-86-75, E-mail: saintdeni@gmail.com

Дайнеко Василий Сергеевич

192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе, Городской центр органного и тканевого донорства. Тел.: (812) 774-86-75, E-mail: dvsvs@rambler.ru

Vasily S. Dayneko

192242, St. Petersburg, Budapeshtskaya st., build 3, Lit. A Janelidze St. Petersburg Research Institute. St. Petersburg Organ procurement center, Tel.: (812) 774-86-75, Email: dvsvs@rambler.ru

Доц. Гоголев Денис Вадимович, 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, клиника
научно-исследовательского института хирургии и неотложной
медицины. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: simplex5@mail.ru
Associate professor Denis V. Gogolev, MD, DMedSci
Affiliations: 197022, Rossiya, Sankt-Peterburg, ul. L. Tolstogo
17, korp. 54. Pervyy Sankt-Peterburgskiy gosudarstvenny med-
itsinskiy universitet im. akad. I.P. Pavlova, klinika nauchno-
issledovatel'skogo instituta khirurgii i neotlozhnoy meditsiny; Tel.:
(812) 346-39-26, E-mail: simplex5@mail.ru

Доц. Резник Олег Николаевич, 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, клиника
научно-исследовательского института хирургии и неотлож-
ной медицины. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: onreznik@gmail.
com

Associate professor Oleg N. Reznik, MD, PhD; DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st. 17,
build. 54. The First Pavlov St. Petersburg State Medical Univer-
sity. Hospital Research Institute of Surgery and Emergency Medi-
cine; Tel.: (812) 3463926, E-mail: onreznik@gmail.com

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта
интересов.*

Поступила в редакцию: 17.05.2017 г.

Принята в печать: 09.10.2017 г.

© В.Г.Сиповский, Е.Б.Сиповская, К.И.Лебедев, Р.В.Зверьков, А.В.Смирнов, 2017

УДК [616.379 – 008.64+616.61] : 616.61 – 002.17 – 002.7

doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-6-48-53

В.Г. Сиповский¹, Е.Б. Сиповская¹, К.И. Лебедев¹, Р.В. Зверьков¹, А.В. Смирнов²

АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ С ВЫРАЖЕННОЙ ПРОТЕИНУРИЕЙ

¹Лаборатория клинической иммунологии и морфологии, ²Научно исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Россия

V.G. Sipovskii¹, E.B. Sipovskaya¹, K.I. Lebedev¹, R.V. Zverkov¹, A.V. Smirnov²

ANALYSIS OF PATOMORPHOLOGICAL MARKERS OF TUBULOINTERSTITIAL FIBROSIS IN PROTEINURIC PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

¹Laboratory of Clinical Immunology and Morphology, ²Research Institute of Nephrology, First Pavlov Saint- Petersburg State Medical University, Russian Federation

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Оценка вклада недиабетических гломерулопатий (НДГП) в фибротические процессы паренхимы почек больных с диабетической нефропатией (ДН). **МЕТОДЫ.** Ретроспективный анализ 51 пациента (32 мужчины, средний возраст: 49 ± 13 лет) с ДН за период с 2002 по 2016 год. Пациенты были представлены больными с подтвержденным морфологически диагнозом ДН – группа 1 – общая, из них были выделены группа с «чистой» ДН – группа 2 и группа 3, в которой ДН сочеталась с НДГП. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Из 51 пациента с ДН 30 пациентов были в группе 2, 21 соответственно в группе 3. IgA-нефропатия (IgAN) наблюдалась у 20% пациентов группы 2 и была наиболее распространенной НДГП и следующей по частоте встречаемости после фокального сегментарного гломерулосклероза – 35%. А HCV-ассоциированный гломерулонефрит (HCV) был наиболее распространенным среди вторичных гломерулонефритов (ВГН). Пациенты группы 2 ДН имели более низкие значения скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ (СКФ), более высокое систолическое артериальное давление (САД), % склерозированных клубочков (ГС), значения перитубулярного капиллярита (ПТС) и количества миофибробластов (SMA-положительные клетки) в тубулоинтерстиции (ТИН). Не наблюдалось значительных различий между группами в отношении большинства лабораторных и морфологических признаков. Было установлено, количество миофибробластов имело положительные корреляционные связи с атрофией канальцев, очаговым склерозом, стадией диабета и ГС в группе 2 в отличие от группы 3. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Процессы фиброобразования тубулоинтерстиция в почке при ДН сопровождаются изменением таких патоморфологических маркеров, как SMA (активность миофибробластов) и ПТС. В исследовании не получено данных о существенных различиях фибротических процессов в паренхиме почек у пациентов с ДН в сочетании и без НДГП.

Ключевые слова: фиброз, диабетическая нефропатия, биопсия почек, миофибробласты, перитубулярный капиллярит.

ABSTRACT

BACKGROUND: The progression of diabetic nephropathy (DN) often accompanies by a combination with non-diabetic glomerulopathies (NDGP), which can significantly affect the prognosis and treatment of patients. However, the information about such influences, in particular, on the severity of tubulointerstitial fibrosis, one of the main pathomorphological prognostic criteria, on the renal parenchyma is not enough. **AIM:** To investigate the significance of NDGP for fibrotic processes kidney parenchyma in patients with diabetic nephropathy (DN). **PATIENTS (MATERIALS) AND METHODS:** Single-center retrospective analysis based on medical records of 51 patients (32 men, mean age: 49 ± 13 years) with DN who underwent renal biopsy between 2002 and 2016. All patients were diagnosed as cases of DN -gr.№1, those were divided on "pure" DN-gr.№2 and DN-gr.№3 with NDGP. **RESULTS:** Out of the 51 DN gr. №1 patients, 30 (60. %) had gr. № 2, 21 (40. %) had gr. №3. IgA nephropathy (IgAN)-20 % was the most common GN followed by focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)-35%, and HCV –associated GN was the most common secondary GN. Patients with "pure" DN had lower estimated glomerular filtration rates (eGFR) and higher value of systolic blood pressure (SBP), glomerulosclerosis (GS), peritubular capillaritis (PTC) and myofibroblasts quantity (SMA-positive cells). No significant between-group differences were observed with respect to majority of laboratory and morphological features. The activity of myofibroblasts positively correlated with tubular atrophy, focal sclerosis, the stage of diabetes and GS in gr. №2 in comparison with gr. № 3. **CONCLUSIONS:** The fibrosis of tubulointerstitium in the kidney of patients with DN accompanied the pathomorphological markers such as SMA and PTC. There wasn't significant evidences about the differences of fibrotic processes in the renal parenchyma in patients with and without NDHD.

Keywords: fibrosis; diabetic nephropathy; renal biopsy; myofibroblasts, peritubular capillaritis.

Сиповский В.Г. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп.54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, лаборатория клинической иммунологии и морфологии, Научно исследовательский институт нефрологии. Тел.: +7 (812) 338-67-23, E-mail:sipovski@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия (ДН) является одной из наиболее частых причин терминальной почечной недостаточности (ESRD) [1]. Морфологически это характеризуется фибротическими процессами почечной паренхимы в виде тубулоинтерстициального фиброза, гломерулосклероза и васкулярного склероза [2]. При этом прогрессия ДН достаточно часто сопровождается сочетанием с гломерулопатиями, которые существенным образом могут влиять на течение, прогноз и лечение пациентов [1, 3]. Однако информации о значимости этого влияния, в частности на выраженность тубулоинтерстициального фиброза, одного из основных патоморфологических прогностических критериев дисфункции почечной паренхимы [4] недостаточно.

Цель исследования: оценка возможного вклада НДГП в фибротические процессы паренхимы почек больных с ДН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы ретроспективные данные 2002–2016 гг. от 51 пациента с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Диагноз верифицировался клинико-морфологически. Общая группа больных с ДН – группа 1, была разделена на пациентов ДН без НДГП [группа 2 (n=31)] и ДН с НДГП [группа 3 (n=20)]. У всех пациентов были выполнены стандартные лабораторные и инструментальные исследования: артериальное давление систолическое (САД) и диастолическое (ДАД); креатинин в сыворотке крови (Cr), ммоль/л; суточная потеря белка (СПБ); скорость клубочковой фильтрации (по формуле CKD-EPI). Для патогистологического исследования фрагменты почечной паренхимы фиксировались в 4% параформальдегиде на фосфатном буфере с pH 7,4 в течение 24 ч при комнатной температуре. После стандартной обработки тканевых фрагментов (обезживание, пропитка, заливка) из парафиновых блоков были приготовлены 3–4 мкм серийные срезы. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа, трихромальной окраской, по Джонсу, конго красным. Анализ патогистологических изменений: очагового склероза (ОС), склерозированных клубочков (ГС), гиалиноза артериол (ГА), выраженности лейкоцитарной инфильтрации в тубулоинтерстиции, (ИТИН) суммарное значение инфильтрации лимфоцитами, макрофагами, плазмócитами, нейтрофилами, перитубулярного капиллярита (РТС), атрофии канальцев (АК) проводился полуколиче-

ственно. В зависимости от степени выраженности патологический процесс ранжировался следующим образом: 0 – нет изменений, 1 – до 25% анализируемых срезов нефробιοптата, 2 – до 50%, 3 – более 50% анализируемого объекта. Склероз клубочков (ГС) определялся как относительное количество (%) склерозированных клубочков от общего числа клубочков в исследованных срезах. Результат патоморфологической диагностики документировался как стадия ДН и вариант гломерулонефрита в соответствии с Классификацией ВОЗ, 2010 и классификацией T.W.C. Tervaert et al., 2010 [5]. Артерии диаметром более 100 мкм оценивали посредством определения коэффициента обструкции (КО) – деления длины внутреннего диаметра сосуда (до субэндотелиальной базальной мембраны) на внешний диаметр сосуда (до внешней границы средней оболочки) (рис. 1) [6].

Иммунофлюоресцентное исследование (прямая флюоресценция) осуществлялось на криостатных срезах с использованием FITC меченых антител, производство фирмы «ДАКО» (Дания). Во всех биопсиях анализировалась депозиция в структурах нефрона IgA, IgM, IgG, C3c, C1q, фибриногена, каппа и лямбда легких цепей. Иммуногистохимические реакции проводились на парафиновых срезах толщиной 4 мкм. После депарафинизации, регидратации, необходимой высокотемпературной демаскиции ингибирование эндогенной пероксидазы проводилось в 3% растворе H₂O₂ на метаноле. Моноклональные антитела к α-SMA (клон 1A4, «ДАКО», Дания) были применены в качестве иммуноморфологических маркеров миофибробластов. Фосфатно-солевой буфер (PBS) был использован как отрицательный контроль для замены первичного антитела. Срезы инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Систему детекции EnVision (K5007, «ДАКО», Дания) использовали для визуализации эпитопов. В качестве визуализирующей хромогенной метки применяли диаминобензидиновую реакцию.

Для оценки активности миофибробластов (SMA) проводился количественный анализ путем подсчета SMA-позитивных клеток в 20 полях зрения при увеличении объектива 40 в тубулоинтерстиции (ТИН) каждого пациента, представленные как количество клеток на 1 мм². Исследование проводилось в светооптическом микроскопе «Carl Zeiss Imager Z 2» (Германия). Статистическую обработку полученных данных проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica 8.0 for Windows). Использовались методы параметриче-

ской и непараметрической статистики. Данные в таблицах представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения в случаях правильного распределения, медианы и межквартильного размаха при неправильном. Для сравнительного анализа между группами использовали U-тест Mann–Whitney при $p < 0,05$. Для корреляционного анализа вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (Spearman, R) при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные демографические и лабораторные характеристики показателей представлены в табл. 1.

В группах больных с ДН преобладали мужчины – 62,6% от общего числа всех пациентов. Достоверной разности между группами по возрасту не обнаружено. Средний возраст по всей когорте больных составил 49 ± 13 лет. Суточная протеинурия, уровень сывороточного креатинина, СКФ и САД также не имели достоверных различий между группами. Несмотря на то, что значение стадии ДН (СДН) во 2-й группе было выше, чем в 3-й, данные различия не являлись статистически достоверными. Количество больных с ДН, отягощенных НДГП, составило в исследуемой группе 40% от общего числа (табл. 2). Первичные гломерулонефриты (ПГН) преобладали над вторичными (соотношение 70/30%). Наиболее частой формой ПГН был ФСГС. Второй по частоте встречаемости была IgA-нефропатия. Остальными нозологическими формами были мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (МБПГН) и мембранозная нефропатия (МН). Среди вторичных гломерулонефритов (ВГН) наиболее часто встречался пролиферативный иммунокомплексный гломерулонефрит при гепатите С. Остальными патологиями почек были тромботическая микроангиопатия (ТМА) и болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов (MIDD).

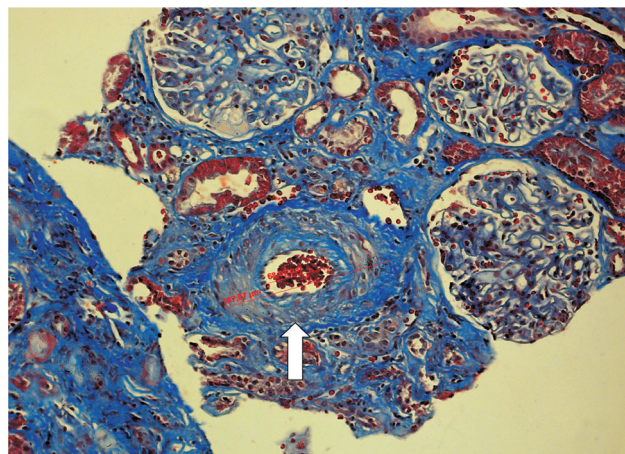


Рис. 1. Гломерулосклероз, очаговый тубулоинтерстициальный склероз, атрофия канальцев, артерия с сужением просвета (белая стрелка). Окраска по Массону. Ув. 100.

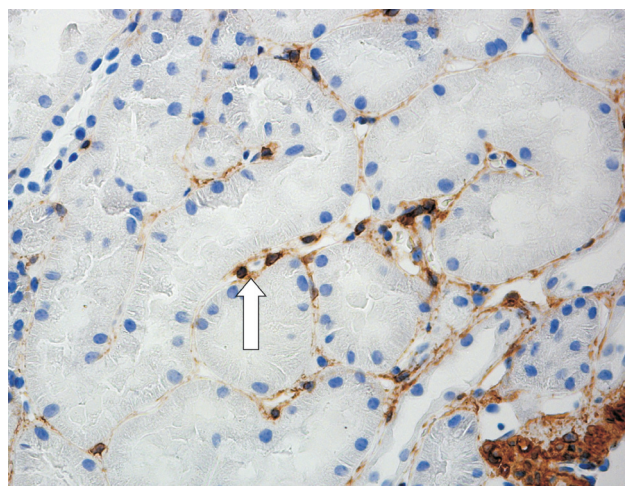


Рис. 2. Иммуногистохимический продукт реакции на SMA (коричневого цвета) располагается в цитоплазме миофибробластов тубулоинтерстиция (белая стрелка) паренхимы почки. Ув. 400.

Сравнительный анализ статистических значений патоморфологических маркеров фибропластических процессов в почечной паренхиме исследованных групп статистически достоверных различий не выявил (табл. 3).

Таблица 1

Результаты основных клинических параметров в группах больных с ДН

Показатель	Группа 1 (n=51)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=21)	Различия в группах при $p < 0,05$
Пол, М/Ж	32/19	19/12	13/7	НД
Возраст, лет	49 ± 13	51 ± 14	47 ± 13	НД
САД, мм рт. ст.	157 ± 25	162 ± 25	150 ± 22	НД
ДАД, мм рт. ст.	90 (90–100)	90 (90–100)	90 (90–100)	НД
Креатинин в сыворотке крови, ммоль/л	0,13 (0,10–0,19)	0,15 (0,11–0,19)	0,13 (0,09–0,17)	НД
СКФ по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	43 (27–62)	39 (27–55)	55 (34–73)	НД
Суточная потеря белка, г/сут	8,5 (5,4–11,75)	9,60 (5,2–15,92)	8,4 (5,98–9,90)	НД
Стадия ДН (1–3)	2,5 (2–3)	3,0 (2–3)	2,0 (2–3)	НД

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДН – диабетическая нефропатия, НД – статистически недостоверны.

Таблица 2

**Основные типы недиабетических
гломерулопатий у больных с ДН**

Показатель	Группа 3, n (%)
Количество пациентов (% от общего числа – 51)	20 (40)
ФСГС	7 (35)
МБПГН / HCV	5 (3/2) (15/10)
IgAN	4 (20)
TMA	1 (5)
MIDD	1 (5)
MN	1 (5)
СПИД (МГН)	1 (5)

Примечание. ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; МБПГН – мембранно-пролиферативный гломерулонефрит; IgAN – IgA-нефропатия; TMA – тромботическая микроангиопатия; MIDD – болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов; MN – мембранозная нефропатия; СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита; МГН – мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит.

Корреляционный анализ выявил многочисленные связи между показателями у пациентов исследованных групп. Интересным, на наш взгляд, являлось отсутствие связи между SMA и КО, при наличии достоверных положительных корреляционных связей и с АК, ОС, ГС и СДН и отрицательной с СКФ в группе 1 (табл. 4).

В группе 2 показатель активности миофибробластов SMA также имел достоверные положительные корреляционные связи с АК, ОС, утратив при этом корреляции с ГС, СДН и СКФ. Значения SMA в группе 3 не имели корреляционных связей с другими лабораторными или структурными маркерами. В группе 1 патоморфологические признаки активности воспалительного процесса ИТИН и РТС были связаны между собой и структурными признаками фиброза ТИН, включая SMA (табл. 5). Признаки активности воспалительного процесса ИТИН и РТС в группе 2 были связаны

между собой, однако РТС по сравнению с группой 1 имел достоверную корреляцию только с АК, ИТИН и ОС.

РТС и ИТИН в 3-й группе утрачивали взаимосвязь, при этом у РТС сохранялись коррелятивные связи с маркерами фиброза ТИН.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе мы оценивали клинические и патоморфологические характеристики групп больных с СД, разделив исходную группу на больных без НДГП и осложненным дополнительными патологиями т.е. НДГП. В результате соотношение сочетанных и несочетанных форм ДН получилось 40/60%. Эти данные частично согласуются с мнением других авторов [7,8], хотя они отмечают меньшее количество ДН, отягощенных гломерулонефритами. Что касается вариантов гломерулонефритов, которые осложняют течение ДН, то, по нашим данным, преобладали ПГН, в частности ФСГС и IgA-нефропатия. Наши данные не совсем соответствуют данным других авторов, в которых преобладают IgAN [1, 9], хотя и у наших пациентов IgA-нефропатия была по количеству случаев на втором месте. Если анализировать лабораторные показатели дисфункции почек, то у наших больных статистически достоверных различий между 2-й и 3-й группами выявлено не было. Хотя в группе 2 такие показатели, как более низкий уровень СКФ и повышенный уровень Cr, совпадали с более тяжелой морфологической стадией СДН по сравнению с группой 3 (см. табл. 1). Эти значения частично соотносятся с данными патоморфологического исследования групп 3 и 2, где во 2-й группе значения АК и активности миофибробластов SMA были статистически недостоверны по сравнению с другими группами (см. табл. 3). α -SMA является микро-

Таблица 3

**Результаты морфологического исследования структурных маркеров
воспалительно-склеротических изменений у пациентов с ДН**

Показатель	Группа 1 (n=51)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=21)	Различие в группах при p<0,05
Клубочки с гломерулосклерозом (ГС), %	18 (5–42)	24 (5–50)	12,5 (6–35)	НД
Очаговый склероз тубулоинтерстиция (ОС), 0–3	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–2,5)	НД
Гиалиноз артериол (ГА), 0–3	2 (1–2)	2 (1–2)	2 (1–2)	НД
Атрофия канальцев (АК), 0–3	2 (1–2)	2 (1–2)	1,5 (1–2)	НД
Лейкоцитарная инфильтрация в тубулоинтерстиции (ИТИН), 0–12	4 (1–4)	4 (2–5)	2 (0–4)	НД
Перитубулярный капиллярит (РТС), 0–3	1,34±1,55	1,71±1,62	0,78±1,27	НД
Коэффициент обструкции артерий, КО	0,44±0,1	0,43±0,09	0,4±0,12	НД
Активность миофибробластов (SMA) – количество миофибробластов на 1 мм ²	50,68±12,1	52,63±1,23	48,60±13,77	НД

Примечание. НД – статистически недостоверны.

Таблица 4

Корреляционный анализ клинико-морфологических показателей и активности миофибробластов (SMA) в группах обследованных больных

Показатель	SMA в группе 1	SMA в группе 2	SMA в группе 3
СКФ	-0,38	-0,26	-0,47
СПБ	0,08	0,11	0,10
Cr	0,38	0,32	0,48
САД	0,42	0,310	0,50
ДАД	0,11	0,03	0,08
КО	-0,08	-0,10	-0,03
ОС	0,36	0,43	0,18
ГА	0,14	0,37	-0,34
АК	0,39	0,53	0,19
ИТИН	0,21	0,06	0,27
РТС	0,36	0,40	0,20
ГС	0,38	0,32	0,25
СДН	0,41	0,49	0,10

Примечание. Здесь и в табл. 5: САД – артериальное давление систолическое; ДАД – диастолическое артериальное давление; Cr – креатинин сыворотки крови; СПБ – суточная потеря белка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОС – очаговый склероз; ГС – склерозированные клубочки; ГА – гиалиноз артериол; ИТИН – выраженность лейкоцитарной инфильтрации в тубулоинтерстиции; РТС – перитубулярный капиллярит; АК – атрофия канальцев; КО – коэффициент обструкции; СДН – стадия диабетической нефропатии; SMA – активность миофибробластов.

В таблице представлены значения коэффициента корреляции Спирмена. Жирным шрифтом выделены значения статистически достоверной корреляции при $p < 0,05$.

Таблица 5

Корреляционный анализ клинико-морфологических показателей и РТС в группах обследованных больных

Показатель	РТС в группе 1	РТС в группе 2	РТС в группе 3
СКФ	-0,43	-0,19	-0,62
СПБ	0,19	0,21	0,09
Cr	0,49	0,33	0,64
САД	0,36	0,17	0,50
ДАД	0,01	-0,18	0,18
SMA	0,36	0,40	0,20
КО	-0,04	0,08	-0,15
ОС	0,51	0,47	0,53
ГА	0,38	0,29	0,47
АК	0,53	0,50	0,50
ИТИН	0,55	0,59	0,35
ГС	0,33	0,33	0,14
СДН	0,45	0,30	0,56

филаментозным актином, находящимся в миофибробластах. Эти клетки ответственны за продукцию внеклеточного матрикса почками в условиях патологии [10]. Высокая экспрессия α -SMA отражает количество миофибробластов и степень выраженности фиброза, в том числе при ДН [2]. Наши исследования SMA не выявили статистиче-

ски достоверной разницы между группами 2 и 3, хотя значения SMA были несколько выше в группе 2. В то же время, при корреляционном анализе были документированы положительные связи SMA с АК, ОС, ГС и СДН в группе 2 в отличие от 3-й группы больных (см. табл. 4). На наш взгляд этот связано с тем, что производные метаболитов глюкозы могут существенным образом стимулировать дифференцировку и активацию миофибробластов, модулируя фибропластические процессы в тубулоинтерстиции [11]. Влияние же НДГП на этот процесс остается на настоящий момент не совсем ясным. Ряд авторов рассматривают ДН как воспалительное заболевание [12], что вполне объяснимо, так как воспалительные реакции сопровождают течение заболевания в виде инфильтрации ТИН лейкоцитарными клетками и активацией различных цитокинов [13]. В связи с этим мы провели анализ патоморфологических маркеров воспалительных реакций в ТИН: ИТИН и РТС. Сравнительный анализ не дал достоверных различий между группами, хотя показатель РТС в группе 2 явно был выше, чем в других группах. Закономерным на наш взгляд были результаты корреляционного анализа, который показал многочисленные связи ИТИН и РТС с параметрами склероза ТИН. В основном это были положительные связи. Несмотря на схожесть различий в характере и вариантах корреляций между группами, взаимосвязь между ИТИН и РТС в 3-й группе отсутствовала. Кроме того, в группе 3, в отличие от группы 2, выявлялись положительные корреляционные связи, в частности с ГА, САД, Cr, что может свидетельствовать о дополнительном негативном влиянии НДГП на состояние ТИН у пациентов с ДН и быть прогностическим предиктором течения заболевания. Эти данные, с одной стороны, демонстрируют активное участие воспалительных реакций в реализации склеротических процессов ТИН при СД, с другой стороны – свидетельствуют о том, что НДГП определенным образом могут изменять типичную для ДН конфигурацию местных воспалительных реакций в ТИН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, процессы фиброобразования ТИН в почке при ДН сопровождаются изменениями в исследованных группах больных таких патоморфологических маркеров, как активность миофибробластов-SMA и РТС. Их определение может дополнить уже хорошо известные предикторы прогрессии тубулоинтерстициального фиброза почки при ДН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Liu S, Guo Q, Han H et al. Clinicopathological characteristics of non diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus in a northeastern medical center: a retrospective analysis of 273 cases. *Chinese Int Urol Nephrol* 2016; 48:1691–1698
2. Liu Q. Therapeutic effects of suppressors of cytokines signaling in diabetic nephropathy. *J Histochem Cytochem* 2014; 63(2): 119–128
3. Рябов СИ, Добронравов ВА, Ракитянская ИА, Клемина ИК. Протеинурия при сахарном диабете: все случаи обусловлены диабетическим гломерулосклерозом? *Нефрология* 2000; 4(4): 58–60 [Rjabov SI, Dobronravov VA, Rakitanskaya IA, Klemina IK. Proteinuria pri sacharnom diabete: vse sluchai obuslovljeni diabetichekim glomeruloskлерозом? *Nephrologia* 2000; 4 (4): 58–60]
4. Bohle A, Mackensen-Haen S, von Gise H et al. The consequences of tubule-interstitial changes for renal function in glomerulopathies. A morphometric and cytological analysis. *Pathol Res Pract* 1990; 186 (1): 135–144
5. Trevaert TWC, Moyart AI, Aman K et al. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *JASN* 2010; 21(4): 556–563
6. Серов ВВ. Функциональная морфология почек. Нефрология: руководство для врачей. Медицина, М., 1995; 1:13–34 [Serov V.V. Funktsionalnaya morfologiya pochek. Nephrologia: rukovodstvo dla vrachei. M. Medicina 1995; 1: 13–34]
7. Chang TI, Park JT, Kim JK et al. Renal outcomes in patients with type 2 diabetes with or without coexisting non-diabetic renal disease. *Diabetes Res Clin Prac* 2011; 92(2):198–204
8. Huang F, Yang Q, Chen L et al. Renal pathological change in patients with type 2 diabetes is not always diabetic nephropathy: a report of 52 cases. *Clin Nephrol* 2007; 67(5):293–297
9. Zhou L, Ziou, Li W et al. Prevalence of diabetic nephropathy complicating non-diabetic renal disease among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Med Res* 2013; 18:4
10. Strutz F, Zeisberg M. Renal fibroblasts and myofibroblasts in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2992–2998
11. Retamal IN, Hernández R, Melo F et al. Collagen Stimulates differentiation of gingival myofibroblasts. *J Periodontol* 2011; 88(9):926–935
12. Tuttle KR. Linking metabolism and immunology: diabetic nephropathy is an inflammation disease. *J Am Soc Nephro* 2005; 16:1537–1538
13. Ma Y, Chen F, Yang S et al. Silencing of TRB3 Ameliorates Diabetic Tubule Interstitial Nephropathy via PI3K/AKT Signaling in Rats. *Med Sci Monit* 2017; 23:2816–2824

Сведения об авторах:

Доц. Сиповский Василий Георгиевич, канд. мед. наук
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, зав. лабораторией клинической иммунологии и морфологии, Научно-исследовательский институт нефрологии. Тел.: +7 (812) 338-67-23, E-mail: sipovski@mail.ru
Associate professor Vasily G. Sipovskii, MD, PhD.
Affiliations: Russia, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy 17, build. 54. First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Head Laboratory of Clinical Immunology and Morphology, Research Institute of Nephrology. Phone: + 7 (812) 338-67-23, E-mail: sipovski@mail.ru

Научный сотрудник Сиповская Елена Борисовна.
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория клинической иммунологии и морфологии Научно-исследовательский институт нефрологии. Тел.: +7 (812) 338-67-23, E-mail: sipovski@mail.ru
Researcher Elena B. Sipovskaya
Affiliations: Russia, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy 17, build. 54. First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Laboratory of Clinical Immunology and Morphology, Research Institute of Nephrology. Phone: + 7 (812) 338-67-23, E-mail: sipovski@mail.ru

Младший научный сотрудник Лебедев Кирилл Игоревич
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория клинической иммунологии и морфологии, Научно-исследовательский институт нефрологии. Тел.: +7 (812) 338-67-23, E-mail: lebedev.cyril@gmail.com
Junior researcher Kirill I. Lebedev, MD
Affiliations: Russia, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy 17, build. 54. First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Laboratory of Clinical Immunology and Morphology, Research Institute of Nephrology. Phone: + 7 (812) 338-67-23, E-mail: lebedev.cyril@gmail.com

Младший научный сотрудник Зверьков Роман Валерьевич
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория клинической иммунологии и морфологии, Научно-исследовательский институт нефрологии. Тел.: +7 (812) 338-67-23, E-mail: zverkov@nephrolog.ru
Junior researcher Roman V. Zverkov, MD
Affiliations: Russia, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy 17, build. 54. First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Laboratory of Clinical Immunology and Morphology, Research Institute of Nephrology. Phone: + 7 (812) 338-67-23, E-mail: zverkov@nephrolog.ru

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, директор Научно-исследовательского института нефрологии. Тел.: +7 (812) 338-69-01, E-mail: smirnov@nephrolog.ru
Professor Aleksei V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: Russia, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy 17, build. 54. First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Director Research Institute of Nephrology. Phone: + 7 (812) 338-69-01, E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 14.04.2017 г.

Принята в печать: 09.10.2017 г.

© Е.О.Богданова, О.В.Галкина, И.М.Зубина, В.А.Добронравов, 2017

УДК [616.611 – 002 – 036.12 : 612.46] : 547.96+577.126

doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-6-54-59

Е.О. Богданова, О.В. Галкина, И.М. Зубина, В.А. Добронравов

ПРОТЕИНЫ МОЧИ И ФИБРОПЛАСТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОМПАРТМЕНТОВ ПОЧКИ ПРИ ИММУННЫХ ГЛОМЕРУЛОПАТИЯХ

Научно-исследовательский институт нефрологии, Научно-клинический исследовательский центр, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. Россия

E.O. Bogdanova, O.V. Galkina, I.M. Zubina, V.A. Dobronravov

URINE PROTEINS AND FIBROTIC LESIONS OF RENAL COMPARTMENTS IN IMMUNE GLOMERULOPATHIES

Research Institute of Nephrology, Scientific and Clinical Research Center, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

Количественное определение типов экскретируемых с мочой белков при существенной протеинурии может быть полезным для оценки выраженности морфологических изменений, ответа на лечение и прогноз. **ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ** являлся анализ взаимосвязи мочевой экскреции высоко- и низкомолекулярных белков с выраженностью фибропластических изменений клубочков, канальцев, интерстиция и сосудов. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 97 пациентов с первичными иммунными гломерулопатиями: мембранозной нефропатией (n=22), болезнью минимальных изменений (n=13), фокально-сегментарным гломерулосклерозом (n=30), IgA нефропатией (n=32) с выполненной биопсией почек. Измерения общего белка, иммуноглобулина G (IgG), трансферрина (Trf), α 1-микроглобулина (α 1-МГ), β 2-микроглобулина (β 2-МГ) проводили нефелометрическим методом в образцах утренней мочи, результаты стандартизировали по концентрации креатинина (Cr) в моче. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлена корреляция протеинурии и профиля исследуемых белков – β 2-МГ ($r=0,24$, $p=0,025$), α 1-МГ ($r=0,38$, $p<0,001$), Trf ($r=0,78$, $p<0,001$), IgG ($r=0,67$, $p<0,001$), а также корреляция между высоко- ($r=0,82$, $p<0,001$) и низкомолекулярными ($r=0,30$, $p=0,004$) белками. Экскреция низкомолекулярных белков (β 2-МГ, α 1-МГ) коррелировала с глобальным склерозом клубочков ($r=0,28$, $p=0,010$ и $r=0,21$, $p=0,049$ соответственно), связь общей протеинурии и экскреции высокомолекулярных белков с фибропластическими гломерулярными изменениями отсутствовала. Выраженность тубулоинтерстициального повреждения была ассоциирована только с экскрецией β 2-микроглобулина ($p<0,020$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** β 2-МГ может рассматриваться как кандидатный интегральный биомаркер, указывающий на выраженность фибропластических изменений клубочков, тубулоинтерстиция и сосудов.

