ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П.Павлова

ISSN 1561-6274 (Print)
ISSN 2541-9439 (Online)

НПО «НЕФРОН»

НЕФРОЛОГИЯ
NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КУРЕНИЕ И ПОЧКИ
Smoking and kidneys

ВИТАМИН К
Vitamin K

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И НЕФРОПАТИЯ
Stem cell transplantation and kidney pathology

ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ И ФАРМАКОЭКОНОМИКИ ХБП
Questions of CKD therapy and pharmacoeconomic

РЕЦЕПТОРЫ К ГОРЬКОМУ ВКУСУ В ПОЧКАХ
Receptors to receptors to bitter taste in kidney

ГОМОЦИСТЕИН У ДЕТЕЙ С ХБП
Homocysteine in children with CKD

ЦИКЛОФОСФАМИД ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
Cyclophosphamide in rheumatic diseases

ЮБИЛЕИ
Anniversaries

1 2018 ТОМ 22
VOL. 22

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

« И З Д А Т Е Л Ь С Т В О
«ЛЕВША. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2018

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

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

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

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

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

EDITORIAL BOARD
Prof. S.Kh.Al-Shukri, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)
Prof. A.L. Ariev, 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. A.V. Vatazin, 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 Dyalisis Association in publishing office “Levsha”.

«PUBLISHER
«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

ST.PETERSBURG • 2018

Volume 22 • № 1 • 2018

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П. ПАВЛОВА
НПО «Нефрон»

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. СМИРНОВ (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), А.В. Ватазин – 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. Шутов – доктор медицинских наук профессор (Ульяновск), В.Л. Эмануэль – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), О.Д. Ягмуров – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург).

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ
А.В. Карунная (Санкт-Петербург)

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

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

«ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2018

Том 22 • № 1 • 2018

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 20.12.2017. Подписан в печать 30.01.2018.
Формат бумаги 60x90⅛. 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, 2018
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)	Количество 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 лечение 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 лечение 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 – проф. 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 «Почта 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 «Пресса 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 Москве). 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.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

РУМЯНЦЕВ А.Ш., ЛЫНДИНА М.Л., ШИШКИН А.Н.
Курение и почки — 9

LEADING ARTICLE

RUMYANTSEV A.Sh., LYNDINA M.L., SHISHKIN A.N.
Smoking and kidneys — 9

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ПЕТКОВА Н.И., ПЕТРОВА К.Б., БЛИЗНАКОВА М.И., ПАСКАЛЕВ Д.Н., ГАЛУНСКА Б.Т.
Новый образ витамина К – больше, чем фактор свертывания крови — 29

REVIEWS AND LECTURES

PETKOVA N.Y., PETROVA K.B., BLIZNAKOVA M.I., PASKALEV D.N., GALUNSKA B.T.
The new face of vitamin K – more than blood clotting factor — 29

ВИШНЕВСКИЙ К.А., ЗЕМЧЕНКОВ А.Ю., ГЕРАСИМЧУК Р.П., РУМЯНЦЕВ А.Ш., СМИРНОВ А.В., ПАРЦЕРНЯК С.А., МАРЮТИН П.В.
Фармакоэкономика лечения МКН–ХБП: обзор литературы — 38

VISHNEVSKII K.A., ZEMCHENKOV A.Yu., GERASIMCHUK R.P., RUMYANTSEV A.Sh., SMIRNOV A.V., PARTSERNYAK S.A., MARYUTIN P.V.
Pharmacoeconomic of ckd-mbd treatment: literature review — 38

КУПРИЕНКО Н.Б., СМИРНОВА Н.Н.
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и нефропатия — 52

KUPRIENKO N.B., SMIRNOVA N.N.
Hematopoietic stem cell transplantation and nephropathy — 52

ЗЕМЧЕНКОВ А.Ю., РУМЯНЦЕВ А.Ш., СМИРНОВ А.В.
Оценка эффективности нефропротективной терапии (краткий обзор литературы и данные Санкт-Петербургского регистра) — 58

ZEMCHENKOV A.Yu., RUMYANTSEV A.Sh., SMIRNOV A.V.
The efficacy evaluation of the nephroprotective therapy: minireview and Saint Petersburg registry data — 58

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations

МИНЕЕВ В.Н., ТРОФИМОВ В.И., НЁМА М.А., ВАСИЛЬЕВА Т.С., КУЗИКОВА А.А.
Уровень плазменных рецепторов к горькому вкусу TAS2R38 и скорость клубочковой фильтрации при бронхиальной астме — 69

MINEEV V.N., TROFIMOV V.I., NYOMA M.A., VASILJEVA T.S., KUZIKOVA A.A.
Plasma level of bitter taste receptors TAS2R38 and glomerular filtration rate in bronchial asthma — 69

КУШНАРЕНКО Н.Н., МЕДВЕДЕВА Т.А., ГОВОРИН А.В., МИШКО М.Ю.
Цистатин С в диагностике преклинического поражения почек у больных подагрой — 75

KUSHNARENKO N.N., MEDVEDEVA T.A., GOVORIN A.V., MISHKO M.Yu.
Cystatin C in the diagnosis of pre-clinical kidney injury in patients with gout — 75

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Экспериментальные исследования

ORIGINAL ARTICLES
Experimental investigations

ОКОВИТЫЙ С.В., БЕРЕСНЕВА О.Н., ПАРАСТАЕВА М.М., ИВАНОВА Г.Т., ИВКИН Д.Ю., ИВКИНА А.С., СИПОВСКИЙ В.Г., ЗАРАЙСКИЙ М.И., КАРПОВ А.А., КУЧЕР А.Г., БОГДАНОВА Е.О., СИПОВСКАЯ Е.Б., КУЛИКОВ А.Н., КАЮКОВ И.Г.
Безопасность применения эмпаглифлозина в отношении почек у нормогликемических крыс с сердечной недостаточностью — 83

OKOVITY`I` S.V., BERESNEVA O.N., PARASTAEVA M.M., IVANOVA G.T., IVKIN D.YU., IVKINA A.S., SIPOVSKII V.G., ZARAIYSKII` M.I., KARPOV A.A., KUCHER A.G., BOGDANOVA E.O., SIPOVSKAYA E.B., KULIKOV A.N., KAYUKOV I.G.
Empagliflozin renal safety in normoglycemic rats with heart failure — 83

ВАНАТИЕВ Г.В., БУРЕНКОВ П.В., ЛЮТОВ А.Г., КОВАЛЕВА М.А., МАКАРОВА М.Н., МАКАРОВ В.Г. Цитопротекторный эффект альфа-1 кислого гликопротеина на модели экспериментального реперфузионного повреждения почки 91

VANATIEV V.G., BURENKOV P.V., LUTOV A.G., KOVALEVA M.A., MAKAROVA M.N., MAKAROV V.G. Cytoprotective effect of alpha-1 acid glycoprotein on the experimental model of renal reperfusion injury

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ
Актуальные проблемы педиатрии

JOURNAL IN THE JOURNAL
Actual pediatric poblems

МАМБЕТОВА А.М., ИНАРОКОВА А.М., ШАБАЛОВА Н.Н., МАХИЕВА А.Т. Уровень гомоцистеина у детей с хронической болезнью почек на фоне врождённых пороков развития органов мочевой системы 98

MAMBETOVA A.M., INAROKOVA A.M., SHABALOVA N.N., MAHIEVA A.T. Homocysteine level in children with chronic kidney disease on the background of congenital malformations of the urinary system

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

ТЕЛЕС К.А., МЕДЕЙРОС-СОУЗА П., ЛИМА Ф.А.К., ДЕ АРАУЖУ Б.Г., ЛИМА Р.А.К. Применение циклофосфамида в рутинной практике при лечении аутоиммунных ревматических заболеваний: обзор 104

TELES K.A., MEDEIROS-SOUZA P., LIMA F.A.C., DE ARAÚJO B.G., LIMA R.A.C. Cyclophosphamide administration routine in autoimmune rheumatic diseases: a review

ЮБИЛЕИ

ANNIVERSARIES

К 85-летию со дня рождения академика РАН профессора Юрия Викторовича Наточина 114

To the 85th anniversary of the academician of the RAS professor Yu.V. Natochih

К 70-летию со дня рождения профессора Сальмана Хасуновича Аль-Шукри 117

To the 70th anniversary of the professor S.H. Al-Shukri

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 122

GUIDELINES FOR AUTHORS

Уважаемые читатели!

В статье К.А. Вишневский, С.А. Парцерняк, П.В. Марютин «20 ЛЕТ СО ДНЯ НАЧАЛА РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ ДИАЛИЗА СПБГБУЗ “ГОРОДСКАЯ БОЛЬНИЦА № 15”», опубликованной в журнале «Нефрология» 2017 г. №6, была допущена неточность при указании даты начала работы отделения диализа Городской Больницы № 15 (ГБ № 15). Официальная церемония открытия отделения диализа ГБ № 15 состоялась 26 февраля 1996 года и именно к этой дате относится опубликованная в статье фотография (Рисунок 1). Таким образом, официально в 2017 году отделению диализа ГБ № 15 исполнился 21 год, а не 20 лет, как указанно в статье. Авторы приносят извинения и благодарят редакцию и читателей журнала за указание на данную неточность.

© А.Ш.Румянцев, М.Л.Лындина, А.Н.Шишкин, 2018
УДК [616.61-036.12-06 : 616.71]-08 : 615.015
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-9-28

А.Ш. Румянцев[1,2,], М.Л. Лындина[1], А.Н. Шишкин[1]*

КУРЕНИЕ И ПОЧКИ

[1]Кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, [2]кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Россия

A.Sh. Rumyantsev[1,2], M.L. Lyndina[1], A.N. Shishkin[1]

SMOKING AND KIDNEYS

[1]Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian federation; [2]Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ
Табакокурение является основным модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых, респираторных, онкологических заболеваний, преждевременной инвалидности и смертности. В статье обобщены сведения об острых и хронических влияниях табакокурения на состояние почек у здоровых людей, а также на развитие и прогрессирование хронической болезни почек. Рассматриваются различные механизмы воздействия не только никотина, но и мелкодисперсных компонентов табачного дыма. Обсуждается развитие никотиновой зависимости при использовании основных видов табачных изделий, таких как сигареты, кальянный табак, электронные сигареты.

Ключевые слова: курение, компоненты табачного дыма, никотин, хроническая болезнь почек

ABSTRACT
Tobacco smoking is the main modifiable risk factor for cardiovascular and respiratory diseases, cancer, premature disability and mortality. The article summarizes information about acute and chronic effects of tobacco smoking on the state of the kidneys in healthy people, as well as on the development and progression of chronic kidney disease. Various mechanisms of influence not only of nicotine, but also fine-dispersed components of tobacco smoke are considered. It discusses the development of nicotine dependence when using the main types of tobacco products, such as cigarettes, hookah tobacco, electronic cigarettes.

Keywords: smoking, tobacco smoke components, nicotine, chronic kidney disease

Общие сведения о курении табака.

Историю распространения курения связывают с именем Христофора Колумба. Известно, что 15 ноября 1492 года он описал табак в своем дневнике. По возвращении первой экспедиции великого мореплавателя, один из ее членов, Родриго де Херес, не только пристрастился к курению, но и позволил себе делать это публично. «Пускание дыма через нос и рот» было расценено, как связь с нечистой силой и в 1501 году святая инквизиция наказала первого курильщика в Европе тюремным заключением. Тем не менее, постепенно табак начали выращивать в Европе и в середине XVI века дурная привычка приобрела популярность при британском и французском королевских дворах. В Лондоне это связывали с именем Уолтера Рэли, фаворита Елизаветы I, которой приписывают фразу: «Я видела немало мужчин, превративших свое золото в дым. Вы – первый, кто дым превратил в золото». Однако, более известным распространителем табака был дипломат Жан Вильман Нико, который сначала приучил Екатерину Медичи нюхать табак при головных болях, а затем стал практически единственным владельцем табачных плантаций во Франции.

Петр I, вернувшись с Великим посольством в Россию, 11 февраля 1697 года издал именной указ о разрешении продажи табака, в котором, в частности, говорилось: «Продавать оный явно в светлицах при кабаках (тайная продажа запрещена), кроме Малороссии. До 1 декабря пошлины с табаку употреблять на постройку оных светлиц. Дозволить иноземцу Томасу торговать табаком беспошлинно год». В то время курение табака подчеркивало социальный статус человека, так как, например, 1 папироса стоила более 1 рубля, то есть вместо 3-х папирос можно было купить корову.

Прошло 320 лет и в настоящее время курят более 1 миллиарда жителей Земли. На рис. 1 пред-

*Румянцев А.Ш. Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: rash.56@mail.ru

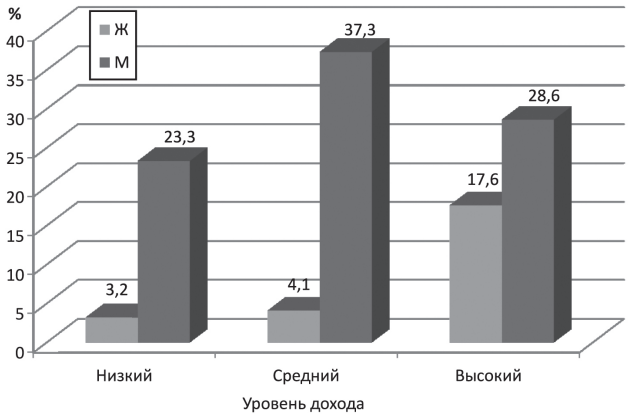


Рис. 1. Доля курящих в зависимости от пола и уровня дохода населения [3].

ставлена доля курящих в зависимости от пола и уровня дохода населения. Напомним, что этот показатель рассчитывают путем деления величины валового национального продукта на число жителей конкретного государства. К высокому уровню дохода на душу населения относят 12,616 $ и выше, среднему – от 1,036 $ до 12,615 $, к низкому – не более 1,035 $ в год. Россия по данным на 2016 г находится на 86 месте среди 250 стран мира (8749 $ на душу населения в год) [1]. Официально считается, что число курильщиков у нас в результате мер, принимаемых правительством, сократилось до 26% (среди них мужчин до 42%, женщин – до 13%) [2]. Очевидно, что при любом уровне дохода, курит примерно треть мужчин, и их число в 8–10 раз превышает число курящих женщин.

По данным ВОЗ, курение является причиной 10% общей смертности взрослого населения. Росстат сообщает о том, что в нашей стране ежегодно 330–400 тыс. смертей связаны с курением. Значительная часть умерших – пациенты с онкологическими заболеваниями, причем не только раком легких, но и раком почки, мочевого пузыря, мочеточника, полости рта, придаточных пазух носа, гортани, глотки, пищевода, желудка, печени, поджелудочной железы, системы крови [4]. В начале XXI века произошли 2 важных события (с точки зрения темы статьи): в 2002 г была опубликована концепция хронической болезни почек (ХБП) [5], а в мае 2003 г. на 56-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения – принята «Рамочная конвенция Всемирной организации здравоохранения по борьбе против табака» [6], (РФ присоединилась к ней в 2008 г.). Это послужило поводом для проведения эпидемиологических исследований взаимосвязи курения и патологии мочевыделительной системы. Полученные данные считаются достаточными для того, чтобы отнести курение табака к важным корригируемым факторам риска многих хронических неинфекционных заболеваний. В частности это относится и к ХБП.

Общие сведения о табаке и табачной продукции.

Судить о механизмах воздействия табака на организм можно, только зная его химический состав. Однако, он весьма сложен. В табаке обнаружено около 3000 химических веществ, в то время как в табачном дыме более 4000. В листьях есть несколько алкалоидов, из которых наиболее известным является никотин, но не менее важны также норникотин, котинин, анатабин и анабазин. В воскообразном покрытии листьев, присутствуют алифатические углеводороды и сотни изопреноидов, которые придают табаку аромат. В табаке имеются также фитостеролы (например, холестерин, кампестерол и т.д.), спирты, фенольные соединения, хлорогеминовая кислота, рутин, карбоновая кислота и несколько свободных аминокислот. Кроме того, обнаружен широкий спектр токсичных металлов, включая ртуть, свинец, кадмий, хром и другие микроэлементы (табл. 1).

В табачном дыме выделяют 2 фазы:

• Газовую. Основные компоненты – монооксид углерода, углекислый газ, аммоний, диметилнитрозамин, формальдегид, ацетальдегид, цианистый водород (синильная кислота), изопрен, акролеин, сероводород.

• Твердых частиц. Основные компоненты – смола, никотин, бензпирен.

Компоненты первой из них достаточно быстро проникают через альвеолярную мембрану непосредственно в кровь и начинают оказывать системное действие. Распространение твердых частиц зависит от манеры курения. При глубоких затяжках они попадают в легкие. В противном случае основная масса оседает в полости рта, откуда их химические компоненты всасывается в кровь. Следовательно, во втором случае имеет место феномен «первого пассажа» через печень. Эта информация позволяет сделать два предварительных вывода:

1. Острые эффекты компонентов табачного дыма опосредованы в первую очередь компонентами газовой среды, хронические – фазы твердых частиц.

2. Воздействие табачного дыма на организм следует анализировать с обязательным учетом детоксикационной функции печени и/или факторов риска ее повреждения.

Наиболее распространенным видом табачной

продукции являются сигареты. В процессе курения в сигарете выделяют 3 зоны:

- Тления
- Пиролиза
- Дистилляции.

Зона тления – это участок, прилегающий непосредственно к тлеющему концу сигареты, его температура может превышать 700ºС. За ней следует зона пиролиза, температура которой варьирует в пределах от 400 до 700ºС. Именно здесь образуются более 100 веществ, которые отсутствуют в природном табаке. Ближе всего к фильтру сигареты расположена зона дистилляции, максимальная температура менее 400ºС. Именно в ней образуется попадающий далее в легкие никотин (при более высоких температурах он разрушается).

Основной поток дыма, вдыхаемый курящим, составляет при курении сигарет с фильтром – около 20%. Остальная часть выделяется в окружающую среду, где его вдыхают некурящие – так называемые «пассивные» курильщики. Между затяжками в сигаретах сгорает от 55 до 70% табака, что и служит основным источником для образования бокового потока дыма и пепла. Температура тлеющего табака составляет 300 ºС, а во время затяжки она достигает 900–1100 ºС. Температура табачного дыма, попадающего в полость рта снижается примерно до 40ºС. Основными факторами, оказывающими влияние на температуру горящей сигареты, являются длина и окружность сигареты, вещество наполнителя, тип табака или смеси, плотность упаковки, способ резания табака, качество сигаретной бумаги и фильтра и др.

Получается, что, если температура табака при нагревании не будет превышать 400ºС, либо же он не будет нагреваться вовсе, выделяться будет только никотин, а количество вредных, в частности, канцерогенных веществ, окажется минимальным.

Таблица 1

Основные компоненты табака (цит. по [7])

Фармакологическая группа	**Элемент**
Альдегиды Ацетальдегиды* Акроилеин* Формальдегид* Пропиональдегиды	Мышьяк Кадмий Хром** Свинец Никель*
Алифатические диены 1,3-Бутадиены* Изопрен	Моноциклические ароматические углеводороды Бензен* Стирен Толуен
Ароматические амины 2-Нафтиламин 4-Аминофенил* о-Анизидин о-Толуидин*	Фенольные компоненты Катехол* Фенол*
Полициклические ароматические углеводороды Бенз(*a*)антрацен* Бензо(*a*)пирен* Бензо(*b*)флуорантен Бензо(*j*)флуорантен Бензо(*k*)флуорантен Дибенз[*a,h*]антрацен** Дибензо[*a,e*]пирен** Дибензо[*a,h*]пирен** Дибензо[*a,i*]пирен** Дибензо[*a,l*]пирен** Индено(l,2,3-*cd*)пирен 5-Метилкризен**	Другие компоненты 2-Нитропропан Ацетамид Акрилонитрил Монооксид углерода (Угарный газ, CO)* Цианистый водород (Синильная кислота) Никотин* Оксид азота Табачный деготь (смола)* Винил хлорид Вода
Летучие нитрозамины N- нитрозодиэтиламин (NDEA)** N-нитрозодиметиламин (NDMA) N-нитрозоди-*n*-бутиламин(NBUA)** N-нитрозоди-*n*-пропиламин (NPRA)** N- нитрозометилэтиламин (NMEA)** N-нитрозопиперидиин (NPI)** N-нитрозопирролидин (NPY)	Радиоактивные компоненты полоний-210, свинец-210 калий-40 радий-226 радий-228 торий-228 цезий-134 цезий-137
Табак-специфические нитрозоамины 4-(N-нитрозометиламино)-l-(3-пиридил)-l-бутанон (NNK)* N-нитрозонорникотин (NNN)*	

Примечания: * – присутствуют во всех сортах табака, ** – присутствуют в трудно определяемых количествах.

Производители табачных изделий активно пропагандируют тезис о том, что человечество никогда не откажется от курения полностью. Отсюда, вроде бы логично вытекает вывод о том, что в таком случае нужно делать «менее вредные сигареты». Для достижения такой цели чаще всего используют:

- Модифицированные сигаретные фильтры
- Дополнительные фильтры-насадки
- «Полезные» добавки
- Электронные устройства

При курении сигарет табачный дым разделяется на 2 потока: основной (вдыхает курильщик) и боковой (выделяется через перфорированную папиросную бумагу в окружающую среду). Основной дым действительно оказывается менее вредным (табл. 2). Но при этом усиливается проблема пассивного курения.

Второй по распространенности в мире формой употребления табака считается курение кальяна. Кальян (наргиле, шиша) – приспособление, которое обеспечивает использование угля для нагрева 10–200 г табака (без вкуса, подслащенного и/или ароматизированного) с содержанием никотина от 1,8 до 41,3 мг/г [9] и прохождение табачного дыма через воду перед ингаляцией. В США кальян популярен в первую очередь среди молодежи: его регулярно используют 10–20 % лиц возрасте до 30 лет. При сравнении количества и состава табачного дыма, образующегося в процессе выкуривания одной сигареты (в среднем около 5 минут), сеанс курения кальяна (в среднем около 60 минут) генерирует в 40 раз больше табачного дыма, содержащего, кроме никотина, смолистые вещества, тяжелые металлы (мышьяк, хром и свинец), в 4 раза больше канцерогенных веществ, летучих альдегидов (формальдегида, ацетальдегида, акролеина, пропиональдегида, метакролеина) и в 35 раз больше угарного газа [10]. Поэтому, ежедневное курение кальяна по поглощению никотина эквивалентно выкуриванию 10 сигарет в день. Его использование увеличивает риск бытовой передачи инфекционных заболеваний (герпес, гепатит, туберкулез и др). Помимо вреда от активного курения, особенно в закрытых помещениях (домах, кафе, ресторанах), в результате воздействия табачного кальянного дыма значительному риску для здоровья подвергаются находящиеся рядом некурящие люди.

Курение сигар обычно воспринимается, как признак статусности. Сигары состоят из высушенного на воздухе и ферментированного табака, связывающего вещества и обертки. В отличие от сигареты, сигара не имеет фильтра и ее наружная часть не перфорирована. Количество никотина в дыме сигар обычно во много раз выше, чем в дыме сигарет. Сигары дают слабощелочной дым с высокой концентрацией свободного никотина, который легче растворяется в слюне. Поэтому, с одной стороны, желаемую дозу никотина курильщик может получить, не вдыхая дым в легкие. А с другой – зависимость развивается быстрее, чем при курении сигарет. Дым сигар, так же как и дым сигарет, образуется при неполном сгорании табака и поэтому содержит те же самые токсичные и канцерогенные компоненты. Меньшая пористость оберток сигары по сравнению с сигаретами

Таблица 2

Состав основного и бокового табачного дыма [8]

Компонент	Основной дым		Боковой дым	
	Стандарт ISO		Стандарт ISO	
	Обычные сигареты	Ультралегкие сигареты	Обычные сигареты	Ультралегкие сигареты
Смола, мг/сиг	13.4	7.3	22.3	22.8
Никотин, мг/сиг	1.23	0.87	5.98	6.46
Угарный газ, мг/сиг	16.3	7.1	62.3	61.7
Аммиак, мкг/сиг	13.0	8.6	4891	4826
Оксид азота, мкг/сиг	48	22	1099	1291
Фенол, мкг/сиг	27.8	27.8	299	334
Формальдегид, мкг/сиг	89.3	31.7	398	423
Ацетальдегид, мкг/сиг	797	404	1570	1740
Ацетон, мкг/сиг	381	214	856	948
Синильная кислота, мкг/сиг	178	72	131	126
Бензопирен, нг/сиг	12.1	8.3	130	96
Ртуть, нг/сиг	5.7	4.5	-	13.7
Свинец, нг/сиг	16.8	8.8	55	47
Кадмий, нг/сиг	121	56	526	684

Примечания: ISO – Международная организация по стандартизации (International Organization for Standardization).

обусловливает более высокое содержание смол и угарного газа при сгорании одного и того же количества табака. Более высокое содержание нитратов в сигарном табаке приводит к более высокой концентрации в дыме оксидов азота, канцерогенных N-нитрозамина и аммиака. Дым сигар имеет также повышенное содержание канцерогенных полициклических ароматических углеводородов.

Более аристократичным представляется курение трубки. Оно представляет собой некий ритуал, требующий достаточно много времени (около 40 минут), что является непозволительной роскошью при нашем стремительном ритме жизни. Поэтому распространенность данного вида курения даже в странах с высоким уровнем доходов на душу населения составляет не более 1–2%. Трубочный табак сгорает в специальной камере при температуре меньшей, чем при горении сигареты: около 400°С против 600°С. При этом значительная часть смолы остается в мундштуке. Далее дым попадает в полость рта, где всасывается основная часть никотина, поэтому нет необходимости делать глубокие затяжки. Считается, что трубку курят реже по сравнению с сигаретами, отсюда представление о том, что снижаются все негативные эффекты. Однако, относительный риск развития онкозаболеваний, патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем при курении сигарет, трубки и сигар примерно одинаков [11]. В то же время, данные крупного голландского наблюдательного исследования свидетельствуют о том, что курение трубки или сигар оказывает менее вредное воздействие на организм по сравнению с сигаретами [12].

Производители табачных изделий стараются снизить негативные эффекты табака за счет применения ряда специальных добавок (табл. 3).

Благодаря этому противники курения попадают в своеобразную методологическую ловушку. До сих пор не проведено ни одного клинического рандомизированного испытания, в котором был бы учтен состав табака у курильщиков и тех, кто курил, но смог отказаться от этой привычки. Следовательно, обсуждать результаты наблюдательных исследований нужно весьма осторожно. Объективности ради, стоит упомянуть о том, что авторы статей, подходят к данной проблеме по принципу «либо черное, либо белое», не указывая на ограничения, связанные с составом табака. Поэтому возникает возможность спекуляций по поводу «недоучтенных» факторов и, соответственно, возможной ангажированности выводов с обеих сторон.

В последнее время, особенно в молодежной среде, получили распространение электронные сигареты – электронные устройства для имитации табакокурения путём генерации пара, имеющего вид и вкус настоящего табачного дыма, который вдыхается пользователем. В табл. 4 представлены основные доказанные в эксперименте негативные эффекты компонентов пара электронных сигарет [14]. Жидкость, превращающаяся в пар, находится в специальных картриджах, которые содержат 5 основных компонентов: пищевой пропиленгликоль, пищевой глицерин, никотин (от 0,1 до 34 мг/мл), ароматизаторы, воду.

В 1994 г. N.L. Benowitz и J.E. Henningfield определили потребление 5 мг никотина в день как показатель развития никотиновой зависимости, что соответствует курению 5 или больше сигарет в день (содержание никотина в сигарете составляет 1 мг) [19]. Однако, в настоящее время отсутствует консенсус по данному вопросу. Указанное значение рассматривают, как самое высокое пороговое значение [20].

Таким образом, независимо от того, какой табачной продукцией пользуется человек, он подвергается негативному воздействию ряда веществ сам. Кроме того, создает не меньшие, а, пожалуй, даже большие проблемы для окружающих. Попытки сделать «безвредную» сигарету, пока не увенчались успехом. А разработка алгоритма выбора «лучшего из худшего» не входит в задачи данной статьи.

Взаимосвязь курения и ХБП.

Пожалуй, первым репрезентативным исследованием, в котором изучалась взаимосвязь курение–почки включало 332 544 мужчин в возрасте 35–57 лет, которых наблюдали в течение 16 лет [21]. За это время 814 человек умерли или начали лечение диализом. Среди обследуемых 36% курили, в среднем 26±13 сигарет в день. Авторы сделали вывод о том, что курение является независимым фактором развития терминальной почечной недостаточности (тПН). Однако, величина эффекта не сообщалась, как и базальные показатели креатининемии и протеинурии.

В голландском исследовании «Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease» (PREVEND) [22] приняли участие 85 421 человек в возрасте 28–75 лет. Среди них выделили 7476 участников с уровнем альбуминурии более 10 мг/л (основная группа) и 3395 – менее 10 мг/л (группа контроля). После коррекции на возраст и пол оказалось, что по сравнению с некурящими, у бывших курильщиков вероятность альбуминурии увеличивалась

Таблица 3

Добавки, «улучшающие» свойства табака (цит. по [13])

Вещество	Возможный фармакологический эффект
Ацетальдегид	Усиливает негативные влияния никотина, канцероген, участвует в окислительной модификации белков, жиров и углеводов, увеличивает проницаемость гемато-энцефалического барьера.
Аконитовая кислота	Неподтвержденные данные: применяется в составе гомеопатических препаратов при лечении невралгии, дерматита, мигрени, миалгии, артрита, плеврита, сухого перикардита, лихорадочных состояний, противовоспалительный, сердечной недостаточности (но может вызывать аритмию), а также для дезинфекции и лечения ран.
α-Токоферол	Антиоксидант, активно изучается как добавка для смягчения негативных эффектов табачного дыма.
β-Каротнн	Антиоксидант, активно изучается как добавка для смягчения негативных эффектов табачного дыма.
Бензилсалицилат	Ароматизатор, который также обладает противовоспалительным, жаропонижающим, обезболивающим эффектом.
Кофейная кислота	Блокирует образование нитрозаминов in vivo, поэтому может играть определенную роль в профилактике рака.
Какао	Содержит бронходилататор теобромин. Предполагают, что его добавляют для того, чтобы побудить молодых людей курить.
Шоколад	Содержит бронходилататор теобромин. Предполагают, что его добавляют для того, чтобы побудить молодых людей курить.
Этил салицилат	Ароматизатор, обладает противовоспалительным, жаропонижающим, обезболивающим эффектом.
Этилванилин	Ароматизатор, придающий табачному дыму сладковатый привкус.
Эвкалиптол	Обладает противомикробным и антиноцицептивным действием, улучшает мукоцилиарный клиренс, подавляет метаболизм арахидоновой кислоты и продукцию провоспалительных цитокинов в моноцитах человека.
Эугенол	Местный анестетик и антисептик, обладает спазмолитической активностью в мышцах любого типа (вазодилататор), стимулятор парасимпатические эффектов (секреция слюнных желез), потенцирует эффекты барбитуратов и спирта. При взаимодействии с никотином может вызывать депрессию. Из-за доказанных гепатотоксичности и канцерогенности не используется в качестве «чистой» добавки. Однако, входит в состав некоторых растительных компонентов, добавляемых к табаку (базилик, черный перец, цейлонская цитронелла, цейлонская корица, солодка, мускатный орех, тимьян).
Фарнезол	Подавляет рост и активность раковых клеток.
Феруловая кислота	Блокирует образование нитрозаминов in vivo, поэтому может играть определенную роль в профилактике рака.
Аммонизированный глицирризин	Обладает противовоспалительными, противовирусными свойствами, способствует заживлению гастроинтестинальных язв, активирует продукцию интерлейкина 10
Изобутил салицилат	Ароматизатор, обладает противовоспалительными, антипиретическими, обезболивающими свойствами.
Изовалериановая кислота	Ферромон, присутствующий во влагалищных выделениях макак резус, половых железах антилоп.
Левулиновая кислопа	Усиливает связывание никотина с никотиновыми рецепторами в головном мозге крыс и мышей. Увеличивает пиковое содержание никотина в плазме крови при одновременном усилении мягкости привкуса табачного дыма, что позволяет делать более глубокие затяжки.
D-лимонен и его метаболиты (перилловая и дигидроперилловая кислоты, перилловый спирт, уротропин, лимонен-1,2-диол)	Возможное противораковое действие. Может угнетать рост опухоли посредством ингибирования p21-зависимого сигнального пути и апоптоза, а также индукции сигнального пути трансформирующего фактора роста-β. Метаболиты D-лимонена способствуют остановке G1 фазы клеточного цикла, ингибируют посттрансляционную модификацию белков и вызывают дифференцированную экспрессию генов, связанных с клеточным циклом и апоптозом. В экспериментальных исследованиях показан антиканцерогенный эффект при раке печени, поджелудочной железы, желудка, толстой кишки и кожи.
Ментол	Обладает свойствами анестетика, взаимодействуя с никотином, увеличивает амплитуду вызванных потенциалов P1-N2 электрической активности головного мозга.
Метил салицилат	Ароматизатор, обладает противовоспалительным, жаропонижающим, обезболивающим эффектом.
Смягчители вкуса	12 из 127 веществ в списке смягчителей вкуса используют в качестве химических добавок к табаку (бета-каротин, аскорбиновая кислота, L-гистидин, циннамальдегид, гистидин, дубильная кислота, лауриновая кислота, октановая кислота, олеиновая кислота, ванилин, эфирные масла) и еще 40 содержатся в растительных добавках (каротиноиды, β-каротин, аскорбиновая кислота, биофлавоноиды, катехин, мирицетин, кверцитин, изокверцитрин, кверцитрин, рутин, кемпферол, наринген, наринген, эпигаллокатехин галлат, кофеиновая кислота, L-гистидин, α-токоферол, триптофан, глутатионин, провитамин А, хлорофиллы, хлорофиллин, циннамальдегид, куркумин, эллаговая кислота, эвгенол, феруловая кислота, галловая кислота, гистидин, дубильная кислота, хлорогеновая кислота, линолевая кислота, линоленовая кислота, лауриновая кислота, октановая кислота, олеиновая кислота, ванилин, витамин B_2, полифенолы, эфирные масла).
Фенилсалицилат	Ароматизатор, обладает противовоспалительным, жаропонижающим, обезболивающим эффектом
Пропиленгликоль	Изменяет амплитуду вызванных потенциалов P1-N2 электрической активности головного мозга. Снижение активности ЦНС коррелирует с благоприятным восприятием табачного дыма.
Пиразин	Изменяет амплитуду вызванных потенциалов P1-N2 электрической активности головного мозга. Снижение активности ЦНС коррелирует с благоприятным восприятием табачного дыма.
Пиридин	Улучшает восприятие табачного дыма, ослабляет неблагоприятные эффекты никотина, увеличивает активность ЦНС.
Салициловый альдегид	Обладает противовоспалительным, жаропонижающим, обезболивающим эффектом.
Тиамина гидрохлорид	Витамин B_1
5,6,7,8-тетрагидрозолин	«Ложные нейротрансмиттеры» в катехоламиновых нейронах.
Валериановая кислота	Ароматизатор, обладает седативным эффектом, взаимодействуя с такими нейротрансмиттерами, как ГАМК.
γ-валеролактон	Ингибирует CYP2A6, изофермент цитохрома Р-450, благодаря чему блокирует превращение никотина в котинин. Таким образом, повышает концентрацию никотина в крови.
Ванилин	Ароматизатор. Изменяет амплитуду вызванных потенциалов P1-N2 электрической активности головного мозга, снижает активность ЦНС, что коррелирует с благоприятным восприятием табачного дыма, придает ему сладковатый вкус.

на 27%, у продолжающих курить менее 20 сигарет в день – на 58%, а более 20 сигарет в день – на 96%.

Французские исследователи отобрали 28 409 практически здоровых добровольцев (средний возраст 41,4±12,3 лет) [23]. У них скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле D.W. Cockcroft, M.H. Gault [24], а протеинурию оценивали при помощи тест-полосок. Никогда не куривших было среди женщин 66,4%, среди мужчин – 39,9%. Средняя длительность курения отказавшихся от вредной привычки среди мужчин составила 11,0±8,7, среди женщин 8,4±7,6 лет. Доля лиц, употребляющих алкоголь, была сходной у тех, кто курил и не курил, а доза в той и другой группах была среднем около 25 г алкоголя в сутки. По остальным исследуемым факторам риска статистически значимых различий выявлено не было. Протеинурия была выявлена у курящих в настоящем или прошлом в 2,1–3,0 раза чаще по сравнению с теми, кто не курил никогда. При этом у курящих мужчин СКФ была статистически значимо выше (хотя и в нормальных пределах) по сравнению с некурящими.

В более ранней работе теми же авторами было показано, что в ответ на введение 4 мг никотина при помощи специально изготовленной жевательной резинки, у некурящих увеличивалась частота сердечных сокращений (в среднем, на 13 ударов в минуту) и систолическое артериальное давление (в среднем на 8 мм рт. ст.). Однако при этом, эффективный почечный плазмоток и СКФ снижались: соответственно на 15±4% и 14±4 4%; кроме того, уменьшалось содержание циклический ГМФ в моче на 51±12%. У курильщиков изменения центральной гемодинамики были сходными, эффективный почечный плазмоток и СКФ не изменились, а содержание циклического ГМФ в моче увеличилось на 87±43%. У них же изменения эффективного почечного плазмотока, вызванные никотином, положительно коррелировали с динамикой циклического ГМФ в моче. Авторы пришли к выводу о том, что острая нагрузка никотином сопровождается вазоконстрикцией, вероятно, благодаря ГМФ-зависимому механизму [25]. Оба цитируемых исследования позволили авторам высказать гипотезу о вызванной курением гиперфильтрации.

В дальнейшем был выполнен ряд крупных наблюдательных исследований по проблеме взаимосвязи курения и ХБП (табл. 5). В них подтверждено, что курение является независимым предиктором развития и прогрессирования ХБП. Отмечено, что неблагоприятное влияние оказывает не только сама вредная привычка, но и ее ассоциация с числом сигарет более 20 в день (ОШ=1,51), длительностью курения более 40 лет (ОШ=2,3) и мужским полом (ОШ=2,4). Таким образом, сложилось мнение о том, что взаимосвязь курения и ХБП можно считать доказанной.