Ключевые слова: иммунные гломерулопатии, протеинурия, белки мочи, α 1-микроглобулин, β 2-микроглобулин, иммуноглобулин G, трансферрин.

ABSTRACT

The quantification of specific urinary proteins in high-grade proteinuria can be of importance for the evaluation of morphological lesions, response to therapy and prognosis. **THE AIM** of our study was to analyze whether the urinary excretion of high and low molecular proteins associated with the degree of glomerular, tubulointerstitial and vascular fibrosis. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 97 patients with biopsy proven primary immune glomerulopathies: membranous nephropathy (n=22), minimal change disease (n=13), focal segmental glomerulosclerosis (n=30), IgA nephropathy (n=32). Measurements of total protein, immunoglobulin G (IgG), transferrin (Trf), α 1-microglobulin (α 1-MG), β 2-microglobulin (β 2-MG) were performed by nephelometric method in morning urine samples. The results were standardized for urine creatinine (Cr) concentration. **RESULTS.** There were a correlation between proteinuria and specific proteins: β 2-MG ($r=0.24$, $p=0.025$), α 1-MG ($r=0.38$, $p<0.001$), Trf ($r=0.78$, $p<0.001$), IgG ($r=0.67$, $p<0.001$), as well as the positive correlation between high and low molecular proteins. Low molecular proteins (β 2-MG, α 1-MG) correlated with global glomerular sclerosis ($r=0.28$, $p=0.010$ and $r=0.21$, $p=0.049$ respectively) while levels of proteinuria and high molecular weight proteins did not. Urinary excretion β 2-microglobulin was also significantly higher in patients with moderate-to-severe tubulointerstitial and vascular fibrotic lesions. **CONCLUSION.** β 2-microglobulin was suggested to be candidate integrative biomarker of renal fibrosis in primary glomerulopathies.

Keywords: immune glomerulopathies, proteinuria, urinary proteins, α 1-microglobulin, β 2-microglobulin, immunoglobulin G, transferrin, fibrosis.

Богданова Е.О. 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 Научно-клинического исследовательского центра. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Мочевой протеом является потенциальным источником информации при заболеваниях почек [1]. По данным протеомного анализа в образце мочи может присутствовать от 900 до 2500 различных белков и полипептидов [2]. В лабораторной практике принято оценивать суммарную экскрецию всех белков с мочой – протеинурию. Суммарная концентрация белков в моче – важный диагностический показатель, который входит в рутинный анализ мочи, в то же время, оценка протеинурии не дает ответа на некоторые вопросы, например, о локализации повреждения нефрона. В настоящей работе мы дополнили анализ протеинурии идентификацией высокомолекулярных [трансферрин (Trf), иммуноглобулин G (IgG)] и низкомолекулярных [α 1-микроглобулин (α 1-МГ), β 2-микроглобулин (β 2-МГ)] белков, моченая экскреция которых может отражать два основных варианта протеинурии – нарушение проницаемости гломерулярного фильтра и снижение реабсорбции в канальцах [3, 4]. Целью работы было исследование взаимосвязи между мочевого экскрецией высокомолекулярных и низкомолекулярных белков и необратимыми фибропластическими изменениями в клубочках и тубулоинтерстиции у пациентов с иммунными гломерулопатиями.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 97 пациентов старше 18 лет с первичными иммунными гломерулопатиями, подтвержденными морфологически (мужчин – 49, женщин – 48, средний возраст 43 ± 16 лет). Обследование проведено до начала иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Основные клинικο-демографические показатели исследуемой группы представлены в табл. 1. Критериями исключения были острое повреждение почек, инфекционные заболевания, сердечная/легочная недостаточность, онкологические заболевания, ИСТ. В контрольную группу вошли 20 здоровых добровольцев (мужчин – 9, женщин – 11, средний возраст 35 ± 12 лет). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Накануне проведения биопсии почки пациентам назначали взятие образца венозной крови и утренней мочи. Кровь и мочу центрифугировали при 1500 g в течение 10 мин, после чего биоматериал аликвотировали и хранили при температуре -80°C до проведения исследований. Биоптат почки фиксировали в 5% нейтральном формалине при температуре 22°C в течение 16 ч. Гистологическую проводку осуществляли с помощью

автоматического процессора Tissue-Tek Vip 5Jr («Sakura Finetek Inc.», США) с применением раствора IsoPREP («БиоВитрум», Россия). Для пропитывания обезвоженной ткани и приготовления гистологических блоков применяли среду для заключения HISTOMIX («БиоВитрум», Россия). Срезы толщиной не более 4 мкм изготавливали на ротационном микротоме Accu-cut SRM («Sakura Finetek Inc.», США). Для всех микропрепаратов применяли окрашивание гематоксилином и эозином, трихромную окраску по Массону, окраску конго красным, PAS-реакцию, серебрение по Джонсу. При световой микроскопии количественно оценивали долю склерозированных клубочков с признаками сегментарного и глобального склероза. Выраженность фибропластических изменений тубулоинтерстиция оценивали полуколичественно в баллах (0 – $<10\%$; 1 балл – $10\text{--}25\%$; 2 балла – $26\text{--}50\%$; 3 балла – $>50\%$) (морфолог В.Г. Сиповский).

Биохимические исследования

Концентрацию низко- и высокомолекулярных белков измеряли в образцах утренней мочи. Концентрацию альфа1-микроглобулина (α 1-МГ), бета2-микроглобулина (β 2-МГ), иммуноглобулина G (IgG), трансферрина (Trf) в моче определяли на иммунохимическом анализаторе специфических белков «Image 800» («Beckman Coulter», США) с двойной системой детекции – кинетическая нефелометрия и турбидиметрия в ближнем инфракрасном диапазоне (NIPIA). Определение протеинурии проводили методом с пирогаллоловым красным на автоматическом биохимическом анализаторе «Synchron CX9» («Beckman Coulter», США). Для стандартизации результатов рассчитывали мочевого экскрецию белков как отношение белок/креатинин (мг/ммоль). Определение креатинина проводили модифицированным методом Яффе путем регистрации кинетики ре-

Таблица 1

Основные клинικο-демографические показатели исследуемой группы (n=97)

Пол (мужчины:женщины)	49:48
Возраст, лет	42 (28–56)
Диагноз (мембранозная нефропатия:болезнь минимальных изменений:фокально-сегментарный гломерулосклероз:IgA-нефропатия)	22:13:30:32
Креатинин в сыворотке, ммоль/л	0,100 (0,072–0,136)
Альбумин в сыворотке, г/л	31,8 (17,0–36,0)
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	76 (49–97)

Примечание. Данные представлены как медиана с интерквартильным размахом [m (25–75%)], рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI).

Таблица 2

Исследуемые протеины мочи у пациентов с первичными иммунными гломерулопатиями [m (25–75%)]

Группы	Prot/Cr, мг/ммоль	IgG/Cr, мг/ммоль	Trf/Cr, мг/ммоль	IgG/Trf	α 1-МГ/Cr, мг/ммоль	β 2-МГ/Cr, мг/ммоль
Контрольная	5,0 (0,0–17,8) ¹	0,2 (0,1;0,3) ¹	0,1 (0,08;0,1) ¹	Н/П	0,38 (0,26;0,53) ¹	0,002 (0,00;0,004) ¹
МН	507,3 (169,4;756,1)	4,8 (0,7;10,7)	11,8 (3,5;18,2)	0,57 (0,37;1,24)	0,77 (0,43;1,27)	0,014 (0,00;0,062)
БМИ	604,3 (238,1;1608,9)	5,8 (2,0;15,3)	20,1 (6,8;23,8)	0,56 (0,27;1,48)	1,00 (0,68;23,8)	0,033 (0,00;0,24)
ФСГС	427,6 (253,1;871,5)	5,0 (1,8;13,7)	8,2 (3,6;16,3)	0,74 (0,45;1,94)	0,80 (0,55;1,45)	0,049 (0,005;0,61)
IgA-нефропатия	200,9 (101,5;347,1) ²	1,7 (0,8;4,3)	3,5 (0,8;7,9) ³	0,66 (0,44;1,21)	0,54 (0,19;1,00) ⁴	0,013 (0,00;0,104) ⁵

Примечание. Здесь и в табл. 3: МН – мембранозная нефропатия, БМИ – болезнь минимальных изменений, ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз, IgA – IgA-нефропатия, Prot – общий белок в моче; Cr – креатинин в моче; IgG – иммуноглобулин G в моче; Trf – трансферрин в моче; α 1-МГ – α 1-микроглобулин в моче; β 2-МГ – β 2-микроглобулин в моче; ¹ $p < 0,001$ при сравнении с группами пациентов; ² $p \leq 0,025$ при сравнении с МН, БМИ и ФСГС, ³ $p \leq 0,014$ при сравнении с МН, БМИ, ФСГС, ⁴ $p = 0,045$ при сравнении с ФСГС, ⁵ $p = 0,023$ при сравнении с ФСГС (указаны значения p при статистически значимых межгрупповых различиях); Н/П – параметр не был применен.

акции, прослеживаемость калибратора до NIST SRM914a. Расчет СКФ производили по формуле CKD EPI [5], клиренса креатинина (CCr) – по пробе Реберга.

Статистический анализ

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Для сравнения средних значений в двух выборках применяли критерий Манна–Уитни. Для исследования связей между переменными рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Межгрупповые различия и регрессионные коэффициенты считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов с первичными иммунными гломерулопатиями выявлены выраженная протеинурия и высокая мочевая экскреция специфических белков (табл. 2).

Для пациентов с подоцитопатиями (МН, БМИ и ФСГС) были характерны более высокая протеи-

нурия, мочевая экскреция трансферрина и низкомолекулярных белков (β 2-МГ и α 1-МГ) в сравнении с IgA-нефропатией. Уровень IgG в моче в исследуемых группах достоверно не различался. В группах БМИ, МН и ФСГС не было выявлено существенных различий между исследуемыми протеинами, а также соотношением IgG/Trf, отражающим селективность протеинурии.

Между уровнем протеинурии и экскрецией крупномолекулярных белков – Trf, IgG и низкомолекулярных белков – α 1-МГ и β 2-МГ выявлены высокодостоверные прямые взаимосвязи (табл. 3).

В отличие от Trf и IgG низкомолекулярные белки мочи (β 2-МГ и α 1-МГ) были обратно связаны с индексами клубочковой фильтрации (табл. 4). Ни уровень протеинурии, ни мочевая экскреция высокомолекулярных протеинов (Trf и IgG) не имели достоверных связей с выраженностью фибропластических гломерулярных изменений. Напротив, β 2-МГ и α 1-МГ прямо коррелировали с выраженностью глобального склероза клубочков (см. табл. 4).

Экскреция β 2-МГ была значительно выше в подгруппах с умеренной и выраженной тубулярной атрофией, интерстициальным фиброзом, эластофиброзом артерий, периваскулярным склерозом (табл. 5). В тех же подгруппах уровни протеинурии и остальных исследуемых белков достоверно не отличались.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании уровень протеинурии и концентрации исследуемых специфических бел-

Таблица 3

Анализ корреляционных связей между белками мочи; указаны коэффициенты корреляции Спирмена и значения p

Показатель	β 2-МГ/Cr, мг/ммоль	α 1-МГ/Cr, мг/ммоль	Trf/Cr, мг/ммоль	IgG/Cr, мг/ммоль
Prot/Cr, мг/ммоль	0,24 $p = 0,025$	0,38 $p < 0,001$	0,78 $p < 0,001$	0,67 $p < 0,001$
IgG/Cr, мг/ммоль	0,33 $p = 0,002$	0,53 $p < 0,001$	0,82 $p < 0,001$	–
Trf/Cr, мг/ммоль	0,24 $p = 0,025$	0,54 $p < 0,001$	–	–
α -1МГ/Cr, мг/ммоль	0,30 $p = 0,004$	–	–	–

Таблица 4

Анализ корреляционных связей между значениями белков мочи и характеристиками гломерулярного повреждения; указаны коэффициенты корреляции Спирмена и ρ

Показатель	Prot/Cr, мг/ммоль	IgG/Cr, мг/ммоль	Trf/Cr, мг/ммоль	$\alpha 1$ -МГ/Cr, мг/ммоль	$\beta 2$ -МГ/Cr, мг/ммоль
Глобальный склероз клубочков, %	0,01 $\rho=0,91$	0,19 $\rho=0,08$	0,03 $\rho=0,76$	0,21 $\rho=0,049$	0,28 $\rho=0,010$
Сегментарный склероз клубочков, %	-0,07 $\rho=0,54$	0,07 $\rho=0,52$	-0,09 $\rho=0,40$	-0,04 $\rho=0,68$	0,023 $\rho=0,84$
CCr, мл/мин	-0,19 $\rho=0,07$	-0,35 $\rho=0,001$	-0,17 $\rho=0,12$	-0,28 $\rho=0,008$	-0,37 $\rho<0,001$
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	-0,02 $\rho=0,088$	-0,24 $\rho=0,022$	-0,03 $\rho=0,97$	-0,16 $\rho=0,12$	-0,29 $\rho=0,007$

Примечание. Здесь и в табл. 5: Prot – общий белок в моче; Cr – креатинин в моче; IgG – иммуноглобулин G; Trf – трансферрин; $\alpha 1$ -МГ – $\alpha 1$ -микроглобулин; $\beta 2$ -МГ – $\beta 2$ -микроглобулин; CCr – клиренс креатинина; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

ков, стандартизированных по креатинину мочи, коррелировали друг с другом и были значительно повышены у пациентов во всех исследуемых группах (см. табл. 2). Высокие уровни IgG и Trf свидетельствовали о выраженном нарушении проницаемости гломерулярного фильтра с потерей селективности по размеру белковых молекул во всех группах, что характерно для протеинурических гломерулопатий [6–8]. Небезынтересно, что при БМИ, для которой, согласно классическим представлениям, должна быть характерна селективная альбуминурия, значения мочевого экскреции IgG, Trf и их отношение достоверно не отличались от других вариантов гломерулопатий.

Нами не было обнаружено корреляции высокомолекулярных белков с глобальным или сегментарным склерозом клубочков, при этом экскреция IgG была отрицательно ассоциирована с индексами клубочковой фильтрации – клиренсом креатинина и рСКФ. Интересно, что в отличие от классических представлений, нами была обнаружена связь уровней $\alpha 1$ -МГ, $\beta 2$ -МГ, общепринятых маркеров канальцевого повреждения, с глобальным склерозом клубочков (см. табл. 4). Полученные нами результаты согласуются с недавними экспериментальными данными, свидетельствующими о том, что концентрация $\beta 2$ -МГ в моче связана с гломерулярным повреждением [9]. Реабсорбция $\alpha 1$ -МГ, $\beta 2$ -МГ, как и многих других белков в проксимальных канальцах осуществляется, главным образом, посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза, что предполагает возможность конкуренции за связывание с рецепторами комплекса мегалин–кубинин [10, 11]. При достаточном количестве рецепторов путем канальцевой реабсорбции поддерживается невысокий уровень $\alpha 1$ -МГ и $\beta 2$ -МГ в моче. При повреждении клубочков, потеря альбумина и других плазменных белков приводит к перенасыщению и

дефициту рецепторов, что может объяснять рост уровней низкомолекулярных белков при гломерулопатиях и корреляцию их экскреции с гломерулярным повреждением [10].

N. Pallet и соавт. указывают на отсутствие связи между уровнями высокомолекулярных белков и повреждением тубулоинтерстиция (ТИ) у пациентов с хронической болезнью почек при ассоциации интерстициального фиброза с уровнями низкомолекулярных белков – $\alpha 1$ -МГ, $\beta 2$ -МГ [12]. Мы также не нашли связи между уровнями высокомолекулярных белков (IgG, Trf) и выраженностью повреждения ТИ и более высокую мочевою экскрецию $\beta 2$ -МГ у пациентов с умеренными и выраженными фибропластическими изменениями ТИ и атрофией канальцев. Кроме того, впервые показано, что уровень $\beta 2$ -МГ в моче повышен при существенной фиброплазии артериальных сосудов почки (см. табл. 5).

В норме $\beta 2$ -МГ свободно фильтруется в клубочках, реабсорбируется и катаболизируется в проксимальных канальцах (ПК), в то время как при тубулярном повреждении ТИ уровень $\beta 2$ -МГ в моче повышается [7]. Вместе с тем, объяснения патогенетического и прогностического значения $\beta 2$ -МГ при иммунных гломерулопатиях могут выходить за пределы механистических представлений о его возможности быть маркером процесса тубулярного проксимального транспорта. $\beta 2$ -МГ имеет многообразные функции, среди которых: межклеточные взаимодействия с участием молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) и МНС-подобных молекул, активации Т- и В-клеточных иммунных реакций и фиброгенеза, трансцеллюлярного транспорта и увеличения периода полужизни альбумина и IgG с участием неонатального Fc-рецептора (FcRn) [13]. В контексте патогенеза

Таблица 5

Мочевая экскреция белков при различной выраженности тубулоинтерстициального повреждения

Показатель	Тубулярная атрофия, баллы			Интерстициальный фиброз, баллы			Эластофиброз артерий, баллы			Периваскулярный склероз, баллы		
	0-1 (56)	2-3 (34)	р	0-1 (56)	2-3 (34)	р	0-1 (56)	2-3 (34)	р	0-1 (56)	2-3 (34)	р
Prot/Cr, мг/ммоль	335,2 (142,1;717,4)	389,2 (199,1;647,6)	0,65	302,5 (127,8;680,2)	405,3 (199,1;723,8)	0,48	360,9 (158,1;753,1)	352,7 (164,7;597,6)	0,93	335,1 (146,8;661,9)	406,8 (175,2;707,5)	0,50
IgG/Cr, мг/ммоль	3,0 (0,8;9,2)	3,7 (1,7;7,1)	0,54	2,5 (0,8;8,9)	4,4 (1,7;8,6)	0,21	3,1 (0,8;8,2)	4,0 (1,8;10,6)	0,32	3,0 (1,0;9,2)	3,9 (1,8;7,4)	0,54
Trf/Cr, мг/ммоль	7,3 (1,5;16,3)	5,3 (2,7;12,6)	0,55	6,7 (1,1;18,9)	6,7 (2,7;13,0)	0,72	7,4 (2,0;14,6)	4,5 (2,3;12,8)	0,63	6,7 (1,52;18,5)	6,6 (2,8;11,6)	0,71
α1-МГ/Cr, мг/ммоль	0,72 (0,36;1,1)	0,76 (0,35;1,45)	0,34	0,72 (0,36;1,17)	0,74 (0,43;1,34)	0,38	0,72 (0,36;1,14)	0,77 (0,36;1,14)	0,20	0,72 (0,36;1,17)	0,76 (0,36;1,51)	0,44
β2-МГ/Cr, мг/ммоль	0,012 (0,00;0,084)	0,056 (0,010;0,189)	0,016	0,009 (0,00;0,084)	0,057 (0,010;0,189)	0,012	0,013 (0,00;0,062)	0,12 (0,01;0,27)	0,002	0,013 (0,00;0,09)	0,062 (0,006;0,22)	0,020
IgG/Trf	0,56 (0,35;1,53)	0,71 (0,48;1,26)	0,24	0,56 (0,34;1,56)	0,71 (0,48;1,26)	0,25	0,56 (0,35;1,21)	0,75 (0,50;1,74)	0,021	0,60 (0,36;1,48)	0,67 (0,48;1,42)	0,16

Примечание. Prot – протеинурия; Cr – креатинин; IgG – иммуноглобулин G; Trf – трансферрин; α1-МГ – α1-микроглобулин; β2-МГ – β2-микроглобулин.

гломерулопатий эти функции β2-МГ могут иметь отношение к процессам транспорта, активации и межклеточных взаимодействий тубулярного эпителия и подоцитов [9]. Согласно результатам J.P. Naumann и соавт., FcRn экспрессируется в эпителиальных клетках гломерул и щеточной кайме клеток ПК [14]. β2-МГ способен нековалентно связываться с FcRn, экспрессирующимся в почках [15]. Авторы предполагают, что в ПК FcRn опосредует эндоцитоз IgG в комплексе с β2-МГ, в результате чего может происходить удаление этих белков из первичной мочи [14, 16]. При этом транспорт глобулинов FcRn носит pH-зависимый характер [16]. При повреждении почек и воспалительном процессе происходит смещение pH, образование комплекса нарушается, что, вероятно, приводит к снижению канальцевой реабсорбции и повышению уровней β2-МГ и IgG в моче. Имеются некоторые свидетельства того, что система FcRn подоцитов функционирует как иммунный сенсор, связанный с активирующим фосфорилированием p38 MAPK (p38 mitogen-activated protein kinases) и воспалительной реакцией, наблюдаемой при некоторых гломерулопатиях [17]. По-видимому, p38 MAPK является основным профибротическим сигнальным путем при диабетической нефропатии [18], нефротическом синдроме [19], почечной гипертензии [20], торможение которого приводит к снижению артериального давления, склероза, повреждения и апоптоза подоцитов [21]. Следовательно, β2-МГ-ассоциированная активация FcRn при гломерулопатиях может иметь отношение к патогенетическим механизмам развития фиброза клубочков, ТИ и сосудов. Подобные предположения, очевидно, нуждаются в дополнительной проверке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что β2-МГ может рассматриваться как кандидатный интегральный биомаркер, указывающий на выраженность фибропластических изменений клубочков, тубулоинтерстиция и сосудов при гломерулопатиях.

Авторы выражают признательность за техническую помощь в подготовке публикации Елене Николаевне Левыкиной.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Santucci L, Bruschi M, Candiano G et al. Urine Proteome Biomarkers in Kidney Diseases. Limits, Perspectives, and First Focus on Normal Urine. *Biomark Insights* 2016; 11: 41–48
2. Weissinger EM, Wittke S, Kaiser T et al. Proteomic patterns established with capillary electrophoresis and mass spectrometry for diagnostic purposes. *Kidney Int* 2004; 65(6): 2426–2434
3. Пролетов ЯЮ, Саганова ЕС, Галкина ОВ и др. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями. *Нефрология* 2013; 1: 60–69 [Proletov YAYU, Saganova ES, Galkina OV i dr. Rol' nekotorykh biomarkerov v ocenke haraktera hronicheskogo povrezhdeniya pochek u pacientov s pervichnymi glomerulopatiyami. *Neftrologiya* 2013; 1: 60–69]
4. Fiseha T, Tamir Z. Urinary markers of Tubular Injury in Early

Diabetic Nephropathy. *Int J Nephrol* 2016; 2016: 4647685. doi: 10.1155/2016/4647685

5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604–612

6. Du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Treatment-related changes in urinary excretion of high and low molecular weight proteins in patients with idiopathic membranous nephropathy and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(2): 389–396 doi: 10.1093/ndt/gfi219

7. Shin JR, Kim SM, Yoo JS et al. Urinary excretion of β 2-microglobulin as a prognostic marker in immunoglobulin A nephropathy. *Nephropathy Korean J Intern Med* 2014; 29(3): 334–340. doi: 10.3904/kjim.2014.29.3.334

8. Branten AJW, Du Buf-Vereijken PW, Klasen IS et al. Urinary excretion of beta2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(1): 169–174 doi: 10.1681/ASN.2004040287

9. Gluhovschi C, Gluhovschi G, Christos C et al. Rediscovering Beta-2 Microglobulin As a Biomarker across the Spectrum of Kidney Diseases. *Frontiers in Medicine* 2017; 4 (73): doi.org/10.3389/fmed.2017.000

10. Christensen EI, Birn H, Storm T et al. Endocytic receptors in the renal proximal tubule. *Physiology (Bethesda)* 2012; 27: 223–236;doi:10.1152/physiol.00022.2012

11. Nielsen R, Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin in proximal tubule protein reabsorption: from experimental models to human disease. *Kidney Int* 2016; 89: 58–67; doi:10.1016/j.kint.2015.11.007

12. Pallet N, Chauvet S, Chasse JF et al. Urinary Retinol Binding Protein Is a Marker of the Extent of Interstitial Kidney Fibrosis. *PLoS One* 2014; Jan 8;9(1):e84708. doi: 10.1371/journal.pone.0084708

13. Li L, Dong M, Wang XG. The Implication and Significance of Beta 2 Microglobulin: A Conservative Multifunctional Regulator. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129(4): 448–455

14. Haymann JP, Levraud JP, Bouet S et al. Characterization and localization of the neonatal Fc receptor in adult human kidney. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 632–639

15. Dobrinskikh E, Okamura K, Kopp JB et al. Human podocytes perform polarized, caveolae-dependent albumin endocytosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306: 941–951. doi: 10.1152/ajprenal.00532.2013

16. Kobayashi N, Suzuki Y, Tsuge T et al. FcRn-mediated transcytosis of immunoglobulin G in human renal proximal tubular epithelial cells. *American Journal of Physiology* 2002; 282(2): 358–365. doi: 10.1152/ajprenal.0164.2001

17. Gan H, Feng S, Wu H et al. Neonatal Fc receptor stimulation induces ubiquitin c-terminal hydrolase-1 overexpression in podocytes through activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Hum Pathol* 2012; 43: 1482–1490. doi:10.1016/j.humpath.2011.10.025

18. Kang S-W, Natarajan R, Shahed A et al. Role of 12-lipoxygenase in the stimulation of p38 mitogen-activated protein kinase and collagen α 5(IV) in experimental diabetic nephropathy and in glucose-stimulated podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:3178–3187. doi:10.1097/01.ASN.0000099702.16315.DE

19. Koshikawa M, Mukoyama M, Mori K et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase activation in podocyte injury and proteinuria in experimental nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2690–2701. doi:10.1681/ASN.200412108

20. Kavvadas P, Weis L, Abed AB et al. Renin inhibition reverses renal disease in transgenic mice by shifting the balance between profibrotic and antifibrotic agents novelty and significance. *Hypertension* 2013; 61: 901–907. doi:10.1161/HYPERTENSION.111.00639

21. Kato Y, Mori K, Kasahara M et al. Natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A pathway counteracts glomerular injury evoked by aldosterone through p38 mitogen-activated protein kinase inhibition. *Sci Rep* 2017; 7:46624. doi:10.1038/srep4662

Сведения об авторах:

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-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com

Bogdanova Evdokia

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Scientific and Clinical Research Center Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone (812) 338-69-01; E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com

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-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, 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 Institute of Nephrology Scientific and Clinical Research Center Laboratory of Biochemical Homeostasis, head. Phone (812) 338-69-01; E-mail: ovgalkina@mail.ru

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-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, 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 Institute of Nephrology Scientific and Clinical Research Center Laboratory of Biochemical Homeostasis, Phone (812) 338-69-01; E-mail: zubina@list.ru

Проф. Добронравов Владимир Александрович, 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 Научно-клинического исследовательского центра, заместитель директора. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DSci Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Scientific and Clinical Research Center, Vice Director, Phone (812) 338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 15.05.2017 г.

Принята в печать: 09.10.2017 г.

© Г.Т.Иванова, О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, И.Г.Каюков, 2017
УДК [663.6 : 661.842+661.846] : 616.1-092.4
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-6-60-67

Г.Т. Иванова¹, О.Н. Береснева², М.М. Парастаева², И.Г. Каюков²

ВЛИЯНИЕ ОБОГАЩЕНИЯ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ КАЛЬЦИЕМ И МАГНИЕМ НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СПОНТАННО-ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС

¹Лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем Института физиологии им. И.П.Павлова РАН, ²Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

G.T. Ivanova¹, O.N. Beresneva², M.M. Parastaeva², I.G. Kaiukov²

EFFECT OF ADDITION OF CALCIUM AND MAGNESIUM IN DRINKING WATER ON STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN SPONTANEOUS-HYPERTENSIVE RATS

¹ Laboratory of physiology of cardio-vascular and lymphatic systems, Institute of Physiology I.P. Pavlov Russian Academy of Sciences, ² Laboratory of clinical physiology of the kidney, Research Institute of Nephrology of the Pavlov First St.-Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Оценить влияние обогащения питьевой воды кальцием и магнием на уровень артериального давления (АД), процессы ремоделирования миокарда и авторитмическую сократительную активность воротной вены (ВВ) спонтанно-гипертензивных крыс SHR и контрольных к ним крыс линии WKY. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** 1-я группа крыс линии SHR с 6-недельного возраста в течение 2 мес получала питьевую воду, обогащенную Ca^{2+} (120 мг/л) и Mg^{2+} (45 мг/л). 2-я и 3-я группы крыс SHR и WKY получали петербургскую водопроводную воду с низким содержанием Ca^{2+} (8 мг/л) и Mg^{2+} (3 мг/л). Все экспериментальные животные получали стандартный пищевой рацион. В конце срока наблюдения у крыс оценивали АД, индекс массы миокарда (ИММ), уровень мочевины (UR), общего холестерина (Chol), общего кальция (общ Са) и альбумина (Alb) в крови. Сократительную активность ВВ исследовали методом миографии (in vitro). Оценивали общую и максимальную амплитуду и частоту сокращений, а также выполняемую веной работу. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У крыс SHR обогащение питьевой воды Ca^{2+} и Mg^{2+} препятствовало характерному для данной линии животных прогрессирующему подъему АД, приводя к его стабилизации на уровне на 18% ниже, чем у крыс SHR минералдефицитной группы. Увеличение содержания Ca^{2+} и Mg^{2+} в питьевой воде не влияло на степень гипертрофии миокарда, а также на уровень UR, общ Са и Alb крови, но приводило к снижению уровня общего холестерина по сравнению с животными, получавшими маломинерализованную воду. Характер авторитмической сократительной активности ВВ в значительной степени зависел от минерализации питьевой воды. Добавление Ca^{2+} и Mg^{2+} в питьевую воду крыс SHR приводило к снижению как амплитуды сокращений ВВ, так и выполняемой воротной веной работы по сравнению с крысами минералдефицитной группы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведенные исследования показали важную роль минерального состава питьевой воды в процессах регулирования уровня АД. У крыс SHR выявлен антигипертензивный эффект обогащения питьевой воды Ca^{2+} и Mg^{2+} . Увеличение поступления экзогенного кальция и магния с водой модифицировало авторитмическую сократительную активность ВВ крыс SHR, нормализуя ее до уровня, характерного для нормотензивных крыс WKY.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кальций, магний, воротная вена, экспериментальное исследование.

ABSTRACT

THE AIM. To assess the effect of enrichment of calcium and magnesium in drinking water on the level of arterial pressure (BP), myocardial remodeling processes, and autorhythmic contractile activity of the portal vein (PV) of spontaneously hypertensive SHR rats and control WKY rats. **MATERIAL AND METHODS.** One group of SHR rats received drinking water enriched with calcium (120 mg/L) and magnesium (45 mg/L) from a 6-week-old age within 2 months. Two other groups of SHR and WKY rats received St. Petersburg tap water with a low content of Ca^{2+} (8 mg/L) and Mg^{2+} (3 mg/L). All groups received a standard diet. At the end of the observation period, rats were assessed with blood pressure, myocardial mass index, urea level (UR), total cholesterol (Chol), total calcium (totalCa) and albumin (Alb) in blood. A contractile activity of PV was investigated by the method of myography (in vitro). The total and maximal amplitude and frequency of contractions of PV, as well as the work done by PV was determined. **RESULTS.** In SHR rats, the enrichment of drinking water of Ca^{2+} and Mg^{2+} , prevented the progressive rise BP to the level characteristic of the SHR, resulting in its stabilization at 18% lower than in the SHR of the mineral deficient group. The increase in the content

Иванова Г.Т. 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6.
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем. Тел.: (812)328-07-01, E-mail tazhim@list.ru

of Ca^{2+} and Mg^{2+} in drinking water did not affect the degree of myocardial hypertrophy, as well as on the level of UR, totalCa and Alb of blood, but led to a decrease in the level of total cholesterol compared to animals that received low-mineralized water. The options of the autorhythmic contractile activity depended on the mineralization of drinking water. The addition of Ca^{2+} and Mg^{2+} to the drinking water of SHR rats resulted in a decrease in both the amplitude of contractions of PV and the work performed by PV as compared with rats of mineral deficient groups. **CONCLUSION.** The researches have shown the important role of mineral composition of drinking water in processes of regulation of a level of arterial pressure. In spontaneously hypertensive SHR rats, the antihypertensive effect of drinking water enrichment with Ca^{2+} and Mg^{2+} has been revealed. The increase in the intake of exogenous calcium and magnesium with water modifies the autorhythmic contractile activity of the portal vein of spontaneously hypertensive SHR rats, normalizing it to a level characteristic of normotensive WKY rats.

Keywords: aarterial hypertension, calcium, magnesium, portal vein, experimental study.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных нарушений сосудистой системы. Патогенез АГ сложен и может существенно различаться при разных вариантах данного состояния. Наряду со многими другими факторами в развитии, по крайней мере, некоторых вариантов АГ существенное значение могут иметь изменения гомеостаза двухвалентных катионов. При этом многие вопросы о роли кальция и магния в регуляции сосудистого тонуса и уровня артериального давления остаются спорными [1–3]. Особую актуальность роль двухвалентных катионов в развитии АГ приобретает в регионах, где питьевая вода имеет низкое содержание Ca^{2+} и Mg^{2+} (Северо-Запад России, в том числе и Санкт-Петербург, Скандинавские страны). Установлено, что показатели жесткости воды в этих регионах крайне низки и составляют 0,8 мг-экв/л вместо 7,0 мг-экв/л [4].

Кальций и магний играют важную роль в регуляции многих процессов, в том числе синтеза и секреции гормонов, процессов сокращения и расслабления сосудов и миокарда, артериального давления [5]. Эпидемиологические наблюдения выявили прямую зависимость уровня заболеваемости АГ от содержания этих ионов в питьевой воде. Кроме того, дефицит магния играет существенную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии. В условиях недостаточного поступления этого катиона в организме снижается эффективность Na^+/K^+ -насоса, что приводит к уменьшению внутриклеточного уровня K^+ и увеличению Ca^{2+} , тем самым способствуя перегрузке клеток кальцием (в том числе миоцитов сердца и сосудов) [6].

Известно, что ионизированные минералы питьевой воды имеют высокие показатели биологической доступности [7] и всасывания [8]. Они усваиваются лучше, чем минералы твердой пищи. Благодаря этому относительно небольшие концентрации вносимых в питьевую воду минеральных веществ могут оказывать выраженный

физиологический эффект и в значительной степени компенсировать недостаток ионов.

В то же время, вопрос о значении кальция и магния в питьевой воде для развития АГ в литературе практически не обсуждается, а физиологические работы по данной проблеме встречаются очень редко. Поэтому кажется целесообразным проведение экспериментальных исследований в этом направлении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на самцах спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR и нормотензивных крыс линии WKY, являющихся генетическим контролем для крыс SHR [9] (питомник «Колтуши» РАН). Крыс включали в эксперимент в возрасте 1,5 мес. В течение 2 последующих месяцев одна группа крыс SHR ($n=6$), так же как и крысы линии WKY (группа 3, $n=8$) получала петербургскую водопроводную воду с низким содержанием Ca^{2+} (8 мг/л) и Mg^{2+} (3 мг/л). 2-я группа спонтанно-гипертензивных крыс ($n=6$) получала питьевую воду, обогащенную Ca^{2+} (120 мг/л) и Mg^{2+} (45 мг/л). Доступ к воде был свободным. В период эксперимента все животные получали стандартный лабораторный корм.

За сутки до окончания эксперимента у бодрствующих крыс осуществляли измерение системного АД на хвосте манжеточным методом. Для этого животному, помещенному в индивидуальную камеру, на хвост надевали окклюзионную манжетку, соединенную с электроманометром «ENEMA» (Швеция). Для каждой крысы выполняли 4–5 замеров АД и рассчитывали среднее значение трех последних измерений [10].

Во время выведения из эксперимента у животных производили забор крови с последующим определением уровня мочевины (UR), общего холестерина (Chol), общего кальция (общ Ca), альбумина (Alb) унифицированными методами с помощью стандартных лабораторных автоанализаторов. Степень гипертрофии сердца оценивали по индексу массы миокарда (ИММ), определяе-

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови крыс линии SHR и WKY, получавших питьевую воду с различным содержанием Ca^{2+} и Mg^{2+}

Группа	Холестерин, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л	Альбумин, г/л	Кальций общий, ммоль/л
1	1,06 [1,04–1,13]	4,90 [4,70–5,20]	25,80[25,20–27,20]	2,20 [2,19–2,32]
2	0,85 [0,72–0,86]	5,50 [5,40–6,60]	25,00[24,50–26,80]	2,16 [2,16–2,20]
3	1,53 [1,46–0,57]	4,57 [4,45–4,90]	28,62[27,40–29,30]	2,32 [2,22–2,35]
	$p_{1-2}=0,022$; $p_{1-3}=0,008$; $p_{2-3}=0,008$	$p_{1-2}=0,016$; $p_{2-3}=0,008$	–	–

Примечание. Группа 1 – крысы линии SHR, получавшие питьевую воду с низким содержанием Ca^{2+} (8 мг/л) и Mg^{2+} (3 мг/л); группа 2 – крысы линии SHR, получавшие питьевую воду с высоким содержанием Ca^{2+} (120 мг/л) и Mg^{2+} (45 мг/л), группа 3 – крысы линии WKY, получавшие питьевую воду с низким содержанием Ca^{2+} (8 мг/л) и Mg^{2+} (3 мг/л); p – значимость различий между группами.

мому как соотношение массы миокарда к массе животного (мг/г) [11].

Для исследования изменений сократительной активности воротной вены использовали метод миографии (*in vitro*). После декапитации у крыс выделяли фрагмент воротной вены (ВВ). Препарат помещали в ванночку рабочей камеры, перфузируемую оксигенированным (95% O_2 и 5% CO_2) раствором Кребса. Длину сегмента строго контролировали. Регистрацию сократительной активности вены осуществляли в изометрическом режиме с помощью механотрона 6МХТС. Одновременно с записью на самописце осуществляли регистрацию сократительной активности ВВ на компьютере по специальной программе. В наших экспериментах были проанализированы следующие параметры: f – частота спонтанных сокращений, A(F+T) – общая амплитуда фазно-тонических сокращений, A_{max} – максимальная амплитуда сокращений, Work – площадь под кривой сокращений за 1 мин, характеризующая выполняемую веной работу [12, 13].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Результаты исследований представлены как медиана [нижний – верхний квартили]. Значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Поскольку число групп сравнения составило всего три, поправки на множественность сравнений не вводили. Для поиска взаимосвязей между признаками использовался непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Результаты статистического анализа считали значимыми при $p < 0,05$.

Исследование выполнено в соответствии с международными стандартами по работе с экспериментальными животными и требованиями этического комитета ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования показали, что биохимические показатели сыворотки крови, определяемые в данном исследовании, в различной степени зависели от минерального состава питьевой воды, потребляемой крысами (таблица). Так, уровни общего кальция и альбумина в крови не отличались во всех трех группах. Достоверно больший уровень мочевины у крыс SHR, получавших питьевую воду с повышенным содержанием кальция и магния, в отличие от групп, содержащихся на маломинерализованной воде (как линии SHR, так и WKY), не выходил за пределы физиологической нормы.

Однако обогащение питьевой воды кальцием и магнием оказывало выраженное воздействие на уровень холестерина в сыворотке крови. У крыс линии SHR, получавших обогащенную минералами воду, отмечены наиболее низкие значения сывороточного холестерина, значимо отличающиеся от группы SHR, получавших воду с малой концентрацией исследуемых минералов. Уровень холестерина в крови крыс зависел также и от линии животных. Так, наибольшее содержание холестерина было выявлено у крыс линии WKY по сравнению со спонтанно-гипертензивными крысами.

В значительной степени от минерализации питьевой воды зависел уровень АД у крыс исследуемых групп (рис. 1). Обогащение питьевой воды Ca^{2+} и Mg^{2+} препятствовало характерному для линии SHR прогрессивному росту артериального давления. Потребление спонтанно-гипертензивными крысами высокоминерализованной воды с 6-недельного возраста в течение 2 последующих месяцев приводило к стабилизации АД на уровне в среднем на 18% ниже, чем у животных этой же линии, но получавших практически лишенную минералов воду. Однако АД у крыс этой группы все же оставалось достоверно большим, чем у крыс линии WKY.

Минеральный состав питьевой воды в наших экспериментах не оказывал существенного влияния на процессы ремоделирования миокарда. Так, величина индекса массы миокарда достоверно не отличалась в группах спонтанно-гипертензивных крыс, получавших различную по составу питьевую воду (рис. 2). Различия в степени гипертрофии миокарда определялись в основном межлинейными физиологическими характеристиками, наименьший показатель ИМ миокарда отмечен в группе WKY по сравнению с группами спонтанно-гипертензивных крыс.

Проведенные исследования авторитмической сократительной активности воротной вены у крыс показали, что степень минерализации питьевой воды оказывает существенное влияние на характер сократительной активности. Примеры регистрации сократительной активности ВВ у крыс исследованных групп представлены на рис. 3.

Анализ полученных данных показал, что содержание крыс линии SHR на обогащенной Ca^{2+} и Mg^{2+} питьевой воде приводило к значимому снижению общей амплитуды фазно-тонических сокращений ВВ [32,00 (31,00–32,14) мг] по сравнению с крысами этой же линии, но получавших низкоминерализованную воду [64,00 (54,00–67,00) мг], рис. 4. При этом амплитуда сокращений ВВ спонтанно-гипертензивных крыс, потреблявших воду с высоким содержанием кальция и магния, была сравнима с показателем, характерным для нормотензивных крыс линии WKY (37,08 [36,00–41,00] мг), значимо от него не отличаясь. Аналогичные результаты получены и для показателя максимальной амплитуды сокращений ВВ, которая составляла в среднем 98,00 [90,00–106,00] мг – у минералдефицитной группы SHR, 59,00 [58,78–65,00] мг – у группы SHR, получавшей обогащенную минералами воду, 62,00 [62,00–65,83] мг – у нормотензивных крыс линии WKY. Частота спонтанных сокращений ВВ у крыс во всех исследованных группах достоверно не различалась: 12,50 [11,00–13,00] /мин – для 1-й группы, 13,50 [12,35–14,00] /мин – во 2-й, 14,33 [12,00–16,00] /мин – в 3-й группе.

О значительном влиянии уровня минерализации питьевой воды на функциональное состояние сосудов крыс можно судить и по показателю выполняемой ВВ работы. В наших исследованиях наибольшая величина данного показателя была выявлена в группе спонтанно-гипертензивных крыс, содержащихся на практически лишенной минералов воде (см. рис. 4). Обогащение питьевой воды Ca^{2+} и Mg^{2+} вызывало снижение вели-

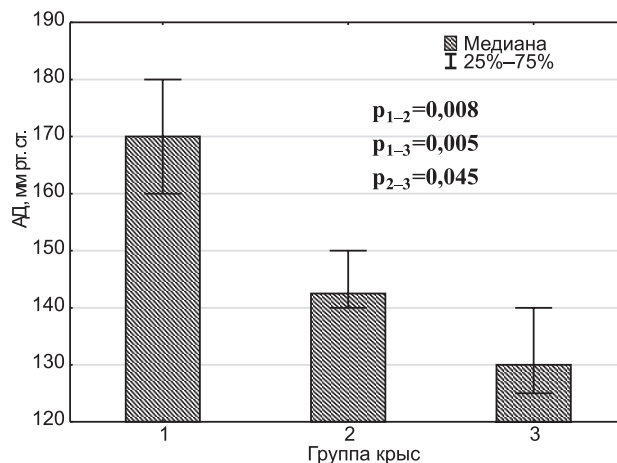


Рис. 1. Артериальное давление у крыс линии SHR и WKY, получавших питьевую воду с различным содержанием Ca^{2+} и Mg^{2+} . Примечание. Здесь и далее: Группа 1 – крысы линии SHR, получавшие питьевую воду с низким содержанием Ca^{2+} (8 мг/л) и Mg^{2+} (3 мг/л); группа 2 – крысы линии SHR, получавшие питьевую воду с высоким содержанием Ca^{2+} (120 мг/л) и Mg^{2+} (45 мг/л), группа 3 – крысы линии WKY, получавшие питьевую воду с низким содержанием Ca^{2+} (8 мг/л) и Mg^{2+} (3 мг/л); p – значимость различий между группами.

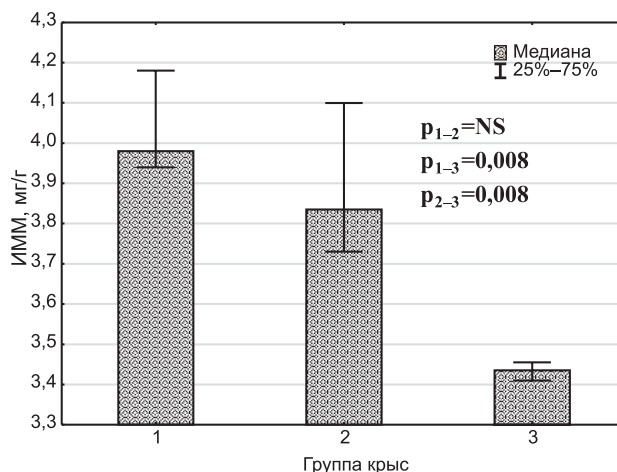


Рис. 2. Индекс массы миокарда у крыс линии SHR и WKY, получавших питьевую воду с различным содержанием Ca^{2+} и Mg^{2+} .

ны выполняемой веной работы до уровня, характерного для нормотензивных крыс линии WKY.

Корреляционный анализ полученных результатов позволил выявить некоторые закономерности. Показатели авторитмической сократительной активности ВВ зависели от уровня артериального давления. Так, обнаружена положительная корреляция между уровнем АД крыс и амплитудой фазно-тонических сокращений ВВ, а также величиной выполняемой веной работы (рис. 5).

Таким образом, минеральный состав питьевой воды оказывал значительное влияние на величину АД спонтанно-гипертензивных крыс. Потребление крысами линии SHR с 6-недельного возраста в течение 2 мес обогащенной минералами воды

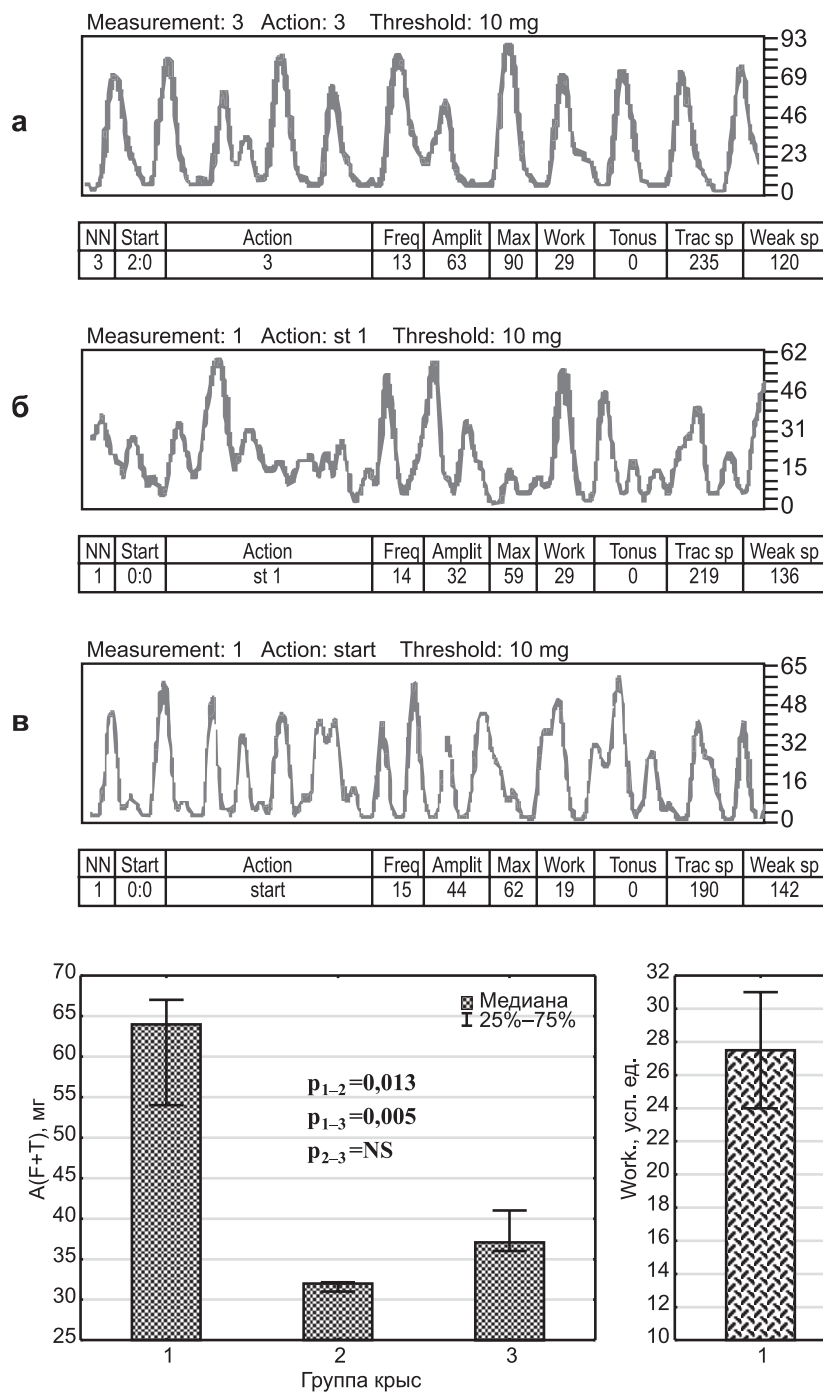


Рис. 3. Запись авторитмической сократительной активности воротной вены у крыс линии SHR и WKY, получавших питьевую воду с различным содержанием Ca^{2+} и Mg^{2+} .

а – крыса SHR, получавшая питьевую воду с низким содержанием Ca^{2+} (8 мг/л) и Mg^{2+} (3 мг/л); б – крыса SHR, получавшая питьевую воду с высоким содержанием Ca^{2+} (120 мг/л) и Mg^{2+} (45 мг/л); в – крыса WKY, получавшая питьевую воду с низким содержанием Ca^{2+} (8 мг/л) и Mg^{2+} (3 мг/л).

Рис. 4. Параметры спонтанной сократительной активности воротной вены у крыс линии SHR и WKY, получавших питьевую воду с различным содержанием Ca^{2+} и Mg^{2+} .

A(F+T) – общая амплитуда фазно-тонических сокращений воротной вены, Work – выполняемая веной работа.

имело выраженный антигипертензивный эффект, не связанный с изменением гипертрофии миокарда, а также модифицировало авторитмическую сократительную активность воротной вены, снижая ее до уровня, характерного для нормотензивных крыс линии WKY. Кроме того, обогащение питьевой воды основными минералами снижало уровень холестерина у спонтанно-гипертензивных крыс.

ОБСУЖДЕНИЕ

В питьевой воде кальций находится в ионизированном состоянии, его биологическая доступность по сравнению с кальцием в пище значительно выше, что обуславливает биологическую значимость именно водного пула для обеспечения нормального функционирования организма. С другой стороны коррекция минерального состава питьевой воды может оказаться эффективной

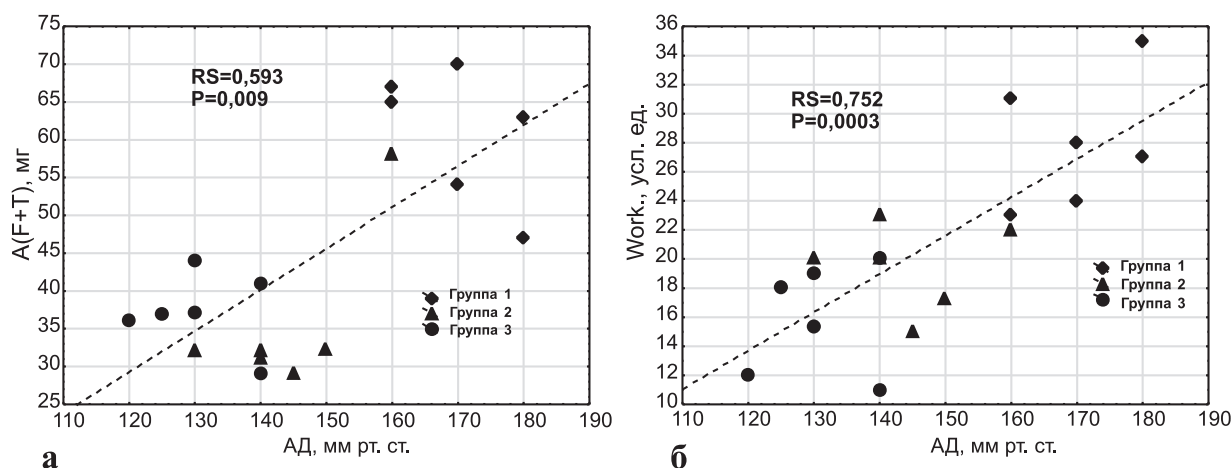


Рис. 5. Взаимосвязь между уровнем артериального давления и показателями авторитмической сократительной активности воротной вены крыс линии SHR и WKY, получавших питьевую воду с различным содержанием Ca^{2+} и Mg^{2+} .

а – взаимосвязь между уровнем артериального давления и общей амплитудой фазно-тонических сокращений воротной вены, б – взаимосвязь между уровнем артериального давления и выполняемой веной работы.

в плане профилактики и лечения минералдефицитных состояний. Многолетние эпидемиологические исследования показали выраженную отрицательную корреляцию между заболеваемостью АГ и содержанием кальция и магния в регионах с различной минерализацией питьевой воды [14, 15]. Северо-Запад, к которому принадлежит и Санкт-Петербург, относится к неблагоприятному по составу питьевой воды региону, с низким содержанием в невиской воде двухвалентных катионов. Кроме того, наш регион отличается высокими показателями заболеваемости АГ [14, 16].

С другой стороны – существуют сведения том, что в тех регионах РФ, где много долгожителей, природная вода мягкая. Содержание ионов кальция в ней укладывается в интервал от 8 до 20 мг/л (в Санкт-Петербурге – 10 мг/л). В местах, где концентрация кальция в питьевой воде составляет более 20 мг/л число долгожителей снижается. Известно, что Санкт-Петербург – город долгожителей: людей старше 60 лет в нем проживает 1 080 000 человек, а более 20 тысяч человек достигают возраста от 90 до 100 лет.

Таким образом, остается не вполне ясным, как обогащение воды двухвалентными элементами – Ca^{2+} и Mg^{2+} может сказаться на состоянии сердечно-сосудистой системы.

В наших экспериментах исследуемые группы получали единый стандартный пищевой рацион, содержались в одинаковых условиях, но различались по количеству Ca^{2+} и Mg^{2+} в питьевой воде. Следовательно, полученные различия во многом обусловлены именно величиной водного пула этих минералов. Обогащение питьевой воды исследуемыми двухвалентными катионами имело

выраженный антигипертензивный эффект у крыс с генетически детерминированной АГ. Следует подчеркнуть, что крысы содержались на различной воде с раннего возраста, с 6 нед, когда уровень АД еще не достиг максимума, характерного для взрослых крыс SHR. Это условие, возможно, имеет определяющее значение для проявления антигипертензивного эффекта обогащения воды минералами, который выражается скорее в препятствовании или замедлении процесса прогрессивного повышения уровня АД, характерного для онтогенетического развития крыс линии SHR [17, 18]. Это подтверждает и тот факт, что уровень АД у спонтанно-гипертензивных крыс, получавших минерализованную воду, не уменьшался до значений, характерных для контрольных к ним нормотензивных крыс WKY, а оставался значимо выше.

В наших экспериментах различия в уровне АД крыс, получавших питьевую воду со сниженным и повышенным содержанием двухвалентных катионов, не были однозначно ассоциированными с интенсивностью процессов ремоделирования миокарда. Так, индекс массы миокарда у крыс SHR, являющийся показателем гипертрофических изменений сердца, не зависел от состава питьевой воды. Эти данные, в определенной мере, согласуются с результатами наших предыдущих исследований, в которых было обнаружено, что уровень АД сам по себе не является единственным детерминантом ремоделирования миокарда [19].

Особый интерес представляют полученные нами данные о возможности модификации липидного обмена изменением ионного состава питьевой воды. Так, в наших исследованиях отме-

чено снижение уровня холестерина в сыворотке крови у крыс SHR, потреблявших высокоминерализованную воду. Полученные данные согласуются с результатами исследований, показавшими возможность протективного действия кальциевых добавок на состояние липидного обмена у крыс [20, 21].

Показано, что развитие АГ во многом связано с нарушением внутриклеточного гомеостаза и транспорта ионов, в том числе кальция, в гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах [22–25]. Поскольку наши эксперименты показали важность водного пула кальция для предотвращения нарастания генетически обусловленной АГ у крыс, встала необходимость оценить механизмы, модифицирующие функциональное состояние сосудов при изменении поступления кальция и магния с питьевой водой. В качестве объекта использовали воротную вену, обладающую авторитетической сократительной активностью. Полученные данные подтвердили необходимость достаточного поступления изучаемых ионов с водой для нормализации работы сосудистой стенки. Так, развитие гипертензии у крыс минералдефицитной группы сопровождалось усилением сократительной активности ВВ: ростом общей амплитуды фазно-тонических сокращений, максимальной амплитуды фазных сокращений и увеличением выполняемой веной работы. Такие изменения могут быть связаны с нарушениями кальциевых транспортирующих систем клетки [26–30]. В то же время, у крыс SHR, получавших питьевую воду, обогащенную Ca^{2+} и Mg^{2+} , отмечалось снижение амплитуды фазно-тонических сокращений ВВ до уровня, характерного для нормотензивных крыс линии WKY, что сопровождалось меньшим приростом величин АД у животных экспериментальной группы. Однако наши данные не дают однозначного ответа на вопрос о том, связан ли полученный позитивный эффект экспериментального воздействия с обогащением питьевой воды непосредственно кальцием, магнием или тем и другим вместе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования показали важную роль минерального состава питьевой воды в процессах регулирования уровня артериального давления у спонтанно-гипертензивных крыс. Не исключено, что обогащение питьевой воды Ca^{2+} и Mg^{2+} может рассматриваться в качестве одного из перспективных подходов к профилактике АГ в регионах с мягкой питьевой водой.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Reid IR, Birstow SM, Bolland MJ. Calcium and cardiovascular disease. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2017; 32(3): 339–349
2. Wu L, Sun D. Effects of calcium plus vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens* 2017; 31(9): 547–554
3. Wu J, Xun P, Tang Q, Cai W, He K. Circulating magnesium levels and incidence of coronary heart diseases, hypertension, and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J* 2017; 16(1): 60
4. Международные стандарты питьевой воды. ВОЗ. Женева. Медицина., М., 1973; 68 [Mezhdunarodnyie standartyi pitevoy vodyi. VOZ. Zheneva. Meditsina., M., 1973; 68]
5. Hoorn EJ, Zietse R. Disorders of calcium and magnesium balance: a physiology-based approach. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(8): 1195–2206
6. Inagaki O, Syoluno T, Nakagawa K et al. Influence of magnesium deficiency on concentration of calcium in soft tissue of uremic rats. *Renal Failure* 1996; 18(6): 847–854
7. Couzy F, Kastenmayer P, Vido M et al. Ca bioavailability from Ca – and sulfate-rich mineral water, compared with milk in adult women. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(6): 1239–1244
8. Quo P, Sun P, Stacewicz-Sapuntzakis M. Bioavailability of calcium from various diet formulation in rats. *FASEB J* 1995; 9: 3620
9. Conde MV, Gonzales V, Quintana-Villamandos B et al. Liver growth factor treatment restores cell-extracellular matrix balance in resistance arteries and improves left ventricular hypertrophy in SHR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301(3): H1153–H1165
10. Каюков ИГ, Береснева ОН, Парастаева ММ и др. Влияние возраста и сокращения массы действующих нефронов на состояние миокарда и коронарного русла у молодых крыс. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2015; 14(4): 66–73 [Kayukov IG, Beresneva ON, Parastaeva MM i dr. Vliyaniye vozrasta i sokrascheniya massyi deystvuyuschiy nefronov na sostoyaniye miokarda i koronarnogo rusla u molodykh kryis. Regionarnoe krovoobraschenie i mikrotsirkulyatsiya 2015; 14(4): 66–73]
11. Okoshi K, Ribeiro H, Okoshi M et al. Improved systolic ventricular function with normal myocardial mechanics in compensated cardiac hypertrophy. *Heart J* 2004; 45: 647–656
12. Барабанова ВВ, Береснева ОН, Мирошниченко ЕЛ. Функциональная активность воротной вены как отражение метаболических изменений при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Росс физиол журн им. И.М. Сеченова* 1993; 79(1): 64–72 [Barabanova VV, Beresneva ON, Miroshnichenko EL. Funktsionalnaya aktivnost vorotnoy veny kak otrazhenie metabolicheskikh izmeneniy pri eksperimentalnoy hronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti. Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova 1993; 79(1): 64–72]
13. Береснева ОН, Барабанова ВВ, Каюков ИГ, Парастаева ММ, Чёфу СГ. Влияние фуросемида на сократительную активность воротной вены крыс с экспериментальной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 2000; 4(2): 60–63 [Beresneva ON, Barabanova VV, Kayukov IG, Parastaeva MM, Chifu SG. Vliyaniye furosemda na sokratitelnyuyu aktivnost vorotnoy veny kryis s eksperimentalnoy hronicheskoy pochechnoy nedostatochnostyu. Nefrologiya 2000; 4(2): 60–63]
14. Чурина СК. Эколого-физиологические аспекты формирования артериальной гипертензии в условиях Ленинграда (факты и гипотезы). *Физиол журн СССР им. И.М. Сеченова* 1988; LXXIV(11): 1615–1622 [Churina SK. Ekologo-fiziologicheskie aspekty formirovaniya arterialnoy gipertenzii v usloviyakh Leningrada (fakty i gipotezy). Fiziologicheskiy zhurnal SSSR im. I.M. Sechenova 1988; LXXIV(11): 1615–1622]
15. Comstock GW. Water hardness and vascular diseases. *Am J Epidemiol* 1979; 119(4): 375
16. Чурина СК, Кузнецов СР, Янушкене ТС. и др. К патогенезу артериальной гипертензии при дефиците Ca в питьевой воде (экспериментальные исследования). *Артериальная гипертензия* 1995; 1(1): 25–30 [Churina SK, Kuznetsov SR, Yanushkene TS. i dr. K patogenezu arterialnoy gipertenzii pri

defitsite Sa v pitevoy vode (eksperimentalnyie issledovaniya). *Arterialnaya gipertenziya* 1995; 1(1): 25–30]

17. Fan M, El-Mas MM, Abdel-Rahman AA. Preserved left ventricular performance in spontaneously hypertensive rats following preload and afterload challenges. *J Hypertens Manag* 2015; 1(2): 1–7

18. Cingolani OH, Yang XP, Cavaşin MA, Carretero OA. Increased systolic performance with diastolic dysfunction in adult spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2003; 41(2): 249–254

19. Парастаева ММ, Береснева ОН, Иванова ГТ и др. Артериальная гипертензия и потребление соли: вклад в ремоделирование сердца. *Нефрология* 2016; 20(5): 97–105 [Parastaeva MM, Beresneva ON, Ivanova GT i dr. Arterialnaya gipertenziya i potreblenie soli: vklad v remodelirovanie serdtsa. *Nefrologiya* 2016; 20(5): 97–105]

20. Смирнов АВ, Чурина СК, Парастаева ММ и др. Влияние минерального состава питьевой воды на прогрессирование экспериментальной уремии у крыс. *Нефрология* 2004; 8(1):71–76 [Smirnov AV, Churina SK, Parastaeva MM i dr. Vliyanie mineralnogo sostava pitevoy vody na progressirovanie eksperimentalnoy uremii u kryis. *Nefrologiya* 2004; 8(1):71–76]

21. Jolma P, Koobi P, Kalliovalkama I et al. Increased calcium intake reduced plasma cholesterol and improves vasorelaxation in experimental renal failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285(5): H1882–1889

22. McCarron DA, Hatton D, Roullet JB, Roullet C. Dietary calcium, defective cellular Ca²⁺ handling, and arterial pressure control. *Can J Physiol Pharmacol* 1994; 72(8): 937–944

23. Pang PK, Benishin CG, Lewanczuk RZ. Combined effect of dietary calcium and calcium antagonists on blood pressure reduction in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19(3): 442–446

24. Bart JM, Spray DS. Ionotropic agents modulate gap junction conductance between cardiac myocyte. *Am J Physiol* 1988; 254: H1206–H1210

25. Kamishima T, McCarron JG. Depolarization-evoked increases in cytosolic calcium concentration in isolated smooth muscle cells of portal vein. *J Physiol (Lond)* 1996; 492: 61–74.