Однако, причины дисфункции почек весьма разнообразны. Ряд исследований был посвящен влиянию курения на снижение СКФ при нарушениях углеводного обмена. Следует сразу оговориться, что все они имели как минимум одно из двух ограничений: относительно небольшое число пациентов и/или погрешности в дизайне. Возможно, в связи с этим, были получены противоречивые результаты. Приведем только 2 примера. В одном из обсервационных исследований в

Таблица 4

Негативные эффекты пара электронных сигарет

Органы		Биомаркер	Эффект
Сердечно-сосудистая система		Не упомянуты	Артериальная гипертензия Гипертрофия миокарда Истончение стенки аорты [15]
Печень	Гепатоциты	↑ АСТ, АЛТ, ЩФ, ЛДГ	Повреждение гепатоцитов [16]
	Купферовские клетки	↑ Clq, C3b, C4d, C5b-9t	Активация классического и альтернативного путей комплемента [17]
		↑ интерлейкин 2, интерлейкин 4, интерлейкин 6, интерлейкин 13	Активация воспалительного стресса [17]
		Активация ксантинолоксидазы с усилением образования перекиси водорода Угнетение активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-S-трансферазы Активация образования малонового диальдегида	Активация оксидативного стресса [16]
Головной мозг		Множественное повреждение генов	Нейропатии [18]
Почки		↑ активных форм кислорода	Активация апоптоза [16]
		↑ в плазме крови мочевины и мочевой кислоты	Дисфункция почек [16]

течение 4 лет наблюдения у 109 из 943 больных сахарным диабетом I типа развилась альбуминурия [37]. У курящих по сравнению с никогда не курившими отношение шансов по изучаемому показателю составило 3,1. В более позднем проспективном исследовании проводили динамический контроль ряда показателей у 1105 пациентов с сахарным диабетом I типа в течение 8 лет. Было отмечено, что при поддержании нормогликемии снижение СКФ составило 0,34 мл/мин/1,73 м^2 в год, альбуминурия развилась у 93 человек и курение не было ассоциировано с этими параметрами [38]. Таким образом, в настоящее время нет абсолютных доказательств относительно взаимосвязи между курением и развитием/прогрессированием диабетической нефропатии.

Публикации, посвященные взаимосвязи курения и ХБП у пациентов с артериальной гипертензией имеют те же ограничения, что и описанные выше. Пожалуй, наиболее длительный период наблюдения – около 14 лет – относится к исследованию Hypertension Screening Treatment Program, в которое были включены 11912 вышедших на пенсию офицеров [39]. За время его проведения 5337 (44,8%) человек умерли и у 245 развилась тПН. В результате анализа модели пропорциональных рисков Кокса не было выявлено взаимосвязи между курением и уремией. По сравнению с некурящими, курение 1–9 сигарет в день, 10–20 сигарет в день и более 20 сигарет в день сопровождалось однофакторным отношением рисков 1,11 (95% ДИ, 0,63–1,42), 1,41 (95% ДИ, 0,98–2,03) и 1,17 (95% ДИ, 0,86–1,60) соответственно.

Известно, что более половины пациентов с ХБП умирают на додиализных стадиях [40]. В первую очередь это касается лиц пожилого и старческого возраста [41]. Данное обстоятельство также можно отнести к возможным ограничениям, по крайне мере, в тех исследованиях, где твердой конечной точкой является развитие тПН.

Наиболее значимым из ранних исследований взаимосвязи гломерулонефрита и курения является работа S.R. Orth et al. [42]. В нее были включены 54 пациента с морфологически подтвержденной IgA нефропатией и 48 пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек. После коррекции на пол, возраст, основной диагноз, длительность заболевания, уровень сывороточного креатинина и альбуминурии риск развития тПН возрастал только у куривших мужчин (более 5 пачко-лет), не получавших лечения ИАПФ. У пациентов, получавших такую терапию, влияния курения выявлено не было: отношение шансов 1,4 против 10,1.

R. Yamamoto et al. наблюдали 971 пациента с морфологически подтвержденной IgA нефропатией в течение 7 лет (исследование STOP-IgAN) [35]. Доля курящих составила 23,3%. В данной группе оказалось больше мужчин, пациентов с артериальной гипертензией, гиперхолестеринеми-

Таблица 5

Наблюдательные исследования взаимосвязи курения и ХБП

Автор	Популяция	Пациенты	Период, лет	Критерий
A.J. Bleyer et al. 2000 [26].	США	4142 без первичной патологии почек и без сахарного диабета, старше 65 лет (CHS)	3-4	Увеличение креатинина сыворотки ≥ 27 мкмоль/л
M. Tozawa et al., 2002 [27].	Япония	5403 без протеинурии креатинин сыворотки ≤ 106 мкмоль/л (М), или ≤88 мкмоль/л (Ж)	2	Протеинурия ≥ (1+)
M.K. Haroun et al., 2003 [28]	США	2353 общая популяция (CLUE)	20	тПН или смерть в результате ХБП
B. Stengel et al., 2003 [29].	Япония	9082 30-74 лет (NHANES II)	12-16	тПН или смерть в результате ХБП
C.S. Fox et al. 2004[30]	США	2585 без ХБП (Framingham Offspring Study)	16-22	Развитие ХБП CKD 3-5 ст.
B. Baggio et al., 2005 [31]	Италия	1906 без ХБП 65-84 лет (ILSA)	около 3,6	Увеличение креатинина сыворотки ≥ 27 мкмоль/л
A. Shankar et al., 2006 [32]	США	3392 без ХБП 43-84 лет	5	Развитие ХБП CKD 3-5 ст
A. Ishani et al. [33].	США	23 866 мужчин с высоким коронарным риском но не выше 177 мкмоль/л (MRFIT)	25	тПН или смерть в результате ХБП
K. Yamagata et al., 2007 [34]	Япония	123 764 без ХБП старше 40 лет	10	Развитие ХБП 1 - 5 ст
R. Yamamoto et al. 2010 [35]	Япония	971 взрослых с IgA нефропатией	2,6-10,2	Увеличение креатинина сыворотки боле, чем на 50%
J.M. Nougueira et al., 2010 [36]	США	997 после трансплантации почки	около 3,5	Выживание трансплантата

Примечания: CHS – Cardiovascular Health Study; ХБП – хроническая болезнь почек; тПН – терминальная почечная недостаточность; ILSA – Italian Longitudinal Study on Aging; MRFIT – Multiple Risk Factor Intervention Trial; NHANES II – The Second National Health And Nutritional Examination Survey, CLUE – проспективное исследование в штате Мэриленд.

ей, гиперурикемией, более низкими значениями СКФ и более высокой протеинурией. Первичной конечной точкой было увеличение сывороточного креатинина на 50%, композитной – удвоение сывороточного креатинина или развитие тПН. К завершению исследования первичной конечной точки достигли 117, композитной – 47 пациентов. При использовании модели пропорциональных рисков Кокса значимыми оказались факт курения (ОШ 2,03) и число сигарет более 10 в день (ОШ 1,21).

Несколько обсервационных исследований было выполнено у реципиентов и доноров аллографта почки. Показано, что активное курение является фактором риска отторжения трансплантата и смерти [43–45]. Наличие вредной привычки увеличивает вероятность периоперационных осложнений у родственного донора. В этом отношении особую значимость приобретают нарушения гемодинамики и вентиляции легких. Хорошо известно, что курение вызывает повышенную бронхиальную секрецию и нарушение мукоцилиарного клиренса. Кроме того, увеличивается концентрация карбоксигемоглобина и гематокрита, что может способствовать развитию отрицательного инотропного эффекта и возникновению аритмий. При этом следует учитывать следующие временные рамки отказа от курения [46]:

• за 12 часов до операции – сопровождается увеличением содержание кислорода в крови и улучшением его транспорта к тканям, обеспечение тканей;

• за 5–7 дней – нормализуется вязкость крови;

• за 5–7 недель – нормализуется мукоцилиарный транспорт.

Стоит отметить, что курение донора увеличивало вероятность смерти реципиента (ОШ 1,93) [45]. Поэтому донорам почки рекомендуется прекратить курение, как минимум, за 6 недель до планируемой операции [47].

Курение реципиента увеличивает риск отторжения трансплантата (ОШ 1,74–3,3 [48]. Вместе с тем, отказ от курения не менее, чем за 5 лет до операции, увеличивает выживаемость трансплантата на 34% [49]. Это не удивительно, так как известно, что аллографт от курящего человека отличается некоторыми функциональными особенностями: индекс резистивности выше на 11%, СКФ ниже на 15%, а фильтрационная фракция – на 18%. [43].

Таким образом, влияние курения на донора и реципиента аллографта почки можно представить следующим образом (табл. 6) [43].

Методы оценки влияния курения на человека.

Для эпидемиологических исследований о приверженности к курению ВОЗ предложен специальный опросник «Tobacco Questions for Surveys» [50]. Есть ряд упрощенных его модификаций. Однако, использование подобных инструментов целесообразно только для скрининга и мало применимо для конкретного человека.

С целью стандартизации оценки влияния курения в клинической практике используют расчетные или лабораторные показатели. Среди расчетных наиболее популярны следующие два.

1. Индекс курящего человека (ИКЧ)

ИКЧ = число ежедневно выкуриваемых сигарет × 12 месяцев. Полученные результаты оцениваются по специальной шкале:

• ИКЧ > 120 соответствует высокому риску развития ХОБЛ.

• ИКЧ > 200 является критерием злостного курильщика.

2. Индекс пачка/лет (ИПЧ):

ИПЧ (пачек/лет) = количество выкуриваемых сигарет в день × стаж курения (годы) / 20.

ИПЧ > 10 пачек/лет является достоверным фактором риска развития ХОБЛ.

Ни один из этих индексов пока не соотнесен с риском развития или прогрессирования ХБП.

Недавно Дэвид Шпигельхалтер предложил еще один с весьма характерным названием. «Микросмерть» (Micromort, mM) представляет собой единицу измерения риска эквивалентного одному из миллиона шансов смерти, что, кстати, соот-

Таблица 6

Влияние курения на донора и реципиента аллографта почки

Донор	Реципиент
Увеличение риска периоперационных осложнений	Увеличение риска кардиоваскулярных событий
Увеличение риска инфицирования послеоперационной раны	Снижение выживаемости трансплантата
Снижение вероятности предоставления информации о своем состоянии в дальнейшем	Увеличение риска отторжения трансплантата (?)
	Снижение выживаемости реципиента
Увеличение сывороточного креатинина в течение 1 года после операции	Увеличение риска инфекционных осложнений (легионеллез, ОРВИ, вирус герпеса, ВК вирус, туберкулез)
Увеличение риска преждевременной смерти	Увеличение риска инвазивного рака (легкие, кожа, мочевой пузырь)

ветствует шансу при подбрасывании монеты получить подряд 20 «орлов» или 20 «решек». Эта концепция хорошо известна в теории принятия решений, но до недавнего времени практически не использовалась в практической медицине [51]. Любая деятельность влечет за собой риск для жизни, который может быть измерен в мМ. В частности, можно выразить риск смерти от общих хирургических процедур в мМ и, чтобы контекстуализировать этот риск, мы можем сравнить его с другими видами деятельности. Для такого рода расчетов используют показатели смертности от различных причин (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html), а затем сопоставляют с показателями риска смерти, стандартизированного на 30 минут предполагаемой дополнительной жизни. В итоге получается величина, аналогичная понятию «упущенная выгода» в экономике. С этой точки зрения в Великобритании каждая выкуриваемая сигарета соответствует вероятности снизить ожидаемую продолжительность жизни на 15 минут [52].

Среди лабораторных тестов чаще всего применяют измерение концентрации моноксида углерода в выдыхаемом воздухе и карбоксигемолобина в крови (табл. 7). Экспресс-метод исследования основан на определении пиковой экспираторной концентрации альвеолярного газа, которая затем переводится в значение процентного содержания карбоксигемоглобина.

Таблица 7

Классификация степеней курения в зависимости от концентрации моноксида углерода в выдыхаемом воздухе и карбоксигемоглобина

Концентрация монооксида углерода, ppm	Концентрация карбоксигемоглобина в крови, %	Степень курения
0–6	0,16–0,96	Отсутствие курения
7–10	1,12–1,60	Легкое курение
11–20	1,76–3,20	Умеренное курение
> 20	> 3,20	Курение тяжелой степени

Примечания: ppm – parts per million (частей на миллион, миллионная доля), что аналогично количеству мл CO в 1 м^3 выдыхаемого воздуха.

Таблица 8

Объем распределения никотина

Ткань	Отношение ткань/кровь
Кровь	1,0
Головной мозг	3,0
Сердце	3,7
Мышцы	2,0
Жировая ткань	0,5
Почки	21,6
Печень	3,7
Легкие	2,0
Пищеварительная система	3,5

Однако, CO имеет короткий период полувыведения – около 4,5 часов. Следовательно, повышение его содержание скорее свидетельствует не о том, является ли обследуемый хроническим курильщиком, а о том, что он курил недавно. Более точным является определение котинина в моче, так как его период полувыведения составляет около недели. Величина показателя менее 10 нг/мл позволяет думать о пассивном курении, более 10 нг/мл – об активном.

К сожалению, подавляющее число научных публикаций основано на расчетных показателях, что дает возможность апологетам курения высказывать наукообразные суждения о том, что вред курения весьма преувеличен.

Негативные влияния компонентов табачного дыма: никотин.

Среди компонентов табачного дыма наиболее изучено влияние никотина, так как объем его распределения в почках является наиболее высоким (табл. 8).

Его воздействие опосредуется благодаря нескольким основным механизмам (табл. 9). Дискуссия о том, может ли курение приводить к развитию сахарного диабета основано на результатах ряда мета-анализов. В них было показано, что по сравнению с лицами, которые никогда не курили, у активных курильщиков относительный риск развития сахарного диабета 2 типа увеличен в 1,37 (84 исследования) раза, у прекративших курение – в 1,14 раза (47 исследований), у пассивных курильщиков – в 1,22 раза (7 исследований) [53]. Пока трудно сказать с уверенностью, связано это непосредственно с курением, либо с наличием других неблагоприятных особенностей стиля жизни (несбалансированная диета, избыточное употребление алкоголя, недостаточная физическая активность и т.п.) или коморбидностью. Включенные в мета-анализ исследования носили наблюдательный характер, и поэтому причинная взаимосвязь не могла быть доказана. Однако подобная ассоциация патофизиологически правдоподобна, поскольку курение взаимосвязано с центральным ожирением, способствует активации оксилительного и воспалительного стрессов, роль которых в развитии инсулинорезистентности вполне доказана.

Интенсивность биотрансформации никотина зависит от этнической принадлежности, пола, пи-

щевых привычек, генетических факторов, числа беременностей, заболевания почек и др. [55]. У большинства курильщиков около 80% никотина превращается в котинин, основным метаболитом которого является транс-3-гидроксикотинин [56]. Котинин обладает такими же негативными эффектами, как и никотин, но в меньшей степени. Однако, так как период полувыведения равен 13–20 ч., длительность экспозиции уравновешивает его эффекты с никотином. Разница в скорости метаболизма позволяет считать котинин более надежным биомаркером как активного, так и пассивного курения по сравнению с никотином.

Главным в метаболизме никотина и котинина принято считать изофермент цитохрома Р-450 2А6 (CYP2A6). Никотин является не только субстратом, но и ингибитором этого изофермента. Мерой активности CYP2A6 считается клиренс никотина и котинина, а также генерация транс-3-гидроксикотинина. Клиренс никотина проявляет значительную индивидуальную изменчивость (табл. 10), которая во многом определяется генетическими факторами. Тем не менее, очевидно, что для никотина и котинина внепочечный клиренс, в которой основной вклад вносит печень, примерно в 10 раз превышает почечный. При этом экскреция с мочой никотина в несколько раз превышает таковую для котинина. Это можно рассматривать, как косвенное указание о том, что снижение СКФ может приводить к увеличению концентрации никотина в крови. Следовательно, допустимо предположить, что у пациентов с ХБП С3 стадии и выше потребность в курении табака ниже, чем при нормальной экскреторной функции почек, а значит и отказаться от курения им теоретически легче.

Генетические мутации могут снизить, повысить или модифицировать активность CYP2A6 и/или специфичность субстратов изофермента. В последние годы наблюдается значительный прогресс в выявлении генетических вариантов CYP2A6, названы 37 пронумерованных аллелей, два аллеля дублирования, а также ряд CYP2A6* 1 вариантов. Носительство так называемых «нулевых» аллелей (CYP2A6*4A, CYP2A6*4B, CYP2A6*4C, CYP2A6*4D), то есть отсутствие гена CYP2A6 и, как следствие, изофермента CYP2A6, ассоциируется с медленным метаболизмом никотина и более низким уровнем никотиновой зависимости. Причем это относится не только к гомозиготам, но и к гетерозиготам по «нулевым» аллелям. С более низкой интенсивностью курения также связаны CYP2A6*2, CYP2A6*9, CYP2A6*12 и аллель CYP2A6/CYP2A7 [56]. Кроме генов, вовлеченных в метаболизм и клиренс никотина, зависимость от никотина, как правило, наследуется и появляется под влиянием генов, кодирующих некоторые подтипы никотиновых рецепторов, генов нейромедиаторов и генов, участвующих в нейронных связях [58].

Негативные влияния никотина на почки условно подразделяют на острые и хронические. О первых обычно судят по результатам экспериментальных исследований на животных, о вторых – по данным наблюдательных исследований. Условно можно выделить сосудистый (гемодинамический) и канальцевый компоненты воздействия компонентов табачного дыма. Гемодинамические эффекты хорошо изучены на примере никотина. Они обусловлены активацией симпатической нервной системы, увеличением продукции катехоламинов, что, несомненно, способствует

Таблица 9

Основные потенциальные механизмы воздействия никотина на почки [54]

Механизм	Показатели
Увеличение активности симпатической нервной системы	Увеличение частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления
Нарушение внутрипочечной микроциркуляции	Снижение СКФ, фильтрационной фракции, внутрипочечного плазмотока, увеличение индекса резистивности
Клеточные эффекты – токсическое воздействие на эндотелий, эпителий канальцев, интерстиций.	Активация оксидативного стресса, снижение синтеза оксида азота
Гормональный дисбаланс	Инсулинорезистентность, увеличение синтеза вазопрессина

Таблица 10

Фармакокинетические показатели после внутривенного введения никотина (цит. по [57])

Показатель	Почечный клиренс, мл/мин	Внепочечный клиренс мл/мин	Объем распределения при стандартных условиях, л/кг	Период полувыведения, мин
Никотин	35–90	1050–1460	2.2–3.3	100–150
Котинин	3–9	36–52	0.69–0.93	770–1130
Транс-3-гидроксикотинин	50		0.66	396

нарушению микроциркуляции, в том числе и в почках. К этому постепенно добавляется влияние фиксированной артериальной гипертензии, а также нарушений липидного обмена, для которых курение является признанным фактором риска. Интересно, что назначение практически здоровым добровольцам жевательной резинки с содержанием 4 мг никотина сопровождалось пропорциональным снижением эффективного почечного плазмотока и клубочковой фильтрации, чего не отмечалось у курильщиков [59]. Данное наблюдение лишний раз свидетельствует о вреде пассивного курения.

Н-холинорецепторы представляют собой ацетилхолин-связанные ионные каналы, состоящие из пентамеров, расположенных симметрично с центральной ионной порой. Один из них – гомомерный α7-Н-холинорецептор преимущественно проницаем для ионов Ca^{++}. Именно он является основной точкой приложения действия как никотина, так и активируемого гипоксией фактора-1α (HIF-1α, hypoxia inducible factor-1α), экспрессия которого обусловлена воздействием монооксида углерода. Воздействие обоих стимулов вызывает значительное увеличение содержания внутриклеточного кальция, а в дальнейшем – фактора роста эндотелия сосудов [60]. Лиганд-связывающий домен рецептора содержит 2 α-цепи, которые формируют карман из ароматических и гидрофобных групп, структурно похожих на урокиназный активатор плазминогена. При связывании с лигандом, рецептор меняет свою конформацию и становится проницаемым для Na^{+} и Ca^{2+}. Рецепторная функция регулируется фосфорилированием тирозина и дефосфорилированием соответственно киназами и фосфатазами.

Несколько неожиданным было открытие Н-холинорецепторов на мезангиальных клетках. Введение экспериментальным животным никотина для создания плазменной концентрации, аналогичной таковой у курильщиков, сопровождалось пролиферацией мезангиальных клеток и продукцией экстрацеллюлярного матрикса за счет экспрессии коллагена I типа, эластина и матриксной металлопротеиназы-1. Определенную инициирующую роль в этом процессе играет увеличение синтеза супероксид-аниона под влиянием ангиотензина II. Назначение антиоксидантов и ингибиторов циклооксигеназы-2 предотвращает подобные эффекты [61].

Фиброз является универсальным патофизиологическим ответом на хроническое повреждение. В каждой органной системе процесс фиброгенеза имеет уникальные характеристики, связанные с функцией органа и микроокружения, создаваемого органоспецифическим эпителием. Однако, выделяют несколько общих основных этапов. К ним относят: повреждение эпителиальных/эндотелиальных барьеров; высвобождение трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1); экспрессию воспалительных клеток; продукцию активных форм кислорода (ROS); активацию коллагенообразующих клеток и миофибробластов. Одного никотина, в принципе, достаточно для активации оксидативного и воспалительного стрессов с исходом в фиброз. Дополнительно он способствует экспрессии маркеров классической эпителиально-мезенхимальной трансформации – виментина, фибронектина и α-актина гладкой мускулатуры в эпителии канальцев почек. Указанные особенности позволяют высказать гипотезу о том, что курение табака может способствовать более тяжелому течению преренального ОПП и/или трасформации ОПП в ХБП [62].

Важным участником фиброгенеза является трансформирующий фактор роста β-1 (Transforming growth factor beta-1, TGF-β1), стимулирующий продукцию белков внеклеточного матрикса. Никотин активирует его синтез [63] и пролиферацию фибробластов [64]. Другим ключевым цитокином фиброгенеза, считается фактор роста соединительной ткани (Connective tissue growth factor, CTGF). CTGF действует аналогично TGF-β1, включая стимуляцию ремоделирования внеклеточного матрикса и синтез коллагена. Он играет решающую роль в хемотаксисе и митогенезе фибробластов. Никотин индуцирует секрецию CTGF и активацию фиброгенеза аутокринным способом, вызывая прямое клеточное повреждение (рис. 2) [65, 66].

Важно различать влияние никотина как на хемотаксис, так и на активацию воспалительных клеток и выявлять вовлеченные в этот процесс медиаторы воспаления/цитокины. Оценивать эти процессы непросто, так как они могут протекать по-разному, в зависимости от концентрации никотина, что подтверждает концепцию плейотропного и изменчивого его действия. Провоспалительные цитокины, в том числе интерлейкин-8, лейкотриен В4, моноцитарный хемотаксический фактор-1 и ряд других способствуют миграции нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Под влиянием никотина, они начинают активно синтезировать протеазы, вызывающие необратимое разрушение интерстиция. Интересно, что высокие дозы никотина подавляют хемотаксис нейтрофи-

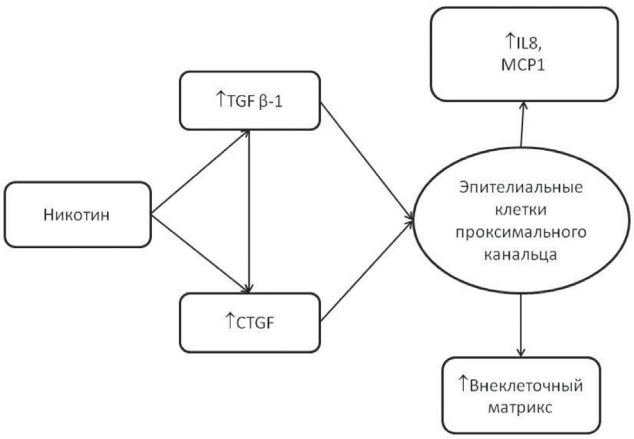


Рис. 2. Влияние никотина на эпителиальные клетки проксимального канальца почки. Примечания: TGF β-1 – Трансформирующий фактор роста β-1; STGF – Фактор роста соединительной ткани; IL8 – Интерлейкин-8; MCP1 – Моноцитарный хемотаксический фактор-1.

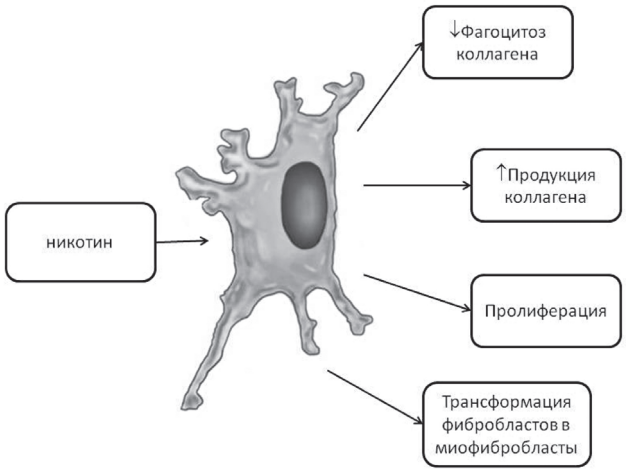


Рис. 3. Влияние никотина на фибробласты.

лов, но увеличивают их дегрануляцию и образование эйкозаноидов.

Оксидативный стресс хорошо известен, как важный фактор повреждения любых органов и тканей. Никотин стимулирует продукцию активных форм кислорода за счет экспрессии НАДФ-оксидазы и соответсвующего увеличения продукции супероксид-аниона. Длительная экспозиция последнего приводит к истощению антиоксидантных систем, что сопровождается снижением внутриклеточного содержания глутатиона, каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазаы.

На рис. 3 представлена схема влияния никотина на фибробласты, основную группу клеток, синтезирующих коллаген. В первую очередь, его воздействие приводит к увеличению числа фибробластов. Однако, эти клетки отличаются увеличением продукции коллагена и снижением способности фагоцитировать коллаген из внеклеточного матрикса. Кроме того, происходит трансформация фибробластов в миофибробласты. Этот процесс подразделяют на 2 этапа. Первый включает образование прото-миофибробласта, маркёром которого является временно экспрессируемый N-кадгерин, – для заселения зоны повреждения [67]. Эта клетка имеет миграционный фенотип за счет de novo развития сократительных пучков цитоскелета. Эти стрессорные волокна представлены главным образом β-цитоплазматическим актином и генерируют относительно слабые силы натяжения (тракции). Второй этап дифференцировки предполагает превращение протомиофибробласта в миофибробласт под влиянием TGFβ-1. Миофибробласты активно синтезируют коллаген 1-го, 3-го, 4-го и 8-го типов, ламинина, фибронектина, тенасцина, матриксных металлопротеиназ.

Негативные влияния компонентов табачного дыма: монооксид углерода.

Известно, что недоокисленный монооксид углерода образуется в процессе обмена веществ при воздействии гемоксигеназы на гем и при перекисном окислении липидов. Скорость его производства составляет 384 мкмоль/сут со средней концентрацией в тканях в наномолярном диапазоне. Во внешней среде СО получается при сгорании любых материалов, содержащих углерод в условиях недостатка кислорода. В связи с этим, его относят к продуктам неполного сгорания. Для уменьшения образования данного вещества папиросную бумагу перфорируют. При такой технологии образование угарного газа уменьшается, но увеличивается объем бокового дыма.

СО образуется в физиологических условиях при окислительной деградации гема изоферментами гемоксигеназы (НО), а также при перекисном окислении липидов. По оценкам, скорость его производства составляет 384 мкмоль/сут со средней концентрацией в тканях в наномолярном диапазоне [68]. Первичными НО-ферментами, ответственными за образование СО, являются конститутивная НО-2 и индуцибельная НО-1. Последняя активируется в почках только в условиях оксидативного стресса. Влияния моноксида углерода реализуются после взаимодействия с несколькими значимыми сигнальными молекулами:

- Растворимая гуанилатциклаза
- Белки цитохрома Р450
- Цитохром С-оксидаза
- NADPH-оксидаза

Связывание с этими белками меняет их конформацию и, соответственно, биологическую ак-

тивность. При этом, по результатам модельных экспериментов, CO вызывает разнонаправленные эффекты. Так, наиболее значимым сигнальным путем для CO в почках является активация растворимой гуанилатциклазы, что сопровождается увеличением синтеза цГМФ [69]. Далее, благодаря индукции быстрых Ca^{2+}-активируемых калиевых каналов, происходит дилатация артериол. Кроме того, отмечается угнетение активности Na^{+}/K^{+}-АТФазы базолатеральных клеточных мембран проксимальных канальцев со снижением реабсорбции натрия. Активация сигнального пути, опосредуемого митоген-активируемой протеинкиназой (mitogen-activated protein kinase, MAPK) обеспечивает цитопротекторное, противовоспалительное и антиапоптотическое действие. Одновременно CO, угнетая НАДФ-оксидазу в цитозоле, снижает внутриклеточное образование супероксид-аниона, и тем самым вносит дополнительный вклад в дилатацию внутрипочечных артериол и снижение реабсорбции натрия. Однако, параллельно, активируется продукция супероксид-аниона в митохондриях, в результате чего в цитозоле увеличивается синтез гидроперекисей, что может сопровождаться повышением тонуса интраренальных микрососудов. Положительные эффекты моноксида углерода напоминают таковые при прекондиционировании миокарда и головного мозга. В связи с этим, проводятся поиски возможных терапевтических вмешательств при помощи CO, например, при заболеваниях головного мозга и онкопатологии [70, 71].

Основное токсическое действие CO связывают с тканевой гипоксией. Она может формироваться тремя путями:

• Вытеснение кислорода из связи с гемоглобином

• Угнетение отдачи оксигемоглобином кислорода в тканям

• Блокирование цитохромоксидазы тканей.

В любом случае увеличивается продукция HIF-1α, что обусловлено формированием карбоксигемоглобина. В условиях гипоксии HIF-1α способствует активации генов, которые обеспечи-

Таблица 11

Основные характеристики, механизмы токсического действия и канцерогенность наиболее значимых тяжелых металлов, содержащихся в табаке

Металл	Период полувыведения, усредненные значения	Основные механизмы токсического действия, канцерогенность по IARC
1. МЫШЬЯК Нормальный уровень мышьяка в крови не более 15,4 мкг/л, в моче не более 30мкг/л, в волосах не более 0,1 мкг/г	4 сут	Связывает SH-группы (активирует оксидативный стресс), блокирует пируваткиназу в цикле Кребса (угнетает тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование), блокирует превращение пирувата в ацетил коэнзим А (угнетает глюконеогенез), блокирует глобин в эритроцитах (нарушает транспорт кислорода). IARC 1.
2. СВИНЕЦ, Нормальный уровень свинца в крови для взрослых не более 5 мкг/дл, в моче не более 50 мкг/л, в волосах не более 5 мкг/г Нормальная концентрация дельта-аминолевулиновой кислоты мочи не более 2,5 мг/г креатинина	30 сут	Связывает SH-группы (активирует оксидативный стресс), нарушает метаболизм и эффекты Ca^{2+} (увеличение внутриклеточного содержания за счет блокады транспортных систем, связь со специфическими белками – кальмодулин и т.п.), ингибирует синтез гема, проникает через гематоэнцефалический барьер. В почках активирует РААС, повреждает проксимальные канальцы, подавляет синтез эритропоэтина, увеличивает реабсорбцию мочевой кислоты. IARC 2a.
3. РТУТЬ Нормальный уровень ртути в крови не более 5,8 мкг/л, в моче не более 10 мкг/л, в волосах не более 2 мкг/г	40 сут	Связывает SH-группы (активирует оксидативный стресс), блокирует Na^{+}/K^{+}-АТФазу. IARC 3.
4. Кадмий Нормальный уровень кадмия в крови не более 0,05 мкг/л, в моче не более 4,7 мкг/л, в волосах не более 1 мкг/г	9 лет	Связывает SH-группы (активирует оксидативный стресс), нарушает обмен Ca^{2+} (увеличение внутриклеточного содержания, блокада Ca^{2+}-активируемых белков). IARC 1.
7. Хром Нормальный уровень хрома в крови не более 0,5 мкг/л, в моче не более 1,5 мкг/л, в волосах не более 1,5 мкг/г	40 сут	Связывает SH-группы (активирует оксидативный стресс), формирует ДНК-аддукты. IARC 3.
8. Алюминий Нормальный уровень алюминия в крови не более 5,4 мкг/л, в моче не более 10,0 мкг/л, в волосах не более 20,0 мкг/г	100 сут	Связывает SH-группы (активирует оксидативный стресс), блокирует Ca^{2+} каналы (увеличивает внутриклеточное содержание Ca^{2+}), снижает количество и функциональную активность остеобластов

Примечания: IARC – Международное агентство по изучению рака.

вают адаптацию клетки к гипоксии и стимулируют эритропоэз (гены эритропоэтина), ангиогенез (ген фактора роста эндотелия сосудов VEGF), ферменты гликолиза (ген альдолазы, лактатдегидрогеназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы и пр.). Кроме того, он регулирует экспрессию генов, участвующих в обмене железа, регуляции сосудистого тонуса, клеточной пролиферации, апоптоза, липогенеза, активации транспортера гликопротеина-Р и др. [72]. Среди перечисленных механизмов особое внимание уделяют влиянию HIF-1α на продукцию VEGF, который является значимым для эндотелия митогеном [73]. При ХБП продукция VEGF снижается, что приводит к уменьшению его ангиогенных влияний с одновременным увеличением повреждающего эффекта на эндотелий [74].

Негативные влияния компонентов табачного дыма: тяжелые металлы.

Соли тяжелых металлов, которые содержатся в табаке, могут вызывать структурные и функциональные повреждения. Факторы, которые влияют на количество металлов, поглощаемых табачными растениями из почвы, включают в себя нативные концентрации в ней, характер используемых удобрений, состав сточных вод, pH почвы. В табл. 11 представлены основные характеристики, механизмы токсического действия и канцерогенность наиболее значимых тяжелых металлов, содержащихся в табаке.

Одновалентные металлы (например, литий и бор) практически полностью фильтруются в клубочках и далее подвергаются адсорбции в проксимальных канальцах, вступая в конкурентные взаимоотношения с натрием и калием. Металлы с переходной валентностью (например, мышьяк) сначала метилируются в печени, затем фильтруются в клубочках. Двухвалентные металлы (например, кадмий и свинец), соединяются с сульфгидрильными группами специфических и неспецифическаких транспортных белков (табл. 12).

Процесс связывания тяжелых металлов с белками является одним из способов детоксикации. Молекулярная масса транспортера равная или более таковой у альбумина, ассоциируется с тем, что данный комплекс может пройти только через уже поврежденную базальную мембрану, что имеет значение для тех пациентов с ХБП или ОПП, которые продолжают курить. Вместе с тем, большинство белков, представленных в табл. 12 либо обладают малой молекулярной массой, либо синтезируются в канальцах почек. Преимущественно в клетках эпителия проксимальных канальцев металлопротеазные комплексы подвергаются расщеплению в лизосомах. Свободные ионы металлов связываются с другими внутриклеточными лигандами (металлотионеин, цистеин, глутатион) или лигандами мембранных протеинов базолатеральной и/или апикальной поверхности эпителия, которые выступают в роли «буфера». При концентрации свободных ионов металлов, превышающей пороговую, происходит пересыщение «буфера». Это ведет к связыванию металлом критических нуклеофильных группировок клетки, что проявляется генотоксичностью (нарушение структуры и процессов репарации ДНК, нестабильность хромосом, хромосомные аберрации), ферментотоксичностью (за счет связывания SH-групп ферментов или вытеснения эссенциальных металлов из металлоферментов) и мембранопатологическим действием [75].

В качестве ведущих патогенетических механизмов цитотоксического действия металлов в литературе рассматриваются: усиление перекисного окисления липидов, нарушение кальциевого гомеостаза и окислительного метаболизма клетки [76]. Основные факторы, которые вносят наибольший вклад в токсичность тяжелых металлов, включают в себя образование реакционноспособного кислорода (Reactive oxygen species, ROS) и реакционноспособного азота (Reactive nitrogen species, RNS), которые повреждают клеточные редокс-системы. ROS отличаются высокой химической реакционной способностью, включают свободные радикалы, такие как супероксид (O_2*), гидроксил (OH*), пероксил (RO_2*) и алкоксил (RO*), а также некоторые нерадикалы, такие как пероксинитрит ($ONOO^-$) и H_2O_2, которые либо проявляют свойства сильных окислителей, либо легко превращаются в радикалы. Внутриклеточная генерация O_2* в первую очередь происходит

Таблица 12

Молекулярная масса (указана средняя величина) некоторых транспортных белков тяжелых металлов

Белок-переносчик	Молекулярная масса
Специфические	
Металлотионеин	6,5 кДа
Свинец-связывающий белок	27кДа
Трансферрин	80 кДа
Церулоплазмин	134 кДа
Транспортер двухвалентных металлов-1	66 кДа
Неспецифические	
Альбумин	69 кДа
Глутатион	263 Да

неферментативно посредством вмешательства окислительно-восстановительных компонентов, таких как семиубихинон (компонент митохондриального цепи переноса электрона) или при участии ферментов – NADPH-оксидазы (NOX), ксантиноксидазы или аутоокисления. O_2* в физиологических условиях действует относительно мягко и обладает невысокой способностью проникать через биологические мембраны. Однако, при взаимодействии с оксидом азота (NO) образуются высоко реакционноспособные промежуточные соединения – $ONOO^-$ и OH* [77].

Кроме того, отмечается истощение звеньев антиоксидантной защиты – клеточных ферментов (супероксиддисмутаза, глутатион-трансфераза, каталаза), некоторых компонентов плазмы (трансферрин, церрулоплазмин, альбумин), водорастворимых антиоксидантных компонентов (мочевая кислота, билирубин, витамин С и жирорастворимые витамины – токоферол и бета-каротин). В исследованиях in vivo было показано, что введение животным больших доз солей кадмия, мышьяка приводило к гиперпродукции супероксидных анионов и накоплению метаболитов окислительной реакции. В частности, под действием ртути усиливалось перекисное окисление липидов в эритроцитах человека, что выражалось в повышении уровня малонового диальдегида и снижении фракции восстановленного глутатиона крови. Преинкубация клеток с метионином и цистеином защищала их от окислительного стресса, вызванного действием ртути, кадмия, меди, что демонстрировало ведущую роль инактивации SH-групп белков в индукции металлами свободно-радикального окисления. Активация свободно-радикального окисления под действием металлов может быть связана также с истощением естественных антиоксидантов (аскорбиновой кислоты и токоферола) в клетках и/или с изменением активности антиокислительных ферментов (каталазы и супероксиддисмутазы) [78].

При активации перекисного окисления липидов в почках страдают все структуры, от эндотелия капилляров клубочков до канальцев и интерстиция. В ответ на усиление процессов свободно-радикального окисления отмечается повышенный синтез простагландинов и цАМФ в клубочках, что сопровождается усилением клеточной пролиферации и возникновением протеинурии. Действие оксидантов на клетки проксимального эпителия приводит к снижению концентрации АТФ, повышению проницаемости клеточной мембраны, повреждению актинового цитоскелета, снижению активности цитохром-С-оксидазы, никотинамид-аденин-динуклеотид-дегидрогеназы, АТФ-азы, никотинамид-аденин-динуклеотид-оксидазы и сукцинат-дегидрогеназы [79].

Перекисное окисление липидов, индуцированное действием солей ртути и кадмия, наиболее интенсивно протекает в митохондриях, вызывая нарушение их функции. Митохондрии являются мишенью для токсического действия солей тяжелых металлов, что подтверждается изменением их формы, структуры и размеров при морфобиоптических исследованиях почек и печени животных, подвергавшихся воздействию солей тяжелых металлов [80].