26. Flesch M, Schwinger RU, Schiffer F et al. Evidence for functional relevance of an enhanced expression of the Na⁺Ca²⁺-exchanger in failing human myocardium. *Circulation* 1990; 94(5): 922–1002

27. Remppis A, Mast P, Loffer E et al. The small EF-hand Ca²⁺-binding protein S100A1 increases contractility and Ca²⁺-cycling in rat cardiac myocytes. *Basic Res Cardiol* 2002; 97[suppl 1]: 156–162

28. Morgan JP, Morgan KG. Alteration of cytoplasmic ionized calcium levels in smooth muscle by vasodilators in the ferret. *J Physiol (Lond)* 1984; 357: 539–551

29. Shimamura K, Kimura S, Zhou M et al. Evidence for the involvement of the cyclooxygenase-metabolic pathway in diclofenac-induced inhibition spontaneous contraction of rat portal vein smooth muscle cells. *J Muscle Res* 2005; 41(4): 195–206

30. Swärd K, Josefsson M, Lydrup M-L, Hellstrand P. Effect of metabolic inhibition on cytoplasmic calcium and contraction in smooth muscle of rat portal vein. *Acta Physiol Scand* 1990; 148: 265–272

Сведения об авторах:

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Фе-

деральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем. Ст. науч. сотр. Тел.: (812) 328-07-01, E-mail tazhim@list.ru
Galina T. Ivanova, PhD, senior researcher
Affiliation: 199034, Russia, St-Petersburg, Makarov emb. 6, Institute of Physiology named after I.P. Pavlov Russian Academy of Sciences, Laboratory of Physiology of Cardio-Vascular and Lymphatic Systems

Береснева Ольга Николаевна, 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-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек. Ст. науч. сотр. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail beresnevaolga@list.ru
Olga N. Beresneva, PhD, senior researcher
Affiliation: 197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone (812)346-39-26; E-mail beresnevaolga@list.ru

Парастаева Марина Магрезовна, 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-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек. Ст. науч. сотр. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail marina_parastaeva@list.ru
Marina M. Parastaeva, PhD, senior researcher
Affiliation: 197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone (812)346-39-26; E-mail marina_parastaeva@list.ru

Проф. Каюков Иван Глебович
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 клинической физиологии почек, заведующий. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: kvaka@mail.ru
Prof. Ivan G. Kayukov MD PhD DMedSci.
Affiliation: 197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, head. Phone (812) 346-39-26; E-mail: kvaka@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.06.2017 г.
Принята в печать: 09.10.2017 г.

© Г.М.Летифов, Ю.Ю.Чебогарева, З.А.Костоева, 2017
УДК [616.61-036.12 : 616.155.94] : 546.72-008.9-053.32
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-6-68-77

Е.В. Лысова, Н.Д. Савенкова

ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА, ЭРИТРОПОЭТИНА, ГИПОКСИЕЙ ИНДУЦИРОВАННОГО ФАКТОРА ПРИ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

E.V. Lysova, N.D. Savenkova

IRON STATUS, ERYTHROPOIETIN, HYPOXIA INDUCED FACTORS IN CHILDREN WITH ANEMIA WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

The department of faculty pediatrics, Saint-Petersburg State pediatric medical university, Saint-Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: сопоставить показатели обмена железа, уровня гипоксией индуцированного фактора (HIF-1 α) и эритропоэтина (ЭПО) у детей с анемией при ХБП С1–5. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Выделены три группы пациентов: I – 32 детей до диализа с ХБП С1–5 без терапии, II – 18 детей до диализа с ХБП С2–5, получающие терапию препаратами железа и ЭПО, III группа – 30 диализных пациентов с ХБП С3–5, получающих терапию железом и ЭПО. Уровень сывороточного ЭПО определяли иммуноферментным анализом с использованием тест-системы Biomerica EPO ELISA, Cloud-Clone Corp для определения уровня HIF-1 α . **РЕЗУЛЬТАТЫ:** В I группе выявлено достоверное повышение уровня HIF-1 α (0,089 $\pm$ 0,011 нг/мл) по сравнению нормальными (0,043 нг/мл) ($p=0,0001$). В II группе выявлены повышенные уровни ЭПО (63,01 $\pm$ 14,84 ММЕ/мл) по сравнению с нормальными (17,56 ММЕ/мл) ($p=0,0088$) и HIF-1 α (0,138 $\pm$ 0,025 нг/мл) по сравнению с нормальными (0,043 нг/мл) ($p=0,005$). Сравнительное исследование ЭПО и HIF-1 α у детей с ХБП показало достоверное повышение ЭПО и HIF-1 α во II группе до диализа (на терапии) в сравнении с I группой до диализа (без терапии). Установлена корреляционная связь СКФ и HIF-1 α у пациентов II группы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Выявлена прямо пропорциональная связь между уровнем СКФ и HIF-1 α в крови у пациентов II группы с ХБП С2–5 до диализа, получающих препараты ЭПО и железа. У пациентов I группы до диализа (без терапии) и III группы (на диализе и терапии препаратами ЭПО, железа) сила связи СКФ и HIF-1 α не достоверна.

Ключевые слова: анемия, хроническая болезнь почек, эритропоэтин, гипоксией индуцированный фактор -1 α , дети.

ABSTRACT

OBJECTIVE: to compare the indicators of iron metabolism, the level of hypoxia induced factor (HIF-1 α) and erythropoietin (EPO) in children with anemia in CKD Stage 1-5. **PATIENTS AND METHODS:** three groups of patients: I – 32 children under dialysis with CKD Stage 1-5 without therapy, II – 18 children up to dialysis CKD Stage 2-5 receiving treatment with iron and ESP, group III – 30 dialysis patients with CKD Stage 3-5 receiving treatment with iron and ESP. Serum levels of EPO and HIF-1 α was determined by solid-phase chemiluminescent enzyme-linked immunosorbent assay method (sandwich) using a test system Biomerica EPO ELISA kit to determine the level of HIF-1 α , Cloud-Clone Corp. **RESULTS:** In the I group, a statistically significant increase in the level of HIF-1 α (0,089 $\pm$ 0,011 ng / ml) was found compared with the mean normal (0,043 ng / ml) ($p = 0.0001$). In the II group, an increased level of EPO (63,01 $\pm$ 14,84 MIU / ml) was found in comparison with normal (17,56 MIU / ml) ($p = 0,0088$), an increase in HIF-1 α (0,138 $\pm$ 0,025 ng / ml) compared with normal (0,043 ng / ml) ($p = 0.005$). A comparative study of EPO and HIF-1 α in children with CKD showed a statistically significant increase in EPO and HIF-1 α in the II group before dialysis (on therapy) compared to group I before dialysis (without therapy). A correlation between GFR and HIF-1 α was established in group II patients. **CONCLUSION:** A direct correlation between the level of GFR and HIF-1 α in the blood was revealed in patients of group II with CKD Stage 2-5 before dialysis, receiving preparations of erythropoietin and iron. In the I group, before dialysis (without therapy) and III group of dialysis patients receiving ESP and iron, the binding strength of GFR and HIF-1 α is not significant.

Keywords: anemia, chronic kidney disease, erythropoietin, hypoxia-induced factor -1 α , children.

Савенкова Н.Д. 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-86,
E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Анемия является одним из основных и частых проявлений хронической болезни почек (ХБП) у детей [1–8]. В соответствии с данными KDIGO (2012), анемию диагностируют у детей с ХБП от 6 мес до 5 лет при концентрации гемоглобина ниже 110 г/л, у детей от 5–12 лет при гемоглобине менее 115 г/л; у детей от 12–15 лет при гемоглобине 120 г/л; у мальчиков старше 15 лет, при уровне гемоглобина ниже 130 г/л и ниже 120 г/л для девочек [4].

Причиной развития анемии при ХБП, в первую очередь, являются дефицит эритропоэтина (ЭПО) и железа, а также ряд других факторов [5]. Частота и тяжесть анемии нарастают по мере ухудшения функции почек в зависимости от стадии ХБП [5–7]. По данным (NAPRTCS), частота анемии у детей на 3-й стадии ХБП 73%, на 4-й стадии 87% и на 5-й стадии 93% [6].

М.А. Atkinson, С.В. Pierce, J.J. Fadrowski (2012) указывают на то, что сниженные показатели железа сыворотки в ассоциации с нормальным или повышенным ферритином и гемоглобином ниже среднего являются индикаторами для железодефицитного кроветворения [8].

Механизм, приводящий к дефициту синтеза ЭПО, объясняется прогрессирующим снижением количества перитубулярных фибробластоподобных интерстициальных клеток в почках, продуцирующих ЭПО [9]. Снижение напряжения кислорода в почках при ХБП продемонстрировано в ряде экспериментальных исследований [10, 11]. Это привело к широкому признанию того, что хроническая гипоксия почек является окончательным механизмом, ведущим к прогрессированию ХБП [10–15]. Y. Hirakawa, T. Tanaka, M. Nangaku (2017), обсуждая значение гипоксии при ХБП, считают, что в дополнение к врожденному низкому напряжению кислорода в почке при прогрессировании ХБП почечная ткань страдает от тяжелой гипоксии вследствие снижения поступления кислорода и увеличения его потребления [11].

В условиях гипоксии при низкой напряженности кислорода синтезируются факторы транскрипции, названные гипоксией индуцируемые факторы (hypoxia inductor factors – HIF's), играющие важную роль в кислородно-чувствительном механизме и репаративных реакциях [10]. Факторы, индуцированные гипоксией (hypoxia inductor factors – HIF's) HIF-1 и HIF-2, являются ключевыми медиаторами клеточного гомеостаза кислорода, контролируют передачу кислорода тканям и адаптацию к кислородному истощению путем регуляции экспрессии генных продуктов, включаю-

щихся в клеточный энергетический метаболизм, вазомоторную регуляцию, транспорт глюкозы, эритропоэз, ангиогенез, апоптоз, клеточную пролиферацию и другие процессы, влияя как на межклеточное взаимодействие (клетка – клетка), так и взаимодействие (клетка – внеклеточная структура) [16]. HIF-1 α -субъединицы определены в гломерулярных и тубулоинтерстициальных клетках. Главным регулятором продукции ЭПО является HIF-1 α , который открыт при изучении регуляции ЭПО [14].

Е.А. Named, T.B. El-Abaseri, A.O. Mohamed et al. (2012) [10] классифицируют гены, которые активируют HIF на три функциональные группы: 1) белки, участвующие в эритропоэзе, увеличивают поставку кислорода тканям, например, эритропоэтин, трансферрин, рецептор трансферрина, гем оксигеназа-1; 2) белки, которые повышают локальную доставку кислорода в ткани, например, белки синтеза оксида азота и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF); 3) белки, требующиеся для адаптации к анаэробному клеточному метаболизму: глюкозотранспортер-1, большинство гликолитических ферментов.

К. Kimura et al. (2008) полагают, что постоянный синтез HIF-1 α эпителиальными клетками канальцев почек способствует развитию интерстициального фиброза [13]. Публикация V.H. Haase (2012) подтверждает данные о том, что активация HIF-систем связана с развитием и прогрессированием ренального фиброза [14].

R. Luo, W. Zhang, C. Zhao (2015) [17] считают, что HIF-1 α имеет значение в прогрессировании артериальной гипертензии при ХБП. Авторы полагают, что повышенный эндотелиальный HIF-1 является существенным фактором для инициации повреждения и прогрессирования фиброза клубочков почек. Стимуляция экспрессии гена HIF-1 α в эндотелиальных клетках индуцирует повреждение почек, артериальную гипертензию и прогрессирование ХБП [17].

Существует другое мнение. Так, T-W. Hung et al. (2013), наоборот, указывает на нарушение синтеза HIF-1 α при выраженном фиброзе и снижении СКФ. Авторы выявили более высокие уровни HIF-1 α при менее выраженном повреждении почек [15]. Показано, что выраженность синтеза HIF-1 α пропорциональна скорости клубочковой фильтрации и степени фиброза почек. Высокий уровень HIF-1 α обуславливает синтез ЭПО на ранних стадиях ХБП [15].

По мнению Z. Wang, Q. Zhu, Pl. Li (2014) [18], длительная активация HIF-1 α является патогене-

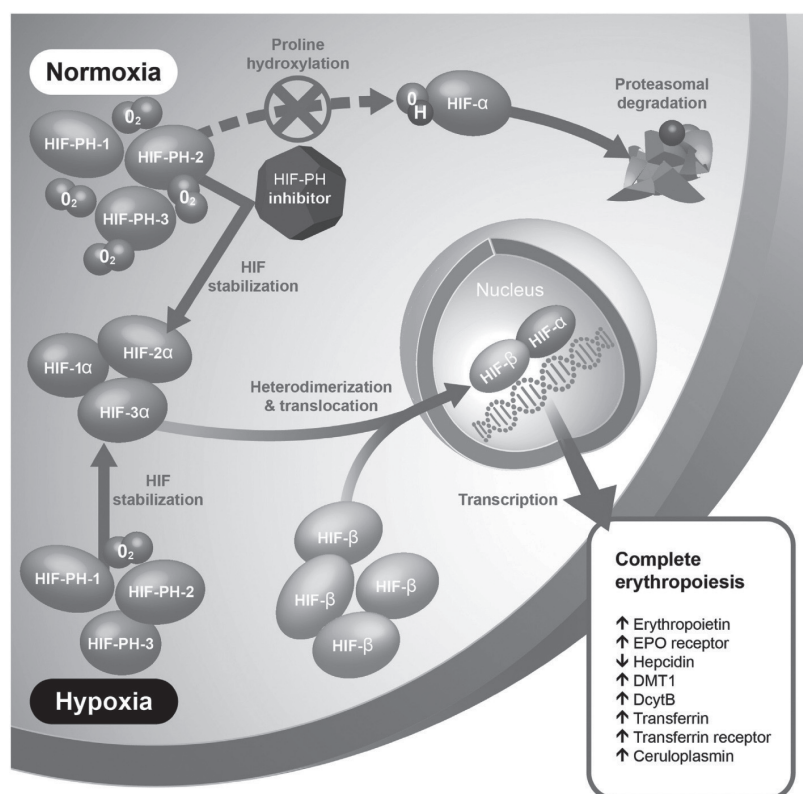


Рис. 1. Путь гипоксией индуцированного фактора (HIF) по N. Gupta, J.B. Wish (2017) [19].

DcytB (duodenal cytochrome B) – дуоденальный цитохром B; DMT1 (divalent metal transporter 1) – транспортер двухвалентного железа 1; EPO (erythropoietin) – эритропоэтин; PH (prolyl hydroxylase) – пролил гидроксилаза.

тическим фактором при ХБП, связанным с ишемией/гипоксией [18].

На рис. 1. представлено кислород зависимое регулирование HIF с помощью пролилгидроксилаз (HIF-PH) по N. Gupta, J.B. Wish (2017) [19].

Экспрессия HIF-1α регулируется кислородом. При нормальной концентрации кислорода происходит гидроксилирование аминокислотных остатков пролина молекулы HIF-1α в результате активности O₂ и/или Fe-зависимого фермента пролилгидроксилазы (PHD), который является молекулярным сенсором кислорода [20]. Измененная таким образом субъединица HIF-1α через ряд стадий подвергается протеасомной деградации. В состоянии гипоксии белковая молекула HIF-1α не гидроксилируется, остается стабильной и накапливается. Субъединицы HIF-1α и HIF-β объединяются [20].

Стало известно, что увеличение уровня HIF-1 приводит к повышению экспрессии генов, которые обеспечивают адаптацию клетки к гипоксии и стимулируют эритропоэз (гены эритропоэтина), ангиогенез (ген фактора роста эндотелия сосудов VEGF), ферменты гликолиза (ген альдолазы, лактатдегидрогеназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы и др.). Кроме того, HIF-1 регулирует экспрессию генов, участвующих в обмене железа, регуляции сосудистого тонуса, клеточной пролиферации, апоптоза, липогенеза, формировании

каротидных клубочков, развитии В-лимфоцитов [20].

HIF регулирует транскрипцию кислород-чувствительных генов, таких как ген ЭПО, активность других важных медиаторов, в частности VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), транспортеров глюкозы и синтазу окиси азота. HIF – гетеродимер, состоящий из альфа- и бета-субъединиц, его постоянно экспрессируют почки. В отсутствие гипоксии HIF-1α и HIF-2α быстро деградируют. При падении уровня гемоглобина происходит ингибирование деградации альфа-субъединиц, что создает условия димеризации с HIF-1α. В результате активный комплекс HIF связывается комплементарным сайтом «усиливающего» участка гена ЭПО, повышая продукцию последнего [21].

Цель исследования: сопоставить показатели обмена железа, HIF-1α, ЭПО у детей с анемией при ХБП до диализа и на диализе, получающих и не получающих терапию препаратами железа и эритропоэтина.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 80 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с ХБП С1–5, протекавшей с анемией.

Из 80 детей с анемией при ХБП выделены три группы пациентов: I – 32 пациента с ХБП

C1–5 в преддиализной стадии, не получавших терапию препаратами железа и эритропоэтин-стимулирующие препараты (ЭСП); II – 18 пациентов с ХБП C2–5 в преддиализной стадии, получавших терапию препаратами железа и ЭСП; III – 30 пациентов с ХБП C3–5 на диализе, из них 21 на гемодиализе (ГД), 9 на перитонеальном диализе (ПД), получавших терапию препаратами железа и ЭСП. Диагноз и стадии ХБП у детей устанавливали в соответствии с рекомендациями NKF/DOQI (2002); KDIGO (2012); Национальными рекомендациями (2012) [1–3]. СКФ по клиренсу креатинина определяли в формуле Schwartz.

Анимию диагностировали при концентрации гемоглобина ниже 110 г/л у детей от 6 мес до 5 лет, ниже 115 г/л у детей 5–12 лет и ниже 120 г/л у детей 12–15 лет и старше в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) [4].

Дефицит железа устанавливали при снижении уровня ферритина ≤ 100 (мкг/л) и насыщения трансферрина (TSAT) $\leq 20\%$ в соответствии с данными KDIGO (2012) [4]. В соответствии с обновленными российскими национальными рекомендациями по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек (2014), функциональный дефицит железа устанавливали при уровне ферритина > 100 мкг/л, при снижении насыщения трансферрина $< 20\%$ [20].

Уровень сывороточного эритропоэтина определяли твердофазным хемилюминесцентным иммуноферментным анализом (метод «сэндвича») с использованием тест-системы «Biomerica EPO ELISA» в лаборатории клинической иммунологии НИЦ СПбГПМУ. Концентрация ЭПО в сыворотке крови в норме составляет 3,22–31,9 ММЕ/мл. При сравнении уровня ЭПО в группах использовали среднее значение нормальных показателей (17,56 ММЕ/мл). При сравнении уровня HIF-1 α определяли твердофазным хемилюминесцентным иммуноферментным анализом (метод «сэндвича») с использованием комплекта для определения уровня «HIF-1 α , Cloud-Clone Corp» в условиях лаборатории клинической иммунологии НИЦ СПбГПМУ.

В норме уровень HIF-1 α в сыворотке крови присутствует в концентрации $0,043 \pm 0,007$ нг/мл. При сравнении уровня HIF-1 α использовали среднее значение нормальных показателей ($0,043$ нг/мл).

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Microsoft Office Excel 2010, Statistica for Windows v.6.1). Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического (M), ошибки среднего значения (m) и среднеквадратичного отклонения (σ) для признаков, имеющих нормальное распределение. Достоверность различий сравниваемых показателей определена по непараметрическому U-критерию Манна–Уитни, параметрическому критерию t Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (p) принят за 0,05. Оценку силы связи между количественными признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (R) Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 80 детей с ХБП, включенных в исследование, 41 девочка (51,25%) и 39 мальчиков (48,75%) (табл. 1).

Наиболее частыми причинами развития ХБП являлись врожденные и наследственные заболевания почек из 80 больных у 60 (75%), из которых САКУТ-синдром установлен у 34 (56,5 %). В структуру САКУТ у 34 пациентов вошли ПМР IV–V степени (односторонний и двусторонний) с уретерогидронефрозом (18), клапан задней уретры, инфравезикальная обструкция, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (гипорефлекторный, арефлекторный мочевой пузырь), полное удвоение почки, рефлюкс-нефропатия (8), гидронефроз III–IV, вследствие обструкции пиелоуретрального сегмента (6), экстрофия мочевого пузыря (1).

Из 80 пациентов с ХБП диагностирована C5 у 29 (36,25%), C4 у 28 (35%), C3 у 12 (15%), C2 у 8 (10%), C1 у 3 (3,75%). Данные представлены на рис. 2.

Таблица 1

Распределение 80 пациентов с анемией при ХБП по возрасту и полу

Возраст детей (в годах)	Количество детей		Количество девочек		Количество мальчиков	
	n	%	n	%	n	%
1–2 года	9	11,25	2	2,5	7	8,75
2–7 лет	18	22,25	5	6,25	13	16,25
7–12 лет	18	22,25	10	12,5	8	10
12–18 лет	35	43,75	24	30	11	13,75
Итого	80	100	41	51,25	39	48,75

Таблица 2

Распределение обследованных мальчиков и девочек по стадиям ХБП

Стадия ХБП	Количество пациентов	Величина СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Число мальчиков	Число девочек
1	3 (3,75%)	99,44±3,73	2	1
2	8 (10%)	72,56±3,16	3	5
3	12 (15%)	40,43±2,56	7	5
4	28 (35%)	21,98±0,72	18	10
5	29 (36,25%)	10,07±0,46	11	8

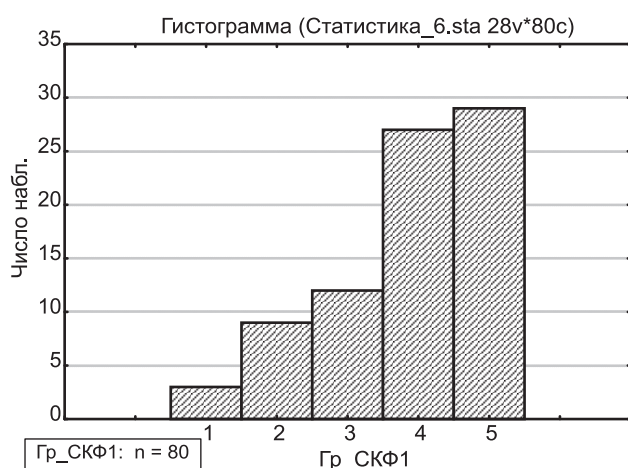


Рис. 2. Стадии ХБП у 80 пациентов.

В табл. 2 представлено распределение обследованных мальчиков и девочек с ХБП по стадиям.

У 80 пациентов с ХБП выявлена нормоцитарная, нормохромная анемия. У 80 пациентов с ХБП С1–5 среднее значение гемоглобина составило $95,83 \pm 1,55$ г/л без учета возраста. Из 80 пациентов с ХБП у 29 пациентов с С5 среднее значение гемоглобина составило $83,79 \pm 2,55$ г/л, у 28 с С4 $100,39 \pm 1,74$ г/л, у 12 пациентов с С3 $104,92 \pm 1,86$, у 8 с С2 $105,75 \pm 1,68$ г/л, у 3 пациентов со средним возрастом ($3,43 \pm 0,81$ года) с ХБП С1 среднее значение гемоглобина составило $106,67 \pm 3,53$ г/л.

В табл. 3 представлены основные клинико-лабораторные показатели обследованных больных.

Основные клинические данные, показатели гемоглобина, обмена железа, ЭПО и HIF-1 α у 32 детей с ХБП С1–5 I группы, не получающих препараты железа и эритропоэтина

У 32 пациентов с ХБП диагностированы ХБП С5 у 3 (9,4%), С4 у 12 (37,5%), С3 у 8 (25%), С2 у 6 (18,8%), С1 у 3 (9,4%).

Анемия средней степени тяжести из 32 детей выявлена у 2 (6 %), легкой степени тяжести у 30 (94%), тяжелая анемия не выявлена. Из 32 детей с ХБП у 3 с С1 среднее значение гемоглобина составило $106,67 \pm 3,53$ г/л, у 6 с С2 среднее значение гемоглобина составило $106,83 \pm 1,87$ г/л, у 8 с С3 среднее значение гемоглобина составило $107,38 \pm 1,08$ г/л, у 12 с С4 среднее значение гемоглобина составило $101,25 \pm 1,92$ г/л, у 3 с С5 среднее значение гемоглобина составило $87,67 \pm 9,56$ г/л. Прослежена связь снижения гемоглобина и прогрессированием ХБП до С5.

Абсолютный дефицит железа установлен по снижению уровня ферритина ($62,5 \pm 19,9$ мкг/л) и насыщения трансферрина ($12,1 \pm 5,3$ %) у 5 (15,6%) из 32 пациентов I группы с анемией при ХБП до диализа, не получающих препараты же-

Таблица 3

Основные клинические данные, показатели гемоглобина, обмена железа, ЭПО и HIF-1 α у детей с ХБП в 3 группах (M $\pm$ m)

Показатели (нормы)	I группа, 32 ребенка до диализа	II группа, 18 детей до диализа	III группа, 30 детей на диализе	p 1/2	p 1/3	p 2/3
Возраст, годы	7,68±0,97	8,48±1,35	11,93±0,77	0,62	0,001	0,021
Креатинин, ммоль/л	0,203±0,028	0,28±0,059	0,56±0,038	0,18	0,000	0,0002
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	42,89±4,89	27,46±4,82	13,47±1,15	0,044	0,000	0,0405
Hb, г/л	103,06±1,52	100,05±2,38	85,56±2,61	0,271	0,000	0,0008
E _r × 10 ¹² /л	3,79±0,11	3,59±0,12	2,92±0,12	0,276	0,000	0,001
Fe сыв, мкмоль/л	11,27±0,95	10,68±1,16	15,22±0,95	0,707	0,005	0,004
ОЖСС, %	55,04±2,08	51,30±2,52	44,71±2,45	0,27	0,002	0,08
Трансферин насыщенный, %	29,73±2,76	25,58±2,16	37,53±2,48	0,309	0,04	0,001
Трансферин свободный, %	39,54±2,67	38,13±2,98	30,93±1,89	0,74	0,011	0,037
Ферритин, мкг/л	167,87±25,27	134,99±27,16	377,12±79,05	0,408	0,012	0,025
ЕРО, ММЕ/мл	28,65±3,66	63,01±14,84	33,59±7,9	0,006	0,564	0,06
HIF-1 α , нг/мл	0,089±0,011	0,138±0,025	0,098±0,013	0,049	0,639	0,14

леза и ЭСП. Абсолютный дефицит железа установлен по стадиям ХБП у 1 из 3 пациентов с С5, у 2 (16%) из 12 пациентов с С4, у 2 (11,76%) из 14 пациентов с С2–3. Дефицит железа при ХБП С1 не установлен. Видно, что частота дефицита железа нарастала с прогрессированием ХБП до С5.

Функциональный дефицит железа у детей I группы не выявлен.

В I группе у 32 пациентов с ХБП С1–5, не получающих терапию, выявлен нормальный уровень ЭПО ($28,65 \pm 3,66$ ММЕ/мл). При сравнении уровня ЭПО I группы со средним значением нормальных показателей ($17,56$ ММЕ/мл) выявлено статистически значимое повышение уровня ЭПО у 32 пациентов с ХБП С1–5 по сравнению со средним значением нормальных значений ($p=0,014$) и высокий уровень HIF-1 α ($0,089 \pm 0,011$ нг/мл) по сравнению со средним значением нормальных показателей ($0,043$ нг/мл), $p=0,005$.

При сравнении уровня ЭПО в I группе из 32 пациентов, не получающих препараты железа и эритропоэтина, выявлено, что у 15 пациентов ($19,7 \pm 3,43$ ММЕ/мл) с ХБП С4–5 уровень ЭПО достоверно ниже по сравнению с таковым ($36,54 \pm 5,62$ ММЕ/мл) у 17 пациентов с ХБП С1–3 ($p=0,024$). При сравнении ЭПО ($36,54 \pm 5,62$ ММЕ/мл) у 17 пациентов с ХБП С1–3 и среднего нормального показателя ЭПО ($17,56$ ММЕ/мл) получено статистически достоверное повышение уровня ЭПО у 17 пациентов с ХБП С1–3 ($p=0,003$).

На рис. 3 представлен уровень ЭПО при ХБП С1–3 (17) и С4–5 (15) в I группе из 32 детей, не получающих препараты железа и эритропоэтина ($p=0,024$).

В I группе у 32 пациентов с ХБП С1–5, не получающих терапию при помощи рангового коэф-

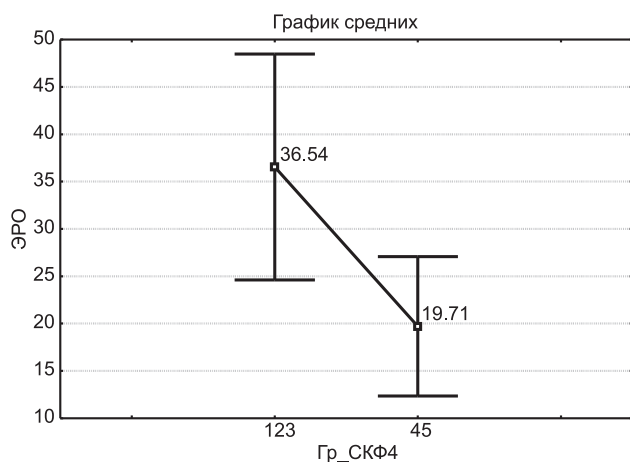


Рис. 3. Уровень ЭПО (ММЕ/мл) в крови при ХБП С1–3 у 17 и С4–5 у 15 из 32 пациентов I группы, не получающих препараты железа и эритропоэтина.

фициента корреляции Спирмена, выявлена прямо пропорциональная связь между уровнями СКФ и гемоглобина ($R=0,536$) ($p=0,0015$); прямо пропорциональную связь между показателями СКФ и E r ($R=0,738$) ($p=0,00001$).

Основные клинические данные, показатели гемоглобина, обмена железа, ЭПО и HIF-1 α у 18 детей с ХБП С2–5 II группы, получающих препараты железа и эритропоэтина

Во II группе у 18 пациентов снижена СКФ $27,46 \pm 20,45$ мл/мин/1,73 м². Из 18 пациентов с ХБП диагностирована С5 у 4 (22,2%), С4 у 10 (55,6%), С3 у 2 (11,1%), С2 у 2 (11,1%). Анемия средней степени тяжести во II группе выявлена у 3 (16,7%), легкой степени тяжести у 15 (83,3%). Из 18 детей установлены показатели гемоглобина у 2 с ХБП С2 – $102,5 \pm 3,5$ г/л, у 2 с С3 – 106 ± 4 г/л, у 10 с С4 – $102 \pm 2,56$ г/л, у 4 с С5 – $91 \pm 7,33$ г/л.

Абсолютный дефицит железа установлен по снижению уровня ферритина ($28,4 \pm 12,8$ мкг/л) и насыщения трансферрина $<12,7 \pm 5,58\%$ у 3 (16,6%) из 18 пациентов II группы с анемией при ХБП до диализа, получающих препараты железа и ЭСП. Из них у 2 (50%) из 4 пациентов абсолютный дефицит железа установлен при ХБП С5, у 1 (10%) из 10 пациентов с ХБП С4, у пациентов с ХБП С2–3 дефицита железа не установлено. Функциональный дефицит железа у детей не выявлен.

В II группе у 18 пациентов с ХБП С2–5 установлено повышение уровня ЭПО ($63,01 \pm 14,84$ ММЕ/мл) по сравнению со средним нормальным значением ЭПО ($17,56$ ММЕ/мл), $p=0,0088$. У 18 пациентов установлено повышение уровня HIF-1 α ($0,138 \pm 0,025$ нг/мл) по сравнению с нормальными значениями HIF-1 α ($0,043$ нг/мл), $p=0,005$.

Во II группе у 18 пациентов с ХБП при помощи рангового коэффициента корреляции Спирмена выявлена прямо пропорциональная связь между показателями СКФ и E r ($R=0,632$) ($p=0,004$); обратно пропорциональная связь между показателями СКФ и Fe в крови ($R=-0,479$) ($p=0,043$); прямо пропорциональная связь между уровнем СКФ и HIF-1 α ($R=0,684$) ($p=0,0017$).

Основные клинические данные, показатели гемоглобина, обмена железа, ЭПО и HIF-1 α у 30 детей с ХБП С3–5 III группы, получающих препараты железа и эритропоэтина

У 30 детей выявлено среднее значение СКФ $13,47 \pm 1,15$ мл/мин/1,73 м². Из 30 пациентов с ХБП диагностированы С5 у 22 (73,3%), С4 у 6 (20%), С3 у 2 (6,7%). Анемия средней степени тя-

жести в III группе больных с ХБП выявлена у 12 (40%), легкой у 12 (40%), тяжелой у 6 (20%).

Из 30 детей III группы с ХБП выявлено снижение гемоглобина у 3 детей с $C3\ 94\pm6$ г/л, у 6 детей с $C4\ 96\pm5,94$ г/л, у 22 детей с $C5\ 81,95\pm2,85$ г/л. Абсолютного и функционального дефицита железа не установлено.

В III группе у детей не выявлено статистически значимых различий между уровнем ЭПО ($33,59\pm7,9$ ММЕ/мл) и нормальными значениями ($17,56$ ММЕ/мл); выявлен более высокий уровень HIF-1 α ($0,098\pm0,01$ нг/мл) в сравнении с нормальным значением ($0,043$ нг/мл) ($p=0,005$). В III группе пациентов при помощи рангового коэффициента корреляции Спирмена не установлено связи между СКФ и ЭПО, СКФ и HIF-1 α .

Результаты сравнительного исследования уровней ЭПО, HIF-1 α в крови у 80 пациентов с ХБП в 3 группах

При сравнении уровней ЭПО у 32 пациентов с ХБП C1–5 из I группы (до диализа), не получающих терапию препаратами железа и эритропоэтина, и у 18 пациентов с ХБП C2–5 II группы (до диализа), получающих терапию препаратами железа и эритропоэтина, установлен более высокий его уровень у детей, получающих терапию ($28,65\pm3,66$ и $63,01\pm14,84$ ММЕ/мл соответственно) ($p=0,006$).

При сравнении уровней HIF-1 α в крови ($0,089\pm0,63$ нг/мл) у 32 пациентов с ХБП C1–5 I группы (до диализа), не получающих терапию препаратами железа и эритропоэтина, и HIF-1 α ($0,138\pm0,025$ нг/мл) у 18 пациентов с ХБП C2–5 II группы (до диализа), получающих терапию препаратами железа и эритропоэтина, выявлен более высокий уровень HIF-1 α у детей, получающих терапию ($p=0,049$). Не выявлено достоверных различий уровня ЭПО, HIF-1 α в крови у пациентов с ХБП при сравнении I и III групп, II и III групп.

При анализе тесноты связи HIF-1 α и СКФ в крови у 18 пациентов с ХБП C2–5 II группы до диализа, получающих препараты железа и эритропоэтина, обнаружена статистически значимая корреляционная связь Спирмена ($R=0,684$) ($p=0,0017$). В I и II группах пациентов эта связь HIF-1 α и СКФ статистически незначима.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нормоцитарная нормохромная анемия является частым проявлением ХБП у детей и имеет неблагоприятные клинические последствия, такие как повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, снижение качества жизни и ограничение

толерантности к физической нагрузке [5, 6, 8, 9].

Мы представили особенности показателей гемоглобина, эритроцитов, обмена железа, уровня ЭПО, HIF-1 α в крови у 80 пациентов с ХБП, протекающей с анемией, в возрасте от 1 года до 18 лет, сопоставили полученные данные в 3 группах пациентов до диализа и на диализе, получающих и не получающих терапию препаратами железа и эритропоэтина.

По данным исследования, у 80 детей с ХБП анемия при C5 диагностирована в 36,3%, ХБП C4 в 33,8%, ХБП C3 в 15%, ХБП C2 в 11,3%, ХБП C1 в 3,8%. Наши данные подтверждают результаты масштабных исследований NHANES III (2005) и A. O. Staples et al. (2009), SKiD (2008), свидетельствующих о нарастании частоты и тяжести анемии при прогрессировании ХБП у детей [22–24]. Нами, как и другими авторами [22–24], подтверждено прогрессирование тяжести анемии в зависимости от снижения СКФ при ХБП у детей.

Наши результаты соответствуют данным R. Barosso et al. (2011) [7], показавшим повышение дефицита железа у детей с анемией с 4,3% на 2 стадии ХБП до 29,6% на 3 стадии ХБП [7].

Нами абсолютный дефицит железа у 32 пациентов I группы до диализа, нелеченных препаратами эритропоэтина и железа, установлен у 1 (33%) из 3 пациентов при ХБП C5, у 2 (16%) из 12 пациентов с ХБП C4, у 2 (11,76%) из 17 пациентов с ХБП C1–3. Видно, что частота дефицита железа нарастала с прогрессированием ХБП до C5. Причинами дефицита железа на более поздних стадиях ХБП могут стать частый забор крови, кровопотери при хирургических процедурах (таких как создание сосудистого доступа), влияние на абсорбцию железа таких медикаментов, как противоязвенные, а также сниженная абсорбция железа вследствие воспаления [5–8].

По нашим данным, концентрация ЭПО у 17 пациентов с ХБП C1–3 I группы, не получающих препараты железа и ЭПО, достоверно выше по сравнению со средними значениями нормальных показателей. При сравнении уровня ЭПО в I группе из 32 пациентов, не получающих препараты железа и эритропоэтина, у 17 пациентов с ХБП C1–3 уровень ЭПО достоверно выше по сравнению с аналогичными показателями 15 пациентов с ХБП C4–5. Наши данные схожи с результатами исследования В.Б. Бордулина и соавт. (2013), которые отметили, что уровень ЭПО у больных с ХБП C1–3 статистически значимо выше, чем в группе здоровых лиц с нормальными показателями. При ХБП C4–5 авторы отметили снижение

уровня ЭПО до уровня здоровых лиц [25]. В нашем исследовании отмечается снижение уровня ЭПО из 32 пациентов I группы у 15 с ХБП С4–5 по сравнению с 17 пациентами при ХБП С1–3.

Нами выявлен повышенный уровень ЭПО у 18 детей с ХБП С2–5 II группы, получающих терапию препаратами железа и ЭПО, в отличие от 32 детей I группы без терапии. В III группе у 30 пациентов с ХБП на диализе, получающих терапию препаратами ЭПО и железа, уровень ЭПО не отличался от нормальных значений.

Дети с ХБП II и III групп продолжали получать препараты ЭПО и железа, так как, в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012), целевой уровень гемоглобина – 110 г/л оставался недостижимым. Это можно объяснить тем, что потребности в дозе ЭСП существенно различаются для взрослых и детей. Результаты исследования NAPRTCS свидетельствуют о том, что дети младшего возраста требуют более высоких доз ЭСП: 275–350 МЕ/кг/нед для детей раннего возраста и 200–250 МЕ/кг/нед для детей старше 6 лет [6]. В.А. Warady, D.M. Silverstein (2014) [26] указывают на необходимость в более высоких дозах ЭСП у детей младшего возраста может быть связана с существованием и элиминацией негемопоэзных связей у этих пациентов. Повышенные дозы могут требоваться во время ускоренного роста тела. Еще не проведено рандомизированного контролируемого исследования для создания рекомендаций по дозированию ЭСП у детей, особенно младшего возраста [26].

При оценке уровня HIF-1 α в крови у пациентов I группы с анемией при ХБП С1–5 до диализа, не получающих терапию, и пациентов II группы с ХБП С2–5, находящихся на терапии препаратами эритропоэтина и железа, выявлено, что концентрация HIF-1 α в крови у больных II группы, получающих препараты эритропоэтина и железа, достоверно выше нормального значения HIF-1 α и уровня HIF-1 α в крови у детей I группы без терапии.

При сравнении уровня ЭПО в I группе из 32 пациентов, не получающих препараты железа и эритропоэтина, у 17 пациентов с ХБП С1–3 уровень ЭПО достоверно выше по сравнению с аналогичными показателями 15 пациентов с ХБП С4–5, что свидетельствует о роли HIF-1 α в синтезе эритропоэтина на ранних С1–3 стадиях ХБП. Наши данные подтверждают результаты исследования T-W. Hung [15], демонстрирующего повышенные уровни HIF-1 α у больных с ХБП, еще не имевших значительного повреждения почек [15].

В исследовании мы обнаружили прямо про-

порциональную связь между уровнем СКФ и HIF-1 α в крови у пациентов II группы с ХБП С2–5 до диализа, получающих препараты эритропоэтина и железа. Наши результаты соответствуют данным T-W. Hung (2013), показавшим, что выраженность синтеза HIF-1 α прямо пропорциональна СКФ при ХБП [15].

N. Gupta, J. Wish [19] отмечают ключевую роль HIF в патофизиологии ХБП как главного регулятора адаптивного ответа при гипоксии. В настоящее время дано научное обоснование новой перспективной терапии анемии при ХБП в результате фармакологической активации HIF [19, 27–30].

N. Chen et al. [29] сообщают о 2-й фазе исследования по применению перорального препарата FG-4592 – (ROXADUSTAT) для лечения анемии при ХБП. FG-4592 представляет собой ингибитор пролилгидроксилазы (HIF-PHI) гипоксией индуцируемого фактора (HIF), способствующий координированному эритропоэзу через фактор транскрипции HIF. HIF является транскрипционным фактором, который индуцирует экспрессию ЭПО, рецепторов к ЭПО и белков, которые способствуют абсорбции и рециркуляции железа из системы хранения макрофагов железа [29]. HIF регулируется семейством пролилгидроксилаз (HIF-PHS), которые индуцируются и снижают функцию HIF в нормальных кислородных условиях, но HIF-PHS ингибируются в условиях гипоксии. FG-4592 является мощным и обратимым ингибитор пролилгидроксилазы (HIF-PHI), который временно индуцирует HIF-стабилизацию и приводит к функциональному HIF-транскрипционному эритропоэтическому ответу [27–31].

M. Vonomini et al. [28] отмечают, что терапия препаратами железа и эритропоэтина в клинической практике при анемии у пациентов с ХБП обеспечивает увеличение концентрации гемоглобина без риска повторных переливаний крови и улучшает качество жизни пациентов. Однако рекомбинантные ЭСП дороги и требуют парентерального введения. Более того в результате рандомизированных клинических испытаний показано, что более высокие дозы гемоглобина и/или высокие дозы ЭСП могут нанести значительный вред, такой как повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, снижение качества жизни и ограничение толерантности к физической нагрузке [28–33]. С пониманием роли HIF в регуляции синтеза ЭПО при анемии у пациентов с ХБП открываются новые возможности лечения анемии при ХБП [29–34].

Развитие и тяжесть анемии при ХБП существенно зависит от этиологии и степени прогрес-

сирования [5–7, 32–35]. Такая тесная связь анемии с показателями тяжести течения ХБП (выявленная у взрослых пациентов) [35] подтверждена в нашем исследовании анемии при ХБП у детей и подростков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прослежена связь частоты снижения гемоглобина и дефицита железа при анемии с прогрессированием ХБП до С5 у детей и подростков.

В сравнении с нормальными показателями установлено повышение уровня ЭПО в общей группе у 80 пациентов с ХБП С1–5 как в I группе пациентов с С1–5 до диализа, не получающих терапию, так у пациентов II группы с С2–5 до диализа, получающих терапию железом и эритропоэтином. В III группе пациентов с С3–5 на диализе, получающих терапию препаратами железа и эритропоэтина, уровень ЭПО статистически не отличался от нормальных показателей.

Сравнительное исследование уровней ЭПО и HIF-1 α у детей с ХБП в 3 группах показало статистически достоверное повышение ЭПО и HIF-1 α во II группе до диализа (на терапии) в сравнении с I группой детей до диализа (без терапии).

Результаты исследования, полученные с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена, показали различную силу взаимосвязи между уровнем HIF-1 α и СКФ. Выявлена прямо пропорциональная связь между уровнем СКФ и HIF-1 α в крови у пациентов II группы с ХБП С2–5 до диализа, получающих препараты эритропоэтина и железа. В I группе пациентов с ХБП С1–5 до диализа, не получающих терапию, и в III группе пациентов с ХБП С3–5 на диализе, получающих терапию препаратами железа и эритропоэтина, сила связи СКФ и HIF-1 α недостоверна.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Hogg RJ, Furth S, Lemley KV et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003; 111(6 Pt 1): 1416–1421
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 2013; 3(1): 1–150
- Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. *Нефрология* 2012; 16(1): 89–115 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA i dr. Nacional'nye rekomendacii. Hronicheskaja bolezni' почек: osnovnye principy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniju. Nacional'nye rekomendacii. *Nefrologija* 2012; 16(1): 89–115]
- McMurray J, Parfrey PS, Adamson JW et al (KDIGO work group membership). KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2012; 2(4): 279–335. doi: 10.1038/kisup.2012.37
- Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Management of Chronic Kidney Disease. In: VanDeVoorde RG, Warady BA. *Pediatric Nephrology*. Sixth Completely Revised, Updated and Enlarged Edition, Volume 2. Springer-Verlag, Berlin, 2008; 1660–1692
- Atkinson MA, Martz K, Warady BA, Neu AM. Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(9): 1699–1706. doi: 10.1007/s00467-010-1538-6
- Baracco R, Saadeh S, Valentini R et al. Iron deficiency in children with early chronic kidney disease. *Pediatric Nephrol* 2011; 26(11): 2077–2080. doi: 10.1007/s00467-011-1946-2
- Atkinson MA, Pierce CB, Fadrowski JJ et al. Association between common iron store markers and hemoglobin in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(12): 2275–2283. doi: 10.1007/s00467-012-2266-x
- Atkinson MA, Furth SL. Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7(11): 635–641. doi: 10.1038/nrneph.2011.115
- Hamed EA, El-Abaseri TB, Mohamed AO et al. Hypoxia and oxidative stress markers in pediatric patients undergoing hemodialysis: cross section study. *BMC Nephrol* 2012; 13: 13–136. doi: 10.1186/1471-2369-13-136
- Hirakawa Y, Tanaka T, Nangaku M. Renal Hypoxia in CKD; Pathophysiology and Detecting Methods. *Front Physiol* 2017; 21: 8–99. doi: 10.3389/fphys.2017.00099
- Nangaku M, Eckardt KU. Hypoxia and the HIF system in kidney disease. *J Mol Med* 2007; 85(12): 1325–1330. doi: 10.1007/s00109-007-0278-y
- Kimura K, Iwano M, Higgins DF et al. Stable expression of HIF-1 α in tubular epithelial cells promotes interstitial fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295(4): 1023–1029. doi: 10.1152/ajprenal.90209.2008
- Haase VH. Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291(2): 271–281. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2006
- Hung TW, Liou JH, Yeh KT et al. Renal expression of hypoxia inducible factor-1 α in patients with chronic kidney disease: a clinicopathologic study from nephrectomized kidneys. *Indian J Med Res* 2013; 137(1): 102–110
- Левина АА, Макешова АБ, Мамукова ЮИ и др. Регуляция гомеостаза кислорода. Фактор, индуцированный гипоксией (HIF) и его значение в гомеостазе кислорода. *Педиатрия. Журн им. Г.Н. Сперанского* 2009; 87(4): 92–97 [Levina AA, Makeshova AB, Mamukova Jul i dr. Reguljacija gomeostaza kisloroda. Faktor, inducirovannyj gipoksiej (HIF) i ego znachenie v gomeostaze kisloroda. *Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2009; 87(4): 92–97]
- Luo R, Zhang W, Zhao C et al. Elevated Endothelial Hypoxia-Inducible Factor-1 α Contributes to Glomerular Injury and Promotes Hypertensive Chronic Kidney Disease. *Hypertension* 2015; 66(1): 75–84. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05578
- Wang Z, Zhu Q, Li PL. Silencing of hypoxia-inducible factor-1 α gene attenuates chronic ischemic renal injury in two-kidney, one-clip rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306(10): 1236–1242. doi: 10.1152/ajprenal.00673.2013
- Gupta N, Wish JB. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2017; 69(6): 815–826. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.12.011
- Новиков ВЕ, Левченкова ОС. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии* 2013; 11(2): 8–16 [Novikov VE, Levchenkova OS. Gipoksiej inducirovannyj faktor kak mishen' farmakologicheskogo vozdejstvija. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii* 2013; 11(2): 8–16]
- Шило ВЮ, Добронравов ВА, Ермоленко ВМ и др. Обновленные Российские Национальные рекомендации по

диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года. <http://www.nephro.ru/content/files/anemiaRussian2014.pdf> [Shilo VJu, Dobronravov VA, Ermolenko VM i dr. Obnovlennye Rossijskie Nacional'nye rekomendacii po diagnostike i lecheniju anemii pri hronicheskoi bolezni почек v redakcii 2014 goda. <http://www.nephro.ru/content/files/anemia-Russian2014.pdf>]

22. Hollowell JG, Van Assendelft OW, Gunter EW et al. Hematological and iron-related analytes – reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988–94. *Vital Health Stat* 2005; 11(247): 1–156

23. Staples AO, Wong CS, Smith JM et al. Anemia and risk of hospitalization in pediatric chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(1): 48–56. doi: 10.2215/CJN.05301107

24. Fadowski JJ, Pierce CB, Cole SR et al. Hemoglobin decline in children with chronic kidney disease: baseline results from the chronic kidney disease in children prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(2): 457–462. doi: 10.2215/CJN.03020707

25. Бородулин ВБ, Бычков ЕН, Протопопов АА и др. Эритропоэтин – маркер хронической болезни почек на доклинической стадии. *Фундаментальные исследования* 2013; 11-1: 22-26 [Borodulin VB, Bychkov EN, Protoporov AA i dr. Jeritropojetin – marker hronicheskoi bolezni почек na doklinicheskoi stadii. *Fundamental'nye issledovaniya* 2013; 11-1: 22-26]

26. Warady BA, Silverstein DM. Management of anemia with erythropoietic-stimulating agents in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(9): 1493-1505. doi: 10.1007/s00467-013-2557-x

27. Tanaka T. Expanding roles of the hypoxia-response network in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2016; 20(6): 835-844. doi: 10.1007/s10157-016-1241-4

28. Bonomini M, Del Vecchio L, Siroli V, Locatelli F. New Treatment Approaches for the Anemia of CKD. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(1): 133-142. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.030

29. Chen N, Qian J, Chen J et al. Phase 2 studies of oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for treatment of anemia in China. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(8): 1373-1386. doi: 10.1093/ndt/gfx011

30. Besarab A, Provenzano R, Hertel J et al. Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(10): 1665–1673. doi: 10.1093/ndt/gfv302

31. Provenzano R, Besarab A, Sun C et al. Oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor Roxadustat (FG-4592) for the treatment of anemia in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(6): 982–991. doi: 10.2215/CJN.06890615

32. Лысова ЕВ, Савенкова НД. САКУТ – синдром в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков. *Нефрология* 2017; 21(3): 69-74 [Lysova EV, Savenkova ND. SAKUT – sindrom v jetiologicheskoi strukture hronicheskoi

bolezni почек u detej i podrostkov. *Nefrologija* 2017; 21(3): 69-74] doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-69-74

33. Лысова ЕВ, Савенкова НД. Особенности синдрома анемии при хронической болезни почек у детей (обзор литературы). *Нефрология* 2014; 18(3): 34-44 [Lysova EV, Savenkova ND. Osobennosti sindroma anemii pri hronicheskoi bolezni почек u detej (obzor literatury). *Nefrologija* 2014; 18(3): 34-44]

34. Лысова ЕВ, Савенкова НД. Лечение синдрома анемии у детей с хронической болезнью почек (обзор литературы). *Нефрология* 2015; 19(3): 20-31 [Lysova EV, Savenkova ND. Lechenie sindroma anemii u detej s hronicheskoi bolezni'ju почек (obzor literatury). *Nefrologija* 2015; 19(3): 20-31]

35. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Безруких АМ и др. Анемия и преддиализные стадии хронической болезни почек: клиническое значение, распространенность и факторы риска. *Нефрология* 2006; 10(3): 7-13 [Dobronravov VA, Smirnov AV, Bezrukih AM i dr. Anemija i predializnye stadii hronicheskoi bolezni почек: klinicheskoe znachenie, rasprostranennost' i faktory riska. *Nefrologija* 2006; 10(3): 7-13]

Сведения об авторах:

Лысова Елена Валентиновна, аспирант

194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-86; E-mail: lysovaelena2015@gmail.ru

Lysova Elena

194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, the department of faculty pediatrics. Phone (812) 416-52-86; E-mail: lysovaelena2015@gmail.ru

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук

194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-86, E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru

Prof. Nadezda D. Savenkova MD, PhD, DMedSci

194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of department of faculty pediatrics. Phone (812) 416-52-86; E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 23.07.2017 г.

Принята в печать: 04.10.2017 г.

© С.А.Болдуева, Д.В.Облавацкий, В.В.Грохотова, О.Б.Быстрова, Д.А.Майер, В.А.Добронравов, 2017
УДК 616-018.2-003.821
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-6-78-85

*С.А. Болдуева¹, Д.В. Облавацкий¹, В.В. Грохотова¹, О.Б. Быстрова²,
Д.А. Майер², В.А. Добронравов²*

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СИСТЕМНОГО AL-АМИЛОИДОЗА С НЕОБЫЧНЫМ ДЕБЮТОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹Кафедра факультетской терапии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ²Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

*S.A. Boldueva¹, D.V. Oblavatskii¹, V.V. Grokhotova¹, O.B. Bystrova²,
D.A. Mayer², V.A. Dobronravov²*

A CLINICAL CASE OF SYSTEMIC AL-AMYLOIDOSIS WITH PECULIAR DISEASE PRESENTATION

¹Department of Faculty Therapy North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, ²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Nephrology Research Institute

РЕФЕРАТ

AL-амилоидоз – заболевание, связанное с пролиферацией патологического клона плазматических клеток и экспрессией свободных легких цепей. Формирование специфической амилоидной структуры, состоящей из аберрантных молекул, лежит в основе изменений мультиорганных структурно-функциональных изменений. Типично вовлечение миокарда с развитием рестриктивной кардиомиопатии и прогрессирующей сердечной недостаточностью, а также почек с прогрессирующей протеинурией и дисфункцией. Выявление депозитов амилоида, оценка его состава и выявление моноклональной продукции легкой цепи иммуноглобулина диагностики заболевания. В данной статье приведено описание клинического случая течения, диагностики и успешной терапии AL-амилоидоза с необычным дебютом в виде поражения легких и плевры с дальнейшим вовлечением сердца и почек.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, рестриктивная кардиомиопатия, поражение почек, поражение плевры, диагностика, лечение.

ABSTRACT

AL-amyloidosis is a disease associated with the clonal plasma cell proliferation and aberrant immunoglobulin light chain secretion. Deposition of insoluble polymers composed of monoclonal light chain lead to disruption of tissue architecture and organ dysfunction. Infiltrative amyloidogenesis often results in restrictive cardiomyopathy, leading to progressive heart failure, and kidney involvement with nephrotic proteinuria and dysfunction. Diagnostic is based on findings of tissue amyloid deposition and confirmation of monoclonal light chain nature. Here we reported course, diagnostic and successful treatment of primary AL-amyloidosis case with unusual disease presentation with lungs and pleura involvement, resulting further in heart and kidneys injuries.

Keywords: Al-amyloidosis, restrictive cardiomyopathy, kidney involvement, pleural and lung injury, diagnostic, treatment.

Актуальность проблемы.

Амилоидоз – заболевание, в процессе которого происходит нарушение белкового обмена, приводящее к синтезу и отложению в тканях специфического белка – амилоида. Из многообразия форм системного амилоидоза в соответствии с типом синтезирующегося амилоида наиболее часто диагностируются AL- амилоидоз (ассоциированный с плазмоклеточными дискразиями) и AA-амилоидоз

Болдуева С.А. 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Кафедра факультетской терапии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Тел.: 8(812)543-15-71, E-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

(вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях; семейный амилоидоз при периодической болезни) [1, 2]. Распространенность AL-амилоидоза, по данным Национального центра медицинской статистики США, составляет 4,5 случая на 100 000, а заболеваемость, примерно, 3200 новых случаев в год [3]. В развивающихся странах смертность от AL-амилоидоза составляет 1 случай на 2000 населения (0,05%) [4]. Точных данных о распространенности заболевания в Российской Федерации нет, а чаще регистрируются случаи вторичного амилоидоза на фоне хрониче-

ских воспалительных заболеваний [5, 6]. В связи с тем, что амилоидоз приводит к мультиорганным поражениям, клиническая картина заболевания бывает весьма разнообразной. Трудности диагностики данного заболевания объясняются многообразием клинических проявлений и симптомов, на первый взгляд, казалось бы, не связанных между собой. Зачастую своевременная постановка диагноза играет решающую роль в прогнозе пациентов. Поэтому представляется целесообразным поделиться полученным клиническим опытом и описать случай системного AL-амилоидоза с необычным дебютом заболевания.

Описание клинического случая.

Мужчина, 57 лет, поступил планово 11 ноября 2015 г. в отделение кардиологии клиник СЗГМУ им. И.И. Мечникова из Южного федерального округа РФ с целью обследования и уточнения диагноза выраженной кардиальной дисфункции. При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, быструю утомляемость, снижение аппетита, одышку смешанного характера при небольших нагрузках, отеки нижних конечностей. При активном расспросе по системам органов отмечал малопродуктивный кашель с эпизодами кровохарканья, а также периодическое окрашивание мочи в розовый цвет.

Из анамнеза: в начале 2013 года появились немотивированная слабость, утомляемость, снижение аппетита и массы тела. С декабря 2013 года пациент отметил значительное снижение переносимости нагрузок, периодическое окрашивание мочи в розовый цвет. Весной 2014 года в связи с выявленным двусторонним гидротораксом госпитализирован в торакальное отделение городского стационара по месту жительства. Выполнялись многочисленные плевральные пункции по поводу рецидивирующего гидроторакса. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки от марта 2014 г. выявлены признаки хронического эндобронхита, диффузный пневмосклероз без очаговых и инфильтративных изменений легочной ткани, внутригрудной лимфоаденопатии и новообразований. Выполнено множество исследований, исключивших системные заболевания соединительной ткани, артерииты, васкулиты, онкозаболевания, туберкулез. 03.04.2014 г. проведена диагностическая видеоторакоскопия с одномоментной костальной плеврэктомией и ревизией правого легкого, в ткани которого патологии не обнаружено. При гистологическом исследовании костальной плевры – ткань со склерозом, полнокровными

сосудами, очаговыми кровоизлияниями, очаговой лимфолейкоцитарной инфильтрацией. Атипичных клеток не выявлено.

С конца апреля 2014 г. пациент отметил резкое ухудшение самочувствия в виде нарастания одышки, появления приступов удушья. 22.04.2014 г. госпитализирован в отделение пульмонологии городского стационара по месту жительства. По результатам рентгенографии органов грудной клетки – абсцедирующая правосторонняя нижнедолевая пневмония. При ангиопульмонографии был подтвержден диагноз инфаркт-пневмонии вследствие перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с исходом в абсцесс нижней доли правого легкого. При фибробронхоскопии – признаки хронического катарального эндобронхита, органической патологии не выявлено. По результатам исследования эндобронхиальных смывов – прозрачная бесцветная жидкость с единичными лейкоцитами и лимфоцитами в поле зрения, нормальными клетками цилиндрического и альвеолярного эпителия. В анализах мокроты – признаки гнойного воспаления, альвеолярные макрофаги в умеренном количестве при отрицательной бактериологии. Кислотоустойчивых микроорганизмов не выявлено. В связи с формированием множества абсцессов нижней доли правого легкого 03.06.2014 г. выполнена операция торакотомии, нижней лобэктомии справа. При гистологическом исследовании ткань легкого с диффузным пневмосклерозом, очаговой нейтрофильной и лимфоцитарной реакцией, отложением гемосидерина, множественными кровоизлияниями и микроателектазами. Послеоперационный период без осложнений.

Ввиду наличия симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН), впервые проводится эхокардиография (ЭХО-КГ), по результатам которой камеры сердца не расширены, зон нарушения локальной сократимости, снижения систолической функции, нарушений внутрисердечной гемодинамики, признаков легочной гипертензии не обнаружено. Выявлены умеренная «концентрическая гипертрофия стенок миокарда левого желудочка» (без наличия в анамнезе артериальной гипертензии) и выраженная диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ по типу нарушения релаксации. На фоне проводимого консервативного лечения ХСН с положительной динамикой в июле 2014 года пациент выписан на амбулаторное лечение с диагнозом: рестриктивная кардиомиопатия неуточненного генеза. Рекомендована плановая госпитализация в городской ФЦССХ для прове-

дения дополнительного обследования, уточнения диагноза.

В ноябре 2014 года – ухудшение состояния, прогрессирование явлений бивентрикулярной ХСН. В плановом порядке поступает на обследование в ФЦССХ по месту жительства. По результатам лабораторных исследований: в клиническом анализе крови отмечено нарастание СОЭ до 50 мм/ч при нормальном уровне эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов и неизменной лейкоцитарной формуле. В биохимическом анализе крови выявлены: гипопропротеинемия и гипоальбуминемия: общий белок – 49 г/л, альбумин – 28 г/л; нарастание уровней СРБ до 17,3 мг/л, фибриногена до 9 г/л. Впервые отмечено повышение уровней креатинина – 128 мкмоль/л и мочевины – 8,9 ммоль/л, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 53 мл/мин. В общем анализе мочи появление протеинурии до 1,0 г/л, нарастание микрогематурии, появление цилиндрурии. Суточная протеинурия – 2,7 г, при полуколичественном исследовании обнаружен белок Бенс-Джонса (один +).

Учитывая клиническую симптоматику преимущественного поражения легких (рецидивирующий гидроторакс, абсцедирующая пневмония в анамнезе) и дисфункции почек, а также ввиду наличия периваскулярного гранулематозного воспаления и наличия единичных гигантских клеток, обнаруженных при пересмотре биопсийного материала ткани плевры, был заподозрен диагноз гранулематоза Вегенера. Последний не подтвердился по результатам негативных исследований антинейтрофильных цитоплазматических антител, включая антитела IgG к эластазе и катепсину.

Принимая во внимание системность поражения с вовлечением почек и обнаружение в анализах мочи белка Бенс-Джонса, обсуждался диагноз миеломной болезни. Отсутствие М-градиента по данным электрофореза сыворотки крови, отсутствие поражения плоских костей скелета, нормальный уровень гемоглобина, отсутствие изменений со стороны лейкоцитарной формулы, а также результаты миелограммы (плазмоциты 7,2%) – предположение не подтвердилось.

21.11.2014 г. проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием: выраженная концентрическая гипертрофия миокарда обоих желудочков со снижением КСО ЛЖ до 35 мл, дилатация правого и левого предсердий, диффузное усиление сигнала от миокарда желудочков по типу свечения. Заключение: данные МРТ свидетельствуют о наличии рестриктивной

кардиомиопатии. Для исключения амилоидоза 27.11.2014 г. выполнена биопсия десневого сосочка: слизистая оболочка с отеком и полнокровием. Отложений амилоида не обнаружено.

По результатам обследования высказано представление в пользу наличия у пациента системного неуточненного васкулита, АНЦА-отрицательного, с поражением легких, почек, сердца. Принято решение о проведении терапии глюкокортикоидами (ГКС).

На фоне длительной терапии ГКС в дозе 10 мг/сут отмечалась некоторая положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия, уменьшения слабости, отеков. Состояние пациента оставалось относительно стабильным до сентября 2015 г., однако, диагноз по-прежнему оставался неясным. Для дальнейшего обследования и уточнения диагноза 11 ноября 2015 г. пациент поступает в отделение кардиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Учитывая системность проявлений (сердце, легкие, плевра, почки, гепатоспленомегалия), а также характер поражения сердца (прогрессивное утолщение стенок как ЛЖ, так и ПЖ при отсутствии в анамнезе АГ, увеличение предсердий, рестриктивный тип кардиомиопатии, свечение при МРТ), в первую очередь было решено исключить системный амилоидоз. Менее вероятным представлялся диагноз системного васкулита.