Это может быть связано с преимущественным распределением тяжелых металлов в митохондриальной фракции клеток. В основе ингибирующего действия металлов на функцию митохондрий может лежать их способность менять мембранный потенциал. Мембранный потенциал митохондрий определяется градиентом ионов водорода, продуцируемых митохондриальной электронной транспортной цепью. Коллапс электрохимического градиента может быть следствием повреждения, как дыхательной цепи митохондрий, так и цикла Кребса, поставляющего никотинамид-аденин-динуклеотид [81]. Кадмий способен ингибировать ферменты цикла лимонной кислоты электронной транспортной цепи: цитрат-синтетазу, сукцинат-дегидрогеназу, цитохром-С-оксидазу. Его воздействие сопровождается снижением способности митохондрий окислять никотинамид-аденин-динуклеотид на 35%, стимулирует утечку протонов, снижая тем самым эффективность окислительного фосфорилирования. Нарушение функции митохондрий при воздействии ртути, кадмия, свинца, мышьяка в конечном итоге проявляется снижением продукции макроэргов, уменьшением соотношения АТФ/АДФ, падением активности АТФ-зависимых ферментных систем, электролитным нарушениям и, в конечном итоге, к изменению мембранного потенциала клетки.

Кадмий обладает сходными биохимическими свойствами с кальцием. Он может нарушать гомеостаз Ca^{2+} и опосредованную последним сигнализацию несколькими путями. Во-первых, кадмий может угнетать активность Ca^{2+}-АТФазы клеточной мембраны, способствуя накоплению внутриклеточного кальция. Вместе с тем, он предотвращать транслокацию кальция в эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи путем ингибирования Ca^{2+}-АТФазы саркоплазматической и эндоплазматического. Во-вторых, он активирует

Рис. 4. Схема возможных механизмов повреждения почек при курении табака [85]. Примечания: Тяжелые Ме – тяжелые металлы, В/п вазоконстрикция – внутрипочечная вазоконстрикция, АГ – артериальная гипертензия, В/клуб гипертензия – внутриклубочковая гипертензия.

взаимодействие фосфолипазе С с G-белком специфического рецептора, что сопровождается образованием инозитолтрифосфата и выходом Ca^{2+} в цитоплазму. Концентрация внутриклеточного Ca^{2+} является триггером сокращения и обусловливает степень напряжения гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что способствует повышению артериального давления [82] – одного из важнейших факторов развития и прогрессирования ХБП.

Среди остальных компонентов табачного дыма следует упомянуть о нитрозаминах. Они образуются как в процессе обработки табака, так и во время курения посредством N-нитрозации вторичных и третичных аминов. В табачном дыме содержатся летучие, нелетучие и табакоспецифичные нитрозамины. Около 45% всего их количества переходит в сигаретный дым из табака, а остальная часть образуется из никотина и других алкалоидов посредством пиролиза во время курения.

Механизм клеточного повреждения обусловлен тем, что N-нитрозосоединения функционируют как:

1) алкилирующие агенты и мощные мутагены,
2) индукторы аддуктов ДНК,
3) медиаторы апоптоза,
4) индукторы одноцепочечных разрывов ДНК,
5) активаторы системы ксантиноксидазы, обеспечивающей активацию оксидативного стресса.

Данная группа веществ представляет особый интерес в связи с канцерогенностью.

Впервые канцерогенные свойства N-нитрозаминов были достаточно подробно описаны P.N. Magee в 1962 г. [83]. Для этого класса производных аминов характерен органотропизм действия, определяемый их химической структурой: – алкилнитрозомочевина вызывает опухоли печени, метилнитрозогуанидин – желудка, бутилбутанолнитрозамин – опухоли мочевого пузыря, метилнитрозамин – рак почки и т.д. [84]. Однако, вопросы онконефрологии не пердполагается рассматривать в рамках данной статьи.

В завершение представляем схему возможных механизмов повреждения почек при курении табака (рис. 4).

Следует еще раз подчеркнуть, что наши представления о взаимосвязи курение-почки в значительной степени умозрительны. Это связано с огромным количеством содержащихся в табачном дыме веществ. Имеющаяся информация по отдельным компонентам изложена в данном обзоре. Однако, мы ничего не знаем об их взаимодействиях, особенно при использовании разных сортов табака.

Результаты, полученные в эксперименте на животных невозможно полностью перенести на человека, особенно когда речь идет о хронической болезни почек, ведь в самом деле, животные не

курят и не едят сигареты. Введение никотина внутривенно или помещение животного в специальную камеру, в которую поступает табачный дым, с точки зрения этики выглядят не очень красиво. Кроме того, уже говорилось о том, что, например, клиренс никотина весьма изменчив. Поэтому, в подобных условиях ожидать получения сравнимых результатов острых экспериментов довольно затруднительно. Для интерпретации хронических влияний необходим относительно длительный период наблюдения за курильщиками. В течение этого времени организм человека будет испытывать разнообразные воздействия, которые полностью весьма трудно учесть. Курильщики, как правило, не относятся к лицам, ведущим здоровый образ жизни по целому ряду таких параметров, которые сами по себе рассматриваются в качестве факторов риска неинфекционных заболеваний. Все сказанное не опровергает известных фактов, но лишь подчеркивает необходимость проведения более тщательных исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. World Development Indicators database, World Bank, 15 December 2017

2. Игнатова О. Сигареты выходят из моды. Российская газета – Федеральный выпуск №7411 (245)

3. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. Geneva: World Health Organization; 2017; 135

4. Gandini S., Botteri E., Iodice S. et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. Int J Cancer. 2008;122(1):155-164.

5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266

6. Shibuya K., Ciecierski C., Guindon E. et al. WHO Framework Convention on Tobacco Control. BMJ. 2003;327(7407):154-157

7. Gaworski C.L., Oldham M.J., Wagner K.A. et al. An evaluation of the toxicity of 95 ingredients added individually to experimental cigarettes: approach and methods. Inhal Toxicol. 2011;23 Suppl 1:1-12. doi: 10.3109/08958378.2010.543187

8. Андреева Т.И., Красовский К.С. Табак и здоровье. – Киев, 2004.: 224 с.

9. Neergaard J.M., Singh P., Job J., Montgomery S. Waterpipe smoking and nicotine exposure: a review of the current evidence. Nicotine Tobacco Research. 2007; 9: 987-994

10. Cobb C.O., Ward K.D., Maziak W., Shihadeh A.L., Eisenberg T. Waterpipe tobacco smoking: an emerging health crisis in the United States. American Journal of Health Behaviour; 2010; 34: 275-285

11. O'Connor R.J. Non-cigarette tobacco products: What have we learned and where are we headed? Tob Control . 2012 March; 21(2): 181–190. doi:10.1136/tobaccocontrol-2011-050281

12. Streppel M.T., Boshuizen H.C., Ock M.C. et al. Mortality and life expectancy in relation to long-term cigarette, cigar and pipe smoking: the Zutphen Study. Tob Control. 2007;16(2):107-113. DOI: 10.1136/tc.2006.017715

13. Rabinoff M., Caskey N., Rissling A. et al. Pharmacological and Chemical Effects of Cigarette Additives. Am J Public Health. 2007; 97(11): 1981–1991. doi: 10.2105/AJPH.2005.078014

14. Huang S.J., Xu Y.M., Lau A.T.Y. Electronic cigarette: A recent update of its toxic effects on humans. J Cell Physiol. 2017 Dec 7. doi: 10.1002/jcp.26352. [Epub ahead of print]

15. Colombo E.S., Davis J., Makvandi M. et al. Effects of nicotine on cardiovascular remodeling in a mouse model of systemic hypertension. Cardiovascular toxicology 2013; 13(4):364-369

16. Golli NE, Jrad-Lamine A, Neffati H et al. Impact of e-cigarette refill liquid exposure on rat kidney. Regulatory toxicology and pharmacology. RTP 2016; 77:109-116

17. Rubenstein DA, Hom S, Ghebrehiwet B, Yin W. 2015. Tobacco and e-cigarette products initiate Kupffer cell inflammatory responses. Molecular immunology 67(2 Pt B):652-660

18. Lauterstein D.E., Tijerina P.B., Corbett K. et al. Frontal Cortex Transcriptome Analysis of Mice Exposed to Electronic Cigarettes During Early Life Stages. International journal of environmental research and public health 2016;13(4):417

19. Benowitz NL, Henningfield JE. Establishing a nicotine threshold for addiction. The implications for tobacco regulation. N Engl J Med. 1994;331(2):123-125

20. Sofuoglu M., LeSage M.G. The Reinforcement Threshold for Nicotine as a Target for Tobacco Control. Drug Alcohol Depend. 2012; 125(1-2): 1–7. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.04.023

21. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med. 1996;334(1):13-18 DOI: 10.1056/NEJM199601043340103

22. Pinto-Sietsma S.J., Mulder J., Janssen W.M. et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. Ann Intern Med 2000; 133: 585–591

23. Halimi J.M., Giraudeau B., Vol S. et al. Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. Kidney Int. 2000; 58(3):1285-1292

24. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance Panarelli W, De Santo NG: Microalbuminuria in nondiabetic from serum creatinine. Nephron 1976; 16:31–41

25. Halimi J-M., Philippon C., Mimran A. Contrasting renal effects of nicotine in smokers and never-smokers. Nephrol Dial Transplant 1998;13:940–944

26. Bleyer AJ, Shemanski LR, Burke GL et al. Tobacco, hypertension, and vascular disease: risk factors for renal functional decline in an older population. Kidney Int 2000; 57: 2072–2079

27. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Oshiro S et al. Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. Kidney Int 2002; 62: 956–962

28. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC et al. ,Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2934–2941

29. Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR et al. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. Epidemiology 2003; 14: 479–487

30. Fox CS, Larson MG, Leip EP et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. JAMA 2004; 291: 844–850

31. Baggio B, Budakovic A, Perissinotto E et al. Atherosclerotic risk factors and renal function in the elderly: the role of hyperfibrinogenaemia and smoking. Results from the Italian Longitudinal Study on Ageing (ILSA).Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 114–123

32. Shankar A, Klein R, Klein BE. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. Am J Epidemiol 2006; 164: 263–271

33. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 1444–1452

34. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. Kidney Int 2007; 71: 159–166

35. Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T et al. Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 2010; 56: 313–324

36. Nogueira JM, Haririan A, Jacobs SC et al. Cigarette smoking, kidney function, and mortality after live donor kidney transplant. Am J Kidney Dis 2010; 55: 907–915

37. Scott L.J., Warram J.H., Hanna L.S. et al. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. Diabetes 2001; 50: 2842–2849

38. de Boer I.H., Sibley S.D., Kestenbaum B. Et al. Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 235–243

39. Perry Jr. H.M., Miller J.P., Fornoff J.R et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. Hypertension 1995; 25 (4 Pt 1): 587–594

40. Sud M., Tangri N., Levin A. et al. CKD stage at nephrology referral and factors influencing the risks of ESRD and death. Am J Kidney Dis. 2014;63(6):928-36. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.12.008

41. Obi Y, Kimura T, Nagasawa Y et al. Impact of age and overt proteinuria on outcomes of stage 3 to 5 chronic kidney disease in a referred cohort. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5:1558–1565

42. Orth S.R., Stockmann A., Conradt C. et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. Kidney Int 1998; 54: 926–931

43. Khalil M.A.M., Tan J., Khamis S. et al. Cigarette Smoking and Its Hazards in Kidney Transplantation Adv Med 2017;2017:6213814. doi: 10.1155/2017/6213814;

44. Sözen F., Aydemir S., Erdal R., Haberal M. Smoking Behaviors of Renal Transplant Recipients: An Analysis of 113 Patients. Exp Clin Transplant 2016;14(Suppl 3):95-99;

45. Underwood P.W., Sheetz K.H., Cron D.C. et al. Cigarette smoking in living kidney donors: donor and recipient outcomes. Clin Transplant. 2014;28(4):419-422. doi: 10.1111/ctr.12330

46. Practice advisory for preanesthesia evaluation: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. Committee on Standards and Practice Parameters. Anesthesiology. 2012;116(3):522-538. doi: 10.1097/ALN.0b013e31823c1067

47. Delmonico F, Council of the Transplantation Society. A Report of the Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines. Transplantation. 2005; 79 (6 Suppl): S53-66

48. Keles M., Avsar U., Avsar Z. et al. Effect of kidney transplantation on smoking habits of kidney donors. Transplantation Proceedings 2015; 47 (5): 1302-1305

49. Kasiske B.L., Chakkera H.A., Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. J. of the American Society of Nephrology 2000; 11 (9): 1735-1743

50. Global Adult Tobacco Survey Collaborative Group. Tobacco Questions for Surveys: A Subset of Key Questions from the Global Adult Tobacco Survey (GATS), 2nd Edition. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2011: 42

51. Howard R. Microrisks for medical decision analysis. Int J Technol Assess Health Care 1989; 5: 357–370

52. Spiegelhalter D. How old are you, really? Communicating chronic risk through 'effective age' of your body and organs. BMC Med Inform Decis Mak. 2016 Aug 5;16:104. doi: 10.1186/s12911-016-0342-z

53. Pan A., Wang Y., Talaei M. et al. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(12):958-67. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00316-2

54. Aucella F., Cignarelli M., Lamacchia O., Gesualdo L. Environment, Smoking, Obesity, and the Kidney In: Claudio Ronco Rinaldo Bellomo John Kellum, eds. Critical Care Nephrology, 2nd ed. Saunders, 2009: 1320-1324

55. Benowitz N.L., Hukkanen J., Jacob P. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. Handb Exp Pharmacology. 2009; 192: 29-60

56. Moran V.E. Cotinine: Beyond that Expected, More than a Biomarker of Tobacco Consumption. Front Pharmcol. 2012; 3: 173

57. Hukkanen J, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. Pharmacol Rev. 2005;57(1):79-115

58. Loukola A., Hallfors J., Korhonen T., Kaprio J. Genetics and smoking. Curr Addict Rep. 2014; 1: 75-82

59. Mishra A., Chaturvedi P., Datta S. et al. Harmful effects of nicotine. Indian J Med Paediatr Oncol. 2015 Jan-Mar;36(1):24-31. doi: 10.4103/0971-5851.151771

60. Liu C.C., Yeh H.I. Nicotine: A Double-Edged Sword in Atherosclerotic Disease. Acta Cardiol Sin. 2014;30(2):108-113

61. Jaimes E.A., Tian R.X., Joshi M.S., Raij L. Nicotine augments glomerular injury in a rat model of acute nephritis. Am J Nephrol. 2009;29(4):319-26. doi: 10.1159/000163593

62. Arany I., Grifoni S., Clark J. S., Csongradi E., Maric C., Juncos L. A. (2011) Chronic nicotine exposure exacerbates acute renal ischemic injury. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 301, F125–F133 doi: 10.1152/ajprenal.00041.2011

63. Ateyya H., Nader M.A., Attia G.M., El-Sherbeeny N.A. Influence of alpha-lipoic acid on nicotine-induced lung and liver damage in experimental rats. Can J Physiol Pharmacol. 2017;95(5):492-500. doi: 10.1139/cjpp-2016-0366

64. Biondo-Simões Mde L., Spelling N.W., Ioshii S. et al. The influence of nicotine on the population of fibroblasts in cutaneous scars in rats. Acta Cir Bras. 2009;24(6):466-470

65. Holbourn K.P., Acharya K.R., Perbal B. The CCN family of proteins: structure-function relationships. Trends Biochem Sci. 2008;33(10):461-473. doi: 10.1016/j.tibs.2008.07.006

66. Takeuchi H., Kubota S., Murakashi E. et al. Nicotine-induced CCN2: from smoking to periodontal fibrosis. J. Dent. Res 2010; 89, 34-39

67. Hirano K. The roles of proteinase-activated receptors in the vascular physiology and pathophysiology. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27(1):27-36

68. Coburn R.F. The measurement of endogenous carbon monoxide production. J Appl Physiol 2012; 112: 1949–1955

69. Stamellou E., Storz D., Botov S. et al. Different design of enzyme-triggered CO-releasing molecules (ET-CORMs) reveals quantitative differences in biological activities in terms of toxicity and inflammation. Redox Biol. 2014;2:739-748. doi: 10.1016/j.redox.2014.06.002

70. Kourti M., Jiang W.G., Cai J. Aspects of Carbon Monoxide in Form of CO-Releasing Molecules Used in Cancer Treatment: More Light on the Way. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:9326454. doi: 10.1155/2017/9326454

71. Qiao L., Zhang N., Huang J.L., Yang X.Q. Carbon monoxide as a promising molecule to promote nerve regeneration after traumatic brain injury. Med Gas Res. 2017;7(1):45-47. doi: 10.4103/2045-9912.202909

72. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова 2014; (2): 133-143

73. Tanaka T., Nangaku M. The role of hypoxia, increased oxygen consumption, and hypoxia-inducible factor-1 alpha in progression of chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2010;19(1):43-50. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283328eed

74. Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Рамеева А.С. и др. Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. Терапевтический архив 2007; 79 (6): 10-16

75. Orr S.E., Bridges C.C. Chronic Kidney Disease and Exposure to Nephrotoxic Metals. Int J Mol Sci. 2017;18(5). pii: E1039. doi: 10.3390/ijms18051039

76. Li W.J., Yang C.L., Chow K.C., Kuo T.W. Hexavalent chromium induces expression of mesenchymal and stem cell markers in renal epithelial cells. Mol Carcinog. 2016;55(2):182-192. doi: 10.1002/mc.22268

77. Jan A.T., Azam M., Siddiqui K. et al. Heavy Metals and Human Health: Mechanistic Insight into Toxicity and Counter Defense System of Antioxidants. Int J Mol Sci. 2015;16(12):29592-630. doi: 10.3390/ijms161226183

78. Carocci A., Catalano A., Lauria G. Lead Toxicity, Antioxidant Defense and Environment. Rev Environ Contam Toxicol. 2016;238:45-67. doi: 10.1007/398_2015_5003

79. Modaresi A., Nafar M., Sahraei Z. Oxidative stress in chronic kidney disease. Iran J Kidney Dis. 2015;9(3):165-179

80. George B, You D, Joy MS, Aleksunes LM. Adv Drug Deliv

Rev. 2017;116:73-91. doi: 10.1016/j.addr.2017.01.005

81. Alevriadou B.R., Shanmughapriya S., Patel A. et al. J R Soc Interface. 2017;14(137). pii: 20170672. doi: 10.1098/rsif.2017.0672

82. Островская С.С. Токсические эффекты кадмия. Вестник проблем биологии и медицины. 2014; 3(2): 33-37

83. Magee P.N., Farber E. Toxic liver injury and carcinogenesis. Methylation of rat-liver nucleic acids by dimethylnitrosamine in vivo. Biochem J. 1962; 83:114-124

84. Lin X., Wood C.G., Shao L. et al. Risk assessment of renal cell carcinoma using alkaline comet assay. Cancer. 2007;110:282–288

85. Orth S.R., Hallan S.I. Smoking: A Risk Factor for Progression of Chronic Kidney Disease and for Cardiovascular Morbidity and Mortality in Renal Patients—Absence of Evidence or Evidence of Absence? Clin J Am Soc Nephrol 3: 226–236, 2008. doi: 10.2215/CJN.03740907

Сведения об авторах:

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: rash.56@mail.ru
Prof. Alexandr Sh.Rumyantsev MD, PhD, DMedSci
Affiliations: Russia, 199106, Saint Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint Petersburg State University, Department of Faculty Therapy. Phone: +7(812) 326-03-26 E-mail: rash.56@mail.ru

Мария Леонидовна Лындина, канд. мед. наук
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а, Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии, ассистент. Тел.: (812) 326-03-26, E-mail: A777KA@gmail.com
Maria L. Lyndina MD, PhD Assistant professor
Affiliations: 199106, Russia, St-Petersburg, 21 line V.O., build 8a, Saint Petersburg State University, Department of Faculty Therapy, assistant professor. Phone (812) 326-03-26; E-mail: A777KA@gmail.com

Проф. Шишкин Александр Николаевич, д-р мед. наук
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а, Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии, заведующий. Тел.: (812) 326-03-26, E-mail: alexshishkin@bk.ru
Prof. Alexandr N. Shishkin MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 199106, Russia, St-Petersburg, 21 line V.O., build 8a, Saint Petersburg State University, Department of Faculty Therapy, head. Phone (812) 326-03-26; E-mail: alexshishkin@bk.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.08.2017
Принята в печать: 21.12.2017
Article received: 01.08.2017
Accepted for publication: 21.12.2017

© N.Y.Petkova, K.B.Petrova, M.I.Bliznakova, D.N.Paskalev, B.T.Galunska, 2018
УДК 615-005.6-08.857.061.5
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-29-37

*N.Y. Petkova, K.B. Petrova, M.I. Bliznakova, D.N. Paskalev, B.T. Galunska**

THE NEW FACE OF VITAMIN K – MORE THAN BLOOD CLOTTING FACTOR

Medical University «Prof. Dr. Paraskev Stoyanov», Varna, Bulgaria

Н.И. Петкова, К.Б. Петрова, М.И. Близнакова, Д.Н. Паскалев, Б.Т. Галунска

НОВЫЙ ОБРАЗ ВИТАМИНА К – БОЛЬШЕ, ЧЕМ ФАКТОР СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Медицинский университет «Проф. Д-р Параскев Стоянов», Варна, Болгария

ABSTRACT

INTRODUCTION: Twenty years ago, the metabolism of vitamin K was connected with its role in hemostasis. Since that time has been shown that vitamin K exerts multiple functions mediated by the Gla-proteins, having as a cofactor vitamin K. Numerous publications affirm that these Gla-proteins are related to physiological processes beyond coagulations such as bone metabolism, vascular health and energy homeostasis. *THE AIM:* The aim of this research is to provide new data for vitamin K role in a myriad of physiological processes beyond blood clotting. Additionally, it aims to assess the potential new applications of vitamin K as a supplement for prevention bone and vascular disease. *MATERIALS AND METHODS:* Using the online databases Scopus, PubMed and Google Scholar a search with the keywords: «vitamin K2», «bone metabolism», «cardiovascular diseases», «osteocalcin» and «MGP» was conducted. Information regarding the effects of vitamin K on bone and vascular health was referred to in this work. *RESULTS:* Vitamin K and vitamin K-dependent-proteins play pivotal roles in the physiology of bone mineralization and in preventing ectopic calcification. Osteocalcin, a Gla protein located in bone and dentin, is important for bone mineralization. Following the posttranslational carboxylation of Glu-residues with a cofactor vitamin K2 (menaquinone), rather than vitamin K1 (phylloquinone), osteocalcin shows increased affinity for calcium. osteocalcin is believed to be involved in osteoblast regulation and hydroxyapatite crystal growth. Matrix GLa-protein (MGP), sharing some sequences with osteocalcin, is a local inhibitor of arterial calcification. Vitamin K deficiency impairs the function of osteocalcin and MGP and, therefore, presumably contributes to bone demineralization and vascular calcification, the so-called calcium paradox. *CONCLUSIONS:* Vitamin K deficiencies, traditionally regarded as a cause for internal hemorrhages and blood clotting disorders, apparently can be linked to cardiovascular calcification and abnormal bone modelling. Appropriate treatment of vitamin K deficiency may improve bone and arterial health.

Keywords: vitamin K, Gla-proteins, vascular calcification, chronic kidney disease

РАСШИРЕННЫЙ РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Двадцать лет назад стало известно, что метаболизм витамина К связан с гемостазом. С тех пор были установлены разнообразные функции витамина, опосредованные через его кофакторы – Gla-протеины. В многочисленных публикациях подтверждено, что Gla-протеины участвуют не только в свертывании крови, но и ответственны за другие физиологические процессы, например, метаболизм костной ткани, состояние сосудов и энергетический гомеостаз.

ЦЕЛЬ. Представить новые данные о роли витамина К в физиологических процессах вне системы гемостаза, а также оценить потенциальную возможность его применения для предотвращения заболеваний сердечно-сосудистой и костной систем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Был проведен поиск в международных базах данных Scopus, PubMed и Google Scholar по ключевым словам: «vitamin K», «vitamin K2», «vitamin K osteoporosis», «vitamin K metabolism», «vitamin K deficiency», bone metabolism», «vitamin K cardiovascular diseases», «vitamin K osteocalcin», «osteocalcin», «matrix Gla-protein», «vitamin K matrix Gla-protein».

РЕЗУЛЬТАТЫ. ***Структура и биологическое действие витамина К.*** Витамин К во всех молекулярных формах, за исключением длинных менахинонов (МК-10, МК-13), хорошо абсорбируется в кишечнике. Витамин К1 менее активен и в большей степени участвует в поддержании гемостаза, в то время как МК-4 и МК-7 более активны и содержатся в

*Galunska Bistra Tzaneva. Bulgaria, 9000 Varna, bul. Tzar Osvoboditel 84. Medical University «Prof. Dr. Paraskev Stoyanov» – Varna, Department of Biochemistry, Molecular Medicine and Nutrigenomics. Phone: 0035952677 (2883), e-mail: bistra.galunska@gmail.com

основном вне печени (в частности, в сосудистой стенке), активируя там витамин K-зависимые белки. Рекомендуемая дневная доза витамина K составляет 120 и 90 мкг/сут для мужчин и женщин соответственно. Наибольшая безопасная доза MK-7, рекомендованная Schurgers и соавт. для пациентов, получающих пероральные антикоагулянты и приводящая к допустимым вариациям протромбинового времени, – 50 мкг/сут. Витамин K действует как кофактор для гамма-глутамилкарбоксилазы, который превращает остатки глутамата недокарбоксилированных Gla-белков (Glu) в остатки гамма-карбоксиглутамата (Gla), образующие кальций-связывающие центры. В ходе этого процесса хинон витамина K под действием витамин K-эпоксид редуктазы (vitamin K-epoxide reductase; VKOR) преобразуется в гидрохинон (KH2), необходимый для посттрансляционного карбоксилирования. Далее неактивный KH2 переходит в эпоксид витамин K, который, в свою очередь, ретрансформируется из хинона витамина K под действием варфарин-чувствительной VKOR.

Витамин K-зависимые протеины как биомаркеры статуса витамина K. Gla-протеины включают печеночные факторы коагуляции – II, VII, IX, X, протеины C, S и Z, как и внепеченочные Gla-протеины, такие как остеокальцин (OC), матриксные Gla-протеины (MGP), блокирующий рост специфический белок 6 (growth-arrest specific gene 6 protein; Gas6), пролин-богатый Gla белки 1 и 2, конантокин G и T, Gla-богатый протеин (GRP) [14]. Гамма-карбоксилирование этих Gla-протеинов необходимо для осуществления их роли по захвату кальция Ca^{2+} и внедрения его в кристаллы гидроксиапатита. Недостаток витамина K может привести к неадекватному карбоксилированию Gla-протеинов, что, в свою очередь, будет препятствовать вышеописанному процессу.

Остекальцин. Два типа OK могут быть обнаружены в сыворотке – карбоксилированный OC (cOC) и недокарбоксилированный (ucOC). Разные исследования показали, что низкое потребление витамина K приводит к повышению ucOC, а высокое – к преобладанию cOC. Функции OC не до конца понятны, однако, известно, что ucOC сыворотки обратно коррелирует с минеральной плотностью бедренной кости и прямо – с риском ее перелома.

Матриксный Gla-протеин (MGP). MGP экспрессируется во многих тканях и действует как местный ингибитор сосудистой кальцификации, причем ингибиторная активность зависит от посттрансляционной модификации MGP, включающей карбоксилирование остатков Gla и фосфорилирование серина. Первый из этих процессов является витамин K-зависимым. Карбоксилированная и фосфорилированная форма MGP (cMGP) функционально активна и способна предотвратить эктопическую кальцификацию и апоптоз гладкомышечных клеток сосудистой стенки, в то время как декарбоксилированный и дефосфорилированный MGP (ucMGP) функционально не активен [29]. Было показано, что концентрация общего циркулирующего MGP ассоциирована с факторами риска ишемической болезни сердца, повышенный уровень дефосфорилированного MGP был обнаружен у пациентов с атеросклерозом, а недокарбоксилированного MGP – у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, причем оба коррелировали со степенью васкулярной кальцификации.

Блокирующий рост специфический белок 6 (Gas6). Gas6 до сих пор недостаточно изучен, но его функции связаны с регуляцией клеточного роста, миграцией и пролиферацией, выживаемостью клетки, апоптозом, узнаванием умирающей клетки, фагоцитозом, клеточной адгезией, миелинизацией нервного волокна. Итогом взаимодействия Gla-компонета Gas6 и производных кумарина может быть прогрессирование широкого спектра патологий, включая рак, сердечно-сосудистые, неврологические заболевания, аутоиммунные процессы, а также хроническая болезнь почек. Gas6 играет важную роль в атерогенезе. Так, он индуцирует хемотаксис гладкомышечных клеток сосудов и вместе с Axl-рецептором опосредует прогрессирование атеросклеротических повреждений.

Богатый Gla-протеин (GRP). Полностью гамма-карбоксилированный GRP включает 15 остатков карбоксиглутамата (Gla). Такая высокая плотность остатков Gla в GRP, его уникальная способность связывать кальций и высокие распространенность/содержание в тканях млекопитающих позволяют предположить критичную функцию GRP как глобального модулятора обмена кальция. Исследования in vitro показали, что GRP накапливается в местах патологической аккумуляции кальция; этот белок способен напрямую связывать кристаллы фосфата кальция и действовать как негативный регулятор остеогенной дифференцировки и ингибитор сосудистой и суставной кальцификации.

Недостаточность витамина K и патологические состояния у человека

Применение пероральных антикоагулянтов. Пероральные антикоагулянты действуют как антагонисты витамина K и взаимодействуют с MGP и GRP. Долгосрочное применение непрямых антикоагулянтов может быть ассоциировано с незначительным повышением хрупкости костей и риском перелома в связи с остеопорозом. Второй потенциальный побочный эффект, который может быть спровоцирован этой терапией, – сосудистая кальцификация.

Недостаточность витамина K как фактор риска хронической болезни почек (ХБП). В последние годы недостаточность витамина K была описана как новый патологический механизм сосудистой кальцификации у больных с ХБП. Низкий статус витамина K у пациентов ГД может быть связан с диетой, ограничивающей потребление натрия и калия, так как эти электролиты присутствует в тех же пищевых источниках, что и витамины K1 и K2. Следует отметить, что потребление витамина K с пищей у больных ГД достаточно для поддержания нормального гемостаза, но может быть недостаточно для адекватного карбоксилирования и активации Gla-протеинов, что приводит в итоге к снижению ингибирования кальцификации MGP и повышению жесткости артерий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Хорошо известна классическая роль витамина K в активации печеночных Gla-протеинов, ответственных за нормальный гемостаз. В последние годы описаны новые функции витамин K-зависимых Gla-протеинов, включая ингибирование сосудистой кальцификации (MGP, GRP), регуляцию костного метаболизма (OK) и сигнальных путей (Gas6). До сих пор многое не до конца понятно в отношении конкретной роли различных форм внепеченочных Gla-протеинов, как и в отношении потребности в витамине K в здоровом и больном состояниях. Надлежащая коррекция дефицита витамина K может улучшить состояние костной ткани и артериальных сосудов.

Ключевые слова: витамин K, Gla-протеин, сосудистая кальцификация, хроническая болезнь почек

INTRODUCTION

The discovery of vitamin K belongs to the Danish biochemist Carl Peter Henrik Dam (1895-1976). During his work (1928-1930) in the Biochemical Institute at the Copenhagen University Dam observed hemorrhagic disorders in chickens on cholesterol and fat-free diet for 2-3 weeks. He noted a new coagulation disorder accompanied with lengthened blood clotting time, anemia and hemorrhage [1].

Ten years later, E.A. Doisy's group isolated an active substance related to this blood clotting disorder. Although at the time the isolated substance had not been established, chemical and physical properties were correctly attributed to a substituted 1,4-naphthoquinone. Subsequent works by H. Dam, rewarded with the Nobel Prize for medicine in 1943 «for his discovery of vitamin K», with E.A. Doisy «for his discovery of the chemical nature of vitamin K», led to the characterization of the molecule termed as vitamin K (Koagulationsvitamin) [2].

Until the last two decades, the role of vitamin K was related only to blood clotting. Nowadays a multiple new faces of vitamin K were discovered. Many of these functions are mediated by old and newly discovered vitamin K dependent Gla-proteins and take place in bone metabolism, inhibition of vascular calcification, cell signaling, energy and glucose homeostasis.

The current review does not cover all aspects of vitamin K functions. A certain aspects of vitamin K and Gla-proteins role beyond the hemostasis were selected.

Literature search was done using the online databases Scopus, PubMed and Google Scholar. In total 26024 results since 2007 were found and reviewed. The following keywords were used: «vitamin K», «vitamin K2», «vitamin K osteoporosis», «vitamin K metabolism», «vitamin K deficiency», bone metabolism», «vitamin K cardiovascular diseases», «vitamin K osteocalcin», «osteocalcin», «matrix Gla-protein», «vitamin K matrix Gla-protein».

Structure and biologic action of vitamin K

Vitamin K includes structurally similar fat-soluble compounds containing 2-methyl-1,4-naphthoquinone ring and naturally occurring in two forms – vitamin K1 and vitamin K2 [3]. The former, also known as phylloquinone, is made in plants and algae where it is a structural component of photosynthesis chain [4]. Phylloquinone is the main type of dietary vitamin K found in green leafy vegetables. Menaquinones (vitamin K2) are referred to as MK-n, where n stands for the number of isoprenoid residues in their aliphatic

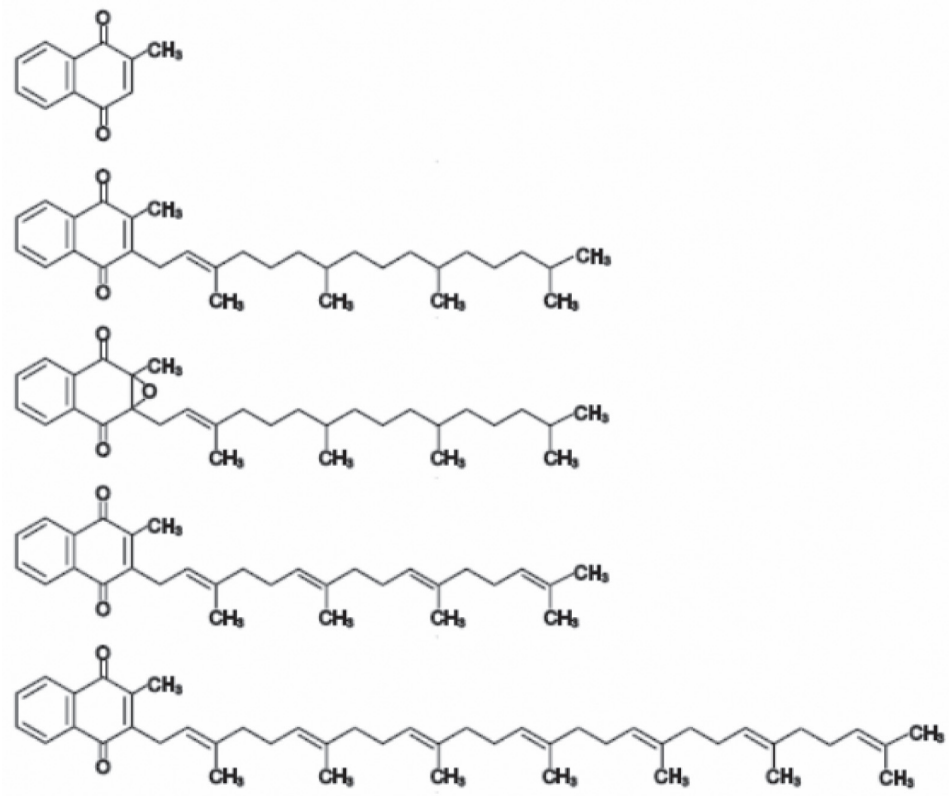


Figure 1. Chemical structures of vitamin K forms (after [7]). From top: menadione, phylloquinone (vitamin K1), phylloquinone epoxide, menaquinone-4 (MK-4), menaquinone-7 (MK-7).
Рис. 1. Химическая структура форм витамина К (по [7]). Сверху вниз: менадион, филлохинон (витамин К1), филлохинон эпоксид, менахинон-4 (МК-4), менахинон-7 (МК-7).

chain. Menaquinones are of bacterial origin and are the major form of vitamin K in tissues. Its natural sources include fermented foods such as Japanese traditional food natto (fermented soybeans), cheese, yogurt, curd, meat, dairy, and eggs [5]. In mammalian tissues, MK-4 is the only vitamin K2 subtype that can be produced by reconstruction of phylloquinone and probably other menaquinones [6]. It should be noticed that a third, synthetic form is known – vitamin K3 (menadione) (Fig. 1).

All molecular forms of vitamin K except long-chain menaquinones (MK-10, MK-13) are well absorbed. Vitamin K1 is less active and supports mainly homeostasis, while MK-4 and MK-7 are more active and accumulate preferably in extra hepatic tissues and vascular walls activating vitamin K-dependent proteins outside the liver [7]. The long-chain menaquinones are with lowest vitamin K activity [8, 9]. Vitamin K does not have a carrier protein, but is rather transported by triglyceride-rich lipoproteins (for both K1 and MK) and low-density lipoproteins (for MK only) [10, 7, 11]. Compared to phylloquinone and MK-4 MK-7 reveals longer plasma half-life (1-2 hours vs 4 days) and 2.5-fold better bioavailability than that of phylloquinone after oral intake [8].

The recommended daily dose for vitamin K1 is 120 and 90 μg/d for males and females, respectively [12]. An upper safety limit recommended by Schurgers et al for MK-7 is 50 μg/d for patients on oral anticoagulant treatment resulting in tolerable variations in prothrombin time by anticoagulant therapy [8]. Recently, there is insufficient scientific knowledge about dietary recommendations for menaquinones [3]. According to NHANES 43.0% of men and 62.5% of women met the established minimum for phylloquinone [13].

Vitamin K acts as a cofactor for the gamma-glutamyl carboxylase. This enzyme converts the glutamate residues of undercarboxylated Gla-proteins (Glu) into gamma-carboxy glutamate (Gla) residues with the latter forming calcium-binding sites. During this process vitamin K quinone by vitamin K-epoxide reductase (VKOR) or diaphorase is converted to vitamin K hydroquinone (KH2) needed for the posttranslational carboxylation. Next, the inactive KH2 is converted into vitamin K epoxide, which in turn is retransformed into vitamin K quinone by the warfarin-sensitive VKOR. Due to the presence of such active mechanism for vitamin K recycling, there is no storage form of this liposoluble vitamin in the human body. It is found that coumarin oral anticoagulants, such as warfarin, inhibit VKOR and thus interfere with vitamin K-cycle and vitamin K–dependent carboxylation of extrahepatic Gla-proteins (Fig. 2).

Vitamin K dependent proteins as biomarkers for vitamin K status

The Gla-proteins comprise a large family of proteins containing gamma-glutamyl residues in their structure. They include hepatic blood coagulation factors II, VII, IX, X, proteins C, S and Z as well as extra-hepatic Gla-proteins, such as osteocalcin (OC), matrix Gla-protein (MGP), growth-arrest specific gene 6 protein (Gas6), Proline-rich Gla protein 1 and 2, Conantokin G and T , and the Gla-rich protein (GRP) [14]. Apart from their well-known role in coagulation, the Gla-proteins participate in bone metabolism (OC), blood vessel repair (MGP and GRP), cell growth and apoptosis regulation (Gas6), tumor growth suppression, signal transduction and sphingolipid synthesis [7]. The gamma-carboxylation of these Gla proteins is essential for their role to attract Ca2+ and to incorporate it into hydroxyapatite crystals. Vitamin K deficiency may lead to inadequate Gla-protein carboxylation which in turn hampers the before mentioned processes (Fig. 3).

Osteocalcin

Structure and Biosynthesis

Osteocalcin (OC) is one of the products of the vitamin K dependent gamma-glutamyl carboxylation of Gla proteins. OC is the most abundant non-collagenous protein in bone that is secreted by osteoblasts following multiple post-translational modifications. OC Gla- residues confer high-affinity for binding to hydroxyapatite that explains the high concentration of carboxylated OC attached to the bone matrix. OC is a small Ca2+ -binding protein containing three Gla-residues and is indigenous to the organic matrix of bone, dentin, and possibly other mineralized tissues. It is synthesized by the osteoblasts by a process induced by 1,25(OH)2D3 during bone formation. The serum OC levels are considered as a bone formation biomarker [15, 16].

There are two types of OC that can be found in the blood serum – carboxylated OC (cOC) and undercarboxylated OC (ucOC). Their concentration in the serum depends on the vitamin K saturation of the organism. Different studies showed that low vitamin K intake is related to higher ucOC and higher vitamin K intake results in predomination of cOC. It is considered that, ucOC is a sensitive indicator of vitamin K status [9]. Depending on the immunochemical method used for its determination, the percentage of ucOC (%ucOC), when measured by hydroxyapatite binding assay, or ucOC/cOC ratio, when measured directly, can be used for evaluation of vitamin K status [17].

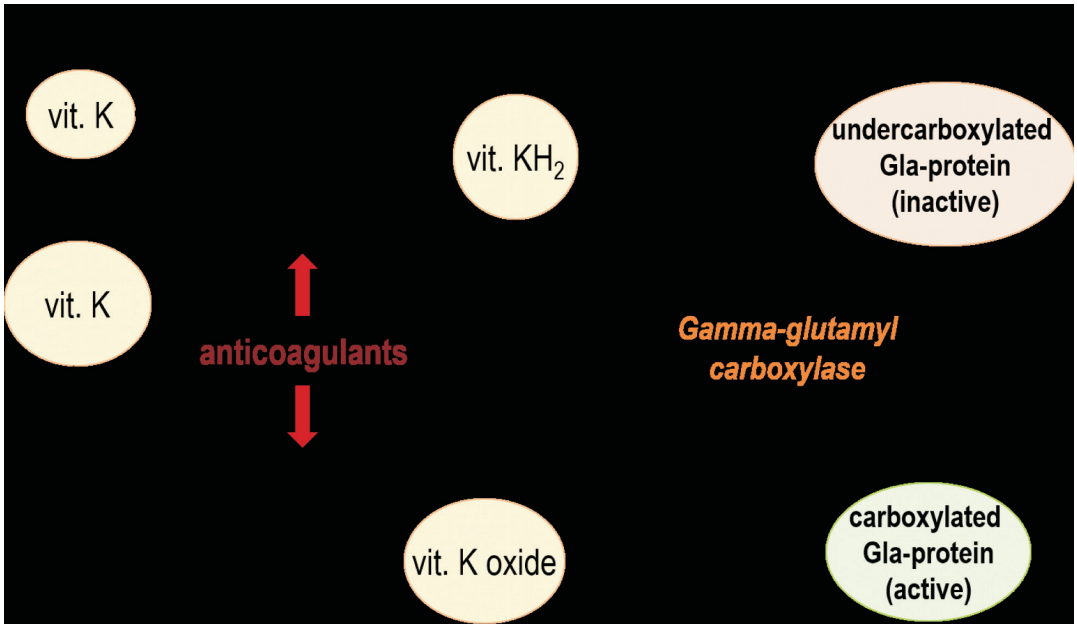


Figure 2. Vitamin K cycle.
Рис. 2. Обмен витамина К.
Витамин К действует как кофактор для гамма-глутамилкарбоксилазы, который превращает остатки глутамата недокарбоксилированных Gla-белков (Glu) в остатки гамма-карбоксиглутамата (Gla), образующие кальций-связывающие центры. В ходе этого процесса хинон витамина К под действием витамин К-эпоксид редуктазы (vitamin K-epoxide reductase; VKOR) преобразуется в гидрохинон (KH2), необходимый для посттрансляционного карбоксилирования. Далее неактивный KH2 переходит в эпоксид витамин К, который, в свою очередь, ретрансформируется из хинона витамина К под действием варфарин-чувствительной VKOR.

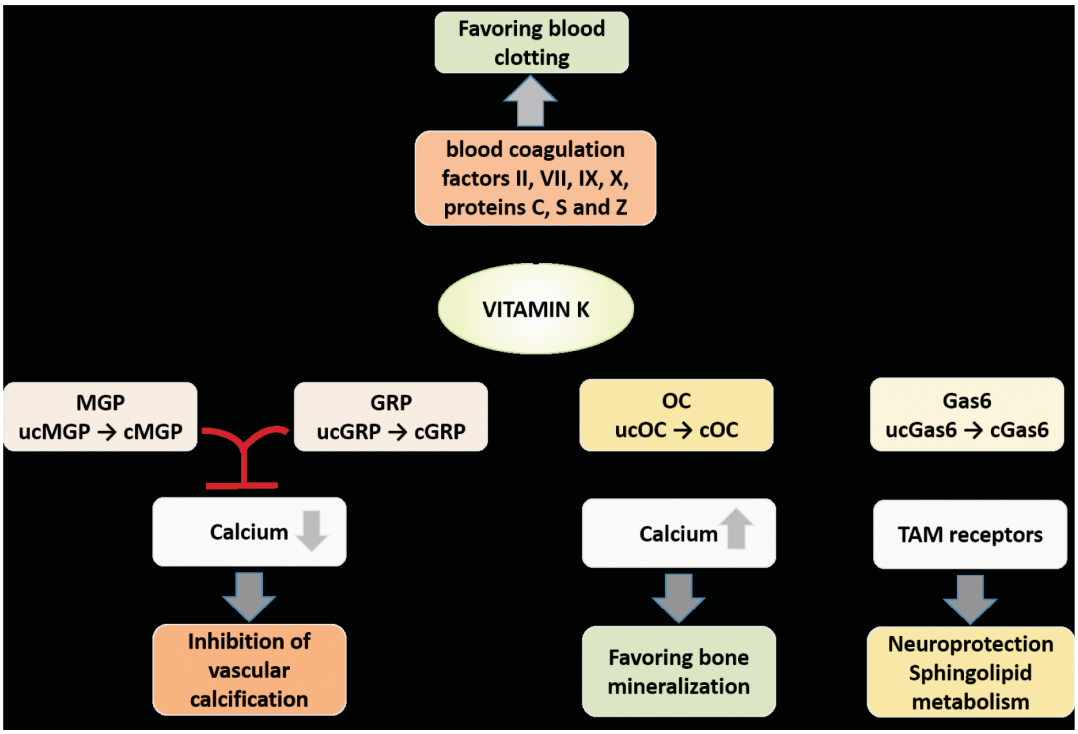


Figure 3. Biologic role of vitamin K dependent Gla-proteins
Рис. 3. Биологическая роль витамин К-зависимых Gla-протеинов.
Gla-протеины включают печеночные факторы коагуляции – II, VII, IX, X, протеины C, S и Z, как и внепеченочные Gla-протеины, такие как остеокальцин (OC), матриксные Gla-протеины (MGP), блокирующий рост специфический белок 6 (growth-arrest specific gene 6 protein; Gas6), пролин-богатый Gla белки 1 и 2, конантокин G и T, Gla-богатый протеин (GRP). Гамма-карбоксилирование этих Gla-протеинов необходимо для осуществления их роли по захвату Ca^{2+} и внедрения его в кристаллы гидроксиапатита. Недостаток витамина К может привести к неадекватному карбоксилированию Gla-протеинов, что, в свою очередь, будет препятствовать вышеописанному процессу.

Function and Mechanism of action

Although the exact function of OC is not fully understood, a number of epidemiological studies have been shown a relationship between ucOC concentration, bone health, fracture risk and vitamin K intake. Elevated serum ucOC is reported to correlate inversely with hipbone mineral density and positively with hip fracture risk [18, 19, 20].

Recently the researchers' interest was attracted by the presumptive role of ucOC on glucose homeostasis and energy metabolism. The first clue for the putative role of ucOC in glucose homeostasis came from animal studies showing that injection of ucOC enhances insulin production and sensitivity when infused into wild-type mice. This indicates that ucOC is the active form of a hormone regulating blood glucose and insulin sensitivity. In vitro experiments on isolated islets and primary adipocytes first revealed that cOC is inactive, while ucOC is active in regulation glucose and energy homeostasis [21, 22]. Studies on humans extrapolate these findings and show that circulating ucOC inversely correlates with clinical parameters related to insulin sensitivity [23]. These studies suggest a protective role for ucOC and raise questions about the role of vitamin K in metabolic disease.

Matrix Gla-protein (MGP)

MGP function

MGP is a secretory protein belonging to the Gla-protein family. It is expressed by a variety of tissues, including heart, lung, kidney, skin, and the arterial vessel wall, where it is synthesized by chondrocytes, vascular smooth muscle cells, endothelial cells, and fibroblasts [24]. The first clue for the inhibitory role of MGP on soft tissue calcification came from MGP knockout mice who died within 8 weeks of birth from ruptures of the large blood vessels due to massive vascular mineralization [25]. MGP acts as a local inhibitor of vascular calcification. The inhibitory activity of MGP fully depends on its post-translational modification, including carboxylation of the Gla-residues and phosphorylation of serine. [26]. The first one of these processes is vitamin K-dependent. Experimentally the role of vitamin K on vascular mineralization was proved in a rat model of warfarin-induced vascular calcification where high dietary vitamin K intake inhibits the progression of vascular mineralization by 40% [27]. Yagami et al. have also have proven that the triggering factor of calcification was the treatment with vitamin K antagonists, i.e. with warfarin [28].

The carboxylated and phosphorylated form of MGP (cMGP) is functionally active, capable to prevent ectopic calcification and vascular smooth muscle cells apoptosis, while the decarboxylated and dephosphorylated MGP (dp-uc MGP) is functionally inactive [29].

MGP in vascular tissue

Immunohistochemical studies have shown that in healthy vessels MGP is synthesized at relatively low rate, most likely due to the low need for calcification inhibition. Using conformation-specific antibodies capable to detect cMGP and ucMGP was concluded that ucMGP accumulates in atherosclerotic and calcified arteries, while the cMGP was almost absent. The accumulation of ucMGP in the calcified arteries leads to a decrease of its circulating level, therefore modifying the balance between tissue and circulating ucMGP. Thus the level of ucMGP can be used as a biochemical non-invasive marker for cardiovascular calcifications. Experimental studies on rats treated with warfarin demonstrated accumulation of ucMGP around the calcified lesions of the arteries. In addition, it was concluded that high vitamin K intake led to improved MGP carboxylation, regression of preformed calcifications and following increase of vascular elasticity [24, 30, 31]. Both expression levels and activity status of MGP may help to understand its exact function in the local inhibition of vascular calcification and the role of vitamin K supplementation therapy as a therapeutic approach for enhancing the activity of MGP and probably a calcification reducing factor.

Circulating MGP as a biomarker

Currently circulating MGP forms are not well-researched. Mature MGP is highly insoluble and it is not understood how and if it circulates as a free protein or associated with a carrier. Full-length MGP has been extracted from the plasma of rats in a complex with calcium, phosphate, carboxylated MGP and fetuin. MGP can undergo two posttranslational modifications: the aminoacid sequence 3–15 with three serine (ser) residues can be phosphorylated and aminoacid sequence 35–53 containing four glutamate residues (Glu) can be carboxylated into gamma-carboxylglutamate (Gla). These modifications yield different MGP conformations which can circulate freely in the blood stream and their levels depend on the rate of MGP local synthesis and binding to calcified areas. Development of immunochemical assays to distinguish different forms of MGP allowed evaluating its role as non-invasive molecular biomarker. It was shown that total circulating MGP concentration is associated with coronary heart disease risk factors, higher circulating levels of dpMGP were found in patients with atherosclerosis, elevated ucMGP were detected in patients with cardiovascular disease and they correlate with the degree of vascular calcifica-

tion [31, 32, 33]. The fact that vitamin K subclinical deficiency is related to ectopic calcification, initiate a lot of research on vascular vitamin K status. It is considered that dp-uc-MGP is a good indicator for vascular vitamin K status and it correlates with both cardiac function and mortality in aortic stenosis patients [34]. In hemodialysis patients high dp-uc MGP correlate with the degree of vascular disease [24].

Growth- arrest specific gene 6 protein (Gas6)

Along with MGP and OC, another extrahepatic Gla-protein worth paying attention to is growth-arrest specific gene 6 protein (Gas6). Gas6 is still not that well studied but its functions are associated with cell growth regulation, migration and proliferation, cell survival, apoptosis, recognition of dying cells, phagocytosis, cell adhesion, cognition and nerve myelination.

Gas6, a product of the growth arrest–specific gene 6, is a secreted protein (75 kDa) containing 11–12 carboxyglutamic acid (Gla) residues. It reveals a 43% amino acid sequence identity with protein S, known as a negative regulator of blood coagulation. Gas6 serves as a ligand for a subfamily of receptor tyrosine kinases, which function is dependent on the presence of Gla residues. These Gla-residues are formed because of post-translational transformation of Gas6 glutamic acid residues in a reaction catalyzed by the vitamin K–dependent gamma-glutamyl carboxylase. It was demonstrated that the incomplete carboxylation of Gas6 results in loss of biological activity [35]. Consequently, interfering with its Gla-content by using coumarin derivatives may influence the progress of a wide variety of pathologies including cancer, cardio vascular disease, neurological diseases, and autoimmune disease and kidney disorders.

Gas 6 plays a role in atherogenesis. Thus, it induces the chemotaxis of vascular smooth muscle cells, and together with its Axl-receptor, contributes to the progression of atherosclerotic lesions. Gas 6 and, possibly protein S as well, could inhibit calcification due to their effects on apoptosis- they may prevent apoptosis of vascular smooth muscle cells and endothelial cells. Atherosclerotic lesions showed excessive apoptosis that has been proposed as the cause of calcification initiation [36].

In the nervous system, Gas6 is involved in chemotaxis, cell growth, and myelination. These actions are mediated by binding and activation of TAM receptors. Gas6 has been shown to regulate sexual maturation during development by activation signaling pathways such as phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) signaling pathway and mitogen-activated protein kinases (MAPK) [35].

Gla-rich protein (GRP)

GRP is the newest member of the vitamin K-dependent protein (VKDP) family, first identified in sturgeon calcified cartilage. Fully γ-carboxylated GRP includes highest number of γ-carboxyglutamic acid (Gla) residues amongst other Gla-proteins (15 Gla residues in human). This high density of Gla residues in GRP, its outstanding capacity for calcium-binding, and its wide pattern of tissue distribution/accumulation in mammals, have suggested a critical function of GRP as global calcium modulator [37]. In vitro studies have shown that GRP accumulates in sites of pathologic calcium accumulation; it reveals capacity for direct binding of calcium phosphate crystals and acts as a negative regulator of osteogenic differentiation and inhibitor of vascular and articular calcification [38, 39, 40]. Additionally, recently has been shown that GRP is involved in the crosstalk between inflammation and calcification of articular tissues in osteoarthritis, acting as an anti-inflammatory agent [41].

Summarizing the data about the biological role of GRP it may be concluded that together with MGP and fetuin-A it is a member of a calcification inhibitory system and acts as a back-up system for calcium binding and soft tissue/vascular calcification prevention.

Vitamin K deficiency in human pathology

Usage of oral anticoagulants

With the growing information about the role of vitamin K dependent extrahepatic Gla-proteins beyond blood coagulation, attention should be paid to the possibility of side effects of the use of non-direct oral anticoagulants. Oral anticoagulant therapy (coumarin and its derivatives – warfarin, acenocoumarol, etc.) is a widely used treatment of subjects with increased thrombosis risk. These anticoagulants act as vitamin K antagonists and interfere with MGP and GRP functionalities. Studies from the literature show that long-term use of non-direct oral anticoagulants may be associated with a modestly increased bone fragility and osteoporotic fracture risk. A second potential adverse effect is that vascular calcification may be promoted [42].

Vitamin K deficiency as a risk factor in chronic kidney disease (CKD)

The most cause of death in CKD patients is related to increased cardiovascular diseases (CVD). Higher risk of CVD is due to the overlapping of classical risk factors of atherosclerosis with specific one for CKD patients as altered calcium and phosphate metabolism; hyperhomocysteinemia; renal anemia; increased oxidative stress; micro inflammatory state

etc. Phosphate is the principle substrate that is deposited in the arterial wall. Phosphate can activate transcription of certain genes in vascular smooth muscle cells (VSCM) and pericytes, leading to their transformation in osteoblast-like cells and thus to «ossification» of the arterial wall [43, 44]. In the last years, vitamin K deficiency as a novel pathologic mechanism for vascular calcification in CKD patients was described. Study of E.C. Cranenburg et al (2012) reported low vitamin K intake in 40 hemodialysis (HD) patients as compared to a reference population of healthy adults in the Netherlands. Low vitamin K status in HD-patients may be related to sodium and potassium restricted dietary regimen inasmuch as sodium and potassium are naturally present in the main dietary sources for both vitamin K1 and K2. It seems that dietary vitamin K intake in HD-patients is sufficient to maintain normal blood clotting, but could be not enough for satisfactory carboxylation and activation of Gla-proteins finally leading to decreased calcification-inhibitory effect of MGP and arterial hardening [45, 24, 46].

Study on vitamin K status evaluated by the levels of ucOC in Bulgarian postmenopausal women on HD revealed four times higher plasma levels of ucOC compared to the control group. The concentration of ucOC was positively correlated with parathyroid hormone (PTH) levels and the duration of HD treatment. Additionally, the increased ucOC was positively associated with the reduced bone density and the 10-year risk of osteoporosis fractures. The authors proposed that supplementation with vitamin K may have beneficial effect on bone health in postmenopausal women on chronic HD treatment. [47].

CONCLUSIONS

It is well known the classical role of vitamin K in activation of liver Gla-proteins responsible for normal hemostasis. In the last years a new roles of vitamin K dependent Gla-proteins are elucidated including vascular calcification inhibition (MGP, GRP), bone metabolism (OC) regulation of signal transduction (Gas6). There are still many uncertainties over the precise role of the various forms of extrahepatic Gla-proteins, as well as the need of vitamin K supplementation in health and disease.

Considerably more work is required in the area of vitamin K including understanding relative bioavailability, optimal tissue-specific status indicators and the relative importance of gamma-carboxylation status to the growing number of health outcomes that may be influenced by vitamin K inadequacy.

REFERENCES:

1. Dam H. Cholesterin Stoffweschel in Huhnereiern and Huhnchen. *Biochemische Zeitschrift* 1929;215:475-792

2. Binkley SB, MacCorquodale DW, Thayler SA et al. The isolation of vitamin K. *J Biol Chem* 1939;130:219-234

3. Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG et al. The role of menaquinones (vitamin K2) in human health. *Br J Nutr* 2013;110 (8):1357-1368

4. Gröber U, Reichrath J, Holick MF et al. Vitamin K: an old vitamin in a new perspective. *Dermatoendocrinol* 2014;6(1):e968490-2

5. Maresz K. Proper Calcium Use: Vitamin K2 as a Promoter of Bone and Cardiovascular Health. *Integrative Medicine* 2015;14(1):34-39

6. Conly JM, Stein K. The production of menaquinones (vitamin K2) by intestinal bacteria and their role in maintaining coagulation homeostasis. *Prog Food Nutr Sci* 1992;16(4):307-343

7. Shearer M, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008;100:530-547

8. Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyák K et al. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood* 2007:109(8):3279-3283

9. Booth SL, Al Rajabi A. Determinants of vitamin K status in humans. *Vitam Horm* 2008;78:1-22

10. Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K Nutrition, Metabolism, and Requirements: Current Concepts and Future Research. *Adv Nutr* 2012;3:182–195

11. Schurgers JL, Vermeer C. Differential lipoprotein transport pathways of K-vitamins in healthy subjects. *Biochimica et Biophysica Acta* 2002;1570:27-32

12. Food and Nutrition Board, Insititue of Medicne. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Washington (DC): National Academies Press (US) (2001) ISBN-10: 0-309-07279-4 ISBN-10: 0-309-07290-5

13. Harshman SG, Finnan EG, Barger KJ et al. Vegetables and Mixed Dishes Are Top Contributors to Phylloquinone Intake in US Adults: Data from the 2011-2012 NHANES. *J Nutr* 2017;147(7):1308-1313

14. Cranenburg EC, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. *Thromb Haemost* 2007;98(1):120-125

15. Rehder DS, Gundberg CM, Booth SL et al. Gamma-carboxylation and fragmentation of osteocalcin in human serum defined by mass spectrometry. *Mol Cell Proteomics* 2015;14:1546–1555

16. Shea MK, Booth SL. Concepts and Controversies in Evaluating Vitamin K Status in Population-Based Studies. *Nutrients* 2016; 8(8):1-25

17. Theuwissen E, Magdeleyns EJ, Braam LA et al. Vitamin K status in healthy volunteers. *Food Funct* 2014;5:229–234

18. Knapen MH, Drummen NE, Smit E et al. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:2499–2507

19. Emaus N, Gjesdal CG, Almas B et al. Vitamin K2 supplementation does not influence bone loss in early menopausal women: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2010;21:1731–1740

20. Bolton-Smith C, McMurdo ME, Paterson CR et al. Two-year randomized controlled trial of vitamin K1 (phylloquinone) and vitamin D3 plus calcium on the bone health of older women. *J Bone Miner Res* 2007;22:509–519

21. Ferron M, McKee MD, Levine RL et al. Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice. *Bone* 2012;50:568–575

22. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G et al. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice.

Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:5266–5270

23. Pollock NK, Bernard PJ, Gower BA et al. Lower uncarboxylated osteocalcin concentrations in children with prediabetes is associated with beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1092–E1099

24. Schurgers L, Uitto J, Reutelingsperger C. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla-protein: a crucial switch to control ectopic mineralization. *Trends in Molecular Medicine* 2013;19(4):2017-226

25. Luo G, Ducy P, McKee MD et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997;386(6620):78-81

26. Murshed M, Schinke T, McKee MD et al. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins. *J Cell Biol* 2004;165:625–630

27. Schurgers LJ, Spronk HM, Soute BA et al. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood* 2007;109:2823–2831

28. Yagami K, Enomoto-Iwamoto M, Koyama E et al. New role for matrix Gla protein in skeletogenesis. 46-th Annual Meeting, Orthopaedic Research Society. (Orlando, Florida, March 12-15, 2000)

29. Guanghong J, Stormont RM, Gangahar DM et al. Role of matrix Gla protein in angiotensin II-induced exacerbation of vascular calcification. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;303:H523–H532

30. Schurgers LJ, Cranenburg EC, Vermeer C. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008;100(4):593-603

31. Schurgers LJ, Teunissen KJ, Knapen MH et al. Reutelingsperger, JP. Cleutjens, C. Vermeer. Novel conformation-specific antibodies against matrix gamma-carboxyglutamic acid (Gla) protein: undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1629–1633

32. O'Donnell CJ, Shea JMK, Price PA et al. Matrix Gla protein is associated with risk factors for atherosclerosis but not with coronary artery calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2769–2774

33. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med* 2010;152:640–648

34. Ueland T, Gullestad L, Dahl CP et al. Undercarboxylated matrix Gla protein is associated with indices of heart failure and mortality in symptomatic aortic stenosis. *J Intern Med* 2010;268:483–492

35. Ferland G. Vitamin K and the Nervous System: An Overview of its Actions. *Adv Nutr* 2012;3:204–212

36. Jiang L, Liu CY, Yang QF et al. Plasma Level of Growth Arrest–Specific 6 (GAS6) Protein and Genetic Variations in the GAS6 Gene in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Clin Pathol* 2009;131:738-743

37. Viegas CS, Simes DC, Laizé V et al. Gla-rich protein (GRP), a new vitamin K-dependent protein identified from sturgeon cartilage and highly conserved in vertebrates. *J Biol Chem* 2008;283(52):36655-36664

38. Viegas CS, Cavaco S, Neves PL et al. Gla-rich protein (GRP) is a novel vitamin K dependent protein present in serum and accumulated at sites of pathological calcifications. *Am J Pathol* 2009;175:2288-2298

39. Viegas CS, Herfs M, Rafael MS et al. Gla-rich protein is a potential new vitamin K target in cancer: evidences for a direct GRP-mineral interaction. *Biomed Res Int* 2014;2014:340216

40. Viegas CS, Rafael MS, Enriquez JL et al. Gla-rich protein (GRP) acts as a calcification inhibitor in the human cardiovascular system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:399-408

41. Cavaco S, Viegas CS, Rafael MS et al. Gla-rich protein is involved in the cross-talk between calcification and inflammation in osteoarthritis. *Cell Mol Life Sci* 2016;73:1051-1065

42. van Gorp RH, Schurgers LJ. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Nutrients* 2015;7(11):9538–9557

43. Gluba-Brzózka A, Michalska-Kasiczak M, Franczyk-Skóra B et al. Markers of increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Lipids Health Dis*. 2014;13:135

44. Stompór T. Coronary artery calcification in chronic kidney disease: An update. *World J Cardiol* 2014;6(4):115-129

45. Cranenburg EC Schurgers, LJ, Uiterwijk HH et al. Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2012; 82(5):605-610

46. McCabe K, Adams M, Holden M. Vitamin K status in chronic kidney disease. *Nutrients* 2013;5:4390-4398

47. Zhelyazkova-Savova M, Galunska B, Gerova D et al. Undercarboxylated Osteocalcin in Postmenopausal Patients on hemodialysis. *Nephrology (St. Petersburg)* 2011;15(3):35-39

Authors:

Petkova Nikoleta Yordanova
Bulgaria, 9002 Varna, ul. Marin Drinov 55. Medical University «Prof. Dr. Paraskev Stoyanov» – Varna, Faculty of Medicine. Third-year Medical student. Phone: 00359885528359, e-mail: nikoleta_petkova@abv.bg

Petrova Kristina Borislavova
Bulgaria, 9002 Varna, ul. Marin Drinov 55. Medical University «Prof. Dr. Paraskev Stoyanov» – Varna, Faculty of Medicine. Third-year Medical student. Phone: 00359882525839, e-mail: kaleksis333@gmail.com

Bliznakova Magdalena Ivanova
Bulgaria, 9002 Varna, ul. Marin Drinov 55. Medical University «Prof. Dr. Paraskev Stoyanov» – Varna, Faculty of Medicine. Fourth-year Medical student. Phone: 00359888883131; e-mail: bliznakova.varna@gmail.com

Assoc. prof. Dr. Paskalev Dobrin Nikolaev, PhD, MD
Bulgaria, 9000 Varna, bul. Tzar Osvoboditel 84. Medical University «Prof. Dr. Paraskev Stoyanov» – Varna, Medical College, Department «Medical laboratory assistant», associate professor. Phone: 0035952677 (2255), e-mail: dobrinpaskalev@yahoo.com

Prof. Galunska Bistra Tzaneva, PhD
Bulgaria, 9000 Varna, bul. Tzar Osvoboditel 84. Medical University «Prof. Dr. Paraskev Stoyanov» – Varna, Department of Biochemistry, Molecular Medicine and Nutrigenomics, professor. Phone: 0035952677 (2883), e-mail: bistra.galunska@gmail.com

The authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию: 05.12.2017
Принята в печать: 21.12.2017
Article received: 05.12.2017
Accepted for publication: 21.12.2017

© К.А.Вишневский, А.Ю.Земченков, Р.П.Герасимчук, А.Ш.Румянцев, А.В.Смирнов, С.А.Парцерняк, П.В.Марютин, 2018
УДК [616.61-036.12-06 : 616.71]-08 : 615.015
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-38-51

К.А. Вишневский[1,], А.Ю. Земченков[2,3], Р.П. Герасимчук[3], А.Ш. Румянцев[4,5], А.В. Смирнов[5], С.А. Парцерняк[1], П.В. Марютин[1]*

ФАРМАКОЭКОНОМИКА ЛЕЧЕНИЯ МКН–ХБП: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

[1]Отделение хронического гемодиализа Городской больницы №15; [2]кафедра нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; [3]кафедра внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; [4]кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; [5]кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

K.A. Vishnevskii[1], A.Yu. Zemchenkov[2,3], R.P. Gerasimchuk[3], A.Sh. Rumyantsev[4,5], A.V. Smirnov[5], S.A. Partsernyak[1], P.V. Maryutin[1]

PHARMACOECONOMIC OF CKD-MBD TREATMENT: LITERATURE REVIEW

[1]Department of hemodialysis of the Saint Petersburg City hospital №15, [2]Department of nephrology and dialysis Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; [3]Department of Internal Diseases and Nephrology of the North-Western I.I.Mechnikov State medical university, Saint Petersburg; [4]Department of the Faculty Therapy of the Saint Petersburg State University, Russia; [5]Department of the Propedeutics of Internal Diseases Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ
У большинства пациентов, получающих программный гемодиализ, наблюдаются минерально-костные нарушения, из которых наиболее распространённым является вторичный гиперпаратиреоз. Для коррекции этого жизнеугрожающего осложнения хронической болезни почек в последнее десятилетие разработаны и введены в клиническую практику ряд новых препаратов, таких как парикальцитол, цинакалцет и некоторые фосфат-связывающие медикаменты. Ввиду увеличения государственных затрат на данную терапию во многих странах, в том числе и в России, были проведены ряд фармакоэкономических исследований, призванных определить целесообразность назначения определенных препаратов по критерию «затраты–эффективность». В данном обзоре выполнен краткий анализ методов оценки рентабельности лекарственных препаратов и рассмотрены результаты недавних исследований, посвященных оценке экономической эффективности лечения МКН–ХБП.

Ключевые слова: ХБП, гемодиализ, костно-минеральные нарушения, фармакоэкономика

ABSTRACT
In the majority of hemodialysis patients there are mineral and bone disorders, of which the most common is secondary hyperparathyroidism. A number of new products such as paricalcitol, cinacalcet and some phosphate-binding drugs have been developed and introduced in clinical practice in the past decade in order to correct this life-threatening complication of chronic kidney disease. A number of pharmacoeconomic studies have been carried out to determine the cost-effectiveness of appointing certain drugs due to increasing of the public expenditure in this therapy in many countries, including Russia. In this review, we consider a brief analysis of the methods for evaluating the profitability of medicines and the results of recent studies devoted to the evaluation of the cost-effectiveness of CKD-MBD treatment.

Keywords: chronic kidney disease, hemodialysis, mineral and bone disorders, pharmacoeconomic

ВВЕДЕНИЕ

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), являясь одним из самых частых и грозных осложнений хронической болезни почек (ХБП), напрямую ассоциируется с увеличением риска переломов, развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и роста смертности у больных, получающих программный гемодиализ (ГД) [1, 2]. Помимо клинического значения проблемы ВГПТ, высокая распространенность данного заболевания и значительная стоимость терапии способствуют увеличению социальной и экономической нагрузки, что обуславливает большую заинтересованность организаторов здравоохранения в разработке превентивных стратегий и поиске наиболее эффективного медико-экономического подхода в лечении минерально-костных нарушений при ХБП (МКН–ХБП) [3].

Ключевыми звеньями патологической цепи развития ВГПТ при ХБП являются изменение

*Вишневский К.А. 191104, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 4. Тел.: (812) 736-93-42. E-mail: hd15gb@mail.ru

кальций-фосфорного гомеостаза, снижение экспрессии рецепторов к витамину D, а также увеличение уровня фактора роста фибробластов-23 (Fibroblast Growth Factor-23, FGF-23) [4, 5]. Кроме того, существенное значение имеет снижение экспрессии трансмембранного белка Klotho, которое сопровождается увеличением FGF-23, что приводит к нарушению метаболизма витамина D, дальнейшему угнетению экспрессии Klotho и росту выработки паратиреоидного гормона (ПТГ), что, в свою очередь, ведет к значимому повышению FGF-23 и формированию circulus vitiosus ВГПТ [6].

Основными направлениями терапии ВГПТ, призванными разорвать этот порочный круг или, по крайней мере, снизить его выраженность, являются активация рецепторов к витамину D и коррекция кальций-фосфорного гомеостаза в виде снижения выраженности гиперфосфатемии и активации экспрессии кальциевых рецепторов [7, 8]. В последнее десятилетие более глубокое понимание патогенеза ВГПТ способствовало разработке и внедрению в клиническую практику принципиально новых препаратов по каждому из перечисленных направлений и расширению возможностей терапии. В частности, использование селективного активатора рецепторов к витамину D парикальцитола, в отличие от неселективных (кальцитриол или его аналоги), позволяет добиться более значимого подавления выработки ПТГ с достоверно меньшим влиянием на абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике [9, 10]. Аллостерические модуляторы кальциевых рецепторов, таких как цинакалцет и этелкальцетид, позволяют непосредственно воздействовать на один из основных патогенетических механизмов ВГПТ – выраженное снижение экспрессии рецепторов ПЩЖ к кальцию, что ведет к снижению продукции ПТГ [11]. Наконец, в отношении снижения выраженности гиперфосфатемии использование новейших безкальциевых фосфор-связывающих медикаментов, таких как карбонат севеламера, оксигидроксид железа и карбонат лантана, в отличие от содержащих кальций аналогов, позволяет добиться значимого клинического эффекта снижения уровня фосфатов без увеличения риска сосудистой кальцификации [12, 13]. Следует отметить, что, несмотря на существенный прогресс в медикаментозной коррекции МКН–ХБП, не теряет своей актуальности оперативный метод лечения выраженного ВГПТ в виде тотальной или субтотальной паратиреоидэктомии [14].

С учетом достаточно высокой стоимости новых препаратов для лечения ВГПТ существует опасение, что достижения в этой области могут значительно увеличить общие расходы на терапию пациентов с ХБП. В этой связи растет актуальность фармакоэкономических исследований, в формате которых производится комплексная оценка результатов лечения и стоимости медицинских вмешательств. В зарубежной литературе представлены целый ряд работ, посвященных фармакоэкономической эффективности медикаментов, предназначенных для лечения МКН–ХБП [15–19], в то время как в российской нефрологии имеются лишь единичные подобные работы [20, 21]. В то же время, экстраполяция данных зарубежных исследований на практику лечения пациентов в Российской Федерации не может считаться оправданной по причине выраженных отличий систем здравоохранения, характеристик пациентов с ХБП и существующей практики терапии ВГПТ. Таким образом, для правильного понимания экономической составляющей МКН–ХБП в России необходимы исследования, которые опираются на результаты анализа показателей затраты–эффективность именно в Российской Федерации и данные Российского регистра заместительной почечной терапии.

В данном обзоре проведен краткий анализ методов оценки рентабельности лекарственных препаратов и рассмотрены результаты недавних исследований, посвященных оценке экономической эффективности лечения МКН–ХБП.

Структура затрат на терапию ВГПТ

Затраты системы здравоохранения на лечение пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) весьма высоки, в особенности это касается больных с ХБП, получающих заместительную почечную терапию диализом (ХБП С5Д). Более того, с каждым годом практически повсеместно отмечается тенденция к увеличению числа пациентов с ХБП С5Д и, соответственно, государственных затрат на заместительную почечную терапию и лечение осложнений ХБП [22–25]. В частности, в США в период с 1999 по 2004 год эти затраты увеличились на 57% [26]. Общая годовая стоимость лечения пациентов, получающих диализную терапию в Японии, еще в 2007 году превысила 1,3 триллиона йен (около 10,7 миллиардов евро), что составляло примерно 4% от всего бюджета здравоохранения страны [27].

Безусловно, ежегодные средние затраты на терапию пациентов с ХБП С5Д существенно разнятся в различных странах, что особенно видно

Таблица 1

Стоимость заместительной почечной терапии на одного пациента, получающего программный гемодиализ, в год в различных странах
[адаптировано из P. Ranasinghe et al. (2011)]

Страна, год	Стоимость года ЗПТ, $	Включенные расходы*
Индия, 2009	3000	3,4,7,9,10,11
Шри-Ланка, 2010	5869–8804	1,2,3,4,5,6,7,8,9
Судан, 2010	6847	3,7,10,12
Бразилия, 2007	7980–13 428	1,2,3,4,5,7,8,9,12
Иран, 2009	11 549	1,2,3,4,7,8,9,10,11,12,13
Россия, 2014**	22 235	1,2,3,4,7,8,9,10,11
Барбадос, 2004	17 029	1,2,3,4,5,7,9,10
Япония, 2001	46 000	1,2,3,4,5,6,7,8,9,12
Канада, 2002	42 057–51 252	1,2,3,4,5,7,9,12
США,2010	77 596	1,2,3,4,5,7,8,9,10,11,12

Примечание: * Включенные расходы: 1 – администрация; 2 – очистительные службы; 3 – лекарственные и расходные материалы; 4 – электричество; 5 – прачечная и стерилизация; 6 – безопасность; 7 – заработная плата сотрудников; 8 – удаление отходов; 9 – вода; 10 – капитальные затраты (здания, машины, инструменты и т.д.); 11 – техническое обслуживание и ремонт; 12 – затраты на госпитализацию; 13 – личные затраты для пациентов; ** собственные данные авторов.

в сравнении Индии (около 3000 $ на пациента в год) и США (77 596 $ в год) [28] (табл. 1). Учитывая тот факт, что стоимость самой процедуры гемодиализа (ГД) является достаточно постоянной величиной, столь выраженную разницу в стоимости можно связать как с различными подходами систем здравоохранения к формированию итоговой статьи затрат, так и существенно различными ценами на сопутствующую терапию, в частности терапию наиболее частых осложнений ХБП, таких как анемия и ВГПТ. В качестве примера весьма наглядно сравнение стоимости препаратов для коррекции вторичного гиперпаратиреоза в Индии, имеющей мощную систему фармакологической промышленности, и в России, где большинство соответствующих препаратов закупаются за рубежом. В 2014 году средняя цена 1 таблетки (800 мг) севеламера карбоната в Индии составляла 0,63 доллара [29], в России – 1,6 доллара. Стоимость 1 капсулы цинакалцета (30 мг) в Индии составила 1,08 доллара [29], в России – 6,5 долларов. При этом, несмотря на столь выраженную разницу в стоимости препаратов, доля расходов на терапию вторичного гиперпаратиреоза в Индии, как и во многих других странах, выше, чем в России.