12.11.2015 г. выполнена ЭХО-КГ (рис.1), по данным которой в сравнении с результатами предыдущего исследования от июня 2014 г. – нарастание концентрической гипертрофии стенок ЛЖ (МЖП утолщена до 23 мм, ЗС – 21 мм), гипертрофии стенки ПЖ до 8,3 мм. Выраженная дилатация полостей предсердий. Глобальная сократимость миокарда левого желудочка – ФВ 50% по Симпсону. Рестриктивный тип диастолической дисфункции миокарда. В остальном – без существенной динамики. Также выявлено выраженное усиление ЭХО-сигнала от миокарда «по типу свечения».

Выполнено исследование сыворотки крови на наличие легких цепей иммуноглобулинов, которые позволили выявить наличие лямбда-легких цепей в титре 175 мкг/мл (при норме до 10 мкг/мл). Уровень каппа-легких цепей в пределах нормы.

13.11.2015 г. проведена биопсия миокарда (гистологическое исследование биоптата выполнено в Федеральном центре сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова д-ром мед. наук Г.Б. Митрофановой). По результатам гистологического исследования выявлены умеренная гипертрофия мышечных волокон, фиброз эндокарда, мелкоочаговый субэндокардиальный фиброз, утолщение

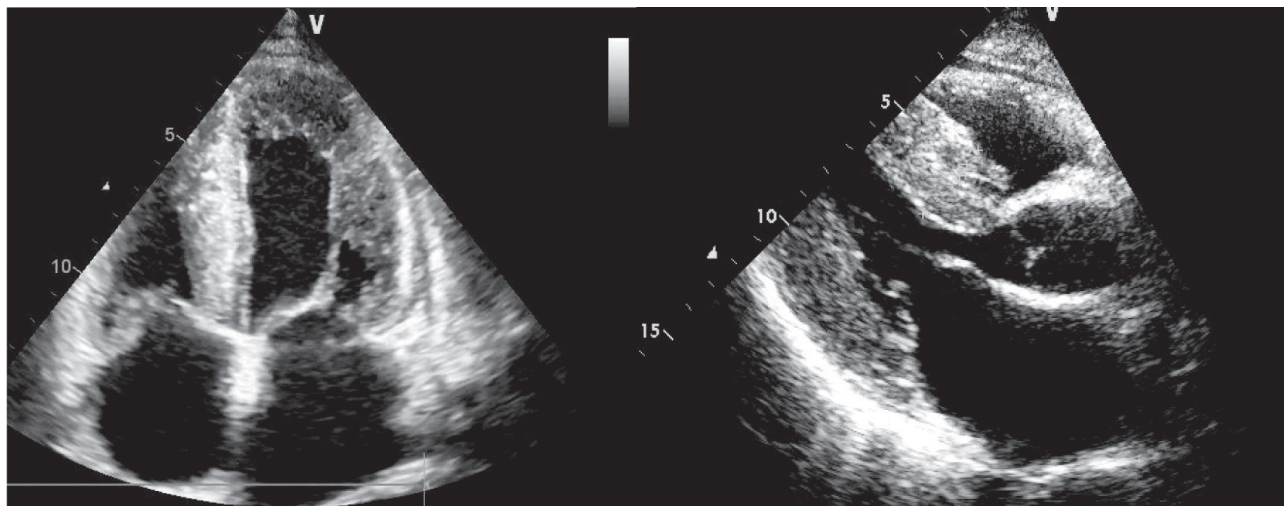


Рис. 1. Эхокардиография (пояснения в тексте).

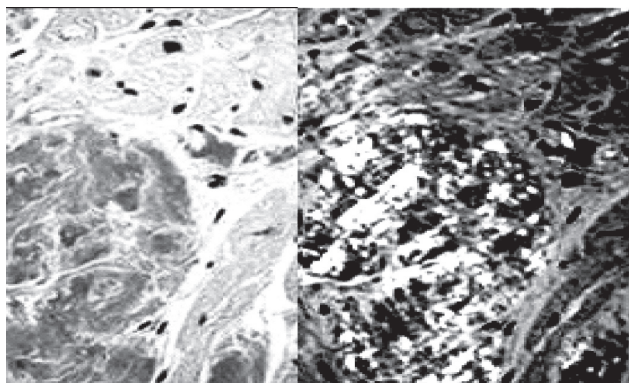


Рис. 2. Отложение амилоида между волокнами миокарда (слева); справа – тот же препарат с положительным желто-зеленым свечением в поляризованном свете. Окраска конго красным.

стенок артерий за счет отложения белковых гомогенных масс. Обнаружено отложение белка с тинкториальными свойствами амилоида в стенках артерий, между волокнами миокарда и в эндокарде: окраска с использованием конго красного с положительным зеленым свечением в поляризованном свете (рис. 2). При иммуногистохимическом исследовании признаков миокардита не выявлено, в зонах отложения амилоида иммуногистохимически была выявлена экспрессия легких цепей лямбда.

Таким образом, с помощью биопсии миокарда, гистологического и иммуногистохимического исследований подозрение о ПА нашло подтверждение.

Для проведения трепанобиопсии и дальнейшей специфической терапии больной был переведен в центр лечения амилоидоза на базе НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

При поступлении пациента в клинику НИИ нефрологии функция почек была умеренно снижена и соответствовала 3а стадии хронической болезни почек (ХБП) – уровень креатинина 125 мкмоль/л,

расчетная СКФ по формуле СКД-EPI составила 55 мл/мин/1,73 м². Отмечали выраженную протеинурию (3,5 г/сут), гипоальбуминемию (30,5 г/л), отеки нижних конечностей до уровня нижней трети голени.

Размеры правой и левой почки по результатам сонографии составили 10,6×5,1 и 11,1×5,7 см соответственно, с умеренным повышением эхогенности паренхимы. При обследовании обращало на себя внимание повышение уровня тропонина I до 0,203 нг/мл (норма до 0,040 нг/мл), КФК МВ до 8,1 нг/мл (норма 0,6–6,3 нг/мл), NT-proBNP до 8046 пг/мл (норма до 125 пг/мл), что указывало на выраженное повреждение миокарда депозитами амилоида.

По результатам морфологического исследования биоптата почки (морфолог, канд. мед. наук В.Г. Сиповский) из 16 клубочков в срезе 7 были полностью склерозированы, выявлялось незначительное сегментарное утолщение базальной мембраны, расширение мезангиального матрикса, умеренная дистрофия канальцев, очаговый интерстициальный фиброз. Обращала на себя внимание незначительная плазмочитарная инфильтрация интерстиция, а также накопление в стенках артерий конго-позитивных масс с дихроичным свечением в поляризованном свете, методом иммуногистохимии выявлена экспрессия лямбда свободных легких цепей (СЛЦ) в зонах отложения амилоида. Для дополнительного подтверждения системности патологического процесса была выполнена биопсия подкожного жира, по результатам которой 60% мазка занимали отложения амилоида.

Для уточнения активности заболевания методом иммуноферментного анализа был определен уровень СЛЦ в плазме крови и моче, выявлено

повышение лямбда цепей в крови до 80,7 мкг/мл (соотношение лямбда/каппа = 16, норма лямбда СЛЦ 5,71–26,3 мкг/мл) и в моче до 16,6 мкг/мл (соотношение лямбда/каппа = 2, норма лямбда СЛЦ до 12,3 мкг/мл). При иммунофиксации мочи и сыворотки крови моноклональных иммуноглобулинов выявлено не было. В биоптате костного мозга при трепанобиопсии плазмоцитоз составил всего 0,6%. При цитофлуорометрии обнаружены клетки с патологическим иммунофенотипом CD45-/CD138+/CD38+/CD56+/CD117- (0,16% от общего числа ядросодержащих клеток). Уровень бета-2-микроглобулина был повышен, 3,85 мг/л (норма 1,42–3,21 мг/л).

Диагноз системного AL-амилоидоза был установлен на основании следующих критериев: депозитов амилоида в миокарде и почке, экспрессирующих легкую цепь иммуноглобулина лямбда; повышения уровня лямбда СЛЦ моноклонального типа в сыворотке крови, а также обнаруженных в красном костном мозге (ККМ) плазмоцитов с aberrantным иммунофенотипом при низком уровне плазмоцитоза костного мозга и отсутствии других критериев множественной миеломы.

Проведена химиотерапия бортезомибом и дексаметазоном в комплексе с препаратами сопроводительного лечения. Всего на протяжении 2016 года было проведено 6 курсов химиотерапии в стандартных дозировках с учетом площади поверхности тела. Первые два курса сопровождали введение циклофосфида в дозе 400 мг дважды за курс (всего 1600 мг). Начиная с четвертого курса бортезомиб применяли в редуцированной дозировке, ввиду развития ассоциированной с его приемом выраженной периферической полинейропатии. После проведенного лечения был достигнут полный гематологический ответ в виде нормализации уровня лямбда СЛЦ до 11,98 мкг/мл (норма 5,71–26,3 мкг/мл). От начала терапии произошло уменьшение ИММ с 259 до 186 г/м², толщины МЖП (с 26,4 до 26,2 мм) и задней стенки ЛЖ (с 24 до 18 мм), с отчетливым увеличением толерантности к физическим нагрузкам. Положительную динамику продемонстрировали другие исследования в виде снижения СОЭ до 15 мм/ч (норма до 10 мм/ч), тропонина I до 0,064 нг/мл (норма до 0,040 нг/мл), NT-proBNP до 2034 пг/мл (норма до 125 пг/мл), креатинина до 114 мкмоль/л (53–115 мкмоль/л), СРБ составила 0,49 г/сут (норма до 0,15 г/сут), уровень альбумина 41,8 г/л (норма 35–50 г/л), по результатам трепанобиопсии обнаружено не более 1 % зрелых плазматических клеток без признаков атипии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В описанном клиническом случае от момента появления первых неспецифических симптомов заболевания до постановки правильного диагноза прошло более двух лет. Учитывая тот факт, что своевременная постановка правильного диагноза при ПА является одним из ведущих факторов, влияющих на прогноз таких пациентов, очевидно, что подобные сроки диагностики этого заболевания недопустимы. В определенной степени сложность диагностики первичного амилоидоза состоит в многообразии различных и, на первый взгляд, не связанных между собой симптомов. Процесс клинически дебютировал поражением респираторной системы, которое не является редкостью при ПА. Частота вовлечения в патологический процесс респираторной системы при системных амилоидозах составляет около 50%. Поражения плевры при системном AL-амилоидозе составляет приблизительно 6% и характеризуется формированием рецидивирующего выпотного плеврита, зачастую рефрактерного к терапии [7]. Такую симптоматику наблюдали и в данном случае, предполагая, что гнойные осложнения отчасти носили ятрогенный характер. Последние и отсутствие настороженности, вероятно, повели специалистов «по ложному пути», заставив в первую очередь исключать онкопатологию. В противном случае адекватное исследование амилоида в биопсийном материале плевры и легких позволило бы поставить диагноз ПА еще в 2014 году.

Следует отметить, что биопсия слизистых оболочек десны и ЖКТ, в отличие от биопсии почек или миокарда, не всегда дает положительный результат. Так, по разным данным, положительный результат на обнаружение амилоида при биопсии слизистой оболочки десны составляет от 30 до 40%, слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта от 50 до 70%, подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки около 80%, в то время как положительный результат при биопсии почек или сердца близок к 100% [8]. Диагноз амилоидоза устанавливается на основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследования и почти всегда требует подтверждающей диагностики, направленной на определение этиологического варианта болезни. Такая диагностика и была проведена после выявления кардиальных депозитов амилоида и иммуногистохимических указаний на их вероятную связь с плазмоклеточной дискразией. В результате был установлен диагноз AL-амилоидоза.

Лечение AL-амилоидоза основывается на представлении об онкогематологической природе данного заболевания, которое связано с моноклональной плазмоклеточной пролиферацией в ККМ. Вместе с тем, особенностью данного варианта плазмоклеточной дискразии является то, что клинико-морфологические проявления AL-амилоидоза не связаны с массой опухолевого клона, но определяются исключительно накоплением в тканях и гиперпродукцией моноклональными клетками aberrантных легких цепей иммуноглобулинов (в обсуждаемом случае – ламбда). Повышение пула этих молекул в плазме крови приводит к их отложению в тканях и формированию бета-складчатой структуры AL-амилоида [9]. Прогноз и эффективность лечения определяются накопившимся объемом тканевых депозитов амилоида и степенью нарушения функций жизненно важных органов [10], поскольку быстрая редукция относительно небольшого клона aberrантных плазмочитов не является сложной задачей при возможностях современной химиотерапии. Так, и в данном случае вовлеченность в патологический процесс сразу нескольких органов (сердце, почки, легкие, подкожно-жировая клетчатка) свидетельствовала об интенсивной экспрессии патологических легких цепей опухолевыми клетками в костном мозге. Однако содержание плазмочитов по результатам трепанобиопсии в костном мозге было нормальным. Доказательствами наличия опухолевого клона были выявленный плазмочитоз 7,2% по результатам ранее выполненной миелограммы и данные проточной цитометрии. Это несоответствие тяжести мультиорганного поражения и активности процесса количеству заинтересованных в нем клеток может объясняться как определенной «гнездностью» расположения очагов плазмочитарной инфильтрации, так и их внетканевой локализацией. Последняя, вероятно, является особенностью данного случая и была представлена плазмочитарной инфильтрацией легких, плевры и интерстиция почек по результатам гистологических исследований, проведенных в разное время.

В среднем медиана выживаемости при AL-амилоидозе от постановки диагноза составляет 3 года, этот срок уменьшается до 1 года при клинически значимом вовлечении миокарда [1, 11]. Доминирующие клинические проявления со стороны сердца в виде развития тяжелой сердечной недостаточности за счет резкого увеличения толщины миокарда желудочков и рестриктивных нарушений, а также признаки выраженной реналь-

ной дисфункции делали прогноз пациента крайне серьезным.

Терапия данного заболевания направлена на торможение формирования амилоида в тканях за счет воздействия на причину – клон плазматических клеток, ответственный за экспрессию свободных легких цепей. Это достигается применением различных вариантов химиотерапии, включающей протеосомные ингибиторы, глюкокортикоиды, алкилирующие агенты.

Базовыми препаратами для лечения AL-амилоидоза на сегодняшний день являются средства, блокирующие активность 26S-протеосомы [12]. Этот крупный ферментативный комплекс отвечает за биodeградацию до аминокислот поврежденных белков цитоплазмы, торможение его работы приводит к их накоплению и запуску механизмов апоптоза. В результате происходят нормализация уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови и прекращение образования амилоида в тканях. Совместно с ингибитором протеосом (бортезомибом) назначают глюкокортикоиды, обладающие неспецифическим иммуносупрессивным свойством, а также циклофосфамид – алкилирующий агент, вызывающий повреждение ДНК и гибель активно делящихся клеток. В заключение следует еще раз остановиться на принципиальной важности своевременной диагностики AL-амилоидоза, онкогематологического заболевания, медиана выживаемости при котором даже с использованием современных методов лечения остается неудовлетворительно низкой. При этом очевидно, что раннее начало терапии приводит к торможению образования амилоида в тканях, а значит и к улучшению прогноза у таких пациентов [13]. При этом гематологическая ремиссия в случаях поздней диагностики заболевания не всегда приводит к улучшению функции пораженных органов ввиду устойчивости AL-амилоида к действию внеклеточных ферментов, а также за счет его непосредственного токсического действия на окружающие клетки [14,15].

В данном случае индукционная терапия дексаметазоном, бортезомибом и циклофосфамидом с продолжением бортезомибом и дексаметазоном привела к ожидаемому результату – достижению полного ответа в виде нормализации концентрации моноклональной легкой цепи в циркуляции. На эффект терапии не повлияла необходимость некоторой редукции доз бортезомиба из-за развития типичного осложнения – полинейропатии. Отчетливым был и достигнутый клинический от-

вет в виде существенного снижения проявлений сердечной недостаточности на фоне редукции массы миокарда, а также выраженное снижение протеинурии.

Поражение почек при AL-амилоидозе складывается из нескольких компонентов: во-первых, это непосредственное отложение амилоида в структурах клубочка и тубулоинтерстиция с закономерным нарушением их архитектоники и снижением функции [16]. Второй механизм заключается в развитии MIDD (monoclonal immunoglobulin deposition disease) – заболевания, связанного с депозицией легких цепей иммуноглобулинов в структурах гломерулярной и канальцевой базальной мембраны, мезангия, в цитоплазме подоцитов с формированием кристаллических включений, повреждающих цитоскелет, что способствует развитию протеинурии и потенцирует течение гломерулосклероза [17, 18]. Протеинурия в данном клиническом случае носила явный гломерулярный характер. Гистологически в почке амилоид и экспрессия легкой цепи были выявлены только в стенках артерий, что не могло быть причиной протеинурии субнефротического уровня. В отсутствие существенной депозиции амилоида в матриксе клубочка мы предполагаем, что протеинурия была обусловлена интраподоцитарным накоплением легких цепей (которые недоступны выявлению при иммуногистохимическом исследовании) с нарушением цитоскелета подоцита, как особого варианта MIDD. Тканевой клиренс элиминация депозитов AL-амилоида с участием внеклеточных протеаз (катепсины В и L) растягивается на достаточно длительный срок и зависит от степени снижения СЛЦ в циркуляции [19, 20]. Таким образом, становится очевидным, что быстрый почечный ответ на фоне проводимой терапии – выраженное снижение протеинурии – явилось следствием снижения пула свободных легких цепей в циркуляции и снижения аккумуляции их в подоцитах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный случай, являясь типичным в плане запоздалого выявления AL-амилоидоза из-за недостаточной настороженности в отношении этой болезни, описывает стандартные подходы к адекватной диагностике и возможности этиотропной терапии в коррекции дисфункции сердца и почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ et al. Recent improvements in survival in primary systemic amyloidosis and the importance of an early mortality risk score. *Mayo Clinic Proceedings* 2011; 86: 12–18

2. Cacoub P, Axler O, De Zuttere D et al. Amyloidosis and cardiac involvement. *Ann Med Int* 2000; 151: 611-617

3. Шилова ЕМ. *Нефрология*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2010; 694-696 [Shilova EM. *Nefrologiya*. GEOTAR-Media, M., 2010; 694-696]

4. Батушин ММ, Повилайтите ПЕ. *Клиническая нефрология. Руководство*. ЗАОр НПП Джангар, Элиста, 2009; 656 [Batsushin, Povilaitite PE. *Clinical nephrology*. ZAOр NPP Jangar, Elista, 2009; 656]

5. Волкова ЕН, Посненкова ОМ, Попова ЮВ, Киселев АР. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014; 4: 1038 [Volkova EN, Posnenkova OM, Popova YuV, Kiselyov AP. *Bulleten meditsinskikh internet konferentsii*. 2014; 4: 1038]

6. Орлова НВ, Гундорова ЛВ, Кривоносов ВВ. Клинический случай: ПА с преимущественным поражением сердца. *Лечебное дело* 2013; 3: 85-86 [Orlova NV, Gundorova LV, Krivonosov VV. *Clinicheskiy sluchai: PA s preimushchestvennym porazheniem serdtca*. *Letshebnnoe delo* 2013; 3: 85-86]

7. Berk JL, Keane J, Seldin DC et al. Persistent pleural effusions in primary systemic amyloidosis. *Chest* 2003; 124: 969-977

8. Козловская ЛВ, Рамеев ВВ. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению системного амилоидоза. Научное общество нефрологов России, М., 2014:13-15 [Kozlovskaya LV, Rameev VV. *Proekt klinitscheskikh rekomendatsiy po diagnostike i letscheniyu sistemnogo amiloidoza*. *Nautschnoe obschestvo nefrologov Rossii*. M., 2014: 13-15]

9. Bhat A, Selmi C, Naguwa SM et al. Currents concepts on the immunopathology of amyloidosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 38(2-3): 97-106

10. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 898-909

11. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004 Sep 15; 22(18): 3751-3757

12. Bonvini P, Zorzi E, Basso G et al. Bortezomib-mediated 26S proteasome inhibition causes cell-cycle arrest and induces apoptosis in CD-30+ anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia* 21 (4): 838-842

13. Grogan M, Dispenzieri A, Gertz MA. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response. *Heart* 2017 Jul;103(14):1065-1072

14. McWilliams-Koeppen HP, Foster JS, Hackenbrack N et al. Light Chain Amyloid Fibrils Cause Metabolic Dysfunction in Human Cardiomyocytes. *PLoS One* 2015 Sep 22; 10(9):e0137716

15. Guan J, Mishra S, Qiu Y et al. Lysosomal dysfunction and impaired autophagy underlie the pathogenesis of amyloidogenic light chain-mediated cardiotoxicity. *EMBO Mol Med* 2014 Nov; 6(11):1493-1507

16. Desport E, Bridoux F, Sirac C et al. AL amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2012 Aug 21;7:54. doi: 10.1186/1750-1172-7-54

17. Cohen C, Royer B, Javaugue V et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int* 2015 Nov;88(5):1135-1143. doi: 10.1038/ki.2015.201

18. Akilesh S, Alem A, Nicosia RF. Combined crystalline podocytopathy and tubulopathy associated with multiple myeloma. *Hum Pathol* 2014 Apr;45(4):875-879. doi: 10.1016/j.humpath.2013.10.007

19. Ingrid I. van Gameren, Martin H. van Rijswijk, Johan Bijzet et al. Histological regression of amyloid in AL amyloidosis is exclusively seen after normalization of serum free light chain. *Haematologica* 2009 Aug; 94(8): 1094–1100. doi: 10.3324/haematol.2008.004119

20. Bohne S, Sletten K, Menard R et al. Cleavage of AL amyloid proteins and AL amyloid deposits by cathepsins B, K, and L. *J Pathol* 2004 May;203(1):528-537

Сведения об авторах:

Проф. Болдуева Светлана Афанасьевна, д-р мед. наук 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.

Кафедра факультетской терапии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. Тел.: 8(812)543-15-71. E-mail: svetlanaboldueva@mail.ru
Prof. Svetlana A. Boldueva MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 195067, Russia, St-Petersburg, Piskarevsky ave. 47. North-West State Mechnikov Medical University of Ministry of Health of Russian Federation. Department of Faculty Therapy. Phone (812) 543-15-71; E-mail svetlanaboldueva@mail.ru

Облавацкий Дмитрий Вячеславович, врач-кардиолог
195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Отделение кардиологии для лечения больных с инфарктом миокарда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. Тел.: 8(812)543-15-71, E-mail: Dmitrii.Oblavatckii@szgmu.ru
Dmitry V. Oblavatsky, MD
Affiliations: 195067, Russia, St-Petersburg, Piskarevsky ave. 47. North-West State Mechnikov Medical University of Ministry of Health of Russian Federation. Department of Cardiology for treatment of patients with myocardial infarction, cardiologist. Phone (812) 543-15-71; E-mail Dmitrii.Oblavatckii@szgmu.ru

Грохотова Вера Владимировна, кардиолог-аритмолог
195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Отделение хирургического лечения сложных нарушений сердечного ритма Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. Тел.: 8(812)543-16-16. E-mail: Vera.Grokhotova@szgmu.ru
Vera V. Grokhotova, MD
Affiliations: 195067, Russia, St-Petersburg, Piskarevsky ave. 47. North-West State Mechnikov Medical University of Ministry of Health of Russian Federation. Department of Surgical Treatment

of Cardiac Arrhythmias, arrhythmologist. Phone (812) 5431616; E-mail Vera.Grokhotova@szgmu.ru

Быстрова Ольга Борисовна, врач-нефролог
Клиника НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тел.: 8(952)202-47-24
Olga B. Bystrova, MD
Nephrology Research Institute Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, nephrologist. Phone 8(952)202-47-24

Майер Дмитрий Андреевич, клинический ординатор
Клиника НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тел.: 8(981)710-01-98.
Dmitriy A. Mayer, clinical resident
Nephrology Research Institute Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Phone 8(981)710-01-98.

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук, заместитель директора НИИ нефрологии по научной работе. Тел. +7(812)338-69-16.
Professor Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DMedSci
The research associate director of Nephrology Research Institute. Phone +7(812)338-69-16.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.07.2017 г.
Принята в печать: 09.10.2017 г.

© И.Г.Рехтина, Л.П.Менделеева, Е.В.Рыбко, П.Е.Повивайтите, 2017

УДК [616-006.448 : 616.379-008.64]-08

doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-6-86-92

И.Г. Рехтина¹, Л.П. Менделеева², Е.В. Рыбко¹, П.Е. Повивайтите³

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИММУНОТАКТОИДНОЙ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ У ПАЦИЕНТА С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

¹Отделение полиорганной патологии и гемодиализа, ²отделение высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов, Гематологический научный центр, Москва, Россия, ³Патолого-анатомическое бюро Ростовской области, г. Ростов-на-Дону, Россия

I.G. Rekhtina¹, L.P. Mendeleeva², E.V. Rybko¹, P.E. Povivaitite³

A SUCCESSFUL TREATMENT OF IMMUNOTACTOID GLOMERULOPATHY IN A PATIENT WITH MULTIPLE MYELOMA

¹Department of Nephrology, ²Department of High-dose chemotherapy of paraproteinemic hemoblastoses, National Research Center for Hematology, Moscow, Russia, ³Department of Pathology, Regional Bureau of Pathology, Rostov Region of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

Случаи иммунотактоидной гломерулопатии (ИТГ) у больных с множественной миеломой (ММ) крайне редки. Мы представляем клиническое наблюдение больной с ММ с секрецией парапротеина Gκ, у которой развились нефротический синдром, макрогематурия и острое повреждение почек. В биоптате почки в гломерулярной базальной мембране выявлены микротрубочки диаметром 19 нм, организованные в пучки. В результате терапии по программе бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон (BorCyDex) была достигнута полная ремиссия ММ и ИТГ с полным восстановлением функции почек. Методом повторной биопсии была доказана резорбция депозитов. В последующем больной была выполнена аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови (ауто-ТГСК). Через 2 года развился иммунохимический рецидив ММ, признаки нефропатии появились через 4 года после ауто-ТГСК. В биоптате почки в период рецидива ММ вновь была диагностирована ИТГ с толщиной микротрубочек 11–12 нм. Особенностью нашего случая была обильная инфильтрация клубочков лимфоидными клетками с обтурацией просвета капилляров. Мы рассматриваем скопление лимфоидных клеток в просвете капилляров клубочков как особый вариант опухолевого поражения почек при ММ. Лимфоидные клетки имели признаки плазматизации, в некоторых из них были обнаружены скопления микротрубочек, аналогичных депозитам в почке. Полученные данные подтверждают, что микротрубочки формируются в плазматических клетках, находящихся в просвете клубочковых капилляров, с последующей их миграцией в структуры почки.

Ключевые слова: иммунотактоидная гломерулопатия, множественная миелома.

ABSTRACT

ITG (immunotactoid glomerulopathy) cases in patients with multiple myeloma (MM) are extremely rare. We present a clinical case of a patient with MM Gκ who developed nephrotic syndrome, macrohematuria and acute kidney injury. Kidney biopsy revealed microtubules in glomerular basement membrane 19 nm in diameter, organized in bundles. The patient was treated with bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (BorCyDex) and achieved complete remission after 6 cycles of therapy with a complete renal function recovery. Repeated renal biopsy has revealed a complete resorption of the deposits. Later the patient has received autologous hematopoietic stem cells transplantation (auto-HSCT). After 2 years, an immunochemical relapse of MM has developed. Nephropathy signs have appeared 4 years after auto-HSCT, ITG was diagnosed again on kidney biopsy during MM relapse with microtubules 11–12 nm in diameter. A special characteristic of our case was excessive glomerular infiltration by the lymphoid cells with capillary lumen obstruction. We consider the build-up of lymphoid cells in the glomerular capillaries lumen as a special variant of renal tumor lesion in MM. Lymphoid cells had signs of plasmatisation. Bundles of microtubules, similar to the deposits in kidneys, were revealed in some of lymphoid cells. The data obtained confirm that microtubules are formed in plasma cells that situated in the lumen of glomerular capillary vessels and later migrate into renal structures.

Keywords: Immunotactoid glomerulopathy, multiple myeloma.

ВВЕДЕНИЕ

Иммунотактоидная гломерулопатия (ИТГ) – крайне редкая патология, выявляемая всего в 0,06% нефробиоптатов [1]. Заболевание харак-

Рыбко Е.В. Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский пр., д.4, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-клиническое отделение полиорганной патологии и гемодиализа. Тел.: +7(903) 543-21-67, E-mail: rybko.evgeniya@mail.ru

теризуется нефропатией с формированием в гломерулярной базальной мембране (ГБМ) и мезангиуме микротубулярных депозитов 9–45 мм в диаметре, негативных при окраске конго красным, сформированных в параллельные пучки. При этом криоглобулинемия и системная красная волчанка отсутствуют [2]. Основные клинические проявления – протеинурия (обычно нефротиче-

ского уровня), гематурия, острое повреждение почек в виде повышения концентрации креатинина в сыворотке крови и артериальная гипертензия, притом, что основным проявлением заболевания является нефропатия, крайне редко в процесс могут вовлекаться и другие органы [2, 3].

У 63–86% больных с ИТГ выявляют моноклональную секрецию. Методом иммунофлюоресценции, а также масс спектрометрии у 87% больных с ИТГ был доказан моноклональный состав депозитов с преобладанием (в 61% случаев) G1-типа парапротеина [1, 2, 4, 5]. Отмечено сочетание ИТГ с хроническим лимфолейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов, лимфомой из клеток мантии [4, 6]. Подобная ассоциация выявляется у 38–50% больных с ИТГ, при этом опухолевые заболевания крови могут на несколько лет опережать формирование ИТГ или развиваться одновременно [2, 4]. Если ИТГ развивается на фоне лимфомы/лейкоза, то лечение проводят в соответствии с основным заболеванием, при отсутствии опухоли назначают иммуносупрессивную терапию. Ввиду разнородности причин оценить результаты лечения ИТГ трудно. Приблизительно у 46–50% больных с ИТГ удается достигнуть ответа на терапию, с полным регрессом почечной дисфункции, в остальных случаях в течение 2–5 лет развивается терминальная почечная недостаточность [4, 7].

Случаи ИТГ у больных с множественной миеломой (ММ) крайне редки [4, 7]. Среди 190 исследований биоптатов почек при ММ ИТГ была диагностирована всего в 0,5% случаев [8]. Соответственно данные об эффективности и результатах терапии очень ограничены. Мы представляем случай длительного наблюдения и лечения пациентки с ММ и ИТГ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Б.А.А., 56 лет, поступила в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ в марте 2009 г с жалобами на общую слабость, похудание на 8 кг в течение последних 6 мес, макрогематурию.

Из анамнеза известно, что с 2006 г. отмечались изменения в анализах мочи: протеинурия 0,13 г/л, микрогематурия (100 эр. в п/зр), лейкоцитурия (20–50 лейкоц. в п/зр). Азотовыделительная функция почек была в норме. В дальнейшем отмечено нарастание протеинурии до 3 г/л, появились эпизоды макрогематурии, артериальная гипертензия (АД до 160/100 мм рт. ст.), отеки на ногах.

При обследовании были выявлены бледность кожных покровов, отеки голеней и стоп, артериальная гипертензия (АД 170/100 мм рт. ст.). В анализе крови отмечалась анемия (Hb 79 г/л), тромбоцитопения $83 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови – общий белок 59 г/л, альбумин 24 г/л, холестерин 8,6 ммоль/л, креатинин 248 мкмоль/л. Клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта со стандартизации

ей на площадь поверхности тела 25 мл/мин/1,73 м². Анализ мочи: белок 2 г/л, л. 120–200 в п/зр., эр. 60–80 в п/зр. Суточная протеинурия 4,7 г. При урологическом обследовании патологии обнаружено не было.

При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и мочи выявлена моноклональная секреция Гк 11,9 г/л, клубочковая протеинурия с выходом в мочу сывороточного протеина Гк. Криоглобулины, а также белок Бенс-Джонса не обнаружены. Исследования по свободным легким цепям не проводилось. В миелограмме: плазматических клеток 4%. В трепанобиоптате – интерстициальная инфильтрация клональными плазматическими клетками в количестве 10–15%; при иммуногистохимическом исследовании выявлялась незначительная интерстициальная инфильтрация клетками CD38+, CD138+, κ+, λ-. Рентгенография костей скелета: диффузный остеопороз.

Для уточнения характера поражения почек и подтверждения связи с основным заболеванием была выполнена биопсия почки.

Световая микроскопия нефробиоптата: в клубочках – очаговое расширение мезангия за счет пролиферации мезангиоцитов, очаговое утолщение ГБМ, склероз отдельных сосудистых петель, единичные синехии, склероз и утолщение наружной капсулы. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии. В строме очаговый склероз и очаговая лимфоцитарная инфильтрация. Амилоида не найдено. При иммунофлюоресцентном исследовании с моноклональными FITC-мечеными антителами – фиксация IgG (3+), IgM(1+), IgA(1+) гранулярного характера на ГБМ, фиксация легких цепей κ-типа в мезангии и ГБМ. Фиксации легких цепей λ-типа, а также депозитов C3, C1q выявлено не было. Заключение: мезангиопролиферативный гломерулонефрит с фибропластической трансформацией.

По данным электронной микроскопии: в изученном клубочке ГБМ обычного вида или очагово утолщена. Обнаруживаются депозиты, состоящие из осmioфильных микротрубочек диаметром около 19 нм, расположенных преимущественно субэндотелиально и в меньшем количестве субэпителиально и интрамембранозно в виде небольших разнонаправленных пучков. Просвет капилляров заполнен отечными гибнущими клетками лимфоидной природы со скоплениями митохондрий с очень плотным матриксом без крист и отложениями кальция. В запустевшей цитоплазме этих клеток обнаруживаются скопления микротрубочек диаметром 19 нм, имеющие «гнездный» характер расположения, организованных в виде мелких разнонаправленных пучков (рис. 1).

Таким образом, был установлен диагноз: множественная миелома с секрецией парапротеина

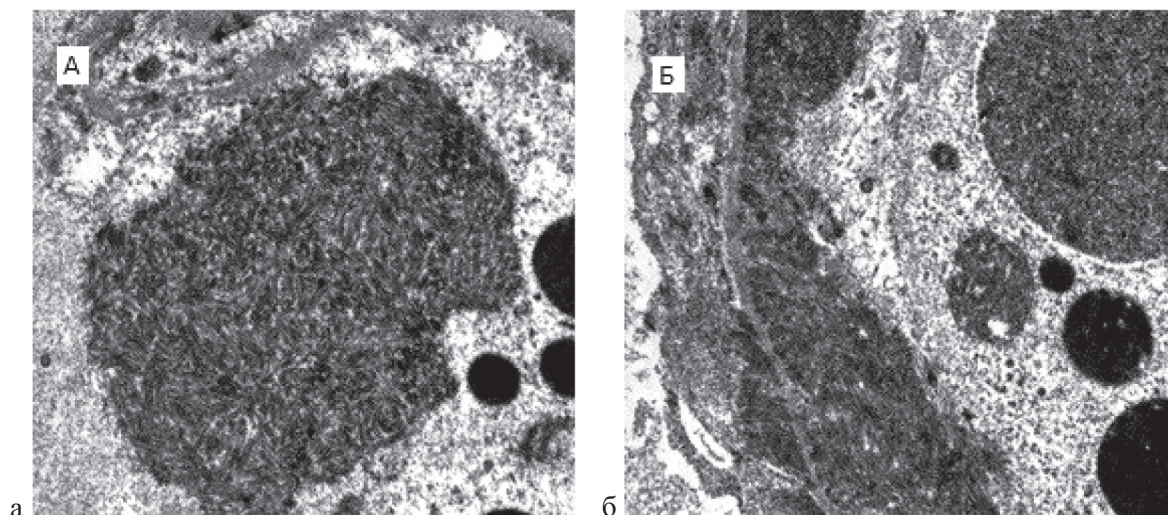


Рис. 1. Электронная микроскопия. Исследование выполнено Е.П. Голицыной.

а – скопление микротрубочек диаметром 19 нм в клетке внутри просвета капилляра. **б** – субэндотелиальные и субэпителиальные микротубулярные депозиты диаметром 19 нм, организованных разнонаправленными пучками. Ув.: **а** – 43000; **б** – 20500.

Гк – IIIВ стадии (Durie-Salmon). Иммунотактоидная гломерулопатия. Острое повреждение почек 3 стадии (KDIGO). Больной было проведено 8 курсов терапии по программе BorCyDex. После 1-го курса терапии нормализовался креатинин сыворотки, полностью регрессировала макрогематурия. В дальнейшем наблюдалось восстановление показателей крови, уменьшение протеинурии до 0,3 г/л, исчезновение микрогематурии и лейкоцитурии, купировались отечный синдром, артериальная гипертензия. После 6 курсов терапии констатирована полная клинико-гематологическая ремиссия. Клиренс креатинина после окончания терапии 79 мл/мин (по формуле Кокрофта–Голта).

Выполнена повторная биопсия почки. В клубочках сохранялись очаговое расширение мезан-

гия, очаговое утолщение ГБМ, склероз отдельных сосудистых петель. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии и очаговой субатрофии. Очаги склероза в строме. При иммунофлуоресцентном исследовании обнаружена небольшая фиксация IgM и C3 на ГБМ очагового гранулярного характера. Фиксации IgG, κ- и λ-легких цепей не найдено. Электронно-микроскопическое исследование: ГБМ изученного клубочка неравномерно утолщена или очагово истончена (до 130 нм), обнаруживаются электронно-прозрачные полости. Микротубулярные депозиты отсутствуют. В отдельных полостях обнаруживается небольшое количество хаотически расположенных фибрилл диаметром 12,5 нм (рис. 2).

После достижения полной гематологической ремиссии в мае 2010 г. больной была выполнена высокодозная консолидация с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток крови (ауто-ТГСК). В период ремиссии отмечалось дальнейшее улучшение функции почек (клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта 90 мл/мин). Через два года (в мае 2012 г.) развился иммунохимический рецидив с нарастанием к ноябрю 2013 г. парапротеина Гк до первоначального значения – 11,7 г/л. При этом изменения в анализах мочи отсутствовали, азотовыделительная функция почек сохранялась нормальной. С ноября 2014 г. появились и стали нарастать протеинурия, микрогематурия. В октябре 2015 г. диагностирован клинический рецидив ММ (рис. 3).

При обследовании вновь отмечалась анемия (Hb 99 г/л), тромбоцитопения ($73 \times 10^9/\text{л}$). В анализе мочи: л. $14,5 \times 10^9/\text{л}$, эр. $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$, суточная

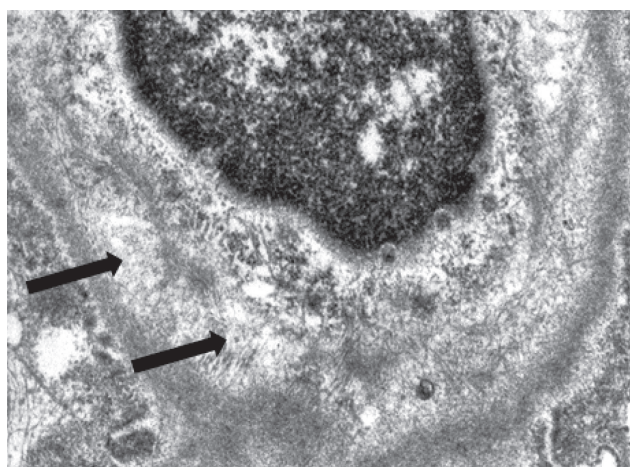


Рис. 2. Электронная микроскопия. Полости от резорбированных депозитов, содержащие фибриллы диаметром 12,5 нм (на рисунке указано стрелками) (Исследование выполнено Е.П. Голицыной). Ув. 26500.

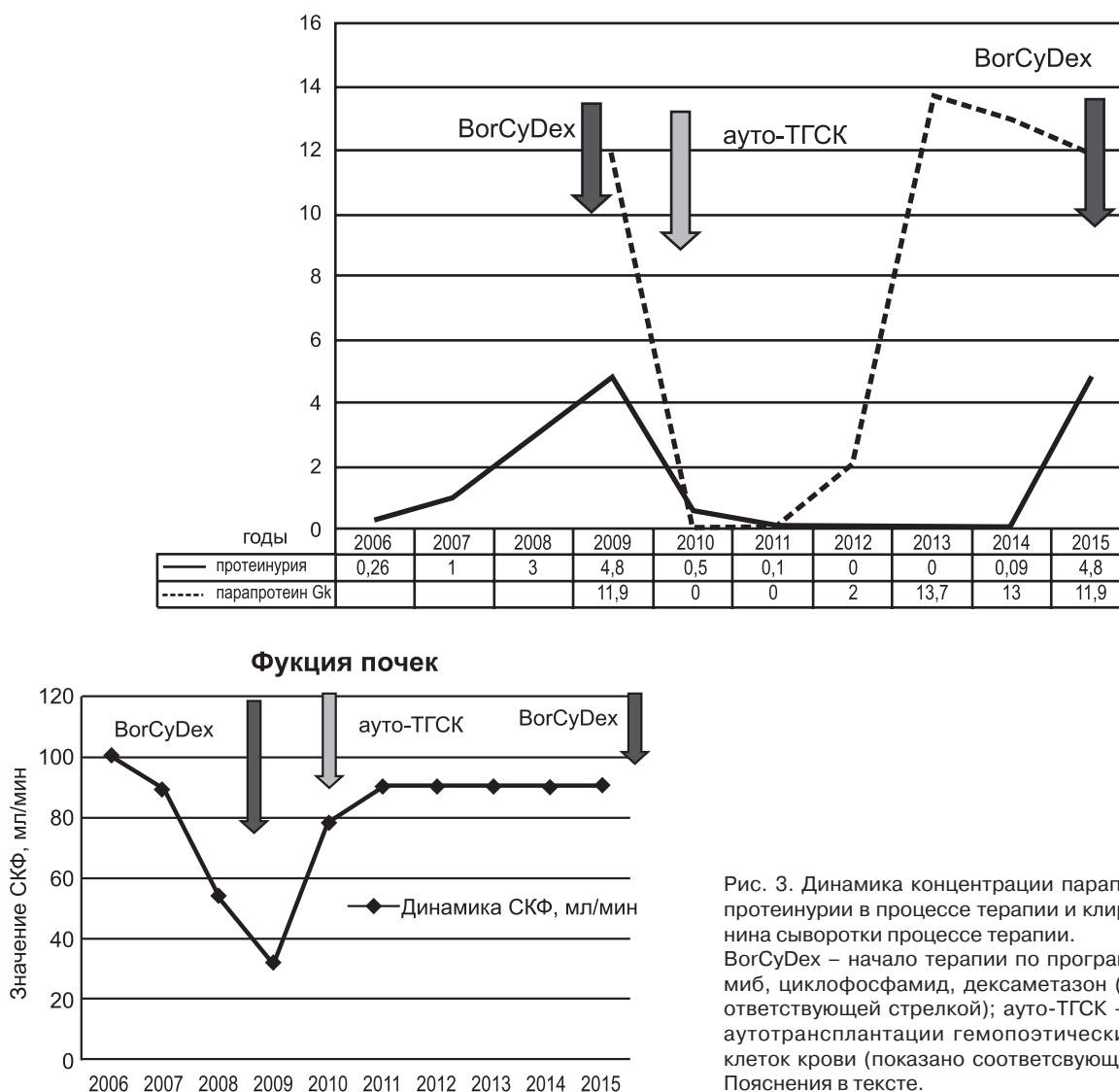


Рис. 3. Динамика концентрации парапρωтеина Gk и протеинурии в процессе терапии и клиренса креатинина сыворотки процессе терапии.

BorCyDex – начало терапии по программе бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон (показано соответствующей стрелкой); ауто-ТГСК – выполнение аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови (показано соответствующей стрелкой). Пояснения в тексте.

протеинурия 4,8 г. В трепанобиоптате костного мозга выявлено 20–30% клональных плазматических клеток в виде очагово-интерстициальных пролифератов. Иммунохимический анализ: парапρωтеин Gk 11,9 г/л. Криоглобулины не обнаружены. Белок Бенс-Джонса не выявлен. Цитогенетическое исследование костного мозга методом FISH: в 30% ядер выявлена делеция 13q14.

По данным проведенной компьютерная томография костей скелета очаги остеолита не выявлены.

В биоптате почки, выполненном уже в рецидиве ММ, видны 4 клубочка, 2 из которых полностью склерозированы. Оставшиеся клубочки увеличены в размерах, обильно инфильтрированы клетками лимфоидного ряда. Клубочки имеют дольчатую структуру за счет мезангиальной и эндокapиллярной пролиферации. Имеются синехии с капсулой Боумена. Стенки капиллярных петель утолщены. При окраске по Массону определя-

ются фуксинофильные депозиты в мезангии и на периферии капиллярных петель. Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 25–30% почечной паренхимы. В интерстиции – очаги лимфоидной инфильтрации, фиброз, гиалиново-капельная дистрофия тубулярного эпителия. При иммунофлюоресценции: IgG (3+), IgA (+), IgM (+), легкие цепи κ-типа (3+), легкие цепи λ-типа не выявлены. При электронной микроскопии в ГБМ определяются субэндотелиальные депозиты, состоящие из расположенных пучками микротрубочек. Толщина микротрубочек 11–12 нм. Капилляры клубочков обильно инфильтрированы клетками лимфоидного ряда, некоторые клетки имеют отчетливые признаки плазматизации (развитые цистерны шероховатого эндоплазматического ретикулума). В части капилляров просвет полностью обтурирован клетками инфильтрата. Практически во всех клетках инфильтрата имеются многочисленные

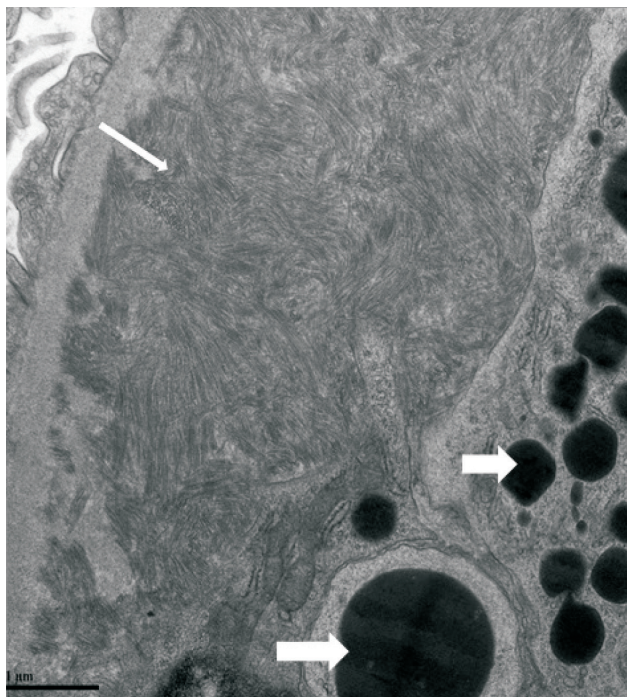


Рис. 4. Электронная микроскопия. Фибриллярные массивные субэндотелиальные депозиты (тонкая стрелка), плотные белковые включения в клетках лимфоидного ряда в просвете капилляра (толстые стрелки). Ув. 40000.

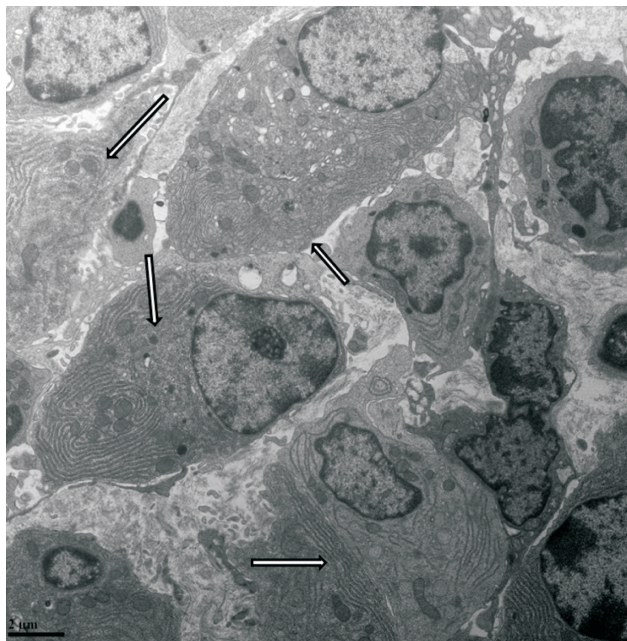


Рис. 6. Электронная микроскопия. Многочисленные плазматические клетки в интерстиции (указаны стрелками). Ув. 12000.

цитоплазматические белковые включения высокой электронной плотности. В интерстиции в инфильтратах также преимущественно лимфоидные элементы, а также гистиоциты-макрофаги. В капсуле клубочков и базальных мембранах канальцев многочисленные кальцификаты (рис. 4–6).

Больной начато противорецидивное лечение

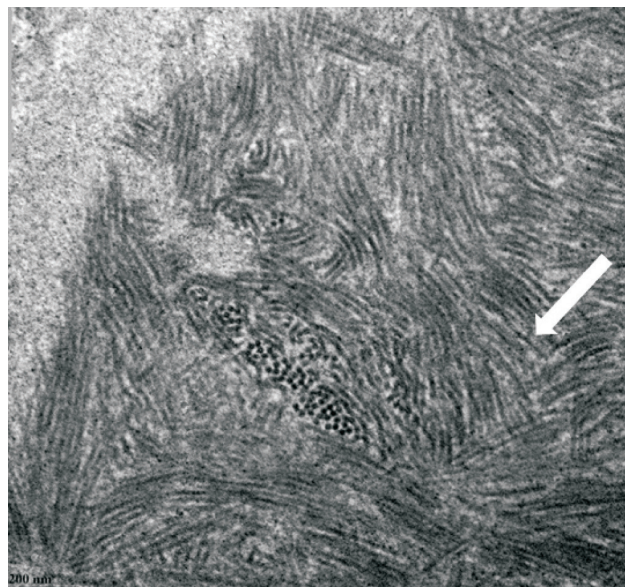


Рис. 5. Электронная микроскопия. Ультраструктура фибрилл при большом увеличении, видна поперечная исчерченность (указано стрелкой). Ув. 150000.

по программе BorCyDex с положительным ответом после первого курса терапии – достижение частичной гематологической ремиссии, купирование гематурии, снижение суточной протеинурии до 1,6 г. Далее лечение было продолжено по той же схеме.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенность данного случая – необычное, в отличие от каст-нефропатии, поражение почек у больной с ММ. Патогенетическую связь ММ и ИТГ доказывает идентичность парапротеина в сыворотке и ткани почки, а также достижение ремиссии ИТГ с резорбцией микротубулярных депозитов в результате эффективно проведенной терапии ММ. Рецидив ММ сопровождался повторным формированием ИТГ. На наш взгляд полное прекращение моноклональной секреции имеет принципиальное значение в резорбции депозитов при этом варианте поражения. Следует отметить, что стойкие полные ремиссии ИТГ при хроническом лимфолейкозе описаны также при достижении полной ремиссии [2, 9].

Определённый интерес представляют биологические особенности ММ в данном случае. Рецидив заболевания развился через 2 года после ауто-ТГСК с нарастанием парапротеина до первоначального значения в течение 1 года. Однако в последующие 2 года содержание парапротеина не изменялось при отсутствии терапии. Первые изменения в анализах мочи появились через 2 года после развития иммунохимического рецидива и через 1 год после максимального значения пара-

протеина. Развернутая клиническая картина ИТГ сформировалась спустя 3 года от возобновления моноклональной секреции. Таким образом, ИТГ – медленно формирующееся поражение почек в отличие от каст-нефропатии.

Патогенез ИТГ не ясен. Среди гематологических заболеваний ИТГ встречается преимущественно при хроническом лимфолейкозе и ассоциирована с парапротеинемией G [2, 4]. Однако, по всей вероятности, секреция парапротеина G не является основным патогенетическим фактором формирования и отложения в ГБМ микротубулярных депозитов. При хроническом лимфолейкозе моноклональная секреция IgG встречается лишь в 11% случаев, в то время как при MM – у 60% больных [10, 11]. Вместе с тем, ИТГ преимущественно встречается при хроническом лимфолейкозе и крайне редко при MM.

Анализируя данный случай, мы обратили внимание на некоторые особенности при электронно-микроскопическом исследовании нефробиоптатов. Просвет капилляров клубочков был заполнен, а местами даже обтурирован лимфоидными клетками. Скопление лимфоидных и плазматических клеток в просвете капилляров клубочков, по всей видимости, является особым вариантом опухолевого поражения почки.

Отмечены отчетливые признаки плазматизации лимфоидных клеток, в цитоплазме некоторых из них были обнаружены скопления микротрубочек, аналогичных депозитам в почке. Вероятно, что микротрубочки синтезируются и формируются в лимфоцитах/плазматических клетках, находящихся в просвете капилляра клубочка с последующей их миграцией в ГБМ, что приводит к формированию ИТГ. Следует отметить, что опухолевая инфильтрация почки при MM наблюдается крайне редко (в 1% случаев) и обнаруживается, как правило, в интерстиции почки [8, 12]. При ИТГ, ассоциированной с хроническим лимфолейкозом, специфическое поражение почек выявляется значительно чаще. В частности, в исследовании F. Bridoux et al. [2], у 4 из 7 больных была обнаружена интерстициальная лимфоцитарная инфильтрация почек. В двух случаях была доказана идентичность IgG в лимфоцитах и составе депозитов. У 4 больных были обнаружены включения IgG в цитоплазме лимфоцитов и у одного из них – микротрубочки, идентичные таковым в ГБМ. Полученные данные подтверждают наши предположения о синтезе микротрубочек в лимфоидной клетке с последующим их проникновением в структуры клубочка. Возможно, что

редкость ИТГ при MM и частая его ассоциация с хроническим лимфолейкозом объясняются существенными различиями в частоте опухолевого поражения почек при этих заболеваниях.

Авторы благодарны канд. биол. наук Е.П. Голицыной за участие в исследовании гистологических препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rood IM, Lieverse LG, Steenbergen EJ et al. Spontaneous remission of immunotactoid glomerulopathy. *Neth J Med* 2011; 69(7): 341-344
2. Bridoux F, Hugue V, Coldefy O et al. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features. *Kidney Int* 2002; 62: 1764-1775. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00628.x
3. Jen K-Y, Fix OK, Foster EN et al. Monoclonal light chain deposits within the stomach manifesting as immunotactoid gastropathy. *Ultrastruct Pathol* 2015; 39: 62-68. doi: 10.3109/01913123.2014.939796
4. Nasr SH, Fidler ME, Cornell LD et al. Immunotactoid glomerulopathy: clinicopathologic and proteomic study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 4137-4146. doi: 10.1093/ndt/gfs348
5. Guiard E, Karras A, Plaisier E et al. Patterns of noncryoglobulinemic glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits: correlation with IgG subclass and response to rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1609-1616. doi: 10.2215/CJN.10611110
6. Poitou-Verkinder AL, Francois A, Drieux F et al. The spectrum of kidney pathology in B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: a 25-year multicenter experience. *PLoS One* 2015; 10(3): e0119156. doi: 10.1371/journal.pone.0119156
7. Jabur WL, Saeed HM, Abdulla K. Plasma cell dyscrasia; LCDD vs immunotactoid glomerulopathy. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 2008; 19(5): 802-805
8. Nasr SH, Valeri AM, Sethi S et al. Clinicopathologic Correlations in Multiple Myeloma: A case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(6): 786-794. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.028
9. Castro JE, Diaz-Perez JA, Barajas-Gamboa JS et al. Chronic lymphocytic leukemia associated with immunotactoid glomerulopathy: a case report of successful treatment with high-dose methylprednisolone in combination with rituximab followed by alemtuzumab. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(9): 1835-1838. doi: 10.3109/10428194.2012.663914
10. Xu W, Wang YH, Fan L et al. Prognostic significance of serum immunoglobulin paraprotein in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2011; 35(8): 1060-1065. doi: 10.1016/j.leukres.2010.12.005
11. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3412-3420. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242
12. Nasr SH, Alobeid BB, Otrakji JA, Markowitz GS. Myeloma cast nephropathy, direct renal infiltration by myeloma, and renal extramedullary hematopoiesis. *Kidney Int* 2008; 73(4): 517-518. doi: 10.1038/sj.ki.5002416

Сведения об авторах:

Рехтина Ирина Германовна, д-р мед. наук
Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский пр., д. 4. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-клиническое отделение полиорганной патологии и гемодиализа, ведущий научный сотрудник. Тел.: +7(495) 613-49-66, E-mail: rekhtina.i@blood.ru
Irina G. Rekhtina, MD, PhD, DMedSci, Leading scientific worker
Affiliations: Russia, 125167, Moscow, Novi Zikovski pr. 4. De-

partment of Nephrology, National Research Center for Hematology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Phone: +7(495) 613-49-66 E-mail: rekhtina.i@blood.ru

Проф. Менделеева Лариса Павловна, д-р мед. наук
Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский пр., д. 4. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-клиническое отделение высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов, заведующая отделением; заместитель генерального директора по научной работе и инновациям. Тел.: +7(495) 613-26-25, E-mail: mendeleeva.l@blood.ru

Prof. Larisa P. Mendeleeva, MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: Russia, 125167, Moscow, Novi Zikovski pr. 4. Department of High-dose chemotherapy of paraproteinemic hemoblastoses, National Research Center for Hematology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Head of the department; Deputy Director General for Research and Innovation. Phone: +7(495) 613-26-25; E-mail: mendeleeva.l@blood.ru

Рыбко Евгения Валерьевна
Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский пр., д. 4. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, научно-клиническое отделение полиорганной патологии и гемодиализа, аспирант. Тел.: +7(903) 543-21-67, E-mail: rybko.evgeniya@mail.ru

Evgeniya V. Rybko, Postgraduate student
Affiliations: Russia, 125167, Moscow, Novi Zikovski pr. 4. Department of Nephrology, National Research Center for Hematology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Phone: +7 (903) 543-21-67 E-mail: rybko.evgeniya@mail.ru

Повивайтите Патриция Едмундовна, канд. биол. наук
Россия, 344000, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170а. Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Патологоанатомическое бюро», отделение экспериментальной патоморфологии, заведующая отделением. Тел.: +7 (863) 222-04-24, E-mail: povpe@yandex.ru

Patricia E. Povivaitite, MD, PhD.
Affiliations: Russia, 344000, Rostov-on-Don, Blagodatnaya st., 170a. Department of Pathology, Regional Bureau of Pathology, Rostov Region of the Russian Federation, Head of the department. Phone: +7 (863) 222-04-24 E-mail: povpe@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 18.07.2017 г.
Принята в печать: 09.10.2017 г.

© Коллектив авторов, 2017

УДК 617 : 092 Багненко

doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-6-93-94

К 60-ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА РАН ПРОФЕССОРА С.Ф.БАГНЕНКО

С.Ф. Багненко является воспитанником Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, которую с отличием и золотой медалью окончил в 1980 году. По завершении обучения находился на надводных кораблях ВМФ в должности врача-хирурга, в 1983–1985 годах проходил клиническую ординатуру на кафедре военно-морской и госпитальной хирургии академии. Затем в течение двух лет Сергей Федорович служил в составе ограниченного контингента советских войск в Республике Афганистан. В 1987 году он поступил в адъюнктуру при кафедре военно-морской и госпитальной хирургии ВМА им. С.М. Кирова, после ее окончания был назначен на должность преподавателя. В 1990 году защитил кандидатскую, в 1998 году – докторскую диссертацию «Диагностика и хирургическое лечение хронического билиарного панкреатита». В 1998 году, после увольнения из Вооруженных Сил, был назначен на должность директора Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, которым руководил 14 лет. В 2000 году он был избран заведующим созданной по его инициативе кафедрой хирургии повреждений СПбМАПО (сегодня – СЗГМУ им. И.И. Мечникова), с 2010 года являлся заведующим кафедрой факультетской хирургии СПбГУ.

С 2012 года академик С.Ф. Багненко возглавляет Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. За период его руководства в университете созданы несколько кафедр, ряд научных институтов, активно развивается материально-техническая база. Сергей Федорович уделяет большое внимание развитию нефрологии, в частности, таким ее направлениям, как трансплантация почки и оказание экстренной медицинской помощи больным с патологией почек.

Многогранная сфера научных интересов Сергея Федоровича включает наиболее сложные и актуальные проблемы организации оказания скорой медицинской помощи, хирургии повреждений и заболеваний поджелудочной железы, сочетанной травмы, трансплантологии. Результаты его науч-



ной деятельности и лечебной работы опубликованы более чем в 300 научных работах, среди которых – 14 монографий, руководств и учебников. Он является соавтором 10 патентов на изобретения и одного научного открытия. Прекрасный педагог С.Ф. Багненко успешно формирует научную школу специалистов по хирургии повреждений и заболеваний поджелудочной железы. Под его руководством защищены 8 докторских и 12 кандидатских диссертаций.

В 2005 году проф. С.Ф. Багненко был избран членом-корреспондентом РАМН, в 2011 году – академиком РАМН (по специальности «Хирургия»), в 2013 году утвержден академиком РАН (отделение медицинских наук). С 2006 по 2012 год он являлся членом экспертного совета ВАК по хирургическим специальностям. Сергей Федорович – главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный хирург Министерства здравоохранения Российской Федерации по Северо-Западному федеральному округу с 2003 года, председатель проблемной комиссии «Сочетанная травма» Научного сове-

та РАН по проблемам скорой помощи, член проблемной комиссии РАМН «Экстремальные и терминальные состояния». С 1998 года возглавляет Городской координационный совет по скорой помощи и является членом Совета по трансплантологии. При его непосредственном участии разработана и внедрена Подпрограмма развития скорой и экстренной медицинской помощи в Российской Федерации до 2020 года.

Академик С. Ф. Багненко активно занимается общественной работой, неоднократно избирался членом Правления Хирургического общества Пирогова, в 2005–2007 годы был его председателем. В 2003–2004 годы руководил Ассоциацией медицинских организаций Санкт-Петербурга. В настоящее время является вице-президентом общероссийской общественной организации «Российское медицинское общество» и президентом ОБОО «Скорой медицинской помощи». Сергей Федорович является заместителем главного редактора

журнала «Скорая медицинская помощь», а также членом редакционных коллегий журналов «Вестник хирургии им. И.И. Грекова», «Анналы хирургической гепатологии» и «Нефрология».

Сергей Федорович награжден орденом «За службу Родине в Вооруженных силах» III степени, орденом за «Заслуги перед Отечеством» II степени, медалью «В память 300-летия Санкт-Петербурга», значком «Отличнику здравоохранения» и «Милосердие», медалями «За заслуги перед отечественным здравоохранением» и «За содружество во имя спасения». Он является лауреатом премий Правительства Российской Федерации в области образования (2013) и двух премий Правительства Российской Федерации в области науки и техники (2010, 2015).

Редакция журнала «Нефрология» сердечно поздравляет Сергея Федоровича со знаменательной датой, желает ему доброго здоровья, новых творческих проектов и сил для их реализации!

Поступила в редакцию: 02.10.2017 г.
Принята в печать: 09.10.2017 г.

© К.А.Вишневский, С.А.Парцерняк, П.В.Марютин, 2017
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38 : 362.11 (470.23-25)
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-6-95-98

К.А. Вишневский^{1,2}, С.А. Парцерняк^{1,3}, П.В. Марютин¹

20 ЛЕТ СО ДНЯ НАЧАЛА РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ ДИАЛИЗА СПБГБУЗ «ГОРОДСКАЯ БОЛЬНИЦА № 15»

¹Санкт-Петербургское городское бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница №15»; ²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, Россия

K.A. Vishnevskii^{1,2}, S.A. Partsernyak^{1,3}, P.V. Maryutin¹

20th ANNIVERSARY OF THE DIALYSIS DEPARTMENT OF CITY HOSPITAL № 15

¹City hospital №15, ²First Saint-Petersburg I.P. Pavlov State medical university, propedeutics of internal diseases chair, ³North-Western I.I. Mechnikov State medical university, Hospital Therapy and Cardiology Chair named after M.S. Kushakovsky, Russia

РЕФЕРАТ

В 2017 году исполнилось 20 лет со дня начала работы отделения диализа СПбГБУЗ «Городская больница № 15» – одного из крупнейших диализных центров Санкт-Петербурга.

Ключевые слова: отделение диализа, юбилей.

ABSTRACT

In 2017, 20 years have passed since the launch of the Dialysis Department of St. Petersburg City Hospital No. 15 – one of the largest dialysis centers in St. Petersburg.

Keywords: dialysis department, anniversary.