В качестве наглядного примера мы приводим результаты нашего исследования, в котором нами были проанализированы данные историй болезни 505 пациентов, получавших постоянную терапию ГД в Санкт-Петербурге в 2014 году (5 диализных центров). Одним из предметов анализа была оценка проводимой медикаментозной терапии согласно листам назначений и ежемесячным эпикризам и подсчет стоимости терапии согласно доступным закупочным ценам на соответствующие препараты. По нашим данным, средняя стоимость сопутствующей терапии пациента с ХБП 5Д в Санкт-Петербурге составляла 16 235±13 356 рублей в месяц, при этом 55% от этой стоимости приходилось на терапию анемии, 41% – терапию минерально-костных нарушений.

При стоимости тарифа ГД в 4355,9 рублей (Санкт-Петербург), средние затраты системы здравоохранения только на процедуры ГД на одного пациента составляют 56 627 рублей в месяц. Таким образом, стоимость сопутствующей терапии составляет около 22% от общей стоимости лечения пациента с ХБП С5Д, терапия минерально-костных нарушений – около 9%. Учитывая тот факт, что, к примеру, в США данные расходы составляют около 17% от общей стоимости лечения [30], а распространенность минерально-костных нарушений в США и России едва ли существенно различается [31], в ближайшие годы можно прогнозировать выраженный рост затрат на терапию минерально-костных нарушений в нашей стране ввиду увеличения доступности дорогостоящих препаратов, предназначенных для коррекции данного осложнения ХБП.

Таким образом, минерально-костные нарушения, в частности вторичный гиперпаратиреоз, являясь одним самых частых осложнений ХБП, вносит значительный вклад в увеличение затрат на терапию. С одной стороны, вторичный гиперпаратиреоз увеличивает частоту заболеваний сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата [32], что ведет к увеличению общих затрат на лечение пациентов.

С другой стороны – поскольку высокие уровни паратиреоидного гормона (ПТГ) ассоциируются со снижением эффективности применения препаратов эритропоэтина [33], косвенно минерально-костные нарушения ведут к увеличению расходов на терапию анемии. В целом, вторичный гиперпаратиреоз обуславливает увеличение вероятности госпитализаций, в особенности при ПТГ более 600 пг/мл [34], что существенно влияет на затраты в лечении больных с ХБП, в большинстве случаев получающих помощь в амбулаторном порядке. В совокупности данные факторы обуславливают высокие затраты здравоохранения на терапию пациентов с вторичным гиперпаратиреозом и рост заинтересованности организаторов здравоохранения в снижении данных затрат [35].

Подходы к оценке рентабельности терапии

Рентабельность любой терапии в общем случае можно оценить сравнением затрат и эффективности лечения. В том случае, если один препарат дешевле и эффективней другого, рентабельность первого не вызывает сомнений. Если же один препарат эффективней, но дороже другого, существует необходимость оценки соотношения затрат и эффективности, которое выражается в расчете коэффициента приращения эффективности затрат (incremental cost – effectiveness ratio, ICER). Если коэффициент ICER находится в пределах пороговых значений («согласия общества платить»), терапия может считаться экономически выгодной. Следует отметить, что данные пороговые значения напрямую зависят от ВВП и численности населения и для различных стран весьма отличаются: например, в США это 50 000–100 000 $, в Великобритании – 20 000–30 000 £, в Японии – 5 000 000 ¥ [36]. В Российской Федерации данный порог, названный «порогом готовности платить», согласно расчетам от 2011 года, составил 35 417 $ (1 062 510 руб.), что значительно меньше, чем в большинстве Европейских стран [37].

Ввиду высокой стоимости и трудозатратности долгосрочных исследований, в большинстве случаев анализ эффективности затрат проводят по краткосрочным или ретроспективным исследованиям, сопоставляя показатели выживаемости или суррогатные маркеры эффективности и стоимость лечения. Следовательно, существенное значение в анализе рентабельности терапии имеют исходный дизайн и качество проведения исследований затрат и эффективности.

Достаточно часто оценка экономической эффективности выполняется с учетом лет сохранённой жизни (Life-Years, LY) или критерия соотношения количества лет сохраненной жизни к её качеству (Quality-Adjusted Life Years, QALY). Оценка критерия QALY для полного здоровья и смерти равна 1 и 0 соответственно. Например, показатель QALY за 1 год сохраненной жизни для пациентов, находящихся на программном ГД, составляет 0,52–0,72, в то время как для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,57–0,97 [3].

Следует отметить, что важной составной частью фармакоэкономических исследований является моделирование экономических объектов, в частности, модель Маркова [38]. Данная модель описывает несколько дискретных состояний и переходы между ними с течением времени. В отношении ХБП С5Д в целом и ВГПТ в частности наиболее часто рассматриваются следующие состояния: госпитализация по поводу сердечно-сосудистых событий, общая госпитализация, пересадка почки, смерть. В Марковском моделировании предполагается, что пациент с течением времени (Марковский цикл) может переходить из одного состояния в другое или постоянно оставаться в текущем состоянии, при этом известен объем прямых расходов на лечение больного в каждом из этих состояний. Следовательно, на основании статистических данных о частоте перехода в то или иное состояние в пределах Марковского цикла при использовании определенного метода лечения, можно сделать вывод о факмако-экономической эффективности данной терапии. Безусловно, моделирования экономических объектов являются необходимыми при проведении фармакоэкономических исследований в тех случаях, когда имеющихся клинических данных недостаточно для сравнительного анализа, и их результаты нужно трактовать с определенной осторожностью. Однако в том случае, если в основу моделирования положены результаты крупных рандомизированных контролируемых и когортных исследований, методика моделирования экономических объектов представляется вполне оправданной в процессе принятия решений об экономической целесообразности определенного вида терапии.

Терапия ВГПТ с позиции фармакоэкономики

Активаторы рецепторов к витамину D

Исторически терапией первого ряда в отношении ВГПТ при ХБП являются неселективные активаторы рецепторов к витамину D, такие как кальцитриол и альфакальцидол [39]. Терапия дан-

ными препаратами является сравнительно малозатратной, однако существенным ограничением их использования является потенцирование развития гиперкальциемии и/или гиперфосфатемии и недостаточная эффективность при прогрессировании ВГПТ [40]. Сравнительно недавно вошедший в клиническую практику селективный активатор рецепторов к витамину D парикальцитол обладает большим эффектом в отношении подавления выработки ПТГ, чем кальцитриол, и оказывает минимальное влияние на уровень кальциемии и фосфатемии [9,35]. Кроме того, было показано, что применение перорального парикальцитола позволяет снизить выраженность протеинурии у больных с ХБП С3–4 [41]. На фоне применения внутривенного парикалицитола наблюдалась меньшая частота госпитализаций и летальных исходов по сравнению с внутривенной формой кальцитриола [42, 43].

С другой стороны – стоимость парикальцитола значимо выше, чем неселективных активаторов рецепторов витамина D. Учитывая выраженную разницу в стоимости терапии, определение рентабельности лечения новой терапии потребовало скрупулёзной оценки соотношения затрат и эффективности во многих странах, в том числе и в России. Так, в исследовании M. Nuijten и соавт. (2009) была проведена оценка фармакоэкономической эффективности парикальцитола по сравнению с кальцитриолом в 10-летней перспективе в США. Согласно данным этого исследования, применение парикальцитола приводило к увеличению LY на 0,47 года и росту QALY на 0,43 года, с экономией 1941 доллара США по сравнению с неселективными активаторами рецепторов к витамину D [44]. Также в США было выполнено исследование Dobrez и соавт. (2004), включившее анализ данных 25 345 пациентов, получающих постоянную терапию ГД. Согласно полученным данным, использование парикальцитола вместо кальцитриола приводило к достоверному снижению риска госпитализаций по сердечно-сосудистым и общим причинам и увеличению LY на 2,17 года [42].

Необходимо отметить, что любое увеличение показателей LY и QALY на фоне продолжающейся терапии закономерно приводит к росту общей суммы затрат на данную терапию. Так, в исследовании Teng и соавт. (2003), в котором был выполнен анализ медицинских данных по более чем 59 000 пациентов, в группе парикальцитола смертность была на 16% ниже (95% ДИ 10–21%), чем в группе кальцитриола, что привело к росту общих затрат в группе парикальцитола только за счет большего числа выживших больных в данной группе [43]. Однако подобная тенденция ни в коем случае не является показателем нерентабельности терапии, а напротив, в полной мере выражает эффективность затрат на лечение.

Существенное значение в отношении рентабельности определенной терапии может иметь снижение затрат на сопутствующее лечение. В частности, известно, что выраженный ВГПТ приводит к снижению эффективности эритропоэзстимулирующих средств в достижении целевого уровня гемоглобина [33] и необходимости назначения высоких доз данных лекарств, что способствует значительному росту затрат. Следовательно, эффективное лечение ВГПТ может способствовать лучшему контролю уровня гемоглобина и снижению затрат на эритропоэтин. Этот тезис нашел свое подтверждение по результатам итальянского исследования FARO-2, согласно которому терапия парикальцитолом по сравнению с кальцитриолом среди наивных пациентов, начинающих заместительную почечную терапию гемодиализом, не только приводила к достоверно более выраженному снижению ПТГ, но и способствовала снижению затрат на терапию ЭПО на 22% [45]. Сходные данные были получены в работе L. Manjarres и соавт. (2016), где стоимость терапии препаратами ЭПО в группу терапии парикальцитолом была достоверно ниже, чем в группе пациентов, получавших кальцитриол (16 478 USD и 19 523 USD, соответственно) [46].

На додиализных стадиях ХБП также была продемонстрирована фармакоэкономическая эффективность парикальцитола. В частности, в исследовании Gal-Moscovici A. и Sprague S.M. (2007), у пациентов с ХБП 4 ст при применении парикальцитола по сравнению с кальцитриолом наблюдалось сокращение расходов на госпитализации вне зависимости от причины на 1 220 ÷ 4 476 $US и сокращение расходов на оплату всех дней госпитализации на 1 816 ÷ 8 776 $US. Исследователи также отмечают, что преимущество парикальцитола в показателе «затраты–эффективность» существенно увеличивается при прогрессировании ХБП и начале терапии диализом [47].

Также имеются данные об определенном клиническом и фармакоэкономическом преимуществе терапии парикальцитолом в сравнении с лечением ВГПТ кальцимиметиками. Так, в многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании IMPACT-SHPT была продемонстрирована большая эффективность в достиже-

нии целевого уровня ПТГ (150–300 пг/мл) при терапии пероральной или внутривенной формой парикальцитола по сравнению с цинакалцетом и низкими дозами неселективных активаторов витамина D [48]. Целевой уровень ПТГ в группе парикальцитола достигли 56% пациентов в сравнении с 38,2% в группе цинакалцета (p=0,01). Следует отметить, что на этом фоне в группе цинакалцета наблюдалось снижение уровня фактора роста фибробластов 23 (FGF-23), в то время как в группе парикальцитола был отмечен достоверный рост данного показателя обменных процессов костной ткани. Учитывая тот факт, что повышенный уровень FGF-23 является независимым фактором увеличения риска сосудистой кальцификации и смерти у пациентов, получающих диализ [49, 50], по данным результатам можно сделать вывод об отрицательном клиническом эффекте парикальцитола по сравнению с цинакалцетом. Однако, по мнению авторов, учитывая принципиальную разницу в механизме действия данных препаратов и полученные ранее данные о снижении риска смерти на фоне терапии парикальцитолом [51, 52], для трактовки полученных результатов требуются дальнейшие исследования влияния повышенного уровня FGF-23 на исходы у пациентов с ХБП С5Д.

В отношении фармакоэкономики в результате дальнейшего анализа результатов исследования IMPACT-SHPT было выявлено, что в данном исследовании терапия парикальцитолом была экономически более оправданной. В группе парикальцитола среднегодовые затраты на терапию составили 5 387 ÷ 4 139 €, в то время как в группе цинакалцета – 6 870 ÷ 6 256 € (разница 1 492 €, p = 0,04) [30]. Подтверждение фамакоэкономического преимущества парикальцитола также было получено при инкрементальном анализе эффективности затрат, позволяющем оценить стоимость дополнительной единицы эффективности, и расчете коэффициента приращения эффективности затрат (incremental cost – effectiveness ratio, ICER, табл. 2).

Ряд исследований, использовавших Марковскую модель моделирования, подтвердили фармакоэкономическую эффективность использования парикальцитола для лечения МКН–ХБП по сравнению с неселективными активаторами витамина D [53, 54] и в сравнении с цинакалцетом в комбинации с кальцитриолом [55]. В частности, об-

Таблица 2

Инкрементальный анализ эффективности затрат при терапии парикальцитолом по сравнению с цинакалцетом

(адаптировано из A. Sharma et al. [30])

Мера эффективности	Разница в стоимости ($З_п - З_ц$) [USD][a]	Разница в эффективности ($Э_п - Э_ц$)[b]	ICER ($З_п - З_ц$)/ ($Э_п - Э_ц$)	Вероятность доминирования парикальцитола [%][c]
Главная «конечная точка»				
иПТГ 150–300 пг/мл[d]	–5,814	0,23	Парикальцитол доминирует	99,1
Дополнительные «конечные точки»				
≥30% снижение уровня иПТГ[e]	–5,814	0,35	Парикальцитол доминирует	100
≥50% снижение уровня иПТГ[f]	–5,814	0,43	Парикальцитол доминирует	100
Кальций в сыворотке 8,4–10,5 мг/дл[g]	–5,814	0,39	Парикальцитол доминирует	100
иПТГ 150–300 пг/мл и кальций в сыворотке 8,4–10,5 мг/дл[h]	–5,814	0,36	Парикальцитол доминирует	100

Примечания. $З_ц$ – затраты в группе цинакалцета, $З_п$ – затраты в группе парикальцитола, $Э_ц$ – эффективность в группе цинакалцета, $Э_п$ – эффективность в группе парикальцитола, ICER – коэффициент приращения эффективности затрат (incremental cost – effectiveness ratio), иПТГ – интактный паратиреоидный гормон.

[a] Разница в общих годичных затратах между группами лечения [т.е. затраты в группе парикальцитола (Зп) минус затраты в группе цинакалцета ($З_ц$)]. Это числитель ICER. Обратите внимание, что разница не зависит от анализируемой меры эффективности. [b] Разница в эффективности достижения конечной точки между группами лечения [т.е. доля пациентов, достигших конечной точки в группе парикальцитола ($Э_п$), минус доля пациентов, достигших конечной точки в группе цинакалцета ($Э_ц$)]. Это знаменатель ICER. [c] Получено методом статистического бутстрэпа. [d] Доля пациентов, достигших среднего уровня иПТГ 150–300 пг/мл в течение периода оценки (21–28-я недели). [e] Доля пациентов, достигших ≥30% снижения среднего уровня иПТГ в течение периода оценки по сравнению с исходными значениями. [f] Доля пациентов, достигших ≥50% снижения среднего уровня иПТГ в течение периода оценки по сравнению с исходными значениями. [g] Доля пациентов со средним уровнем кальция в сыворотке 8,4–10,5 мг/дл в течение периода оценки. [h] Доля пациентов, достигших и среднего уровня иПТГ 150–300 пг/мл, и среднего уровня кальция сыворотки 8,4–10,5 мг/дл в течение периода оценки.

ращают на себя внимание данные исследования M. Нюйтен и соавт. (2014), касающиеся практики медикаментозного лечения вторичного гиперпаратиреоза в России в разрезе фармакоэкономики [20]. Согласно данным этого исследования, терапия парикальцитолом обеспечивает не только повышение клинической эффективности (увеличение QALY), но и снижение затрат по сравнению с терапией цинакалцетом в комбинации с альфакальцидолом.

Таким образом, в большинстве представленных работ было продемонстрировано преимущество терапии парикальцитолом по сравнению с неселективными активаторами рецепторов к витамину D как по клиническим, так и по основным фармакоэкономическим показателям.

Кальцимиметики

Существенным научным прорывом в терапии вторичного гиперпаратиреоза считается разработка препарата цинакалцет, первого в классе аллостерических модуляторов кальций-чувствительных рецепторов (кальцимиметиков). Действие данного препарата связано с увеличением чувствительности кальциевых рецепторов ПЩЖ к внеклеточному кальцию, что приводит к подавлению секреции ПТГ и сопровождается уменьшением сывороточных концентраций кальция и фосфора [56, 57]. Однако следует отметить, что стоимость терапии цинакалцетом весьма велика: в Российской Федерации на момент 2016 года средняя стоимость одной капсулы (30 мг) составляла 357 рублей без учета практически неизбежной сопутствующей терапии аналогами витамина D.

С учетом данных исследования ACHIEVE, в котором не было продемонстрировано преимущества терапии цинакалцетом с малыми дозами витамина D по сравнению с монотерапией аналогами витамина D ни в отношении достижения первичных конечных точек (уровень ПТГ 150–300 пг/мл и Ca-P произведение < 55 мг^2/дл^2), ни в отношении средних затрат на терапию (5 852 $ – группа цинакалцета + D, 4 332 $ – группа витамина D) [58], с позиции фармакоэкономики оправданность терапии цинакалцетом может состоять в снижении расходов на применение других сопутствующих препаратов терапии минерально-костных нарушений, таких как аналоги витамина D и фосфат-связывающих медикаментов на фоне роста показателей LY и QALY. Так, в исследовании ACHIEVE в группе пациентов, получавших цинакалцет с малыми дозами витамина D, стоимость терапии аналогами витамина D была на 580 $ меньше, чем в группе терапии только витамином D. В группе цинакалцета в данном исследовании стоимость терапии не содержащими кальций фосфат-связывающими средствами также была ниже, нежели в группе терапии витамином D (приблизительно на 600 $ за 27 нед исследования) [58]. В итальянском исследовании M. Eandi и соавт. (2010), в котором использовалась Марковская модель, применение цинакалцета по сравнению со стандартной терапией приводило к увеличению показателей LY и QALY на 1,2 и 0,89 года соответственно [59]. В работе S. Iannazzo и соавт. (2012), в которой также было использовано Марковское моделирование на основе данных исследования OPTIMA и эпидемиологических данных по 5 европейским странам (Испания, Португалия, Италия, Швейцария и Чехия), был продемонстрирован хороший экономический профиль цинакалцета в отношении увеличения показателей LY и QALY [60].

Напротив, согласно результатам работы группы V. Belozeroff и соавт. (2015), использовавших Марковское моделирование в отношении исследования EVOLVE, применение цинакалцета не являлось экономически эффективным использованием ресурсов здравоохранения, так как ассоциировалось с превышением стоимости терапии порога «согласия общества платить», определенного для США в 100 000 $ и составлявшей 115 876 $ за QALY [61]. Согласно результатам экономического анализа, выполненного G.A. Ray и соавт. (2008), общие расходы на терапию при использовании цинакалцета можно снизить в случае раннего назначения препарата, когда ПТГ только превысил 300 пг/мл, в то время как при более выраженном ВГПТ расходы неоправданы [62].

Согласно данным ряда исследований, применение цинакалцета также ассоциировалось со снижением доз эритропоэз-стимулирующих медикаментов, что может способствовать уменьшению общих затрат. Так, в исследовании M. Battistella и соавт. (2011) применение цинакалцета у больных с ХБП С5Д не только способствовало снижению уровня ПТГ, но и приводило к уменьшению доз дарбэпоэтина с 40 (20; 60) до 24 (19; 59) мкг/нед (p=0,02) [63]. В японском исследовании MBD-5D, в которое были включены и наблюдались в течение 3 лет 3201 пациент с ХБП С5Д, каждые дополнительные 6 мес лечения цинакалцетом ассоциировались с 1,1-кратным увеличением шансов достижения целевого показателя гемоглобина (≥10 г/дл) на фоне стабильной дозы ЭПО [64].

В то же время, как уже было сказано, при сопоставлении факмакоэкономической эффектив-

ности цинакалцета и селективного активатора рецепторов к витамину D парикальцитола, в большинстве доступных исследований определенным преимуществам обладал парикальцитол [20, 30, 55]. Следует отметить, что сама по себе идея подобного сравнения не может считаться полностью оправданной ввиду принципиально различного механизма действия данных препаратов и влияния на различные звенья патогенетической цепи ВГПТ. С учетом известной эффективности данные препараты могут рассматриваться как взаимодополняющие в комплексной терапии ВГПТ как в клиническом, так и в фармакоэкономическом ракурсах, но не должны считаться конкурирующими.

Весьма многообещающими представляются данные исследований нового препарата из класса кальцимиметиков этелкальцетида (Парсабив™), применяемого внутривенно [65, 66]. Согласно данным рандомизированного двойного слепого исследования, результаты которого представлены в работе G.A. Block и соавт. (2017), этелкальцетид не уступал цинакалцету в отношении снижения уровня ПТГ на 30% и более, а в течение фазы оценки эффективности продемонстрировал более выраженный в сравнении с цинакалцетом эффект [65]. Однако выводы об экономической целесообразности терапии этелкальцетидом на текущий момент делать рано, так как препарат сравнительно недавно вошел в клиническую практику и данных об его фармакоэкономических преимуществах все еще недостаточно.

Таким образом, терапия калицимиметиками в большинстве случаев является экономически оправданной, в особенности на ранних стадиях ВГПТ. Однако с учетом сугубой важности моделирования клинических данных на экономическую ситуацию конкретной страны необходимы работы, посвященные анализу рентабельности данной терапии в Российской Федерации.

Фосфат-связывающие медикаменты

Применение фосфат-связывающих препаратов (ФСП) является одной из ключевых составляющих терапии МКН–ХБП с учетом роли гиперфосфатемии в развитии и прогрессировании ВГПТ и независимом влиянии уровня неорганических фосфатов на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность больных с ХБП С5Д [34, 67]. Согласно рекомендациям KDIGO, уровень фосфатов в сыворотке у пациентов, получающих программный ГД, предлагается снижать до нормального диапазона (0,81–1,45 ммоль/л) [68]. Однако, как показывает практика, достичь данного целевого диапазона удается далеко не всегда. Так, согласно результатам оценки распространенности МКН–ХБП среди пациентов диализных центров Северо-Западного Федерального округа РФ, гиперфосфатемия выше целевого диапазона KDIGO наблюдалась у 67% больных [69]. По данным регистра почечной терапии США USRDS (Unites States Renal Data System), уровень фосфатов в сыворотке выше 1,45 ммоль/л имел место у 65,5% пациентов, получающих ГД, и 69,4% пациентов, находящихся на терапии перитонеальным диализом (ПД) [70]. При этом недорогие и наиболее часто используемые в качестве ФСП препараты кальция (карбонат и ацетат кальция) обладают известным риском в отношении развития гиперкальциемии и увеличения риска сосудистой кальцификации [71,72]. Исторически первые достаточно эффективные и частично реабилитированные на текущий момент в отношении накопления ФСП на основе гидроксида алюминия также характеризуются низкой стоимостью, однако безопасность их применения все же не в той степени исследована, чтобы их можно было рекомендовать для длительного приема [73]. Подобная ситуация потребовала разработки новых высокоэффективных безкальциевых и безалюминиевых ФСП с прогнозируемым увеличением стоимости данной терапии.

Основными представителями группы ФСП, не содержащих кальций и алюминий, на текущий момент являются севеламера гидрохлорид и карбонат, цитрат и оксигидроксид железа, а также карбонат лантана, из которых в Российской Федерации представлены севеламер и оксигидроксид железа. Эффективность и безопасность севеламера была продемонстрирована в целом ряде работ [74,75], в отношении же экономической нагрузки следует отметить, что стоимость данного препарата значимо превышает стоимость кальций-содержащих альтернатив. Так, в США цена за 800 мг севеламера гидрохлорида (Renagel) – около 4,79 $, севеламера карбоната (Renvela) – 3,83 $ в сравнении с 0,84 $ за 667 мг кальция ацетата (PhosLo) и 0,06 $ за 750 мг кальция карбоната (Tums). Применение экономического моделирования с целью определения целесообразности терапии севеламером в различных странах и экономических регионах привело к противоречивым результатам. К примеру по результатам работы, выполненной на основании данных Канадского регистра заместительной почечной терапии, использование севеламера ведет к увеличению стоимости лечения на 77 600 $ за QALY одного пациента, что, по мнению авто-

ров, «...не укладывается в разумное соотношение цены и качества» и является «экономически непривлекательным» [76]. Напротив, результаты экономической экстраполяции данных клинических исследований к сведениям регистра заместительной почечной терапии Великобритании свидетельствуют о том, что терапия севеламером по сравнению с кальций-содержащими ФСП является экономически целесообразной с ростом показателя LY на 0,73 и QALY на 0,44 года на пациента и увеличением стоимости лечения на 22 157 £ за QALY и 13 427 £ за LY [77]. С учетом того, что в клиническом плане обе работы базировались на данных исследования DCOR (Dialysis Clinical Outcomes Revisited), в котором не было продемонстрировано разницы в показателях смертности в группе кальций-содержащих ФСП и севелемера [78], причина столь противоречивых выводов, по всей вероятности, кроется в различных подходах к экономике здравоохранения и дополнительно подтверждает необходимость применения экономического моделирования в каждой конкретной экономической зоне до принятия окончательного решения об экономической целесообразности терапии.

Другим ФСП, доступным на текущий момент в Российской Федерации, является препарат «Оксигидроксид железа» (вельфоро, «Velphoro»®, PA21). По своей фосфат-связывающей активности оксигидроксид железа значимо опережает другие ФСП [79]. В работе J. Floege и соавт., (2015) была показана сходная с севеламером карбонатом эффективность вельфоро в отношении снижения уровня фосфатов в сыворотке крови, при этом данная эффективность обеспечивалась достоверно меньшим числом таблеток вельфоро, что способствовало снижению лекарственной нагрузки и повышению приверженности терапии [80]. В ограниченном ряде работ были продемонстрированы и фармакоэкономические преимущества Вельфоро по сравнению с другими ФСП. Так, по результатам экономического моделирования, выполненного F.S. Gutzwiller и соавт. (2015), стратегия применения Вельфоро по сравнению с севеламером карбонатом позволяет сэкономить 1606 £ (или 1536 £ при включении затрат на диализ и трансплантацию) на один QALY [81]. Однако следует учитывать, что в анализ были включены данные пациентов ряда европейских стран, таких как Австрия, Бельгия, Чехия и другие, в которых экономическая ситуация и фармакоэкономическая политика можут значимо отличаться от российской. Посему более ценными представляются результаты анализа Д.Т. Угрехелидзе и А.Ю. Куликова (2016), в котором экономическое моделирование выполнялось на основании Российского регистра ЗПТ. Согласно данным анализа «затраты–эффективность», выполненного авторами этой работы, вельфоро обладает преимуществами по сравнению с другими ФСП как в отношении общей годичной выживаемости, так и в отношении снижения уровня фосфатов, а также показателя «влияние на бюджет» [21]. Ограничением данного исследования является тот факт, что на момент публикации данных регистра в Российской Федерации не было пациентов, получавших терапию вельфоро и, соответственно, достоверных данных об эффективности данного препарата в популяции российских пациентов, что привело к необходимости экстраполяции данных западных исследований, что, однако, является общепринятым инструментом экономического моделирования.

Несмотря на продемонстрированную клиническую и фармакоэкономическую эффективность как севеламера, так и оксигидроксида железа, стоимость данной терапии все же весьма высока, что значимо ограничивает возможности использования современных ФСП. Согласно данным работы H. Park и соавт. (2016), в США применение ФСП увеличивает стоимость процедуры диализа в среднем на 34,48 $, при этом суммарные ежегодные расходы на данную терапию в США превышают 682 млн $. Исследователи отмечают, что эти затраты выше всех предписанных системой Medicare общих затрат на терапию пероральными препаратами (ФСП, витамин D, цинакалцет и т.д.), сумма которых составляет 33,44 $ на процедуру диализа. Эта ситуация может привести к тому, что крупные диализные организации будут вынуждены жестко ограничить применение высокоэффективных, но дорогостоящих ФСП, что может негативно сказаться на результатах терапии [82].

Хирургическая коррекция гиперпаратиреоза

Рассматривая различные варианты терапии МКН–ХБП с фармакоэкономической позиции, нельзя забывать также о хирургических методах лечения ВГПТ, которые в целом ряде случаев могут быть предпочтительнее медикаментозных методов [14]. В частности, согласно данным Schneider и соавт. (2010) [83], стоимость терапии цинакалцетом в Германии составляет в среднем 5828,40 € в год, парикальцитолом – 4485,20 € в год. В то же время, выполнение паратиреоидэктомии обходится в 3755,38 € со стоимостью сопутствую-

щей терапии в течение первого года на 545,05 € и 384,97 € в последующие годы. Таким образом, авторами сделан вывод, что в разрезе фармакоэкономики терапия цинакалцетом имеет смысл в течение 9 мес, парикальцитолом – в течение 12 мес с момента выявления ВГПТ. В дальнейшем более экономически оправданной процедурой является паратиреоидэктомия, за исключением пациентов, имеющих к ней противопоказания. Сходные результаты были получены в японском исследовании H. Komaba и соавт. (2012), согласно данным которого среди больных с уровнем ПТГ>500 пг/мл в течение 6 мес, использование цинакалцета имело фармакоэкономический смысл только у тех больных, у которых имелись противопоказания к выполнению паратиреоидэктомии [84]. Имеются свидетельства об улучшении контроля анемии и сокращении доз ЭПО после выполнения паратиреоидэктомии [85, 86].

С другой стороны – нельзя не брать в расчет стоимость терапии осложнений паратиреоидэктомии и прогнозируемых явлений, таких как гипокальциемия на фоне синдрома «голодной» кости. Согласно данным работы V. Belozeroff и соавт. (2013), выполнение паратиреоидэктомии приводило к снижению ежемесячных расходов на терапию МКН с 486 $ до 226 $, в основном за счет уменьшения использования кальцимиметиков, на фоне повышения доз аналогов витамина D и стабильных доз фосфат-связывающих медикаментов [87]. При этом в течение 6 мес после паратиреоидэктомии наблюдалось значимое увеличение расходов на терапию неотложных состояний, в основном – тяжелой гипокальциемии, и общий объем данных расходов превышал сумму экономии на терапии ВГПТ.

Перспективным как в клиническом отношении, так и с позиции фармакоэкономики, может быть применение малоинвазивных вмешательств, таких как местные инъекции активаторов рецепторов витамина D в паращитовидные железы [88, 89].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема МКН–ХБП не теряет своей актуальности и далека от решения, что ведет к необходимости разработки новых концепций терапии с применением современных дорогостоящих лекарственных препаратов и прогнозируемому увеличению финансовой нагрузки на систему здравоохранения. Аргументацией целесообразности увеличения затрат на терапию ВГПТ должны служить данные фармакоэкономических исследований, демонстрирующих не только клиническое, но и экономическое преимущество определенных препаратов по сравнению с менее дорогостоящей, но и менее эффективной терапией. Несмотря на наличие ряда работ, в которых была изучена экономическая эффективность некоторых современных препаратов для лечения МКН–ХБП, необходимо подтверждение результатов данных исследований на основе тщательно разработанных клинических испытаний, выполненных в конкретной экономической зоне, в частности, в Российской Федерации. Мы надеемся, что данный обзор способствует более широкому обсуждению экономически эффективных методов лечения МКН–ХБП с конечной целью обеспечить оптимальные условия для эффективной терапии пациентов с ХБП, несмотря на ограниченный бюджет здравоохранения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Floege J, Kim J, Ireland E et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(6): 1948–1955

2. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008; 52(3): 519–530

3. Goto S, Komaba H, Fukagawa M, Nishi S. Optimizing the cost-effectiveness of treatment for chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Kidney Int Suppl* 2013; 3(5): 457-461

4. Tokumoto M, Taniguchi M, Matsuo D et al. Parathyroid cell growth in patients with advanced secondary hyperparathyroidism: vitamin D receptor, calcium sensing receptor, and cell cycle regulating factors. *Ther Apher Dial* 2005; 9 Suppl 1: 27-34

5. Mejía N, Roman-García P, Miar AB et al. Chronic kidney disease –mineral and bone disorder: a complex scenario. *Nefrologia* 2011; 31:514–519

6. Kuro-O M. Phosphate and Klotho. *Kidney Int* 2011;79121: 20-23. doi:10.1038/ki.2011.26

7. Ketteler M, Wüthrich RP, Floege J. Management of hyperphosphataemia in chronic kidney disease-challenges and solutions. *Clin Kidney J* 2013;6(2):128–136

8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):1–130

9. Sprague S, Llach F, Amdahl M et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003; 63: 1483-1490

10. Coyne DW, Grieff M, Ahya SN et al. Differential effects of acute administration of 19-nor-1,25-dihydroxy-vitamin D2 and 1,25-dihydroxy-vitamin D3 on serum calcium and phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1283-1288

11. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317(2):156-164. doi: 10.1001/jama.2016.19468

12. Floege J, Covic AC, Ketteler M et al. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(6):1037-1046. doi: 10.1093/ndt/gfv006. Epub 2015 Feb 16

13. Hutchison AJ, Wilson RJ, Garafola S, Copley JB. Lanthanum carbonate: safety data after 10 years. *Nephrology (Carlton)* 2016;21(12):987-994. doi: 10.1111/nep.12864

14. Герасимчук РП, Земченков АЮ, Новокшонов КЮ и др. Влияние паратиреоидэктомии на динамику лабораторных показателей МКН ХБП и выживаемость пациентов, получающих заместительную терапию диализом в Санкт-Петербурге. *Нефрология и диализ* 2016; 18(1): 40-49.[Gerasimchuk RP, Zemchenkov AYu, Novokshonov KY et al. The impact of parathyroidectomy on the dynamics of CKD-MBD laboratory parameters and survival of dialysis patients in St.-Petersburg. *Nephrology and dialysis* 2016; 18(1): 40-49]

15. Huybrechts KF, Caro JJ, Wilson DA et al. Health and economic consequences of sevelamer use for hyperphosphatemia in patients on hemodialysis. *Value Health* 2005; 8: 549–561

16. Thompson M, Bartko-Winters S, Bernard L et al. Economic evaluation of sevelamer for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease patients not on dialysis in the United Kingdom. *J Med Econ* 2013; 16: 744–755

17. Vegter S, Tolley K, Keith MS et al. Cost-effectiveness of lanthanum carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease before and during dialysis. *Value Health* 2011; 14: 852–858

18. Boer R, Lalla AM, Belozeroff V. Cost-effectiveness of cinacalcet in secondary hyperparathyroidism in the United States. *J Med Econ* 2012; 15: 509–520

19. Nuijten M, Andress DL, Marx SE et al. Cost effectiveness of paricalcitol versus a non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in the UK: a chronic kidney disease markov model. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 545–557

20. Нюйтен М, Рудакова АВ, Маршалл Т. Эффективность затрат на парикальцитол и комбинацию цинакальцета и неселективных препаратов витамина D при хронической болезни почек VД стадии в Российской Федерации. *Нефрология* 2014; 18(6): 64-70. [Nuijten M, Rudakova A, Marshall T. Health economic evaluation of paricalcitol and combination of cinacalcet with non-selective vitamin D in patients with chronic kidney disease 5D stage in Russian Federation. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014;18(6):64-70]

21. Угрехелидзе ДТ, Куликов АЮ. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства вельфоро® 500 (комплекс β-железа (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала) в лечении гиперфосфатемии у пациентов с хронической болезнью почек. *Фармакоэкономика: теория и практика* 2016; 4(1): 176-182 [Ugrekhelidze DT, Kulikov AYU. Farmakoekonomicheskiy analiz lekarstvennogo sredstva velforo® 500 (kompleks b-zheleza (III) oksigidroksida, sakharozy i krakhmala) v lechenii giperfosfatemii u patsiyentov s khronicheskoy bolezn'yun'yu pochek. *Farmakoekonomika: teoriya i praktika* 2016; 4(1): 176-182]

22. ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry Annual Report 2010. *Amsterdam: Academic Medical Center, Department of Medical Informatics,* 2012

23. United States Renal Data System. USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. *Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, 2012

24. Nakai S, Watanabe Y, Masakane I et al. Overview of regular dialysis treatment in Japan (as of December 31, 2011). *J Jpn Soc Dial Ther* 2013;46: 1–76

25. Бикбов БТ, Томилина НА. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая). *Нефрология и диализ* 2014; 16(1): 11-127. [Bikbov BT, Tomilina NA. Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998–2011 Report of Russian RRT Registry. Part 1. *Nephrology and dialysis* 2014; 16(1): 11-127]

26. Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(10):2644–2648

27. Fukuhara S, Yamazaki C, Hayashino Y et al. The organization and financing of end-stage renal disease treatment in Japan. *Int J Health Care Finance Econ* 2007; 7: 217–231

28. Ranasinghe P, Perera YS, Makarim MF et al. The costs in provision of haemodialysis in a developing country: a multicentered study. *BMC Nephrol* 2011;12:42. doi: 10.1186/1471-2369-12-42

29. Reddy YN, Sundaram V, Abraham G et al. Optimal management of hyperphosphatemia in end-stage renal disease: an Indian perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:391-399. doi: 10.2147/IJNRD.S49933. eCollection 2014

30. Sharma A, Ketteler M, Marshall TS et al. Comparative cost analysis of management of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol or cinacalcet with low-dose vitamin D in hemodialysis patients. *J Med Econ* 2013;16(9):1129-1136. doi: 10.3111/13696998.2013.823092. Epub 2013 Jul 24

31. 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. Renal Replacement Therapy for ESRD patients with CAPD and kidney transplantation in Russian Federation, 1998–2011. Report of Russian RRT Registry, Part 2. *Nephrology and dialysis* 2014; 16(2): 192-227]

32. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care* 2008;35(2):329–344. doi: 10.1016/j.pop.2008.01.008

33. Drueke TB, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 5):28–31

34. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):2208–2218

35. Joy MS, Karagiannis PC, Peyerl FW. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. *J Manag Care Pharm* 2007;13(5):397–411

36. Shiroiwa T, Sung YK, Fukuda T et al. International survey on willingnessto-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ* 2010; 19: 422–437

37. Ягудина РИ, Куликов АЮ, Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. *Фармакоэкономика* 2011; 4(1): 7-12 [Yagudina RI, Kulikov AYU, Nguyen T. Opredeleniye «poroga gotovnosti platit'» v Rossii, v Yevropeyskikh stranakh i v stranakh SNG. *Farmakoekonomika* 2011; 4(1): 7-12]

38. Ягудина РИ, Серпик ВГ. Методологические основы фармакоэкономического моделирования. *Фармакоэкономика, теория и практика* 2016; 4(1): 13-18. [Yagudina RI, Serpik VG. Methodological issues of pharmacoeconomic modeling. *Pharmacoeconomics*: *theory and practice* 2016; 4(1):13-18]

39. Bolasco P. Treatment options of secondary hyperparathyroidism (SHPT) in patients with chronic kidney disease stages 3 and 4: an historic review. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2009;6(3):210–219