Отделению диализа СПбГБУЗ «Городская больница № 15» исполнилось 20 лет – свою работу оно начало в октябре 1997 года. До этого момента в Красносельском районе Санкт-Петербурга процедуры гемодиализа больным с хронической болезнью почек (ХБП) не проводились, нуждающиеся в гемодиализе жители района вынуждены были получать терапию в отдаленных медицинских учреждениях, наблюдалась крайняя нехватка диализных мест. С учетом важности отделения на церемонии открытия отделения присутствовал мэр Санкт-Петербурга А.А. Собчак (рис.1).

Отделение начинало свою работу с 16 диализных мест. Этого хватало, чтобы принять на лечение всего 60 человек. Шло время, отделение развивалось, постепенно увеличивалось количество пациентов. В 2002 году отделение работало в 3 диализные смены, постоянную терапию получали 80 человек. С 2004 число диализных мест увеличилось до 18, количество пациентов – до 100.

На сегодняшний день отделение диализа СПбГБУЗ «Городская больница № 15» оказывает помощь более 120 пациентам с ХБП Красносельского и Кировского районов. Отделение функционирует в три смены шесть дней в неделю. Экстренная помощь больным с острым повреждением почек (ОПП) осуществляется круглосуточно и ежедневно. Персонал отделения еженедельно проводит более 360 процедур гемодиализа.

В условиях многопрофильного стационара с высокой хирургической активностью отделение диализа проводит лечение осложнений, связанных с нарушением функции почек, а также обеспечивает преемственность в обследовании и лечении пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии в случае развития осложнений, связанных с сопутствующей патологией. Ввиду совершенствования алгоритмов выявления ОПП и современных тенденциях своевременного начала заместительной почечной терапии, число экстренных процедур больным с ОПП с каждым годом неуклонно растет (таблица).

Вишневский К.А. 191104, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 4.
Тел.: (812) 736-93-42. E-mail: hd15gb@mail.ru



Рис. 1. Церемония открытия отделения диализа ГБ 15, 1997 год.

Отделение оснащено современными диализными аппаратами с возможностью выполнения как процедур гемодиализа, так и сеансов высокопоточной гемодиализации (рис. 2). Залогом эффективной и безопасной терапии гемодиализом является высокая степень очистки воды, применяемой для приготовления диализных растворов. На

отделении диализа ГБ 15 в 2017 году произведена значительная модернизация системы водоподготовки, что позволило улучшить качество лечения и добиться соответствия качества воды для диализа самым высоким стандартам.

Для осуществления экстренного начала заместительной почечной терапии в условиях ре-

Таблица

Общее число процедур за период 2014–2016 гг.

Процедура/операция		2014	2015	2016
Всего процедур ЗПТ		17702	17516	18402
Из них	Амбулаторные сеансы ГД	17450	17206	17659
	Стационарные процедуры	252	310	743
Из стационарных сеансов	Экстренное начало ГД/ГДФ	82	117	412
	Процедуры больным с ХБП из других диализных центров	170	177	227
	Процедуры продленной ЗПТ	0	5	67
	Продленные процедуры при сепсисе	0	11	37
Сеансы ГДФ		0	504	2007
Формирование сосудистого доступа		0	7	20
Постановка центрального катетера		0	31	59



Рис. 2. Аппарат для выполнения ГД/ГДФ on-line.

нимационных отделений применяется аппарат «Fresenius multiFiltrate» (рис. 3), предназначенный для проведения высокоэффективных процедур экстракорпоральной детоксикации крови в отделениях интенсивной терапии. Для больных терапевтического профиля, нуждающихся в заместительной почечной терапии по экстренным показаниям, с 2016 года организовано диализное место в отделении реанимации и интенсивной терапии № 2.

Отделение диализа работает в тесном контакте с Городским нефрологическим центром, что обеспечивает преемственность в ведении пациентов. Также отделение гемодиализа сотрудничает с хирургическим отделением пересадки почек Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова и отделением сосудистой хирургии СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница» для своевременного формирования сосудистого доступа для гемодиализа, коррекции осложнений сосудистого доступа, а также трансплантационной помощи больным с ХБП С5д. Эффективному приме-

нению современных диализных методик и новых возможностей терапии осложнений ХБП способствует тесное взаимодействие сотрудников отделения с Научно-исследовательским институтом нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Общероссийской общественной организацией нефрологов «Российское диализное общество».

С 2016 года отделение функционирует в составе «Городского центра гемокоррекции», который создан для организации деятельности в области производственной и клинической трансфузиологии, а также диализного лечения в соответствии с современными требованиями эффективности, качества и безопасности.

Безусловно, очень многое в работе службы зависит от профессиональных качеств сотрудников. За время работы на отделении диализа СПбГБУЗ «Городская больница № 15» сложился коллектив



Рис. 3. Аппарат «Fresenius multiFiltrate».

профессионалов своего дела, с успехом справляющийся с непростой задачей лечения пациентов с патологиями почек как в аспектах клинической нефрологии, так и в плане диализной терапии.

От лица нефрологического сообщества Санкт-Петербурга мы хотели бы поздравить с юбилеем сотрудников отделения диализа и весь коллектив СПбГБУЗ «Городская больница № 15» и пожелать дальнейших профессиональных успехов, личного благополучия и всегда испытывать чувство гордости от возможности помогать людям.

Сведения об авторах:

Вишневский Константин Александрович, канд. мед. наук
198205, Россия, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 4.
Санкт-Петербургское городское бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница №15», заведующий отделением хронического гемодиализа; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 736-93-42, E-mail: hd15gb@mail.ru
Konstantin A. Vishnevskii, PhD
198205, Russian Federation, St.-Petersburg, Avangardnaya str. 4, City hospital №15, head of hemodialysis unit; 197022, Russian Federation, St.-Petersburg, L'va Tolstogo str. 17, First Saint-Petersburg I.P. Pavlov State medical university, propedeutics of internal diseases chair. Phone: (812) 736-93-42, E-mail: hd15gb@mail.ru

Проф. Парцерняк Сергей Александрович, д-р мед. наук
198205, Россия, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 4. Зам. главного врача по терапии Санкт-Петербургского городского бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница №15»; 191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная, д. 41. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского. Тел.: (812) 735-07-66, E-mail: professorpsa@mail.ru
Sergey A. Partsernyak, MD, PhD, DMedSci
198205, Russian Federation, St.-Petersburg, Avangardnaya str. 4, City hospital №15, Deputy Chief of therapy; 191015, Russian Federation, St.-Petersburg, Kirochnaya str. 41, North-Western I.I.Mechnikov State medical university, Hospital Therapy and Cardiology Chair named after M.S. Kushakovskiy. Phone: (812) 735-07-66, E-mail: professorpsa@mail.ru

Марютин Петр Викторович, канд. мед. наук
198205, Россия, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 4. Исполняющий обязанности главного врача Санкт-Петербургского городского бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница №15». Тел.: (812) 735-07-66, E-mail: pvm66@yandex.ru
Petr V. Maryutin, PhD, PhD198205, Russian Federation, St.-Petersburg, Avangardnaya str. 4, City hospital №15, Acting Chief Physician, Phone: (812) 735-07-66, E-mail: pvm66@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 02.10.2017 г.
Принята в печать: 09.10.2017 г.

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В Т. 21 ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» В 2017 г.

I. ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

1. Голубев Р.В., Смирнов А.В. Расширение представлений о механизмах действия сукцинатсодержащих диализирующих растворов. №1, с. 19.
2. Добронравов В.А., Храброва М.С. Иммуноморфологические фенотипы повреждения аллогraftа почки. №6, с. 9.
3. Ковесди Чаба П., Фурс Сьюзан, Зоккали Кармин. Ожирение и заболевания почек: скрытые последствия эпидемии. №2, с. 10.
4. Савенкова Н.Д., Семенова О.А., Степанова А.А. Врожденный нефрогенный несахарный диабет у детей и подростков. Новая стратегия терапии. №3, с. 9.
5. Смирнов А.В., Голубев Р.В., Коростелева Н.Ю., Румянцев А.Ш. Снижение физической работоспособности у больных, получающих заместительную почечную терапию: фокус на саркопению. №4, с. 9.
6. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Румянцев А.Ш. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации при ожирении. №2, с. 20.
7. Фонсека М. де К., Агуйар К.Дж., Франко Ж.А. да Роча, Гинголд Р.Н., Лейте М.Ф. GPR91: расширение представлений о метаболитах цикла Кребса. №1, с. 9.

II. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

8. Вялкова А.А., Лебедева Е.Н., Афонина С.Н., Чеснокова С.А., Куценко Л.В., Лукерина Е.В. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы). №3, с. 25.
9. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 1. Классификация и патогенез. №4, с. 30.
10. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Белянин В.В., Бучнева Н.В., Ландарь Л.Н., Сердюк С.В. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с хронической болезнью почек. №2, с. 24.
11. Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д. САКУТ-синдром у детей. №3, с. 18.
12. Литвинов А.С., Бисультанова З.А. Фертильность у женщин с терминальной почечной недостаточностью (обзор литературы). №5, с. 9.
13. Минеев В.Н., Васильева Т.С., Деев Д.М. Существует ли риск развития хронической болезни почек у пациентов с бронхиальной астмой? №4, с. 40.
14. Перфильев В.Ю., Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю. Условия развития уратного нефролитиаза и подходы к его моделированию. №4, с. 48.

III. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

15. Арьев А.Л., Арьева Г.Т., Евстратова Л.В. Раннее формирование хронической болезни почек у ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции. №4, с. 61.

16. Арьев А.Л., Чесноков А.А., Дзахова С.Д., Овсянникова Н.А., Арьева Г.Т. Мультиморбидность как один из предикторов риска развития контраст-индуцированной нефропатии в гериатрической практике. №1, с. 34.

17. Байко С.В., Сукало А.В., Бураковский А.И. Диагностическая значимость NGAL, белков системы комплемента C3 и C4, иммуноглобулинов крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом. №3, с. 39.

18. Батюшин М.М., Гадаборшева Х.З., Сарвилина И.В., Пасечник Д.Г., Синельник Е.А., Антипова Н.В., Левицкая Е.С., Бондаренко Н.Б. Взаимосвязь MCP-1 и тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. №5, с. 22.

19. Бобкова И.Н., Щукина А.А., Шестакова М.В. Оценка уровней нефрина и подоцина в моче у больных с сахарным диабетом. №2, с. 33.

20. Богданова Е.О., Галкина О.В., Зубина И.М., Добронравов В.А. Протеины мочи и фибропластические изменения компартментов почки при иммунных гломерулопатиях. №6, с. 54.

21. Васильева И.А., Смирнов А.В. Оценка качества жизни больных на гемодиализе при помощи опросника KDQOL-SFTM. №4, с. 55.

22. Выходцева Г.И., Строзенко Л.А., Махова Е.Г. Распределение полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма у детей с острым гломерулонефритом. №3, с. 47.

23. Головинова Е.О., Батюшин М.М., Левицкая Е.С., Хрипун А.В. Прогностическое значение дисфункции почек и дисбаланса водных сред организма у больных с острой коронарной патологией. №1, с. 39.

24. Горбачевский П.Р., Парамонова Н.С., Юрага Т.М., Гресь Н.А. Нормальные значения экскреции аминокислот цистина, лизина и аргинина у здоровых детей и у пациентов с дисметаболической нефропатией. №3, с. 81.

25. Гревцева Е.А., Настаушева Т.Л., Волосовец Г.Г., Юдина Н.Б. Острое повреждение почек у детей с лейкозами. №3, с. 61.

26. Дзгоева Ф.У., Сопоев М.Ю., Саламова Э.Э., Тедеты И.В., Кцоева С.А., Корев Т.З., Брциева З.С., Хутиева Л.М. Остеопротегерин и RANKL: роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ. №5, с. 28.

27. Жежа В.В., Кузьмин О.Б., Либис Р.А., Горбунова Н.П. Использование биомаркеров мочи NGAL и KIM-1 для раннего выявления повреждения проксимальных канальцев почек у больных с артериальной гипертензией. №5, с. 53.

28. Зеленин К.Н., Есаян А.М., Румянцев А.Ш. Агрегация тромбоцитов у больных на программном гемодиализе. №4, с. 79.

29. Козыро И.А., Сукало А.В. Факторы прогрессирования вторичных гломерулонефритов у детей. №4, с. 73.

30. Лысова Е.В., Савенкова Н.Д. САКУТ-синдром в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков. №3, с. 69.

31. Михеева Н.М., Выходцева Г.И., Зверев Я.Ф., Лобанов Ю.Ф. Особенности течения идиопатической гиперкальциемии у детей. Анализ клинко-лабораторных проявлений. №4, с. 68.

32. Нестеренко О.В., Попков В.М., Бородулин В.Б., Горемыкин В.И., Комарова Е.В., Бобылева Е.В. Состояние липидного спектра крови у детей с хроническим пиелонефритом. №3, с. 75.

33. Оранский С.П., Елисеева Л.Н., Куринная В.П., Давыдова А.Ф. Поражение почек при ревматоидном артрите: связь с факторами сердечно-сосудистого риска. №5, с. 42.

34. Папиж С.В., Длин В.В., Леонтьева И.В., Тутельман К.М. Факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. №2, с. 62.

35. Петросян Э.К., Костерева Е.А., Новиков С.Ю., Морено И.Г., Шумилов П.В. Функциональное состояние почек у подростков с ожирением. №2, с. 48.

36. Приходина Л.С., Папиж С.В., Лебеденкова М.В., Столяревич Е.С. Имеются ли ассоциации ожирения с прогрессированием стероид-резистентного нефротического синдрома у детей? №2, с. 56.

37. Прокопенко Е.И., Ватазин А.В., Щербакова Е.О., Кантария Р.О. Посттрансплантационный сахарный диабет у реципиентов ренального трансплантата: опыт одного центра. №6, с. 20.

38. Разина А.В., Батюшин М.М., Сарвилина И.В., Пасечник Д.Г., Синельник Е.А., Антипова Н.В., Левицкая Н.С., Бондаренко Н.Б. Оценка влияния резистина сыворотки крови на клинко-морфологические проявления хронического гломерулонефрита. №5, с. 36.

39. Селиверстова А.А., Савенкова Н.Д., Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Наумов А.Б. Острое повреждение почек у новорожденных и детей грудного возраста с врожденными пороками сердца после кардиохирургических вмешательств. №3, с. 54.

40. Сиповский В.Г., Сиповская Е.Б., Лебедев К.И., Зверьков Р.В., Смирнов А.В. Анализ некоторых патоморфологических маркеров тубулоинтерстициального фиброза у больных с диабетической нефропатией с выраженной протеинурией. №6, с. 48.

41. Слободян Е.И., Каладзе Н.Н., Говдалюк А.Л. Цитокины мочи – неинвазивные маркеры клинко-лабораторной ремиссии у детей с хроническим пиелонефритом. №2, с. 73.

42. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Особенности структурно-функционального состояния почек и эндотелия у больных с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями. №5, с. 14.

43. Туманян С.С., Рымашевский А.Н., Туманян С.В. Особенности дисфункции почек у женщин с преэклампсией и ожирением. №5, с. 48.

44. Ульянкина И.В., Скворцов А.Е., Ананьев А.Н., Суслов Д.Н., Кутенков А.А., Тутин А.П., Кузьмин Д.О., Дайнеко В.С., Гоголев Д.В., Резник О.Н. Первый российский опыт ранней конверсии на эверолимус при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями. Обобщение 5-летних результатов. №6, с. 39.

45. Храброва М.С., Мухаметдинова А.О., Набоков А.В., Грене Х.-Й., Клим Ф., Добронравов В.А. Субпо-

пуляции иммунных клеток при гломерулите аллогraftа почки: состав и прогностическое значение. №6, с. 29.

46. Худякова Н.В., Беззубова Т.Г., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Смирнов В.В., Иванов Н.В. Оценка системы гемостаза и факторов, ассоциированных с гиперкоагуляцией, у мужчин с метаболическим синдромом и начальным снижением скорости клубочковой фильтрации. №1, с. 25.

47. Шоломова В.И., Сагинова Е.А., Балацкий А.В., Самоходская Л.М., Бровко М.Ю., Французевич Л., Краснова Т.Н., Лебедева М.В., Краева В.В., Мухин Н.А. Дисфункция почек у больных с саркоидозом с избыточной массой тела. №2, с. 41.

IV. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Экспериментальные исследования

48. Акименко М.А., Тодоров С.С., Колмакова Т.С. Динамика морфологических адаптационно-компенсаторных изменений в ткани почки при обструкции мочеточников в эксперименте. №5, с. 71.

49. Акименко М.А., Тодоров С.С., Колмакова Т.С. Динамика морфологических адаптационно-компенсаторных изменений в ткани контралатеральной почки при обструкции мочеточников в эксперименте. №5, с. 80.

50. Доломатов С.И., Сиповский В.Г., Новиков Н.Ю., Касич И.Н., Мышко И.В., Дери К., Литвиненко А.Н. Влияние комбинированного введения крысам тироксина и пропилтиоурацила на структурные показатели почечной паренхимы. №1, с. 57.

51. Иванова Г.Т., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Каюков И.Г. Влияние обогащения питьевой воды кальцием и магнием на состояние сердечно-сосудистой системы у спонтанно-гипертензивных крыс. №6, с. 60.

52. Каюков И.Г., Иванова Г.Т., Зарайский М.И., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Кучер А.Г., Смирнов А.В. Экспрессия микроРНК-21 в почечной ткани и моче у крыс с односторонней обструкцией мочеточника. №1, с. 46.

53. Куликов А.Н., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Оковитый С.В., Иванова Г.Т., Ивкин Д.Ю., Ивкина А.С., Левыкина Е.Н., Зарайский М.И., Карпов А.А., Кучер А.Г., Зубина И.М., Галкина О.В., Каюков И.Г. Влияние эмпаглитозина на состояние почек у нормогликемических крыс с сердечной недостаточностью. №2, с. 83.

54. Перфильев В.Ю., Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Лукьяненко Д.Ю., Лысенко И.В., Атабаева О.Ш. Опыт применения пиоглитазона для профилактики и лечения экспериментального уратного нефролитиаза. №1, с. 52.

55. Сузопов Е.В., Лыгтарь И.А., Поповцева А.В., Кореньковский Ю.В. Референтные пределы концентрации электролитов в амниотической жидкости крольчих на сроке 27–28 сут беременности. №1, с. 68.

56. Талалаева О.С., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Жариков А.Ю. Зависимость почечных эффектов гистохрома у крыс от использованной дозы. №2, с. 93.

57. Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г., Хутиева М.Я., Подгорный И.В. Роль глюкокортикоидной дисрегуляции в развитии гестационного пиелонефрита, плацентарной недостаточности в эксперименте. №5, с. 76.

V. ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**Актуальные проблемы урологии**

58. Кутилин Д.С., Димитриади С.Н., Водолажский Д.И., Франциянц Е.М., Кит О.И. Влияние тепловой ишемии-реперфузии на экспрессию апоптоз-регулирующих генов в почечной ткани больных с почечно-клеточным раком. №1, с. 80.

59. Летилов Г.М., Чеботарева Ю.Ю., Костоева З.А. Особенности комплексного лечения вульвовагинита у девочек-дошкольников с различными формами пиелонефрита. №5, с. 59.

60. Невирович Е.С., Борискин А.Г. Новые подходы к доклинической диагностике рака предстательной железы. №5, с. 65.

61. Осипова Н.А., Ниаури Д.А., Гзгзян А.М., Эмануэль В.Л. Анализ функционального состояния почек при недержании мочи у женщин. №1, с. 73.

62. Холименко И.М., Конопля А.И., Братчиков О.И., Быстрова Н.А., Маврин М.Ю., Шатохин М.Н. Оксидантный стресс при остром серозном и гнойном пиелонефрите. №1, с. 87.

63. 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. №4, с. 84.

VI. ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**Актуальные проблемы педиатрии**

64. Лысова Е.В., Савенкова Н.Д. Показатели обмена железа, эритропоэтина, гипоксией индуцированного фактора при анемии у детей с хронической болезнью почек. №6, с. 68.

VII. НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

65. Ни А., Шуматова Т.А., Лучанинова В.Н., Гривкова Е.В., Семешина О.В. Случай левосторонней окклюзии почечной артерии у ребенка с генетической формой тромбофилии. №1, с. 95.

66. Руденко Л.И., Батюшин М.М., Мационис А.Э., Каминский М.Ю., Резникова Г.Л., Макаренко Ю.М. Постеродовой атипичный гемолитико-уремический синдром. Клинические наблюдения и гистологические особенности. №2, с. 98.

67. 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. №4, с. 102.

68. Семенова О.А., Степанова А.А., Савенкова Н.Д.,

Наточина Н.Ю. Аутосомно-рецессивный нефрогенный несахарный диабет, ассоциированный с интракраниальными кальцификатами, снижением интеллекта. №3, с. 87.

VIII. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

69. Болдуева С.А., Облавацкий Д.В., Грохотова В.В., Быстрова О.Б., Майер Д.А., Добронравов В.А. Клиническое наблюдение системного AL-амилоидоза с необычным дебютом заболевания. №6, с. 78.

70. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Рыбко Е.В., Повивайтис П.Е. Успешное лечение иммунотактоидной гломерулонефрит у пациента с множественной миеломой. №6, с. 86.

IX. ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

71. Береснева О.Н., Парастаева М.М. Забытые страницы истории: А. П. Быстров (1899–1959). №1, с. 101.

X. ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ ПОЧКИ-2017

72. Шилов Е.М., Дедов И.И. Приветствие участникам Форума. №2, с. 9.

XI. ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

73. Воинов В.А., Карчевский К.С., Исаулов О.В. Плазмаферез в нефрологии. №4, с. 95.

74. Галкина О.В., Богданова Е.О., Зубина И.М., Анпилова А.О., Смирнов А.В. К вопросу об особенностях методики определения липокалина-2 в моче. №4, с. 90.

75. Строков А.Г., Гуревич К.Я., Ильин А.П., Денисов А.Ю., Земченков А.Ю., Андрусев А.М., Шутов Е.В., Котенко О.Н., Злоказов В.Б. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализа. Клинические рекомендации. №3, с. 92.

XII. ЮБИЛЕЙ

76. К 80-летию профессора Г.Д. Шостки. №5, с. 85.

77. К 60-летию академика РАН профессора С.Ф. Багненко. №6, с. 93.

78. Вишневецкий К.А., Парцерняк С.А., Марютин П.В. 20 лет со дня начала работы отделения диализа СПбГБУЗ «Городская больница № 15». №6, с. 95.

XIII. УКАЗАТЕЛИ

79. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 21 журнала «Нефрология» в 2017 г. №6, с. 99.

80. Именной указатель. №6, с. 102.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ (ССЫЛКИ ДАНЫ НА ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ)

Агуяр К.Дж. 7
Акименко М.А. 48, 49
Аль-Шукри А.С. 63
Ананьев А.Н. 44
Андрусев А.М. 75
Анпилова А.О. 74
Антипова Н.В. 18, 38
Арьев А.Л. 15, 16
Арьева Г.Т. 15, 16
Атабаева О.Ш. 54
Афонина С.Н. 8

Багненко С.Ф. (о нем) 77
Байко С.В. 17
Балацкий А.В. 47
Батюшин М.М. 18, 23, 38, 66
Беззубова Т.Г. 46
Белянин В.В. 10
Береснева О.Н. 51, 52, 53, 71
Бисултанова З.А. 12
Бобкова И.Н. 19
Бобылева Е.В. 32
Богданова Е.О. 20, 74
Болдуева С.А. 69
Бондаренко Н.Б. 18, 38
Борискин А.Г. 60, 63
Боровец С.Ю. 63
Бородулин В.Б. 32
Братчиков О.И. 62
Бровко М.Ю. 47
Брциева З.С. 26
Брюханов В.М. 56
Бураковский А.И. 17
Бучнева Н.В. 10
Быстрова Н.А. 62
Быстрова О.Б. 69

Васильева И.А. 21
Васильева Т.С. 13
Ватазин А.В. 37
Вишневский К.А. 78
Водолажский Д.И. 58
Воинов В.А. 73
Волосонец Г.Г. 25
Выходцева Г.И. 22, 31
Вялкова А.А. 8

Гадаборшева Х.З. 18
Галкина О.В. 20, 53, 74
Гзгзян А.М. 61
Гинголд Р.Н. 7
Говдалюк А.Л. 41
Гоголев Д.В. 44
Головинова Е.О. 23
Голубев Р.В. 1, 5
Горбачевский П.Р. 24
Горбунова Н.П. 27
Горемыкин В.И. 32
Гревцева Е.А. 25
Грене Х.-Й. 45
Гресь Н.А. 24
Гривкова Е.В. 65
Грохотова В.В. 69
Гуревич К.Я. 75

Давыдова А.Ф. 33
Дайнеко В.С. 44
Дедов И.И. 72
Десв Д.М. 13
Денисов А.Ю. 75
Деревянченко М.В. 42
Дери К. 50
Дзахова С.Д. 16
Дзгоева Ф.У. 26

Димитриади С.Н. 58
Длин В.В. 34
Добронравов В.А. 2, 20, 45, 69
Доломатов С.И. 50

Евстратова Л.В. 15
Егшатын Л.В. 9
Елисеева Л.Н. 33
Есаян А.М. 28

Жариков А.Ю. 14, 54, 56
Жежа В.В. 10, 27

Зарайский М.И. 52, 53
Зверев Я.Ф. 14, 31, 54, 56
Зверьков Р.В. 40
Зеленин К.Н. 28
Земченков А.Ю. 75
Злоказов В.Б. 75
Зоккали Кармин 3
Зубина И.М. 20, 53, 74

Иванов Н.В. 46
Иванова Г.Т. 51, 52, 53
Ивкин Д.Ю. 53
Ивкина А.С. 53
Ильин А.П. 75
Исаулов О.В. 73

Каладзе Н.Н. 41
Каминский М.Ю. 66
Кантария Р.О. 37
Карпов А.А. 53
Карчевский К.С. 73
Касич И.Н. 50
Каюков И.Г. 6, 51, 52, 53
Кит О.И. 58

Клим Ф. 45
Ковесди Чаба П. 3
Козыро И.А. 29
Колмакова Т.С. 48, 49
Комарова Е.В. 32
Конопля А.И. 62
Кореновский Ю.В. 55
Короев Т.З. 26
Коростелева Н.Ю. 5
Костерева Е.А. 35
Костоева З.А. 59
Котенко О.Н. 75
Краева В.В. 47
Краснова Т.Н. 47
Кузьмин Д.О. 44
Кузьмин О.Б. 10, 27
Куликов А.Н. 53
Куриная В.П. 33
Кутенков А.А. 44
Кутилин Д.С. 58
Кутырло И.Э. 11
Кутченко Л.В. 8
Кучер А.Г. 52, 53
Кцоева С.А. 26

Ландарь Л.Н. 10
Лебедев К.И. 40
Лебедева Е.Н. 8
Лебедева М.В. 47
Лебеденкова М.В. 36
Левницкая Е.С. 18, 23
Левницкая Н.С. 38
Левыкина Е.Н. 53
Лейте М.Ф. 7
Леонтьева И.В. 34
Летифов Г.М. 59
Либис Р.А. 27

Литвиненко А.Н. 50
Литвинов А.С. 12
Лобанов Ю.Ф. 31
Лукина Е.В. 8
Лукьяненко Д.Ю. 54
Лучанинова В.Н. 65
Лысенко И.В. 54
Лысова Е.В. 30, 64
Лытгарь И.А. 55

Маврин М.Ю. 62
Майер Д.А. 69
Макаренко Ю.М. 66
Марченко С.П. 39
Марютин П.В. 78
Махова Е.Г. 22
Мационис А.Э. 66
Менделеева Л.П. 70
Минеев В.Н. 13
Михеева Н.М. 31
Мокрышева Н.Г. 9
Морено И.Г. 35
Мухаметдинова А.О. 45
Мухин Н.А. 47
Мышко И.В. 50

Набоков А.В. 45
Настаушева Т.Л. 25
Наточина Н.Ю. 68
Наумов А.Б. 39
Невинович Е.С. 60, 63
Нестеренко О.В. 32
Ни А. 65
Ниаури Д.А. 61
Новиков Н.Ю. 50
Новиков С.Ю. 35

Облавацкий Д.В. 69
Овсянников В.Г. 57
Овсянникова Н.А. 16
Оковитый С.В. 53
Оранский С.П. 33
Осипова Н.А. 61

Папиз С.В. 34, 36
Парамонова Н.С. 24
Парастаева М.М. 51, 52, 53, 71
Парцерняк С.А. 78
Пасечник Д.Г. 18, 38
Перфильев В.Ю. 14, 54
Петросян Э.К. 35
Повивайтите П.Е. 70
Подгорный И.В. 57
Попков В.М. 32
Поповцева А.В. 55
Приходина Л.С. 36
Прокопенко Е.И. 37
Пчелин И.Ю. 46

Разина А.В. 38
Резник О.Н. 44
Резникова Г.Л. 66
Рехтина И.Г. 70
Руденко Л.И. 66
Румянцев А.Ш. 5, 6, 28, 67
Рыбалов М.А. 63
Рыбко Е.В. 70
Рымашевский А.Н. 43

Сабодаш А.Б. 67
Савенкова Н.Д. 4, 11, 30, 39, 64, 68
Сагинова Е.А. 47
Саламова Э.Э. 26
Самоходская Л.М. 47

Сарвилина И.В. 18, 38
Селиверстова А.А. 39
Семенова О.А. 4, 68
Семешина О.В. 65
Сердюк С.В. 10
Синельник Е.А. 18, 38
Сиповская Е.Б. 40
Сиповский В.Г. 40, 50
Скворцов А.Е. 44
Слободян Е.И. 41
Смирнов А.В. 1, 5, 6, 21, 40, 52, 74
Смирнов В.В. 46
Сопоев М.Ю. 26
Стаценко М.Е. 42
Степанова А.А. 4, 68
Столяревский Е.С. 36
Строзенко Л.А. 22
Строков А.Г. 75
Сузопов Е.В. 55
Сукало А.В. 17, 29
Суслов Д.Н. 44

Талалаева О.С. 56
Телеты И.В. 26
Тодоров С.С. 48, 49
Туманян С.В. 43
Туманян С.С. 43
Тутельман К.М. 34
Тутин А.П. 44

Улейчик С.Г. 67
Ульянкина И.В. 44

Фонсека М. де К. 7
Франк Ж.А. да Роча 7
Франциянц Е.М. 58
Французевич Л. 47
Фурс Сюзан 3

Холименко И.М. 62
Храброва М.С. 2, 45
Хрипун А.В. 23
Хубулава Г.Г. 39
Худякова Н.В. 46
Хутиева Л.М. 26
Хутиева М.Я. 57

Цветкова Л.Н. 67

Чеботарева Ю.Ю. 57, 59
Чесноков А.А. 16
Чеснокова С.А. 8

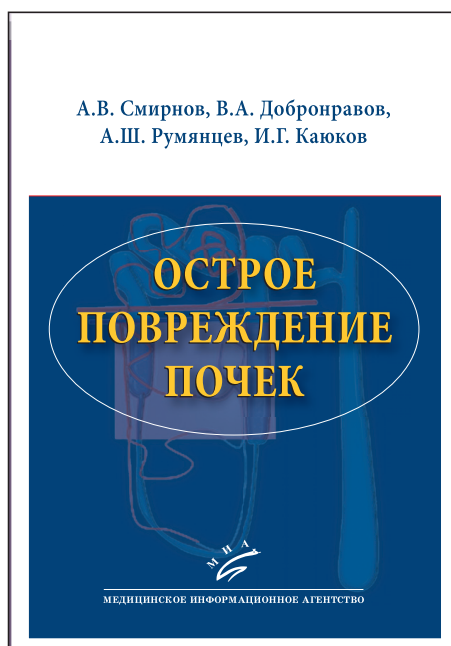
Шатохин М.Н. 62
Шестакова М.В. 19
Шилов Е.М. 72
Шишкин А.Н. 46
Шоломова В.И. 47
Шостка Г.Д. (о нем) 76
Шуматова Т.А. 65
Шумилов П.В. 35
Шутов Е.В. 75
Шутова А.П. 67

Щербакова Е.О. 37
Шукина А.А. 19

Эмануэль В.Л. 61

Юдина Н.Б. 25
Юрага Т.М. 24

Яковлев В.Д. 63



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. 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 эндоурологии* (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	47959	индекс издания
	НЕФРОЛОГИЯ		
	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	47959	индекс издания
	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	45860	индекс издания
	НЕФРОЛОГИЯ		
	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	45860	индекс издания
	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:			