40. Llach F, Velasquez-Forero F. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: pathogenic and clinical aspects. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 Suppl. 5: 20-33

41. Agarwal R, Acharya M, Tian J et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2823-2828

42. Dobrez DG, Mathes A, Amdahl M et al. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transpl* 2004;19:1174-1181

43. Teng M, Wolf M, Lowrie E et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446-456

44. Nuijten M, Andress DL, Marx SE, Sterz R. Chronic kidney disease Markov model comparing paricalcitol to calcitriol for

secondary hyperparathyroidism: a US perspective. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1221-1234

45. Roggeri DP, Cozzolino M, Mazzaferro S et al. Evaluating targets and costs of treatment for secondary hyperparathyroidism in incident dialysis patients: the FARO-2 study. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2015; 8: 1–6. doi: 10.2147/IJNRD.S72011

46. Manjarres L, Sanchez P, Cabezas MC et al. Budget impact of secondary hyperparathyroidism treatment in chronic kidney disease in an Ecuadorian social security hospital. *BMC Health Serv Res* 2016 Aug 26;16:443. doi: 10.1186/s12913-016-1671-4

47. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Comparative cost-benefit analyses of paricalcitol and calcitriol in stage 4 chronic kidney disease from the perspective of a health plan. *Clin Drug Investig* 2007;27(2):105-113

48. Cozzolino M, Ketteler M, Martin KJ et al. Paricalcitol- or cinacalcet-centred therapy affects markers of bone mineral disease in patients with secondary hyperparathyroidism receiving haemodialysis: results of the IMPACT-SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(4):899-905. doi: 10.1093/ndt/gfu011. Epub 2014 Feb 4

49. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359: 584–592

50. Khan AM, Chirinos JA, Litt H et al. FGF-23 and the progression of coronary arterial calcification in patients new to dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 2017–2022

51. Lee GH, Benner D, Regidor DL et al. Impact of kidney bone disease and its management on survival of patients on dialysis. *J Ren Nutr* 2007; 17: 38–44

52. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA et al. for the Medical Directors of Dialysis Clinic Inc. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70: 1858–1865

53. Nuijten M, Andress DL, Marx SE et al. Cost Effectiveness of Paricalcitol versus a non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in the UK: a chronic kidney disease markov model. *Clin Drug Investig* 2010;30(8):545-557. doi: 10.2165/11536310-000000000-00000

54. Menezes FG, Abreu RM, Itria A. Cost-effectiveness analysis of paricalcitol versus calcitriol for the treatment of SHPT in dialytic patients from the SUS perspective. *J Bras Nefrol*. 2016;38(3):313-319. doi: 10.5935/0101-2800.20160048

55. Nuijten M, Roggeri DP, Roggeri A et al. Health economic evaluation of paricalcitol(®) versus cinacalcet + calcitriol (oral) in Italy. [corrected]. *Clin Drug Investig* 2015;35(4):229-238. doi: 10.1007/s40261-014-0264-4

56. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG et al. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:248-254

57. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S et al. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:575-583

58. Shireman TI, Almehmi A, Wetmore JB et al. Economic analysis of cinacalcet in combination with low-dose vitamin D versus flexible-dose vitamin D in treating secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010;56(6):1108-1116. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.07.012

59. Eandi M, Pradelli L, Iannazzo S et al. Economic evaluation of cinacalcet in the treatment of secondary hyperparathyroidism in Italy. *Pharmacoeconomics* 2010;28(11):1041-1054. doi: 10.2165/11538600-000000000-00000

60. Iannazzo S, Carsi M, Chiroli S. A cost-utility analysis of cinacalcet in secondary hyperparathyroidism in five European countries. *Appl Health Econ Health Policy* 2012;10(2):127-138. doi: 10.2165/11597980-000000000-00000

61. Belozeroff V, Chertow GM, Graham CN et al. Economic Evaluation of Cinacalcet in the United States: The EVOLVE Trial. *Value Health* 2015;18(8):1079-1087. doi: 10.1016/j.jval.2015.08.007

62. Ray JA, Borker R, Barber B et al. Cost-effectiveness of early versus late cinacalcet treatment in addition to standard care for secondary renal hyperparathyroidism in the USA. *Value Health* 2008;11(5):800–808

63. Battistella M, Richardson RM, Bargman JM, Chan CT. Improved parathyroid hormone control by cinacalcet is associated with reduction in darbepoetin requirement in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2011;76(2):99-103

64. Tanaka M, Yoshida K, Fukuma S. Effects of Secondary Hyperparathyroidism Treatment on Improvement in Anemia: Results from the MBD-5D Study. *PLoS One* 2016; 11(10): e0164865. Published online 2016 Oct 20. doi: 10.1371/journal.pone.0164865

65. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J et al. Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2017;317(2):146-155. doi: 10.1001/jama.2016.19456

66. Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T et al. A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2017. pii: gfw408. doi: 10.1093/ndt/gfw408

67. Achinger SA, Ayus JC. Left ventricular hypertrophy: is hyperphosphatemia a risk factor in dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2006;17(12 Suppl 3):255-261

68. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92(1):26-36. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.006

69. Новокшонов КЮ, Карелина Ю, Земченков А.Ю и др. Результаты скрининга на маркеры минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек среди диализных пациентов Северо-Западного Федерального округа. *Нефрология* 2016;20(1):36-50. [Novokshonov K, Karelina J, Zemchenkov AY et al. Chronic kidney disease mineral and bone disorder markers in screening study among dialysis patients in north-west Federal region of Russia. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016;20(1):36-50]

70. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2017;69(3)(suppl 1):1-688

71. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2013;382:1268–1277. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)60897-1

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

73. Mudge DW, Johnson DW, Hawley CM et al. Do aluminium-based phosphate binders continue to have a role in contemporary nephrology practice? *BMC Nephrol* 2011;12:20. doi: 10.1186/1471-2369-12-20

74. Ketteler M, Rix M, Fan S et al. Efficacy and tolerability of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(4): 1125–1130

75. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. RenaGel, a non-absorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1999;55(1):299–307

76. Manns B, Klarenbach S, Lee H et al. Economic evaluation of sevelamer in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(10):2867-2878

77. Bernard L, Mendelssohn D, Dunn E et al. A modeled economic evaluation of sevelamer for treatment of hyperphosphatemia associated with chronic kidney disease among patients on dialysis in the United Kingdom. *J Med Econ* 2013;16(1):1–9

78. Suki WN. Dialysis Clinical Outcomes Revisited Investigators. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: results of a randomized clinical trial. *J Ren Nutr* 2008;18(1):91–98

79. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Handbook of Dialysis (5th ed.).* Faculty Bookshelf 2015; 23

80. Floege J, Covic AC, Ketteler M et al. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(6):1037-1046. doi: 10.1093/ndt/gfv006

81. Gutzwiller FS, Pfeil AM, Ademi Z et al. Cost Effectiveness of Sucroferric Oxyhydroxide Compared with Sevelamer Carbonate in the Treatment of Hyperphosphataemia in Patients Receiving Dialysis, from the Perspective of the National Health Service in Scotland. *Pharmacoeconomics* 2015;33(12):1311-1324. doi: 10.1007/s40273-015-0320-9

82. Park H, Rascati KL, Keith MS. Managing oral phosphate binder medication expenditures within the Medicare bundled end-stage renal disease prospective payment system: economic implications for large U.S. dialysis organizations. *J Manag Care Spec Pharm* 2015; 21(6):507-514

83. Schneider R, Kolios G, Koch BM et al. An economic comparison of surgical and medical therapy in patients with secondary hyperparathyroidism--the German perspective. *Surgery* 2010;148(6):1091-1099. doi: 10.1016/j.surg.2010.09.009

84. Komaba H, Moriwaki K, Goto S. et al. Cost-effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism in Japan. *Am J Kidney Dis* 2012;60(2):262-271. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.034

85. Trunzo JA, McHenry CR, Schulak JA, Wilhelm SM. Effect of parathyroidectomy on anemia and erythropoietin dosing in end-stage renal disease patients with hyperparathyroidism. *Surgery* 2008;144(6):915-918; discussion 919. doi: 10.1016/j.surg.2008.07.026

86. Chow TL, Chan TT, Ho YW, Lam SH. Improvement of anemia after parathyroidectomy in Chinese patients with renal failure undergoing long-term dialysis. *Arch Surg* 2007;142(7):644-648

87. Belozeroff V, Cooper K, Hess G, Chang CL. Healthcare use and costs before and after parathyroidectomy in patients on dialysis. *BMC Health Serv Res* 2013;13:248. doi: 10.1186/1472-6963-13-248.

88. Герасимчук РП, Кондаков СБ, Земченков АЮ и др. Коррекция умеренного вторичного гиперпаратиреоза местными инъекциями препаратов витамина D в паращитовидные железы. *Нефрология и диализ* 2015; 17(1): 58-66 [Gerasimchuk RP, Kondakov SB, Zemchenkov AYu et al. The correction of secondary hyperthyroidism by local vitamin D injection in parathyroid glands. *Nephrology and dialysis* 2015; 17(1): 58-66]

89. Земченков АЮ, Герасимчук РП, Новокшонов КЮ и др. Сравнительный анализ эффективности паратиреоидэктомии и местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в паращитовидные железы. *Нефрология* 2016; 20(4):80-92 [Zemchenkov AY, Gerasimchuk RP, Novokshonv KY et al. Comparative analysis of the parathyroidectomy and local vitamin D receptor activator injections into parathyroid glands. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(4):80-92]

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. 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; Phone: (812)7369342, E-mail: hd15gb@mail.ru

Земченков Александр Юрьевич, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, доцент кафедры нефрологии и диализа. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, доцент кафедры внутренних болезней и нефрологии. Тел.: (812)2757328, E-mail: kletk@inbox.ru.
Alexander Y. Zemchenkov, PhD
197022, Russian Federation, St.-Petersburg, L`va Tolstogo str. 17, First Saint-Petersburg I.P. Pavlov State medical university, nephrology and dialysis chair; 191015, Russian Federation, St.-Petersburg, Kirochnaya str. 41, North-Western I.I.Mechnikov State medical university, internal diseases and nephrology chair, Phone: (812)2757328, E-mail: kletk@inbox.ru

Герасимчук Роман Павлович, канд. мед. наук
191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии. Тел.: (812)2757328, E-mail: romger@yandex.ru
Roman P. Gerasimchuk, PhD
191015, Russian Federation, St.-Petersburg, Kirochnaya str. 41, North-Western I.I.Mechnikov State medical university, internal diseases and nephrology chair, Phone: (812)2757328, E-mail: romger@yandex.ru

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9. Кафедра факультетской терапии медицинского факультета Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет». Тел.: (812)2340165, E-mail: rash.56@mail.ru
Alexander S. Rumyantsev, MD, PhD, DMedSci
197022, Russian Federation, St.-Petersburg, L`va Tolstogo str. 17, First Saint-Petersburg I.P. Pavlov State medical university, propedeutics of internal diseases chair; 199034, Russian Federation, St.-Petersburg, Universitetskaya emb. 7/9, Department of Faculty therapy St. Petersburg University, Phone: (812)2340165, E-mail: rash.56@mail.ru

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812)2340165, E-mail: smirnov@nephrolog.ru
Alexey V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci
197022, Russian Federation, St.-Petersburg, L`va Tolstogo str. 17, First Saint-Petersburg I.P. Pavlov State medical university, head of propedeutics of internal diseases chair, Phone: (812)2340165, E-mail: smirnov@nephrolog.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, ул. Кирочная,

д. 41, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского. Тел.: (812) 7350766, 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. Kushakovsky, Phone: (812) 7350766, 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», Санкт-Петербург, Тел.: (812) 7350766, E-mail: pvm66@yandex.ru
Petr V. Maryutin, PhD, PhD
198205, Russian Federation, St.-Petersburg, Avangardnaya str. 4, City hospital №15, Acting Chief Physician, Phone: (812) 7350766, E-mail: pvm66@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 09.09.2017
Принята в печать: 21.12.2017
Article received: 09.09.2017
Accepted for publication: 21.12.2017

© Н.Б.Куприенко, Н.Н.Смирнова, 2018
УДК 612.119-089.843 + 616.61
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-52-57

Н.Б. Куприенко[1,2], Н.Н. Смирнова[1,2,]*

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И НЕФРОПАТИЯ

[1]Кафедра педиатрии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, [2]Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

N.B. Kuprienko[1,2], N.N. Smirnova[1,2]

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AND NEPHROPATHY

[1]Department of pediatrics Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, [2]Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ
Трансплантация гемопоэтических клеток становится методом лечения многих заболеваний. Почки признаны органом-мишенью при острой и хронической болезни «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Гломерулопатии значительно сокращают продолжительность жизни пациентов. Острое повреждение почек имеет место в первые 100 дней после трансплантации у 15 – 73% пациентов из-за токсичности химиопрепаратов и радиационного облучения. Хроническая РТПХ связана с хронической болезнью почек (ХБП). Наиболее частые клинические варианты ХБП после трансплантации – идиопатический синдром, тромботическая микроангиопатия и нефротический синдром.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических клеток, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, канцер-ассоциированные гломерулопатии

ABSTRACT
Hematopoietic cell transplantation (HCT) is becoming an increasing common treatment modality for a variety of diseases. Kidneys are recognized as a target organ of acute and chronic graft-versus host disease (GvHD).Glomerulopathy significantly limits patient life-time. Acute kidney injury occurs on average in 100 days after HCT in 15 – 73% of patients due to treatment-related toxity and radiation. Chronic GvHD is associated with chronic kidney disease. The majority of CKD after transplantation is idiopathic syndrome, thrombotic microangiopathy and nephrotic syndrome.

Keywords: hematopoietic cell transplantation, acute kidney injury, chronic kidney disease, cancer-associated glomerulopathy

Ежегодно в мире проводятся приблизительно 50–60 тыс трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). ТГСК обычно применяется при лечении злокачественных гематологических заболеваний, а также при врожденных нарушениях метаболизма, иммунодефицитных синдромах и аутоиммунных заболеваниях. Поскольку многие эти состояния имеют место в детском возрасте, значительная часть кандидатов на ТГСК – дети. Среди наиболее частых осложнений таких операций поражение почек занимает особое место. Однако, несмотря на значительное число публикаций, связь между ТГСК и нефропатиями остается одним из нерешенных вопросов.

В методике ТГСК и посттрансплантационном ведении пациентов достигнут значительный прогресс, однако частым осложнением остается острое повреждение почек (ОПП). Развитие ОПП наблюдается с частотой от 15 до 73% [1]. Критериями данного состояния являются снижение диуреза, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), нарастание сывороточного креатинина. Для стратификации тяжести ОПП в педиатрической практике применяется система pRIFLE (табл. 1) [2, 3].

Частота ОПП варьирует в зависимости от типа ТГСК и протокола, использованного в качестве режима кондиционирования при подготовке пациентов к трансплантации, при этом 5–10% детей нуждаются в заместительной почечной терапии (ЗПТ). Наиболее частыми причинами ОПП являются преренальные – 51%; острый тубулярный некроз встречается в 38%, интерстициальные поражения – в 4%, острый гломерулонефрит – в 4%, постренальные причины – в 3% случаев [1]. Среди детей, требующих ЗПТ, выживаемость не

*Смирнова Н.Н. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, кафедра педиатрии. Тел.: 8 (921) 420-49-31, E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

Таблица 1

Педиатрическая стратификация ОПП (pRIFLE)

Класс	Расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле G.J. Schwartz	Диурез
Риск (Risk)	Снижение на 25%	< 0,5 мл/кг/ч в течение 8 ч
Повреждение (Injury)	Снижение на 50%	< 0,5 мл/кг/ч в течение 16 ч
Недостаточность (Failure)	Снижение на 75% или <35 мл/мин/1,73 м^2	< 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч
Потеря функции (Loss)	Персистирующая недостаточность 4 нед – 3 мес	
Терминальная почечная недостаточность (End stage renal disease)	Персистирующая недостаточность > 3 мес	

превышает 42% [4]. Доказана связь между степенью тяжести ОПП по системе pRIFLE и средней выживаемостью (СВ) в течение 100 дней после трансплантации. Так, по данным S.J. Kizilbash et al., ОПП имело место у 173 из 205 пациентов (84%). Не было разницы между пациентами без ОПП и группой R/I (Risk/Injury). Независимо от частоты применения диализа у пациентов на стадиях F/L/E (Failure/Loss of function/End-stage renal disease) СВ была значительно ниже по сравнению с пациентами без ОПП или R/I [5].

С учетом современных представлений выбор аллогенного, сингенного или аутологичнолго донора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) зависит от показаний к трансплантации. В случаях иммунодефицита, генетически обусловленного дефицита определенных энзимов или гемоглобинопатий ГСК от сингенных или аутологичных доноров не могут рассматриваться в качестве источника трансплантата. Ограничения к данному виду ТГСК существуют и при многих вариантах острых и хронических лейкозов, когда предпочтительнее выполнение ТГСК от аллогенного донора (родственного, неродственного). ОПП значительно чаще имеет место у пациентов, получивших аллогенный вариант по сравнению с аутологичным ТГСК (85,2 против 27,8%) [6]. Тем не менее, немногочисленные наблюдения за детьми с ОПП после ТГСК касаются в основном аллогенного варианта.

Другая проблема – источник ГСК. В предыдущие десятилетия главным источником ГСК был костный мозг. Сегодня гематологи могут использовать мобилизованные ГСК периферической крови и пуповинной крови. Трансплантация ГСК, полученных из периферической крови, имеет ряд преимуществ перед клетками костного мозга. В частности, в этом варианте короче период посттрансплантационной цитопении, меньше частота сепсиса, ниже потребность в нефротоксичной антимикробной терапии [7].

В литературе обсуждаются несколько основных провоцирующих ОПП факторов при трансплантации [8]. Одним из наиболее частых вариантов ОПП является преренальная азотемия. Такие традиционные побочные эффекты химиотерапии, как тошнота, рвота, диарея, обуславливают развитие гиповолемии. Другое важной ее причиной является мукозит (болезненное воспаление и изъязвление слизистых оболочек ротовой полости и желудочно-кишечного тракта), препятствующий получению жидкости и пищи через рот. В раннем периоде до момента приживления ГСК донора после трансплантации высок риск сепсиса. Провоспалительные цитокины вызывают дилатацию артериол и повреждение эндотелия, что приводит к повышенной проницаемости капилляров, артериальной гипотензии и гипоперфузии почек [9]. Гипоперфузия и токсичность препаратов химиотерапии могут вызвать острый тубулярный некроз (ОТН), часто сочетающийся с преренальной азотемией.

Экстраренальная обструкция мочевого тракта возможна из-за ретроперитонеального радиационного фиброза, лимфаденопатии или образования сгустков крови при геморрагическом цистите (ГЦ). ГЦ, патогенез которого не совсем ясен, чаще всего развивается после ТГСК от аллогенного донора. Среди комплекса возможных причин этого состояния рассматриваются повреждение слизистой оболочки мочевого пузыря дериватами цитостатических препаратов (циклофосфан), реактивация вирусной инфекции (аденовирусы, вирусы ВК), чему способствует состояние иммунодефицита пациентов после трансплантации на фоне дисрегуляции клеточного и гуморального иммунитета и необходимости проведения иммуносупрессивной терапии в течение длительного периода (до 180 дней). В качестве этиологического фактора развития ГЦ зачастую выступает один из наиболее распространенных в общей популяции ВК-вирус полиомы человека. К нему серопозитивны 70–90% взрослого населения, однако при отсутствии иммунодефицита клинических проявлений ВК-виремии не отмечается.

Таблица 2

Диагностические критерии синдрома синусоидальной обструкции

Seattle criteria, 1993 [10]	Baltimore criteria, 1987 [11]
Наличие 2 или более из следующих признаков, возникающих в течение 20 дней после трансплантации: – гепатомегалия и слабая болезненность в области печени – внезапное увеличение массы тела более чем на 2% от исходной (асцит, отеки) – общий уровень билирубина в сыворотке крови более 2,0 мг/дл (34,2 мкмоль/л) Специфичность около 90%, чувствительность около 50%	Обязательный признак – гипербилирубинемия ≥ 2 мг/дл (34 мкмоль/л) Дополнительные признаки (не менее двух), которые должны присутствовать в течение 21 дня после трансплантации стволовых клеток: – гепатомегалия (как правило, в сочетании с болезненностью в области печени) – асцит – прибавка массы тела более чем на 5% от исходной

Аденовирус – еще один доказанный этиологический фактор, способствующий развитию нефрита и цистита у обсуждаемого контингента. Патогенез повреждения почек при развитии виремии и вирурии недостаточно изучен. Симптомы варьируют от микро- до макрогематурии, которые сопровождаются дизурией и болями в нижней части боковой области спины и могут сочетаться с проявлениями ОПП. Такие противовирусные препараты, как ацикловир, назначаемые внутривенно, вносят дополнительный вклад в повреждение почек, способствуя формированию кристаллурии и блокаде канальцев [9].

Синдром синусоидальной обструкции (ССО) после ТГСК и химиотерапии в основном вызван венозной окклюзией печени (ВО). Химио- и лучевая терапия, назначаемые с целью подготовки пациентов к трансплантации, повреждают эндотелий печеночных капилляров синусоидального типа, вызывая микротромбоз и облитерацию мелких внутрипеченочных венул, фиброз и некроз печеночной ткани. У пациентов развиваются гипербилирубинемия, болезненная гепатомегалия, асцит, задержка жидкости и ОПП. Клинические проявления напоминают гепаторенальный синдром. Существуют, по крайней мере, 2 диагностические системы ССО (табл. 2).

Балтиморские критерии являются менее чувствительными и специфичными по сравнению с диагностическими критериями Сиэтла.

Данные о частоте ОПП на фоне ССО у детей малочисленны и включают небольшое число пациентов. По данным J. Mori et al. [12], при обследовании 289 пациентов (взрослых и детей) после ТГСК ССО имел место в 3% случаев, а внутри этой группы у большинства (72%) развилось ОПП.

Среди иммунологических осложнений острая форма реакции «трансплантат против хозяина» (оРТПХ) традиционно определяется как синдром, развивающийся в течение первых 100 дней после аллогенной ТГСК [13]. оРТПХ имеет место у пациентов с частотой от 9 до 50%, несмотря на интенсивную профилактику иммуносупрессивными препаратами. Основными органами-мишенями оРТПХ являются кожа, печень и кишечник. Хроническая РТПХ (хрРТПХ), как правило, развивается после 100 дней. Потенциальным фактором риска развития хрРТПХ называют тотальное облучение. Ключевым звеном считается дисрегуляция В-клеток. Идентифицированы антитела (АТ) к антигенам (АГ) клетки, внутриклеточным АГ и АГ гистосовместимости [цит. по 1]. Аутоантитела, циркулирующие у пациентов с хрРТПХ, похожи, но не идентичны антителам при различных ревматологических заболеваниях. Клинические проявления хрРТПХ напоминают системные аутоиммунные воспалительные заболевания соединительной ткани. Органами-мишенями могут быть кожа, глаза, слизистые оболочки, печень, пищеварительная система, легкие скелетные мышцы, нервная система, кроветворные органы. Почки также рассматриваются как орган-мишень при хрРТПХ.

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) колеблется от 15 до 45%, что важно в прогностическом плане, так как она быстро становится определяющим фактором клинического состояния [14,15]. Риск формирования ХБП после ОПП зависит от механизма развития, тяжести и длительности последнего. Однако надо иметь в виду, что пациенты, как правило, коморбидны, и это не может не влиять на динамику СКФ. В среднем риск развития ХБП для пациентов, переживших ОПП, равен 80–90% [16].

Выделяют несколько вариантов клинической манифестации ХБП, возникающих на разных этапах после ТГСК: идиопатическая ХБП, тромботическая микроангиопатия (ТМА), типичный гемолитико-уремический синдром (ГУС) и нефротический синдром (НС).

Идиопатическая ХБП у детей после ТГСК встречается в 11 – 41% случаев. Приблизительно у 19% пациентов гематурия и протеинурия сохра-

няются до 10 лет после трансплантации. Однако с течением времени частота выявления низкой СКФ у детей снижается от 41% к 1 году до 31% к 3 годам, и лишь у 11% пациентов сохраняется к 7 годам после ТГСК [9]. У 14 – 45% детей через 1–2 года описаны дисфункции проксимальных канальцев [17]. Факторы риска развития идиопатической ХБП у детей и взрослых пациентов одни и те же: назначение противомикробных препаратов (амфотерицина В), циклоспорина А, такролимса, сиролимуса, необходимость применения цитостатических препаратов и тотального облучения тела (ТОТ). Очевидно, это состояние имеет мультифакторную природу. ОПП на ранних сроках после трансплантации считается предиктором развития ХБП в дальнейшем [18].

В литературе описаны определенные синдромы, характерные для этих пациентов. Например, Cohen et al. [19] выделяет триаду (азотемия, артериальная гипертензия и анемия), развивающуюся от 6 до 12 мес после трансплантации. Некоторые авторы предполагают, что это форма «радиационного нефрита», и ТОТ, применяемое по некоторым программам перед трансплантацией, является большим стрессом, приводящим к поражению почек. Явление, известное как «радиационный нефрит», описано в 1920-е годы. К основным клиническим проявлениям относят артериальную гипертензию, протеинурия и анемия. Временные рамки для каждого из этих симптомов также вариабельны: острый нефрит манифестирует от 6 до 12 мес после облучения, а подострая, хроническая и поздние формы могут проявиться через 2–5 лет. Радиация может повреждать сосудистый эндотелий, тубулярный эпителий и клубочки, однако первичный сайт повреждения не идентифицирован [18].

Другие авторы определяют упомянутую триаду как «ассоциированную с ГУС», но также связывают поражение почек с методами воздействия на организм в целом, выделяя тромботическую микроангиопатию (ТМА) как главную причину [20]. В настоящее время доминирует мнение, что ТМА, ассоциированная с ТГСК (ТА-ТМА), имея много общих признаков с тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) и ГУС, тем не менее представляет собой отдельную форму этих состояний [21].

Синдром ТМА представлен спектром симптомов, вызванных системной или интраренальной агрегацией тромбоцитов, тромбоцитопенией, фрагментацией эритроцитов и выпадением фибрина в микрососудах. Агрегация тромбоцитов вызывает ишемию и повреждение органа. Фульминантная форма ТА-ТМА может быть связана с ОПП и смертью больного. Однако чаще за фульминантной формой следует течение с низкой активностью и развитием ХБП. В сериях ретроспективных и проспективных исследований частота ТМА после ТГСК колебалась между 2 и 60% [22]. ТМА типична для раннего периода после трансплантации, часто в первые 90 дней. Для постановки диагноза ТМА после ТГСК учитываются следующие клинические характеристики: микроангиопатическая гемолитическая анемия (фрагментация эритроцитов с двумя или более шистоцитами в поле зрения, повышенная ЛДГ), ренальная дисфункция (50% увеличение сывороточного креатинина или 50% снижение клиренса креатинина от исходного) и/или неврологическая симптоматика при отсутствии других причин, отрицательный прямой и непрямой тест Кумбса. Тяжесть ТА-ТМА определяется по уровню креатинина, потребности в гемодиализе и/или энцефалопатии [23]. Пациенты с тяжелой формой ТА-ТМА имеют более высокий риск смерти.

Приблизительно у 80% пациентов через 100 дней после ТГСК выявляют микроальбуминурию. Неясно, является ли она локальным маркером начинающейся нефропатии или общей эндотелиальной дисфункции [21].

Независимо от повреждающего агента дисфункция эндотелия представляется внутренним фактором развития синдрома ТМА. Поврежденный эндотелий активирует систему коагуляции, что ведет к образованию тромбина и отложению фибрина. Возможность исправить это повреждение зависит от баланса между фибринолитической и коагуляционной активностью. В экспериментальной модели у мышей после трансплантации костного мозга (ТКМ) аспирин уменьшал степень развития повреждения почек и снижал тяжесть гистопатологических изменений; таким образом, предполагается роль агрегации тромбоцитов после повреждения эндотелия в патогенезе нефропатии. В опытах на крысах с радиационной нефропатией экспрессия ингибитора активатора плазминогена (ИАП-1)увеличивалась в клубочках с признаками склероза, мезангиолизиса и тромбоза. Показана значимая ассоциация экспрессии ИАП-1 с повреждением клубочков [23].

У человека ИАП-1, гликопротеин, который продуцируется эндотелиальными клетками, гепатоцитами и тромбоцитами, в норме присутствует в плазме в низкой концентрации. Уровень ИАП-1 был нормальным у пациентов без осложнений

после ТКМ; его уровень повышался у пациентов после ТКМ в период проявления ТТП, мог меняться так же у пациентов с синдромом синусоидальной обструкции и сепсисом после ТКМ. Антиген активатора тканевого плазминогена оставался нормальным у этих пациентов [24]. У детей с ГУС, вызванным Escherichia coli O157:H7, уровни фрагмента 12 (пептида, продуцируемого, когда протромбин расщепляется до тромбина) и активность ИАП-1 повышались до развития ГУС. Тромбогенез, образование фибрина и подавление фибринолиза вносят свой вклад в патогенез нефропатии. Долгосрочный прогноз у пациентов с ГУС, ведущим к прогрессированию склероза почек, хуже, если это состояние сочетается с высоким уровнем ИАП-1 [24]. Поэтому уровень ИАП-1 коррелирует со степенью повреждения почек.

Нефротический синдром (НС) – относительно редкое проявление нефропатии, связанной с ТГСК. НС может сопровождаться почечной недостаточностью или развиваться без неё. Обычно симптомы НС – протеинурия, отеки, гипоальбуминемия – появляются на фоне снижения дозы иммуносупрессоров, а улучшение достигается возобновлением иммуносупрессивной терапии. Посттрансплантационный нефротический синдром гистологически чаще всего ассоциирован с мембранозной нефропатией с субэпителиальными депозитами; считается, что эти депозиты – антиген/антительные комплексы [25] обычно представляют повреждение почек, вызванное донорскими лимфоцитами. Очень мало известно о манифестации, морфологии и оптимальном лечении гломерулонефрита, спровоцированного инфузией донорских лимфоцитов, применённых с целью иммуноадаптивной терапии для профилактики или превентивного лечения рецидива после алло-ТГСК [26]. Прогноз частично благоприятный, но мало данных о долгосрочных наблюдениях. Разными авторами описано довольно большое число клинических случаев НС. Так, греческие гематологи описали развитие НС через 3 года после трансплантации. При этом морфологическая картина соответствовала мембранозной нефропатии, а клинические и лабораторные данные напоминали системную красную волчанку[27]. Японские гематологи описали четверых пациентов, у которых развился НС через 17–25 мес после удачной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. У троих из них обнаружены антинуклеарные антитела. Гистологически в трёх случаях выявлена мембранозная нефропатия, в одном – минимальный гломерулит (сохранена стилистика авторов) [28]. Клиницисты из Бангкока (Тайланд) проанализировали состояние 253 пациентов, получивших аллогенную ТГСК. В этой группе было 4 случая гломерулопатий, связанных с хрРТПХ (1,6%): у троих больных развился НС, морфологически соответствовавший мембранозной нефропатии, гломерулопатии с минимальными изменениями и фокально-сегментарному гломерулосклерозу. У четвертого пациента диагностирован быстро прогрессирующий гломерулонефрит (гистологическое исследование не выполнено) [29]. Во всех этих случаях начало выраженной протеинурии имело место через 3–48 мес после аллогенной ТГСК. У большинства пациентов другие клинические признаки хрРТПХ предшествовали развитию нефротического синдрома [29]. Самый молодой пациент, у которого развилась мембранозная нефропатия после трансплантации костного мозга, – 6-летний мальчик, получивший трансплантацию от неродственного донора из-за острого лимфобластного лейкоза. Осложнения в виде облитерирующего бронхиолита и нефротического синдрома развились через 5 мес после трансплантации [30].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Raina R, Herrera N, Krishnappa V et al. Hematopoietic stem cell transplantation and acute kidney injury in children: a comprehensive review. *Pediatr Transplant* 2017 Jun; 21(4)

2. Arkan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007;71: 1028–1035

3. Lapes JA, Goncalves S, Jorge S et al. Contemporary analysis of the influence of acute kidney injury after reduce intensity conditioning hemopoietic cell transplantation on long term survival. *Bone marrow Transplant* 2008; 42(9): 619-626

4. Bunchman T. Stem cell transplantation and renal replacement therapy: new predictors of outcome. *Pediatr Crit Care med* 2010; 11: 754-755

5. Kizilbash S, Kashtan C, Chavers B et al. Acute kidney injury and the risk of mortality in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2016; 22(7): 1264-1270

6. Sehgal B, George P, John MJ, Samuel C. Acute kidney injury and mortality in hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience. *Indian J Nephrol* 2017 *Jan-Feb;* 27(1): 13-19

7. Fadia A, Casserly LF, Sanchorawala V et al. Incidence and outcome of acute renal failure complicating autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis. *Kidney Int* 2003; 63:1868-1873

8. Deirdre Sawinski The kidney effects of hematopoietic stem cell transplantation. *Advances in chronic kidney disease* 2014; 21, (1 Jan): 96-105

9. Cohen EP renal failure after bone marrow transplantation. *Lancet* 2001; 357 (9276): 6-7

10. Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE et al. Veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 44 (6): 778-783

11. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplantation* 2010; 16(2): 157-168

12. Mori J, Ohashi K, Yamaguchi T et al. Risk assessment

for acute kidney injury after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation based on Acute Kidney Injury Network criteria. *Intern med* 2012; 51:2105-2110

13. Ball LM, Egeler RM. Acute GvHD: pathogenesis and classification. *Bone marrowTransplant* 2008; 41(suppl2): S58-S64

14. Goldstein LS, Devarajan P. Progression from acute kidney injury to chronic kidney disease: a pediatric perspective. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15:278-283

15. Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK et al. Chronic kidney disease after hemapoietic cell transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2008; 8: 2378-2390

16. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int* 2012; 82: 516-524

17. Parikh CR, Coca SG. Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int* 2006;69: 430–435

18. Robbins M, Bonsib S. Radiation nephropathy: a review. *Scanning Microsc* 1995;9:535-560

19. Cohen E, Piering W, Kabler-Babbitt C, Moulder J. End-stage renal disease (ESRD) after bone marrow transplantation: Poor survival compared to other causes of ESRD. *Nephron* 1998; 79: 408–412

20. Sangeeta Hingorani Chronic Kidney Disease in Long Term Survivors of Hematopoietic cell transplantation: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1995-2005, Doi: 10.1681/ASN. 2006020118

21. Moake J. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589–599

22. Fuge R, Bird J, Frases A et al. The clinical features risk factors and outcome of thrombotic thrombocytopenic purpura occurring after bone marrow transplantation. *Br J Hematol* 2001; 113:58-64

23. Ho V, Cutler C, Carter S et al. Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network Toxity Committee consensus summary: Thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell trannsplatation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:571-575

24. Chandler W, Jelacic S, Boster D et al. Prothrombotic coagulation abnormalities during Escherichia coli 0157:H7 infections. *N Engl J Med* 2002; 346:23-32

25. Rao P. Nephrotic syndrome in patients with peripheral blood stem cell transplant. *Am J Kidney Dis* 2005;45: 780–785

26. Miyazaki Y, Mori Y, Kishimoto N, et al. Membranous nephropathy associated with donor lymphocyte infusion following allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 2003; 78: 262–265

27. Stylianou K, Stavros Stratakis S, Vasiliki Mavroeidi V et al. Membranous nephropathy and lupus-like syndrome after hematopoietic cell transplantation: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2010; 4:303

28. Sakoda K, Shibuya A, Suzuki H et al. Nephrotic syndrome in patients after successful myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical findings obtained from four transplanted patients. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2007;48 (8): 999-1006

29.Chanswangphuwana C, Townamchai N, Intraqumtornchai T, Bunworasate U. Glomerular diseases associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: case reports. DOI http://dx doi. Org/10.1016/l transproceed2014.07.076

30. Motoyama O, Uchino Y, Tokuyama M et al. A boy with membranous nephropathy after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Exp Nephrol* 2009; oct 13 (5): 508-511

Авторы выражают глубокую признательность руководителю отдела детской онкологии, гематологии и трансплантации НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Л.С. Зубаровской за ценные замечания, исправления и дополнения.

Сведения об авторах:

Проф. Смирнова Наталия Николаевна, д-р мед. наук
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра педиатрии. Тел.: 8 (921) 420-49-31, E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru
Prof. Smirnova Natalia N MD, PhD, DmedSci
Affiliation: Russia 197022, St-Petersburg, L.Tolstoy str., 6-8, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, department of pediatrics. Phone: 8 (921) 420-49-31, E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

Доц. Куприенко Наталья Борисовна, канд. мед. наук
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра педиатрии. Тел.: 8-951-643-80-86, E-mail: n-b-k@bk.ru
Senior lecturer Kuprienko Natalja B.
Affiliation: Russia 197022, St-Petersburg, L.Tolstoy str., 6-8, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, department of pediatrics. Phone: 8-951-643-80-86, E-mail: n-b-k@bk.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.08.2017
Принята в печать: 21.12.2017
Article received: 20.08.2017
Accepted for publication: 21.12.2017

© А.Ю.Земченков, А.Ш.Румянцев, А.В.Смирнов, 2018
УДК 616.61-08 : 615.07
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-58-68

А.Ю. Земченков[1,2,3,], А.Ш. Румянцев[4,5], А.В. Смирнов[5]*

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ДАННЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО РЕГИСТРА)

[1]Городской нефрологический центр, Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург; [2]кафедра нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова; [3]кафедра внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; [4]кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; [5]кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Россия

A.Yu. Zemchenkov[1,2,3], A.Sh. Rumyantsev[4,5], A.V. Smirnov[5]

THE EFFICACY EVALUATION OF THE NEPHROPROTECTIVE THERAPY: MINIREVIEW AND SAINT PETERSBURG REGISTRY DATA

[1]City Nephrology center, City Mariinsky hospital, Saint-Petersburg; [2]Department of nephrology and dialysis, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; [3]Department of internal diseases and nephrology, North-Western State medical university n.a. I.I.Mechnikov; [4]Department of faculty therapy, Saint Petersburg State Medical University; [5]Department of propedeutic of internal diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

РЕФЕРАТ
Распространенность терминальной почечной недостаточности в мире имеет тенденцию к увеличению, что создает значительную дополнительную нагрузку на систему здравоохранения. Это особенно актуально для стран со средним и невысоким валовым национальным доходом относительно численности населения. В статье рассмотрены основные направления и себестоимость нефропротективной терапии. Основными ее компонентами являются интенсификация антигипертензивного лечения, двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы, контроль гиперлипидемии статинами, коррекция анемии и недостаточности витамина D, нутриционная поддержка, прекращение курения, ограничение потребления поваренной соли и модификация стиля жизни. По данным регистра Санкт-Петербурга, наиболее частыми причинами терминальной почечной недостаточности являются хронический гломерулонефрит (20%), сахарный диабет (16,7%), гипертоническая болезнь (11,8%). У 19,7% диагноз не установлен. Нефропротективная терапия позволяет увеличить длительность додиализного периода на 1,5–2,0 года. При этом рассматриваются минимальные критерии эффективности: снижение величины систолического артериального давления на 5 мм рт. ст. и протеинурии на 0,3 г/сут. В расчете на 1 больного затраты на нефропротекцию составляют 63 100 рублей в год, тогда как на диализное лечение – 933 005 рублей в год.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, терминальная почечная недостаточность, гемодиализ, критерии эффективности, нефропротекция

ABSTRACT
The prevalence of end stage renal failure in the world tends to increase, creating a significant additional burden on the healthcare system. This is particularly relevant for countries with average and low gross national income relative to population. The article considers the basic directions and costs of nephroprotective therapy. The main components are to intensify antihypertensive treatment, dual blockade of the renin-angiotensin system, control of hyperlipidemia with statins, correction of anemia and deficiency of vitamin D, nutrition support, smoking cessation, restriction of salt consumption and modification of lifestyle. According to the register of Saint Petersburg, the most common causes of end stage renal failure are chronic glomerulonephritis (20%), diabetes (16.7 %), hypertension (11.8 %). In 19,7% cases diagnosis is not established. Renal protection therapy helps to increase the duration of the predialysis period to 1.5-2.0 years. By considering minimum performance criteria: a decrease in systolic blood pressure by 5 mmHg and proteinuria of 0.3 g/day. Per 1 patient costs nephroprotection make 63100 rubles per year, while on dialysis treatment 933005 rubles per year.

Keywords: chronic kidney disease, end stage renal failure, hemodialysis, efficacy criteria, nephroprotection

ВВЕДЕНИЕ

Объем заместительной почечной терапии (ЗПТ) в последнее десятилетие растет в России значительно быстрее по сравнению со среднестатистическими данными в других странах мира: в среднем 10% против не более 7% в год [1] (табл. 1).

Нельзя не отметить, что это составной показатель. Его рост обусловлен двумя обстоятельствами:

*Земченков А.Ю. Россия, 191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56. Тел.: +7(921) 918-01-90, E-mail: kletk@inbox.ru

Таблица 1

Ежегодный прирост числа пациентов на гемодиализе в России и в Северо-Западном ФО в 1998–2013 гг.

Год	Число ГД-пациентов Россия	Прирост, %	СЗ ФО (в том числе, СПб)	Прирост, %
1998	5740		813	
1999	6089	6,1	876	7,7
2000	6601	8,4	927	5,8
2001	7690	16,5	994	7,2
2002	8229	7,0	1079	8,6
2003	9250	12,4	1177	9,1
2004	10 313	11,5	1273	8,2
2005	11 688	13,3	1471	15,6
2006	12 958	10,9	1627	10,6
2007	14 485	11,8	1826	12,2
2008	15 900	9,8	1948	6,7
2009	17 291	8,7	2142	10,0
2010	18 956	9,6	2344	9,4
2011	20 669	9,0	2445	4,3
2012	23 111	11,8	2551	4,3
2013	26 342	14,0	2892	13,4
В среднем за год		10,7		8,9

• Увеличением «дожития» пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) до терминальной стадии почечной недостаточности (тПН) и полноты их выявления – увеличение доли новых пациентов на диализе.

• Увеличением средней продолжительности жизни на диализе – выбывает меньше пациентов, чем принимается.

Россия не является страной с высокой распространенностью ХБП (рис. 2) и в этом отношении мало отличается, в частности, от Финляндии, Швейцарии, Ирана, Исландии.

За последние 20 лет число пациентов на ЗПТ в мире возросло в 1,7 раза – со 165 пациентов на 1 млн населения в 1990 г. до 284 в 2010 г. [2]. Хотя распространённость ХБП остается неточно оцененной, особенно в странах со средним и низким уровнем доходов [3], теоретически можно предположить, что в общей сложности от ХБП страдают более 322 млн человек [4]. Увеличивающаяся доля пациентов с ХБП С5 ст., обусловленной, в том числе, «старческими болезнями» (артериальной гипертензией, атеросклерозом, сахарным диабетом), приводит к огромным затратам здравоохранения и общества в целом [5].

Тем не менее, важно отметить, что в некоторых странах в последнее время отмечается снижение

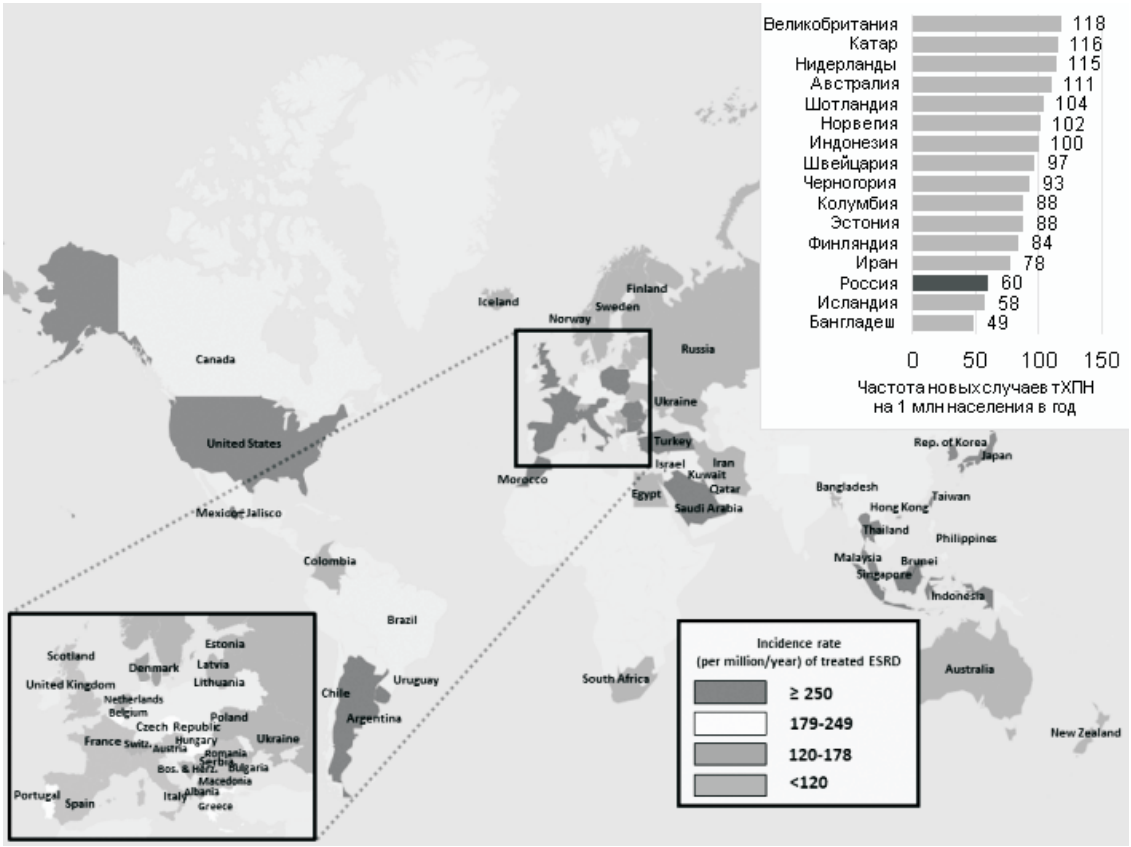


Рис. 1. Частота возникновения новых случаев ХБП5, требующих начала диализа. USRDS, 2016.

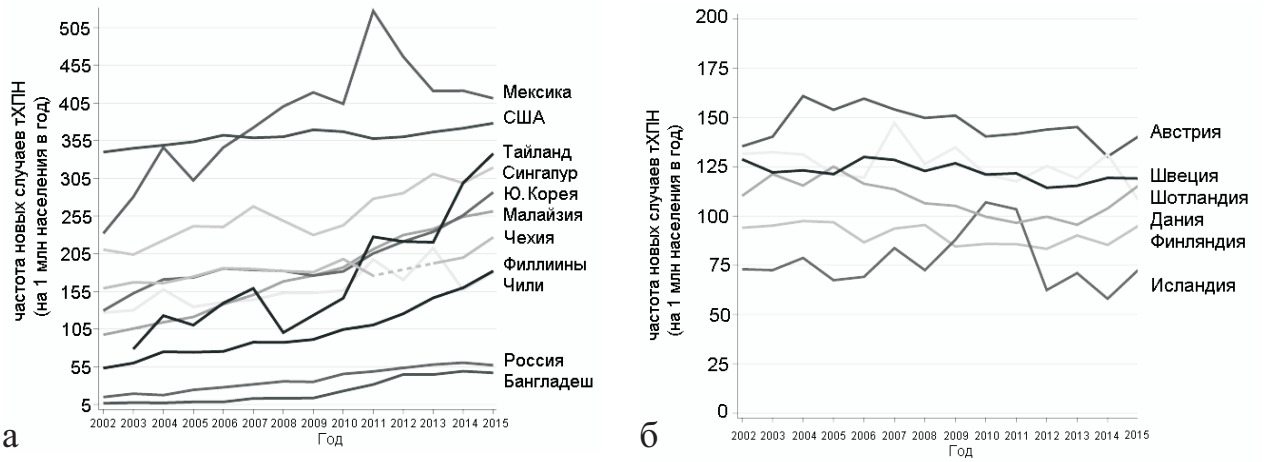


Рис. 2. Динамика частоты возникновения новых случаев ХБП С5Д в мире. а – страны со стабильным ростом; б – 6 стран со снижением частоты новых случаев ЗПТ. USRDS, 2016.

потребности в диализных местах (рис. 2б). Россия же входит в десятку стран с наивысшим ежегодным увеличением числа новых пациентов на диализе (рис. 2а).

Оценка объема популяции пациентов для проведения нефропротекции

Достичь снижения частоты новых случаев, требующих ЗПТ, или хотя бы остановить ее прогрессирование можно планомерным проведением нефропротективной терапии на стадиях ХБП С3–4, тем более, что часть больных не имеют первичной патологии почек.

Однако этому препятствуют, как минимум, два фактора:

1. ХБП – «тихий убийца», и пациенты редко своевременно обращаются к врачу, поскольку явная клиническая картина развивается только на поздних стадиях заболевания.

2. Значительную часть описываемого контингента составляют лица без первичной патологии почек. Они наблюдаются врачами смежных специальностей и направляются к нефрологу обычно лишь при развитии тПН.

С 2009 года в регистр пациентов на ЗПТ в Санкт-Петербурге были включены 2548 пациентов, начавших диализ [6]. Только 20% из них страдали гломерулонефритом, по 12% – сахарным диабетом и гипертонической болезнью, 10% – хроническим пиелонефритом или мочекаменной болезнью, 7% – поликистозом почек. Остальные 50% страдали различными заболеваниями: васкулитами и системными болезнями, подагрой и псориазом, опухолями и амилоидозом; в 19% случаев диагноз не был установлен (табл. 8 в Приложении).

Таким образом, нельзя надеяться на то, что под наблюдение попадут большинство пациентов, которых в обозримом будущем ожидает диализ. А перечень нозологий, при которых необходим регулярный контроль анализа мочи (на предмет протеинурии/альбуминурии) и уровня креатинина крови, для выявления пациентов, нуждающихся в проведении нефропротективной терапии, достаточно широк:

• пациенты с артериальной гипертензией (в кардиологические стандарты входит определение сывороточного креатинина 1 раз в год);

• пациенты с сердечной недостаточностью (в кардиологические стандарты входит определение сывороточного креатинина 1 раз в год);

• пациенты с сахарным диабетом (в эндокринологические стандарты входит регулярное определение сывороточного креатинина);

• пациенты с системными заболеваниями (в ревматологические стандарты входит регулярное определение сывороточного креатинина);

• пациенты, перенесшие эпизоды острого повреждения почек (включая случаи с небольшим транзиторным подъемом сывороточного креатинина, не потребовавшие ЗПТ).

Альтернативным подходом могло бы стать включение определения сывороточного креатинина в перечень исследований 1-го этапа диспансеризации. Такое определение с учетом кратности диспансеризации (раз в три года) практически гарантирует раннее выявление ХБП у большинства лиц участвующих в диспансеризации.

Известно, что темпы снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у большинства пациентов остаются постоянными за время наблюдения, что недавно было продемонстрировано в анализе Санкт-Петербургского регистра пациен-

тов на ЗПТ [7]. Из 1029 пациентов, начавших диализ в 2012–2014 годах 481 человек (47%) достаточно продолжительное время до старта диализа не менее пяти раз за срок до трех лет посещали нефроцентр. Из них 73% демонстрировали медленную прогрессию (–2,6 мл/мин/год), 22% – быструю прогрессию (–7,8 мл/мин/год). Только 5% пациентов демонстрировали ускорение прогрессии: исходно +0,31, затем – увеличение до –21,3 мл/мин/год (рис. 4). Выявлены определенные, связанные с темпом прогрессирования клинико-лабораторные признаки, часть из которых были модифицируемыми (табл. 9 в Приложении), что предполагает возможности замедления прогрессирования ХБП.

При наблюдении в других популяциях (см. обзор в приведенной выше работе [7]) получены схожие деления пациентов на категории по темпам снижения остаточной функции, но с существенно (или резко) отличными параметрами как по скорости снижения, так и по соотношению размеров групп. Очевидно, для каждой популяции эти параметры следует оценивать отдельно для построения адекватной системы помощи и не ограничиваться анализом только последних лет перед началом диализа.

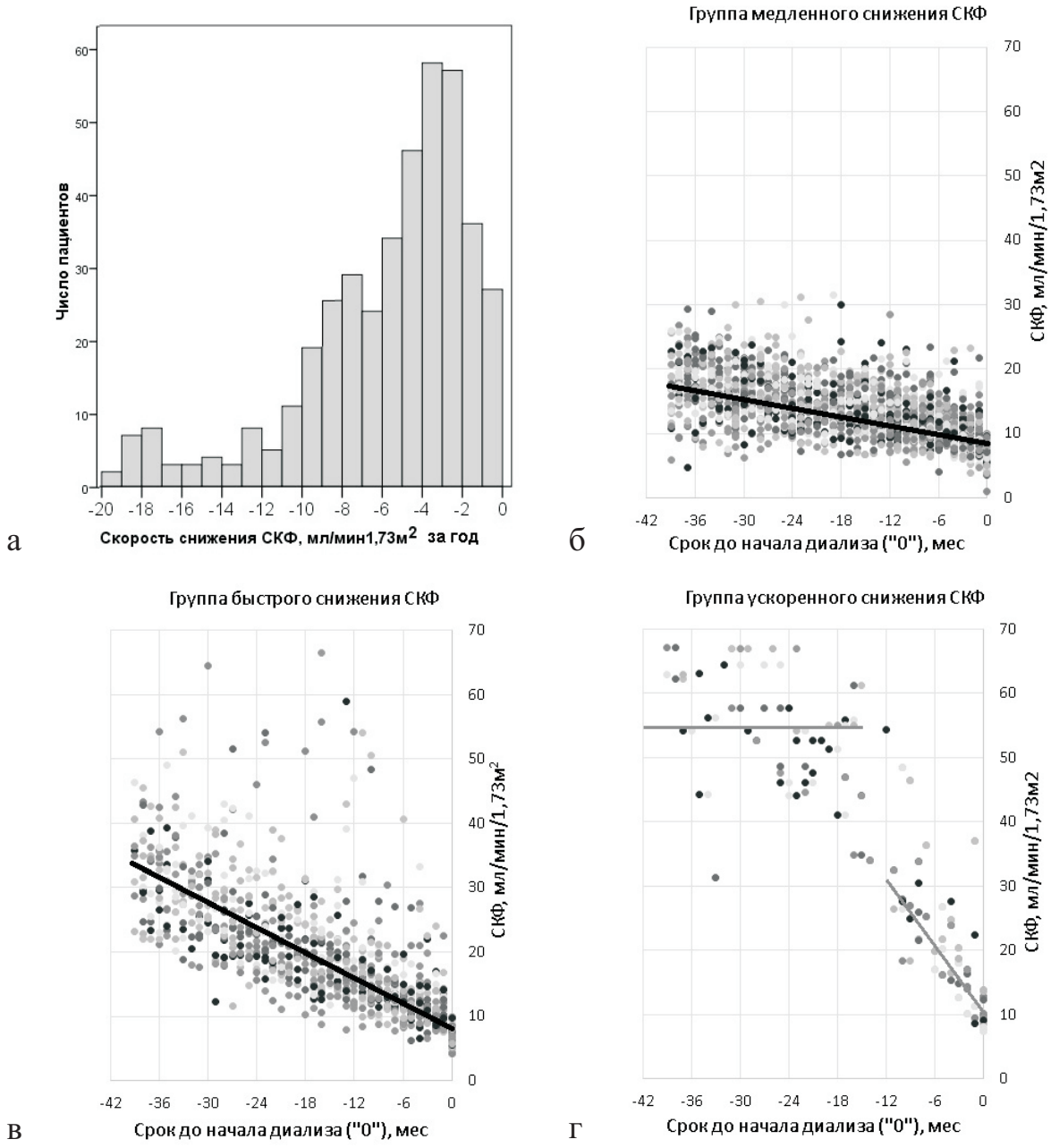


Рис. 4. Распределение скоростей снижения рСКФ в целом (а) и по подгруппам медленного (б), быстрого (в) и ускоренного (г) снижения.

Таблица 2

Значимость коррекции некоторых факторов риска прогрессирования ХБП

№	Благоприятные изменения прогностически важных показателей	Снижение шанса на попадание пациента в группу быстрого прогрессирования
1	Снижение систолического артериального давления на 5 мм рт. ст.	на 24%
2	Снижение протеинурии на 0,3 г/сут	на 10%
3	Увеличение уровня альбумина в крови за счет нутриционных вмешательств и снижения протеинурии	на 6%
4	Уменьшение гиперкальциемии на 0,1 ммоль/л	на 18%
5	Общее снижение риска в случае гипотетического одновременного улучшения параметров на величину, указанную в строках 1 – 4	в 1,71 раза
6	Общее снижение риска в случае гипотетического одновременного улучшения параметров на 50% величины, указанной в строках 1 – 4	в 1,35 раза

Таблица 3

Прогноз изменения темпа снижения СКФ в результате проведения нефропротективной терапии

№	Благоприятные изменения в прогностически важных показателях	Уменьшение темпа снижения СКФ
1	Повышение уровня гемоглобина на 5 г/л за счет коррекции анемии препаратами железа и эритропоэтина	на 0,33 мл/мин в год (на 10%)
2	Повышение уровня альбумина крови на 1 г/л за счет нутриционных вмешательств и снижения протеинурии	на 0,135 мл/мин в год (на 4%)
3	Снижение протеинурии на 0,3 г/сут за счет проведения терапии ингибиторами АПФ/ блокаторами рецепторов ангиотензина	на 0,30 мл/мин в год (на 9%)
4	Уменьшение гиперфосфатемии на 0,05 ммоль/л за счет диетологического консультирования	на 0,145 мл/мин в год (на 4,5%)
5	Уменьшение уровня мочевой кислоты в крови на 0,1 ммоль/л	на 0,145 мл/мин в год (на 4,5%)
6	Общее снижение риска в случае гипотетического одновременного улучшения параметров на величину, указанную в строках 1 –5	на 1,07 мл/мин в год (на 32%)
7	Общее снижение риска в случае гипотетического одновременного улучшения параметров на 30% величины, указанной в строках 1 –5	на 0,36 мл/мин в год (на 11%)

Оценка факторов, связанных с ускорением или замедлением прогрессирования ХБП

Анализ регрессионной модели с известной долей риска позволяет выявить прогностически важные показатели, контроль которых может снижать шансы на попадание пациента в группу быстрого прогрессирования (см. табл. 9 Приложения).

В табл. 2 представлены показатели относительного риска, связанного с рядом клинико-лабораторных параметров. Данные получены в неотобранной репрезентативной популяции нашего города, что позволяет с определенной осторожностью экстраполировать оценки на другие регионы страны (см. табл. 2).

При абсолютном риске попадания в группу быстрого прогрессирования, равном 0,23, его снижение в 1,35 раза будет приводить к оценке абсолютного риска в 0,18, т.е. переводить 5% популяции пациентов с ХБП из группы быстрого прогрессирования в группу медленного прогрессирования. Поэтому даже относительно небольшие благоприятные изменения прогностически важных показателей могут способствовать уменьшению темпа снижения остаточной функции почек (см. табл. 10 Приложения).

По аналогии с изменением риска попадания в группу быстрого прогрессирования (см. табл. 2) в табл. 3 представлен прогноз уменьшения темпов снижения СКФ в результате гипотетического достижения ряда клинико-лабораторных показателей.

Предполагается, что эффект влияния позитивных клинико-лабораторных изменений в результате проведения нефропротективной стратегии будет неполным (от одной трети до половины максимально возможного эффекта, предсказанного регрессионными моделями). Это связано с частичным перекрытием эффектов воздействия на различные параметры с учетом их патогенетических механизмов (а также влиянием неучтенных факторов, возможно, негативной направленности).

Можно ожидать, что реализация мероприятий с достижением включенных в модель эффектов (весьма умеренных, а потому вполне достижимых в условиях регулярного наблюдения у нефролога) приведет к удлинению преддиализной стадии лечения.

В табл. 4 представлен результат моделирования судьбы 100 пациентов с исходной СКФ 20–40

Таблица 4

Прогноз влияния нефропротекции на сроки достижения потребности в заместительной почечной терапии

Показатель	Исходная СКФ, мл/мин	Прогноз СКФ через 5 лет	Срок лечения до планового старта диализа при СКФ 8 мл/мин/лет
Базовый темп снижения СКФ	30,6±6,1	11,7±12,3	7,4±3,2
Предполагаемый темп снижения на фоне проведения нефропротективной стратегии	30,6±6,1	14,8±11,6	8,9±3,7
Статистическая значимость различий		t=3,188; p=0,002	

мл/мин (случайная генерация). В модели использованы данные по снижению СКФ в подобной популяции по данным Санкт-Петербургского регистра пациентов с ХБП С3б–4 ст. для подгрупп с медленным и быстрым прогрессированием в соотношении 77:23, оцененном в проспективном наблюдательном исследовании в популяции 481 пациента, начавших диализ в 2012–2014 гг. В повторных симуляциях каждому «пациенту» присваивалось значение темпа снижения со средним значением и разбросом из указанного анализа регистра; оценивалось прогнозируемое время достижения СКФ уровня 8 мл/мин (условной границы планового начала диализа). В генерации данных «пациентов» группы сравнения учитывались изменение шансов на попадание пациента в группу быстрого и медленного прогрессирования, а также шанс на снижение темпов прогрессирования в результате проведения нефропротективных мероприятий в отношении параметров, которые оказались значимыми в соответствующих регрессионных моделях (см. табл. 9, 10 в Приложении).

Прогнозируемое удлинение преддиализного этапа лечения составило 1,6±1,7 года (p=0,002): с 7,4±3,2 до 8,9±3,7 года от уровня исходной СКФ от 20–40 до 8 мл/мин.

Стратегия нефропротекции

Большая часть нефропатий непрерывно прогрессируют до тПН. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают общий механизм прогрессирования ХБП различной этиологии как последствия функциональной адаптации почек после первоначального повреждения с потерей нефронов [8]: гломерулярная гиперфильтрация и гипертензия в оставшихся нефронах первоначально компенсируют снижение число нефронов, но в последующем становятся основными факторами, повреждающими гломерулярный барьер (что в первую очередь отражается в отношении протеинурии/альбуминурии). Увеличение концентрации белков в структурах клубочка и интерстиции приводит к активации апоптоза и локального воспаления, способствующих развитию нефросклероза.

Поэтому современные стратегии предотвращения прогрессирования ХБП фокусируются на снижении протеинурии вместе со строгим контролем АД. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина I (БРА) являются наиболее эффективными мерами для достижения этих целей. В эксперименте блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) сопровождалась снижением внутриклубочкового гидравлического давления и уменьшением выраженности протеинурии, а также и предотвращением формирования гломерулосклероза [9].

Первым строгим клиническим подтвержде-

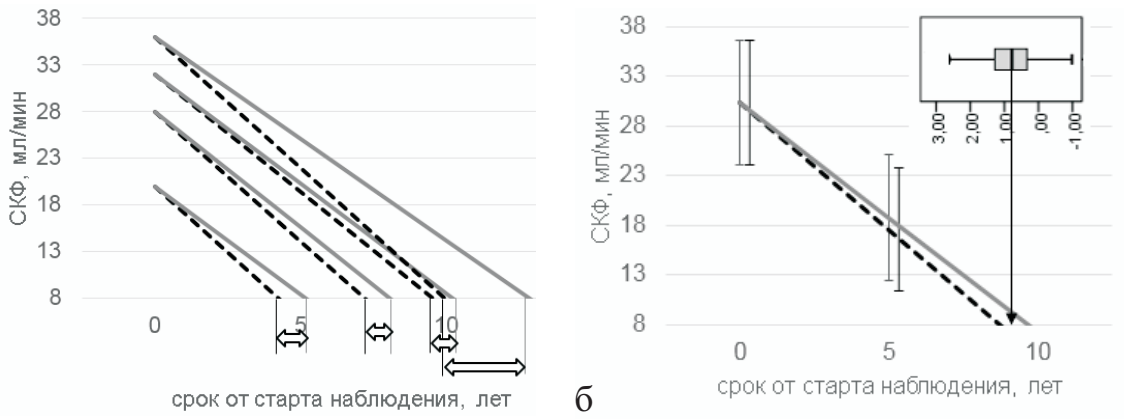


Рис. 5. Замедление прогрессирования ХБП: демонстрация 3 случайно отобранных пациентов (а) и общая картина для 100 пациентов (б).

нием данной концепции стали результаты исследования REIN (Ramipril Efficacy In Nephropathy), где иАПФ в сравнении с плацебо (+ сопоставимая коррекция артериальной гипертензии) обеспечивали замедление темпа снижения СКФ почти до «физиологического» у пациентов с недиабетической нефропатией [10]. В мета-анализе 2015 года среди 21 РКИ по нефропротекции 14 исследований были посвящены блокаде РАС (6 – с ИПФ и 4 – с БРА, а 3 – с двойной блокадой – иАПФ+БРА) [11]. Мета-регрессионный анализ показал, что на каждые 30% снижения альбуминурии риск развития тПН уменьшался на 24% (p=0,001). Более того, продемонстрированная в небольшой подгруппе пациентов REIN возможность улучшения функции почек в результате длительной терапии была подтверждена в эксперименте регрессией склероза в большинстве частично поврежденных клубочков и регенерацией почечного сосудистого русла [12].

Серия исследований среди пациентов с диабетической нефропатией, первым из которых были RENAAL [13] и IDNT [14], подтвердили эффективность блокады РАС в этой группе. Причем, ранние вмешательства обладали несомненным преимуществом, особенно у более молодых пациентов. Модель, построенная на данных четырех РКИ (BENEDICT, IRMA-2, RENAAL и IDNT), предсказывает, на какой срок отодвигает блокада РАС развитие тПН [15] (табл. 5).

Комбинированная терапия иАПФ и БРА более эффективно снижает протеинурию за счет дополнительной разноуровневой блокады РАС. В отношении недиабетических нефропатий это продемонстировано в мета-анализе F. Catapano et al. [16]. Правда, одновременно появилась озабоченность в отношении двойной блокады, поскольку в крупном РКИ – ONTARGET [17] – двойная блокада сопровождалась более высоким риском развития одной из заранее установленных комбинированных конечных точек (потребность в диализе, удвоение креатинина или смерть). Впрочем, чаще всего достижение этой комбинированной точки состояло в кратковременной потребности в диализе – обратимой при отмене препаратов, а не отражающей быстрое прогрессирование ХБП. Более того, 96% пациентов в этом исследовании имели нормо- или микроальбуминурию, то есть субстрат для замедления прогрессирования ХБП отсутствовал.

Дискуссия о безопасности двойной блокады активизировалась вновь после проведенного сетевого мета-анализа S.C. Palmer et al. (2015) [18], в котором, по крайней мере, для пациентов с сахарным диабетом было продемонстрировано, что двойная блокада снижала риски развития тПН на 38% (95% ДИ 10–57%), тогда как монотерапия БРА – только на 23% (95% ДИ 8–35%). Этот лечебный эффект не был связан с влиянием на АД, но ассоциировался с большим воздействием на альбуминурию. При этом двойная блокада несла в себе приближающиеся к достоверности риски развития гиперкалиемии (ОР 2,69; 95% ДИ 0,97÷7,47) и ОПП (ОР 2,69; 95% ДИ 0,98÷7,38). Таким образом, такая схема нефропротекции может принести выгоду в торможении прогрессирования ХБП при условии тщательного контроля за пациентом (динамика почечной функции, уровни электролитов и соответствующая коррекция доз). Именно из-за реальных рисков не обеспечить подобный контроль национальные и международные рекомендации не предлагают использовать двойную блокаду.

Однако регулярное динамическое наблюдение за пациентами позволяет реализовать и другие классические подходы в нефропротекции, объединенные почти два десятилетия назад в концепцию Remission Clinic [19], которая продолжает демонстрировать свою эффективность [20, 21], в качестве целевого показателя определяет снижение протеинурии и включает следующие мероприятия:

• интенсификацию антигипертензивной терапии;

Таблица 5

Замедление развития тПН недостаточности в результате терапии БРА среди пациентов с диабетической нефропатией (по материалам мета-регрессионного анализа [15])

Условная стадия заболевания	Время до развития тПН в группе плацебо, года	Замедление развития тПН, года	
		для пациента 60 лет	для пациента 40 лет
Ранняя (СКФ> 60 мл/мин/1,73 м^2 Alb/Cr <30 мг/г)	21,4	4,2	6,9
Промежуточная (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м^2 или Alb/Cr <30 мг/г)	10,8	3,6	4,0
Поздняя (СКФ< 60 мл/мин/1,73 м^2 или Alb/Cr >300 мг/г)	4,7	1,4	0,9

Таблица 6

Основные мероприятия нефропротективной стратегии и ориентировочная оценка их стоимости

Показатель	Кратность назначения в год	Частота предоставления	Стоимость, единицы измерения	Средняя годовая сумма, рубли
Наблюдение нефролога	ХБП3Б 1 раз в 3 мес ХБП4 1 раз в 2 мес ХБП5 ежемесячно	1	[532,70] + лабораторное обследование*	11 000
Консультации диетолога	каждый второй визит к нефрологу	0,7	[488,40]	2 000
Консультации сосудистого хирурга	по достижении ХБП5, при необходимости – повторно	1	[488,40]	1 000
Терапия иАПФ/БРА	постоянно в среднетерапевтических дозах	0,8		3 500
Препараты железа	50 мкг/мес	0,3		1 500
Эритропоэтин	2–3 тыс. МЕ/нед	0,2		8 000
Статины (+эзетимиб)	постоянно в среднетерапевтических дозах	0,6	2 000 руб. – упаковка на 1 мес	14 000
Альфакальцидол	0,25 мкг №30 в месяц	0,7	250 руб. – упаковка на 1 мес.	2 100
Нутриционная поддержка малобелковой диеты: Суперпротеин, аминокислоты и кетоаналоги (АК/КА)	суперпротеин – 1500 г/мес АК/КА – 3 упаковки/мес	0,3 0,2	1 200 руб – 800 г (2 на 1 мес)	20 000
ВСЕГО				63 100

* Рекомендуемые перечень и кратность лабораторного обследования – в Рекомендациях РДО [26] – табл. 11 в Приложении

Таблица 7

Непосредственные годовые затраты на амбулаторное лечение среднестатистического пациента на диализе в Санкт-Петербурге

Показатель	Тариф, рубли	Число в год	На 1 год на 1 пациента, рубли
Сеанс	4355,90	156	679 520,40
Месячное ведение	2142,30	12	25 707,60
Лек.обеспечение	[1490,91]		227 777,78
ВСЕГО			933 005,78

• двойную блокаду РАС;
• контроль гиперлипидемии статинами;
• прекращение курения;
• ограничение потребления поваренной соли;
• модификацию стиля жизни.

Парадоксально, но разработанная в первую очередь для пациентов с сахарным диабетом нефропротективная стратегия именно для них оказалась менее эффективной, чем для пациентов с недиабетическими нефропатиями [22], что потребовало разработки новых дополнительных подходов. К ним относят применение:

• селективных активаторов рецепторов витамина D (VDRA) (мета-анализ 6 РКИ (2013) [23] продемонстрировал снижение протеинурии на 16%, а добавление VDRA к низкосолевой диете давало статистически незначимый эффект [24], отражая, возможно, то обстоятельство, что часть влияний VDRA реализуется через РАС);

• селективных антагонисты рецепторов эндотелина (проводятся пока ранние фазы клинических исследований [25] в отношении антипротеинурического эффекта);

• селективных ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера, обеспечивающих снижение реабсорбции натрия и активности РААС.

В отличие от первой и особенно второй группы данные препараты по стоимости могут входить в состав нефропротективной терапии у широкого круга пациентов, в частности, в Санкт-Петербурге включены в региональную систему льготного лекарственного обеспечения. В табл. 6 представлены основные мероприятия нефропротективной стратегии и оценка их стоимости.

Стоимость годового лечения гемодиализного пациента в Санкт-Петербурге складывается из стоимости сеансов (на услугу гемодиализа в рублях) и стоимости месячного ведения (установленный ГТС 2017 тариф на амбулаторное ведение 2142,30 рубля), а также стоимости Дополнительного Лекарственного обеспечения (федеральная и региональная льготы) общей суммой на 2017 год 410 млн рублей (на 275 тысяч условных сеансов гемодиализа: сеансы перитонеального диализа пересчитаны из соотношения 28 сеансов ПД = 3 сеанса ГД – всего около 1750 пациентов) – табл. 7.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

тПН – закономерный исход любого заболевания, сопровождающегося ХБП. Темпы прогрессирования последней зависят в первую очередь от активности течения основного заболевания. Однако, по данным нашего регистра, пациенты, у которых не удается добиться ремиссии, составляют относительно небольшую группу. Поэтому нефропротективной терапии должно уделять особое внимание у всех больных со снижением СКФ. Вместе с тем, не стоит забывать о выделении такого понятия, как «экономика здравоохранения». Оно фокусирует внимание на двух социальных атрибутах. С одной стороны, медицина способствует сохранению и воспроизводству трудоспособного населения, т.е. активно участвует в создании валового национального продукта. С другой – является такой бюджетной отраслью, которая потребляет общественные ресурсы и обременяет экономику страны. Мы показали, что 15-кратное увеличение стоимости ведения пациента с поздними стадиями ХБП после начала диализа является социальной составляющей необходимости организации нефропротективной терапии.

Приложения

Таблица 8

Основной диагноз пациентов к началу заместительной почечной терапии в Санкт-Петербурге в 2009–2015 гг.

Диагноз	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Всего	Доля, %
Хронический гломерулонефрит	54	77	58	85	92	96	68	530	20,8
Васкулит (+ 6% в год)	1	1	1	2	9	11	14	39	1,5
Ревматоидный артрит	0	3	3	2	4	0	2	14	0,5
Болезнь Бехтерева	0	1	2	0	1	1	1	6	0,2
Гранулематоз Вегенера	0	0	0	1	1	0	0	2	0,08
Склеродермия	0	0	1	0	0	0	0	1	0,04
Узелковый полиартериит	0	1	0	0	0	0	0	1	0,04
Синдром Гудпасчера	0	0	0	2	0	1	1	4	0,2
Подагра	4	7	4	4	11	5	8	43	1,7
Псориаз	0	0	1	0	0	1	0	2	0,08
Системная красная волчанка	1	2	2	2	2	4	1	14	0,5
Синдром Альпорта	1	0	1	2	2	2	0	8	0,3
Амилоидоз почек	3	7	4	1	7	6	3	31	1,2
Миеломная болезнь	5	7	4	8	6	6	11	47	1,8
Сахарный диабет I типа	13	25	18	13	17	15	20	121	4,7
Сахарный диабет II типа (+2% в год)	31	31	41	33	50	56	64	306	12,0
Аномалия развития почек	6	7	5	6	6	13	11	54	2,1
ВИЧ-ассоц. нефропатия	0	0	0	1	1	0	0	2	0,08
Гипертоническая б-нь (+1% в год)	30	35	34	54	46	47	55	301	11,8
Ишемическая болезнь почек	1	1	2	1	5	1	2	13	0,5
Гидронефроз	2	4	2	2	2	5	4	21	0,8
Мочекаменная болезнь	9	13	17	11	17	11	11	89	3,5
Поликистоз	18	27	33	25	24	28	23	178	7,0
Опухоли (+4% в год)	3	0	2	5	5	7	8	30	1,2
Тубулоинтерстициальный нефрит	20	36	34	23	24	30	21	188	7,4
Не установлен	79	80	50	69	81	57	87	503	19,7
Всего	281	365	319	352	413	403	415	2548	100,0

Таблица 9

Результаты регрессионного анализа факторов, влияющих на распределение пациентов по группам медленного и быстрого прогрессирования ХБП

Показатель	B	SEM	Вальд	p	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)
Константа	–0,581	2,68	0,047	0,829	0,559	
Мужской пол	0,546	0,320	2,916	0,088	1,726	0,923÷3,229
Возраст, 5 лет	–0,215	0,060	12,84	<0,001	0,807	0,717÷0,907
Исходная рСКФ, на 10 мл/мин/1,73 м^2	0,245	0,114	4,639	0,03	1,279	1,022÷1,599
Альбумин, 1 г/л	–0,058	0,035	2,770	0,096	,943	0,881÷1,010
АД сист., 5 мм рт. ст.	0,218	0,085	6,595	0,01	1,245	1,053÷,471
Протеинурия, 1 г/сут	0,294	0,173	2,897	0,089	1,342	0,956÷1,883
Кальций, 0,1 ммоль/л	0,166	0,072	5,285	0,02	1,180	1,025÷1,359

Примечание. B – натуральный коэффициент в модели; SEM – стандартная ошибка B; Вальд – статистика Вальда; p – статистическая значимость; Exp(B) – оценка риска попадания в категорию быстрого прогрессирования и 95% доверительный интервал.

Таблица 10

Результаты множественного регрессионного анализа зависимости скорости снижения СКФ от ряда факторов

Показатель	B	SEM	b	p	95% ДИ для B
Константа	–5,90	3,208		0,066	–12,19 ÷ 0,39
Мужской пол	–0,94	,48	–0,058	0,052	–1,88 ÷ 0,01
Исходная СКФ, на 10 мл/мин/1,73 м^2	0,94	0,17	0,171	<0,001	0,59 ÷ 1,27
Альбумин, 2 г/л	0,27	0,050	0,080	0,008	0,08 ÷ 0,46
Фосфаты, 0,1 ммоль/л	–0,29	0,92	–0,102	0,001	–0,47 ÷ –0,11
Мочевая к-та, 0,2 ммоль/л	–0,31	0,12	–0,077	0,008	–0,54 ÷ –0,08
Гемоглобин, 5 г/л	0,33	0,08	0,136	<0,001	0,17 ÷ 0,48
Протеинурия, 0,3 г/л	–0,30	0,10	–0,092	0,003	–0,51 ÷ –0,10

B – натуральный коэффициент в модели; SEM – стандартная ошибка B; β – стандартизованный коэффициент регрессии; p – статистическая значимость B.

Таблица 11

Стандартное лабораторное обследование в рамках проведения нефропротективной терапии

Показатель	Частота предоставления (на визит)
Кровь	
Гемоглобин	1
Эритроциты	0,5
Ферритин	0,33
Железо, трансферрин и расчет насыщения трансферрина	0,33
Мочевина	1
Креатинин и расчет СКФ (рСКФ)	1
Мочевая кислота	0,33
Глюкоза	1
Гликированный Hb (при сахарном диабете)	0,1
Липидограмма	0,33
Альбумин	1
СРБ	0,5
Кальций	1
Фосфаты	1
Паратгормон	0,33
Моча	
Общий анализ мочи	
Креатинин	
Альбумин (белок) с расчетом коэффициента альбумин/креатинин (белок/креатинин)	
Перечень не является исчерпывающим и при необходимости диагностического поиска дополняется	

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бикбов БТ, Томилина НА. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая. *Нефрология и диализ* 2015; 17(приложение 3):5-111

2. Thomas B, Wulf S, Bikbov B et al. Maintenance Dialysis throughout the World in Years 1990 and 2010. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(11):2621-2633. doi: 10.1681/ASN.2014101017

3. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health* 2016;4(5):e307-319. doi: 10.1016/S2214-109X(16)00071-1

4. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1545-1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.

5. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M.The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011;80(12):1258-1270. doi: 10.1038/ki.2011.368

6. Земченков АЮ, Вишневский КА, Сабодаш АБ и др. Сроки начала и другие факторы на старте диализа, влияющие на выживаемость: Санкт-Петербургский регистр пациентов на заместительной почечной терапии. *Нефрология и диализ* 2017; 19(2): 255-270

7. Земченков АЮ, Конакова ИН, Сабодаш АБ и др. Трехлетние траектории снижения расчетной СКФ перед началом диализа по данным городского регистра пациентов с ХБП. *Клиническая нефрология* 2017; (2):4-11

8. Zoja C, Abbate M, Remuzzi G. Progression of renal injury toward interstitial inflammation and glomerular sclerosis is dependent on abnormal protein filtration. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(5):706-712. doi: 10.1093/ndt/gfu261

9. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and

diabetes. Review. *J Clin Invest* 2006;116(2):288-296

10. Ruggenenti P1, Perna A, Gherardi G et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998;352(9136):1252-1256

11. Heerspink HJ, Kröpelin TF, Hoekman J et al. Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(8):2055-2064. doi: 10.1681/ASN.2014070688

12. Remuzzi A, Sangalli F, Macconi D et al. Regression of Renal Disease by Angiotensin II Antagonism Is Caused by Regeneration of Kidney Vasculature. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(3):699-705. doi: 10.1681/ASN.2014100971

13. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw Det al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-869

14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-860

15. Schievink B, Kröpelin T, Mulder S et al. Early renin-angiotensin system intervention is more beneficial than late intervention in delaying end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016 Jan;18(1):64-71. doi: 10.1111/dom.12583

16. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:475-485

17. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372:547-553

18. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015, 385:2047-2056

19. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001; 357:1601-1608

20. Vegter S, Perna A, Postma MJ et al. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:165-173

21. Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int* 2012; 82: 330–337

22. Chan GC, Tang SC. Diabetic nephropathy: landmark clinical trials and tribulations. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:359-368

23. de Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H et al. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(11):1863-1871. doi: 10.1681/ASN.2013030203

24. Keyzer CA, van Breda GF, Vervloet MG et al. Effects of Vitamin D Receptor Activation and Dietary Sodium Restriction on Residual Albuminuria in CKD: The ViRTUE-CKD Trial. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(4):1296-1305. doi: 10.1681/ASN.2016040407

25. Komers R, Gipson DS, Nelson P et al. Efficacy and Safety of Sparsentan Compared With Irbesartan in Patients With Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: Randomized, Controlled Trial Design (DUET). *Kidney Int Rep* 2017;2(4):654-664. doi: 10.1016/j.ekir.2017.02.019.

26. Андрусев АМ, Бевзенко АЮ, Вишневский КА и др. Рекомендации российского диализного общества по оценке качества оказания медицинской помощи при подготовке к началу заместительной почечной терапии и проведении лечения диализными методами взрослых пациентов с ХБП V стадии. *Нефрология и диализ* 2015; 17(1):10-19

Сведения об авторах:

Земченков Александр Юрьевич
Россия, 191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56. Городская Мариинская больница, городской нефрологический центр. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, кафедра внутренних болезней и нефрологии; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.И. Павлова, кафедра нефрологии и диализа. Тел.: +7(921) 918-01-90, E-mail: kletk@inbox.ru
Zemchenkov Alexander Yurievich, PhD.
Affiliations: 191104, 56, Liteiny pr., Saint-Petersburg, Russia; City Mariinsky hospital, City nephrology center; North-Western State Mechnicov Medical University, internal disease and nephrology department; First St-Petersburg State Pavlov Medical University, nephrology and dialysis department; phone + 7(921)918-01-90, e-mail: kletk@inbox.ru

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

Проф. Смирнов Алексей Владимирович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, директор.
Prof. Alexey V. Smirnov MD, PhD, DMedSci.
Affiliation: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54; Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, director

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.10.2017
Принята в печать: 21.12.2017
Article received: 01.10.2017
Accepted for publication: 21.12.2017

© В.Н.Минеев, В.И.Трофимов, М.А.Нёма, Т.С.Васильева, А.А.Кузикова, 2018
УДК [616.248 : 616.612-001] : 616.15 : 612.815.1
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-69-74

В.Н. Минеев, В.И. Трофимов, М.А. Нёма, Т.С. Васильева, А.А. Кузикова*

УРОВЕНЬ ПЛАЗМЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ К ГОРЬКОМУ ВКУСУ TAS2R38 И СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

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

V.N. Mineev, V.I. Trofimov, M.A. Nyoma, T.S.Vasiljeva, A.A. Kuzikova

PLASMA LEVEL OF BITTER TASTE RECEPTORS TAS2R38 AND GLOMERULAR FILTRATION RATE IN BRONCHIAL ASTHMA

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ – оценить взаимосвязь скорости клубочковой фильтрации при бронхиальной астме (БА) в сопоставлении с плазматическим уровнем рецепторов к горькому вкусу TAS2R38. *ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ*. Обследованы 23 практически здоровых и 52 больных с бронхиальной астмой. Уровень экспрессии TAS2R38 в плазме крови определяли иммуноферментным методом. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле CKD-EPI. *РЕЗУЛЬТАТЫ*. Выявлены достоверные различия уровней рецепторов TAS2R38 между мужчинами и женщинами в группе больных с аллергической БА, причем у женщин эти уровни наиболее низкие. Выявлено достоверное снижение рСКФ при неаллергическом варианте БА по сравнению с аллергическим вариантом заболевания, причем только у женщин это снижение достигает статистически значимой величины. При проведении факторного анализа выявлено, что уровень рецепторов к горькому вкусу TAS2R38 с высокой негативной факторной нагрузкой связан с расчетной скоростью клубочковой фильтрации. *ЗАКЛЮЧЕНИЕ*. Выдвигается гипотеза о возможной регуляторной (протективной) функции плазменных (растворимых) рецепторов TAS2R38 в отношении соответствующих мембранных рецепторов, экспрессированных на клетках почечных структур (клубочков и канальцев) при бронхиальной астме у женщин.

Ключевые слова: бронхиальная астма, рСКФ, хроническая болезнь почек, рецепторы к горькому вкусу, плазменные рецепторы TAS2R38

ABSTRACT

THE AIM: to investigate the glomerular filtration rate compared with the plasma level of bitter taste receptors TAS2R38 in asthma. *PATIENTS AND METHODS.* 23 practically healthy persons and 52 patients with bronchial asthma were examined. The blood plasma TAS2R38 level was determined by an enzyme immunoassay. Glomerular filtration rate (eGFR) by CKD-EPI was estimated. *RESULTS.* There were significant differences in TAS2R38 receptor levels between men and women with allergic asthma, and in women these levels are the lowest. There was a significant decrease in eGFR in the non-allergic variant of asthma compared with the allergic variant of the disease, and only in women this decrease reaches a statistically significant value. When conducting a factor analysis, it was revealed that the level of bitter taste receptors TAS2R38 is associated with an estimated glomerular filtration rate with a high negative factor load. *THE CONCLUSION.* A hypothesis is advanced on the possible regulatory (protective) function of plasma (soluble) TAS2R38 receptors in relation to the corresponding membrane receptors expressed on the cells of the kidney structures (glomeruli and tubules) in bronchial asthma in women.

Keywords: bronchial asthma, eGFR, chronic kidney disease, bitter taste receptors, plasma receptors TAS2R38

ВВЕДЕНИЕ

Наш интерес к экстраоральным вкусовым рецепторам связан с тем необычным фактом, который обнаружили к своему удивлению американские ученые [1], – выявлена экспрессия рецепторов к горькому вкусу в респираторной системе (в частности, на гладкомышечных клетках бронхов человека), а также на эпителиальных клетках легких, лимфоцитах, макрофагах, тучных и других клетках, что указывает на участие этих рецепторов, в частности, в мышечной релаксации, ингибировании продукции медиаторов воспаления [2, 3].

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

Ранее нами рассмотрены возможные пути участия экстраоральных рецепторов к горькому вкусу (TAS2R) в патогенезе бронхиальной астмы БА [4]. Учитывая, что при БА повышен риск формирования хронической болезни почек (ХБП) [5], а участие экстраоральных рецепторов к горькому вкусу в патогенезе ХБП практически не изучалось, за исключением нескольких исследований (в эксперименте [6], в клинической практике при Балканской эндемичной нефропатии [7]), нами было решено исследовать скорость клубочковой фильтрации при БА в сопоставлении с плазматическим уровнем рецепторов к горькому вкусу TAS2R38.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 23 практически здоровых добровольца и 52 больных с БА. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями и стандартами международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2016). Все больные находились в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Уровень экспрессии TAS2R38 в сыворотке определяли иммуноферментным методом согласно инструкции тест-системы фирмы «Cloud-Clone Corp» (США) в парных образцах при спектрофотометрии с длиной волны 450 нм и построением калибровочной кривой «от точки к точке».

Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле CKD-EPI, рекомендуемой в настоящее время к применению как наиболее пригодный в амбулаторной и клинической практике скрининговый метод оценки скорости клубочковой фильтрации.

Статистический анализ результатов исследований выполнен с помощью программы SPSS для Windows (Statistical Package for the Social Science) – (русифицированная версия 21.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены данные об уровне вкусовых рецепторов TAS2R38 в сыворотке крови и скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) при различных вариантах БА.

Уровни вкусовых рецепторов TAS2R38 при обоих вариантах БА существенно не различаются, однако выявляются достоверные различия между мужчинами и женщинами в группе больных с аллергической БА, причем у женщин уровень TAS2R38 рецепторов наиболее низкий. Отметим, что уровни рецепторов TAS2R38 у практически здоровых женщин составляют 13,30±2,22 нг/мл, n=23, что достоверно выше, чем у женщин, страдающих аллергической БА (p=0,013).

Что касается СКФ, то выявлено ее достоверное снижение при неаллергическом варианте БА по сравнению с аллергическим вариантом заболевания, причем только у женщин это снижение достигает статистически значимого уровня (см. табл. 1).

Следующим шагом анализа возможных соотношений вкусовых TAS2R38-рецепторов и скорости клубочковой фильтрации при БА у женщин явилось проведение факторного анализа, который, как известно, позволяет выявлять и оценивать «скрытые», но объективно существующие закономерности исследуемого процесса.

Величина критерия сферичности Бартлетта ($p<0,001$); критерия адекватности выборки Кайзера–Мейера–Олкина (0,497) свидетельствуют о возможности выполнения факторного анализа. В него мы включили (табл. 2) информацию о тех параметрах, которые характеризуют как само заболевание – БА (тяжесть заболевания; показатели бронхиальной обструкции; IL-4, направляющий развитие иммунного ответа по Th2 пути), так и известную клеточную экспрессию TAS2R38-рецепторов на мембранах лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов периферической крови [8].

Таблица 1

Уровень вкусовых рецепторов TAS2R38 (нг/мл) в сыворотке крови и рСКФ (мл/мин/1,73 м²) при БА

Группа обследованных лиц	Вся группа обследованных лиц		Мужчины (I)		Женщины (II)	
	TAS2R38	рСКФ	TAS2R38	рСКФ	TAS2R38	рСКФ
Аллергическая БА (1)	8,54±1,36 n=29	109,7±2,4 n=23	13,19±2,66 n=9	114,4±3,9 n=10	6,45±1,38 n=20 p_{I-II}=0,02	106,1±2,8 n=13 p_{I-II}=0,098
Неаллергическая БА (2)	11,45±1,97 n=19 p_{1-2}>0,05	94,3±2,3 n=23 p_{1-2}=0,00005	10,23±4,80 n=4 p_{1-2}>0,05	99,0±6,8 n=5 p_{1-2}=0,058	11,78±2,22 n=15 $p_{1-2=}$0,041 p_{I-II}>0,05	93,1±2,3 n=18 p_{1-2}=0,002 p_{I-II}>0,05

Таблица 2

Результаты факторного анализа при БА у женщин

Фактор 1, дисперсия 34,8%		Фактор 2, дисперсия 26,3%		Фактор 3, дисперсия 13,3%	
$ОФВ_1$ после ингаляции бронхолитиком (л)	–0,895	Моноциты (10^9/л)	0,921	TAS2R38 (нг/мл)	–0,836
Raw после ингаляции бронхолитиком (см вод. ст.Чс/л)	0,856	Нейтрофилы (10^9/л)	0,894	рСКФ (мл/мин/1,73 м^2)	0,527
IL-4 (пг/мл)	0,769	Тяжесть течения БА (1 – легкое течение, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	0,652	Лимфоциты (10^9/л)	0,364
рСКФ (мл/мин/1,73 м^2)	–0,651	Лимфоциты (10^9/л)	0,558	IL-4 (пг/мл)	0,353
Тяжесть течения БА (1 – легкое течение, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	0,463	TAS2R38 (нг/мл)	–0,209	Тяжесть течения БА (1 – легкое течение, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	–0,311
Моноциты (10^9/л)	–0,209	IL-4 (пг/мл)	0,151	Нейтрофилы (10^9/л)	0,172
TAS2R38 (нг/мл)	–0,204	$ОФВ_1$ после ингаляции бронхолитиком (л)	0,010	Моноциты (10^9/л)	0,096
Лимфоциты (10^9/л)	0,165	Raw после ингаляции бронхолитиком (см вод. ст. Чс/л)	–0,010	Raw после ингаляции бронхолитиком (см вод. ст.Чс/л)	0,076
Нейтрофилы (10^9/л)	0,010	рСКФ (мл/мин/1,73 м^2)	0,005	$ОФВ_1$ после ингаляции бронхолитиком (л)	–0,053

В результате было выделено 3 фактора. Фактор 1, отражающий, несомненно, состояние органамишени при БА. Это, прежде всего, состояние бронхиальной проходимости, причем на фоне теста с бронхолитиком. При этом весьма высокой факторной нагрузкой обладает такая компонента, как экспрессия IL-4, провоспалительного цитокина, связанного при БА с Th2-цитокиновым сигнальным путем.

Как известно, IL-4 по своей природе выступает в качестве плейотропного регулятора, так как взаимодействует с самыми разнообразными типами клеток (В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами, NK-клетками, макрофагами, базофилами, тучными клетками, эозинофилами, нейтрофилами, фибробластами) [9].

Уместно вспомнить, что в настоящее время разрабатываются лечебные стратегии при тяжелом течении БА с использованием антагонистов IL-4, что приводит к снижению тяжести заболевания и частоты обострений [10].

Фактор 2 отражает участие при БА ключевых иммунных клеток в воспалении и формировании основных звеньев патогенеза заболевания, а также такую важную клиническую характеристику, как тяжесть заболевания.

Фактор 3 представляет наибольший интерес с точки зрения обсуждаемой проблемы, а именно: уровень рецепторов к горькому вкусу TAS2R38 с высокой негативной факторной нагрузкой связан с расчетной скоростью клубочковой фильтрации.

Думается, что фактор 3 отражает, по-видимому, регуляторную функцию плазменных рецепторов TAS2R38 в отношении соответствующих мембранных рецепторов, экспрессированных как на клетках крови [11], так и на клетках почечных структур (клубочков и канальцев) [12].

Данный вывод строится на следующих положениях.

Во-первых, обнаружение в сыворотке крови больных с БА рецепторов TAS2R38 вполне естественно ставит вопрос о механизмах, путях их появления в свободном, не связанном с мембраной, состоянии. Обсуждение этого вопроса допустимо с различных позиций.

ОБСУЖДЕНИЕ

Один из возможных подходов к обсуждению – это рассмотрение вопроса с точки зрения концепции о так называемых растворимых рецепторах и их роли в патологии человека [13]. Данная концепция сама по себе представляет огромный интерес как с теоретической, так и практической стороны и рассмотрена в ряде обзоров [13–15].

В соответствии с ней можно предположить, что образование растворимого рецептора TAS2R38 связано с шеддингом экстрамембранной части этого рецептора за счет ограниченного протеолиза с участием металлопротеиназы ADAM (A Disintegrin And Metalloproteinase, классифицируются как шеддазы), как это описано, в частности, для образования целого ряда гормонов, цитокинов и хемокинов [13–15]. Важно, что вслед за шеддингом экстрамембранной части рецепторов наблюдается так называемый регулируемый интрамембранный протеолиз, который приводит

к высвобождению внутриклеточных фрагментов рецептора, принимающих участие в модуляции сигнальных путей [14].

Неслучайно в факторе 3, наряду с клетками периферической крови, уровень плазменных рецепторов TAS2R38 связан с обратной факторной нагрузкой такой компоненты, как IL-4, плазменный уровень которого регулирует экспрессию соответствующих растворимых рецепторов [13]. С этой точки зрения низкий уровень рецепторов TAS2R38, выявленный нами у женщин при БА, может рассматриваться как протективный механизм в отношении формирования ХБП при этом заболевании. С этой точки зрения также неслучайной, по-видимому, является прямая связь уровня плазменных рецепторов TAS2R38 в факторе 3 с такой компонентой, как тяжесть течения БА.

Дополнительно отметим, что IL-4, особенно его полиморфные варианты, рассматривается в целом ряде исследований [16] с точки зрения прогрессирования ХБП.

И еще, на наш взгляд, интересна и важна связь в факторе 3 уровня плазменных рецепторов TAS2R38 с нейтрофилами. Как хорошо известно, эти клетки принимают участие в неспецифической противомикробной защите и раннем воспалительном ответе на патоген.

Обращая на этот факт внимание, необходимо упомянуть те данные, которые свидетельствуют о том, что функция вкусовых рецепторов к горькому вкусу TAS2R в легких в эволюционном аспекте – это защита бронхов при бронхите и пневмонии от воздействия микроорганизмов (в частности, грамотрицательных бактерий), синтезирующих ацилированные лактоны гомосерина (система коммуникации бактерий «quorum sensing»), которые, в свою очередь, активируют TAS2R-рецепторы [1]. Предполагается, что именно таким образом обеспечивается защитная роль TAS2R-рецепторов в отношении предотвращения бронхообструкции, вызываемой грамотрицательными микроорганизмами [1].

Кстати, сам по себе феномен «quorum sensing» («чувство кворума») представляет несомненный научный и практический интерес, особенно учитывая возможность воздействия на эту систему коммуникации бактерий аналогами ацилированных лактонов гомосерина и другими молекулами [17].

Аспекты указанной проблемы касаются таких направлений исследований, как участие TAS2R, главным образом TAS2R38, экспрессированного в эпителии верхних дыхательных путей, в мукоциллиарном клиренсе, выработке оксида азота (NO), прямом антибактериальном эффекте, индивидуальной предрасположенности к респираторной инфекции [18].

Можно предположить, что рецепторы TAS2R38, экспрессированные в почечной ткани, выполняют в дыхательных путях аналогичную вышеупомянутой функцию. Во всяком случае проблема «quorum sensing» для Pseudomonas aeruginosa обсуждается при инфекции мочевыводящей системы [19], при этом показано, что на нейтрофилах экспрессированы рецепторы TAS2R38 в качестве сенсора для ацилированных лактонов гомосерина [11].

Обсуждаемый аспект будет неполным, если не упомянуть тот факт, что нейтрофилы являются одним из основных источников плазменного уровня NGAL (липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов). По некоторым данным [20, 21], NGAL обладает бактерицидными и целым рядом других свойств, рассматриваемых как нефропротективные.

Еще одно важное положение, упомянутое выше, – это экспрессия рецепторов к горькому вкусу Tas2r в почечной ткани. Семейство рецепторов Tas2r достаточно широко представлено в нефроне [6]: субтипы Tas2r105, Tas2r106, Tas2r105, Tas2r106, Tas2r110, Tas2r113, Tas2r114, Tas2r134, Tas2r143. Кроме этого, в нефроне представлен и α-гастдуцин (α-gustducin), являющийся специфичной для рецепторов α-субъединицей G-белка, участвующей в трансдукции горького вкуса.

Так, в частности, субтип Tas2r105 экспрессирован преимущественно в клубочках, и, как показано в эксперименте [6], его присутствие существенно влияет на структурные элементы нефрона (размеры клубочков и т.п.).

Что касается изучаемого субтипа Tas2r38, то согласно имеющимся данным [12], у людей выявлена с помощью специфических моноклональных антител высокая экспрессия рецепторов Tas2r38 в клубочках и меньшая – в канальцах почек.

Единственная клиническая работа, в которой изучали рецепторы к горькому вкусу при патологии почек – это исследование при балканской эндемической нефропатии [7].

Как известно, главные предполагаемые агенты при балканской эндемической нефропатии – это аристолоховая кислота, икотоксины, плиоценовые лигниты и вирусы, которые вызывают поражение почек на фоне генетической предрасположенности [22]. В работе [7] было показано, что полиморфизм гена рецептора Tas2r43 определяет

предрасположенность к данному заболеванию, причем некоторые аллели (TAS2R43-W35/H212) обеспечивают протективный эффект в отношении развития заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подытоживая полученные данные, необходимо сделать некоторые выводы. Во-первых, нами впервые при БА при исследовании уровня плазменных рецепторов к горькому вкусу TAS2R38 была проанализирована связь этих уровней со скоростью клубочковой фильтрации как маркера ХБП. Было выявлено, что при аллергическом варианте БА у женщин существенно снижается уровень плазменных рецепторов к горькому вкусу TAS2R38.

С другой стороны – хотя расчетная скорость клубочковой фильтрации у женщин с БА находится в пределах нормальных величин, имеется достоверное снижение этого показателя при неаллергическом варианте заболевания по сравнению с аллергическим.

Во-вторых, проведение факторного анализа позволило выдвинуть гипотезу о возможной регуляторной (протективной) функции плазменных (растворимых) рецепторов TAS2R38 в отношении соответствующих мембранных рецепторов, экспрессированных на клетках почечных структур (клубочков и канальцев) при бронхиальной астме у женщин. При этом речь идет о возможности модуляции в нефроне активности рецепторов к горькому вкусу TAS2R, в частности TAS2R38, при БА для ограничения влияния на него самых разных веществ, обладающих опасными нефротоксическими характеристиками. Считается [23], что число горьких веществ, с которыми может столкнуться организм, потенциально не ограничено, при этом один и тот же рецептор способен связываться с десятками и сотнями значительно различающихся по химическому строению веществ, обладающих, в частности, предупредительным горьким вкусом.

В заключение подчеркнем, что исследования экстраоральных вкусовых рецепторов (не только к горькому вкусу) в клинической медицине только начинаются, понимание роли этих рецепторов в патологии еще далеко неполное, однако уже существующие экспериментальные данные дают основания предвидеть не только теоретическую значимость подобных исследований, но и важные практические выводы, касающиеся разработки совершенно новых лечебных подходов [24].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Deshpande DA, Wang WC, McIlmoyle EL et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat Med* 2010; 16:1299–1304

2. Ekoff M, Choi JH, James A et al. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(2):475-478

3. Grassin-Delyle S, Naline E, Devillier P. Taste receptors in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15(1):63-69

4. Минеев ВН, Кузикова АА, Нёма МА. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу при бронхиальной астме. *Мед акад журн* 2017;17(2):105-110 [Mineev VN, Kuzikova AA, Nyoma MA. Vkusovy`e retceptory` k gor`komu vkusu pri bronhial`noi` astme. Med Akad Zhurn 2017;17(2):105-110]

5. Минеев ВН, Васильева ТС, Деев ДМ. Существует ли риск развития хронической болезни почек у пациентов с бронхиальной астмой? *Нефрология* 2017;21(4):40-47. DOI:10.24884/1561-6274-2017-21-4-40-47 [Mineev V.N., Vasiljeva T.S., Deev D.M. Is there any risk of developing chronic kidney disease in patients with bronchial asthma? Nephrology (Saint-Petersburg). 2017;21(4):40-47. (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2017-21-4-40-47]

6. Liu X, Gu F, Jiang L et al. Expression of bitter taste receptor Tas2r105 in mouse kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 458(4):733-738

7. Wooding SP, Atanasova S, Gunn HC et al. Association of a bitter taste receptor mutation with Balkan Endemic Nephropathy (BEN). *BMC Med Gene* 2012;13:96

8. James A, Daham K, Dahlén B et al. Expression of bitter taste receptors on peripheral blood leukocytes from asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:A6752

9. Кетлинский СА, Симбирцев АС. *Цитокины* Фолиант, СПб., 2008; 549 с. [Ketlinskii` SA, Simbirtcev AS. Tcitokiny` Foliant, SPb., 2008; 549 s.]

10. Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G et al. A Critical evaluation of anti-IL-13 and anti-IL-4 strategies in severe asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;170(2):122-131

11. Maurer S, Wabnitz GH, Kahle NA et al. Tasting Pseudomonas aeruginosa biofilms: human neutrophils express the bitter receptor T2R38 as sensor for the quorum sensing molecule N-(3-Oxododecanoyl)-l-Homoserine Lactone. *Front Immunol* 2015;6:369

12. http://www.proteinatlas.org/ENSG00000257138-TAS2R38/tissue/kidney

13. Heaney ML, Golde DW. Soluble receptors in human disease. *J Leukoc Biol* 1998; 64: 135-146

14. Reiss K, Saftig P. The «A disintegrin and metalloprotease» (ADAM) family of sheddases: Physiological and cellular functions. *Semin Cell Dev Biol* 2009; 20(2):126-137

15. Dreymueller D, Uhlig S, Ludwig A. ADAM-family metalloproteinases in lung inflammation: potential therapeutic targets. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 308(4):L325-343

16. Vasudevan R, Norhasniza MN, Patimah I. Association of variable number of tandem repeats polymorphism in the IL-4 gene with end-stage renal disease in Malaysian patients. *Genet Mol Res* 2011;10(2):943-947

17. Rasmussen TB, Givskov M. Quorum-sensing inhibitors as anti-pathogenic drugs. *Int J Med Microbiol* 2006; 296(2-3):149-161

18. Douglas JE, Cohen NA. Taste receptors mediate sinonasal immunity and respiratory disease. *Int J Mol Sci* 2017;18(2):437

19. Kumar R, Chhibber S, Harjai K. Quorum sensing is necessary for the virulence of Pseudomonas aeruginosa during urinary tract infection. *Kidney Int* 2009;76(3):286-292

20. Tong Z, Wu X, Ovcharenko D et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a survival factor. *Biochem J* 2005;391(Pt 2):441-448

21. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(2): 407-413

22. Лазарова М, Паскалев Д, Киемени Б. Таинственная сущность балканской эндемической нефропатии. *Нефрология* 2007;11(2):39-44 [Lazarova M, Paskalev D, Kiemeni B. Tainstvennaia sushchnost` balkanskoi` e`ndemicheskoi` nefropatii. Nephrology (Saint-Petersburg). 2007;11(2):39-44 (In Russ.)]

23. Гиляров ДА, Сахарова ТА, Буздин АА. Молекулярные рецепторы вкусовых веществ. *Биоорганическая химия* 2009; 35(1):5-14 [Giliarov DA, Saharova TA, Buzdin AA. Molekuliarny`e retceptory` vkusovy`kh veshchestv. Bioorganicheskaia himiia 2009; 35(1):5-14 (In Russ.)]

24. Avau B, Depoortere I. The bitter truth about bitter taste receptors: beyond sensing bitter in the oral cavity. *Acta Physiol (Oxf)* 2016; 216(4):407-420

Сведения об авторах:

Проф. Минеев Валерий Николаевич, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии, НИИ ревматологии и аллергологии, зам. директора по научной работе. Тел.: 8(921) 359-62-95, e-mail: vnmineev@mail.ru
Prof. Valery N. Mineev, MD, PhD, DMedSci
Affiliations. 197022 Russia, St. Petersburg, ul. L. Tolstoy 17, building. 10. The first St. Petersburg State Medical University. acad. I.P. Pavlova, Department of Hospital Therapy, Research Institute of Rheumatology and Allergology, vicedirector . Phone . 8(921)3596295, e-mail: vnmineev@mail.ru

Проф. Трофимов Василий Иванович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, зав. кафедрой госпитальной терапии, директор НИИ ревматологии и аллергологии. Тел.: +7-921-913-13-28, e-mail: trofvi@mail.ru
Prof. Vasily I. Trofimov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations. 197022 Russia, St. Petersburg, ul. L. Tolstoy 17, building. 10. The first St. Petersburg State Medical University. acad. I.P. Pavlova, Department of Hospital Therapy, Research Institute of Rheumatology and Allergology, Head Doctor of Medical Sciences. Phone. +7-921-913-13-28, e-mail: trofvi@mail.ru

Нёма Михаил Александрович, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии, ассистент. Тел.: +7-904-333-85-67, e-mail: nyoma1@yandex.ru
Nyoma Mikhail Alexandrovich, MD, PhD
Affiliations. 197022 Russia, St. Petersburg, ul. L. Tolstoy 17, building. 10. The first St. Petersburg State Medical University. acad. I.P. Pavlova, Department of Hospital Therapy, assistant. Phone +7-904-333-85-67, e-mail: nyoma1@yandex.ru

Васильева Татьяна Сергеевна, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, поликлиника № 34, врач общей практики. Тел.: +7(921) 359-62-95, e-mail: tosa14@rambler.ru
Tatiana S. Vasilieva, MD, PhD
Affiliations. 197022 Russia, St. Petersburg, polyclinic No. 34, general practitioner. Phone 8(921) 359-62-95, e-mail: tosa14@rambler.ru

Кузикова Анастасия Андреевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лечебный факультет, студентка V курса. Тел.: +7 981-987-05-27, e-mail: livikivi@yandex.ru
Anastasia A. Kuzikova, student
Affiliations. 197022 Russia, St. Petersburg, ul. L. Tolstoy 17, building. 10. The first St. Petersburg State Medical University. acad. I.P. Pavlova, the Faculty of Medicine. Phone +7 981-987-05-27, e-mail: livikivi@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.08.2017
Принята в печать: 21.12.2017
Article received: 10.08.2017
Accepted for publication: 21.12.2017

© Н.Н.Кушнаренко, Т.А.Медведева, А.В.Говорин, М.Ю.Мишко, 2018
УДК [616-002.78 : 616.61]-07.577.152.34
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-75-82

Н.Н. Кушнаренко[1], Т.А. Медведева[1,], А.В. Говорин[2], М.Ю. Мишко[1]*

ЦИСТАТИН С В ДИАГНОСТИКЕ ПРЕКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

[1]Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов; [2]кафедра факультетской терапии Читинской государственной медицинской академии, Россия

N.N. Kushnarenko[1], T.A. Medvedeva[1], A.V. Govorin[2], M.Yu. Mishko[1]

CYSTATIN C IN THE DIAGNOSIS OF PRE-CLINICAL KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH GOUT

[1]Department of internal diseases of Pediatrics and Dental Faculties; [2]department of Faculty therapy of Chita State Medical Academy, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: определение клинико-диагностического значения цистатина С, оценка расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на основе концентрации креатинина и цистатина С, их сопоставление у больных подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ). *ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ*. В исследование были включены 105 пациентов с подагрой. Всем проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью аппарата «BPLab» (Россия). Цистатин С определяли с помощью иммуноферментного анализа. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формулам CKD-EPI на основе концентрации креатинина, цистатина С и креатинина с цистатином. *РЕЗУЛЬТАТЫ*. Основную группу исследования составили 75 мужчин (71,4%) с наличием АГ, группу сравнения – 30 (28,6%) больных с отсутствием повышения артериального давления (АД). Содержание цистатина С при сопутствующей АГ в 1,5 раза превышало данный показатель у пациентов с нормальным уровнем АД ($p<0,05$) и в 2,1 раза у здоровых мужчин ($p<0,001$). У больных подагрой с сопутствующей АГ величина СКФ по формулам CKD-EPIcys и CKD-EPIcr-cys были снижены в одинаковой степени. У пациентов с подагрой и нормальным уровнем АД выявлено значимое снижение СКФ по методу CKD-EPIcys. Обнаружена обратная зависимость СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPIcys с уровнем МК сыворотки крови ($r= -0,50$, $p<0,001$), содержанием С-реактивного белка ($r= -0,45$, $p<0,001$), среднесуточными величинами диастолического АД ($r= -0,43$; $p<0,001$) и сывороточным уровнем цистатина С ($r= -0,51$, $p<0,001$). *ЗАКЛЮЧЕНИЕ*. У пациентов с подагрой отмечается значимое увеличение цистатина С, более выраженное при наличии АГ. Расчет СКФ с учетом сывороточной концентрации цистатина С отражает более тяжелые стадии повреждения почек. Таким образом, цистатин С можно рассматривать как надежный маркер доклинического поражения почек у больных подагрой.

Ключевые слова: подагра, артериальная гипертензия, цистатин С, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек

ABSTRACT

THE AIM: to determine the clinical and diagnostic value of cystatin C, to evaluate estimated glomerular filtration rate (GFR) using creatinine and cystatin C concentration, to compare its results in patients with gout depending on the presence of arterial hypertension (AH). *PATIENTS AND METHODS*. The study included 105 patients with gout. All patients underwent 24 hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) using apparatus «BPLab» (Russia). Cystatin C was measured by enzyme immunoassay method. The glomerular filtration rate was calculated by CKD-EPI formulas based on creatinine, cystatin C, and creatinine with cystatin C concentrations. *RESULTS*. According to the obtained ABPM data, the main study group consisted of 75 men (71.4%) with AH, the comparison group included 30 (28.6%) patients showing no increase of blood pressure (BP). The concentration of cystatin C in patients with concomitant hypertension was 1.5 times higher than that in patients with normal blood pressure ($p <0.05$) and 2.1 times higher that in healthy men ($p <0.001$). In patients having gout with concomitant AH, the value of GFR calculated by the CKD-EPIcys and CKD-EPIcr-cys formulas was equally decreased. Patients having gout with normal blood pressure showed a significant decrease in GFR by the CKD-EPIcys method. The inverse correlation of GFR, calculated by the CKD-EPIcys formula with the serum uric acid level ($r = -0.50$, $p <0.001$), the content of CRP ($r = -0.45$, $p <0.001$), the average daily DBP ($r = -0.43$, $p <0.001$) and serum level of cystatin C ($r = -0.51$, $p <0.001$) was noted. *CONCLUSION*. In patients with gout there is a significant increase in cystatin C level, which is more expressed with AH. The calculation of GFR based on cystatin C level concentrations reflects more severe stages of kidney injury. Thus cystatin C can be considered a new early marker of preclinical kidney injury in patients with gout.

Keywords: gout, arterial hypertension, cystatin C, glomerular filtration rate, chronic kidney disease

*Медведева Т.А. 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39А. Тел.: +7 (964) 467-96-02, e-mail: saidi-tma@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Подагра – одна из частых причин артрита у мужчин среднего возраста, на долю которой приходится от 0,1 до 1,7% от общей заболеваемости [1]. Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют о росте заболеваемости не только в странах с высоким экономическим уровнем жизни [2,3], но и в регионах, в которых ранее подагра считалась достаточно редким заболеванием [4]. Так, в странах Западной Европы подагра зарегистрирована у 2,7% [5,6], в США – у 3,9% населения, а среди жителей Новой Зеландии – у 6,4% населения [7]. Учитывая рост заболеваемости подагрой среди лиц трудоспособного возраста [8], проблема диагностики сердечно-сосудистых нарушений у данной категории больных является предметом интенсивного изучения [9–11].

Известно, что основной причиной смерти пациентов с подагрой являются сердечно-сосудистые заболевания, среди которых превалирует АГ [12–14]. Возникновение артериальной гипертензии (АГ) при подагре связывают как с классическими факторами риска, так и с влиянием гиперурикемии (ГУ) [15]. Известно, что ведущими патологическими эффектами повышения мочевой кислоты в сыворотке крови являются индукция оксидативного стресса, эндотелиальная дисфункция, вазоконстрикция и развитие хронического системного воспаления [16,17]. Гиперурикемия способствует повышению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гипертрофии клубочкового аппарата, развитию тубулоинтерстициальных повреждений, усугублению канальцевой ишемии и раннему формированию хронической болезни почек (ХБП) [18].

В этой связи альтернативное поиски надежных маркеров поражения почек, наряду с традиционными методами оценки выделительной функции почек, приобретает особое значение [19]. Так, изучение негликозилированного белка цистатина С, относящегося к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, открывает дополнительные перспективы диагностики ранних стадий ХБП [19–21].

Известно, что повышение уровня цистатина С в сыворотке крови наблюдается при снижении клубочковой фильтрации, а увеличение его мочевой экскреции свидетельствует о дисфункции клеток проксимальных канальцев почек [22]. Увеличение сывороточной концентрации цистатина С при нормальном уровне креатинина свидетельствует о субклиническом заболевании почек, связанном с высоким риском развития клинически значимой стадии поражения почек, приводящей к раннему формированию сердечно-сосудистых осложнений [24, 25].

Между тем, исследований, посвященных изучению прогностической роли цистатина С в диагностике ХБП у больных подагрой, мы не встретили. В связи с этим целью работы явилось определение клинико-диагностического значения цистатина С у больных подагрой в зависимости от наличия АГ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 105 мужчин с подагрой, находившихся на лечении в НУЗ Дорожная клиническая больница на станции Чита-2 ОАО «РЖД». Диагноз подагры выставлен на основании классификационных критериев по S.L. Wallace (1977). Возраст больных на момент включения в исследование составил 49,5 [41,3; 57,8] лет. Медиана возраста дебюта подагры – 43,0 [36,0; 47,0] года. Количество пораженных суставов на момент осмотра составило 5,0 [4,0; 10,0]. Частота артрита за последний год – 3,0 [2,0; 4,0]. Среди обследованных 66 мужчин (62,8%) имели рецидивирующее течение заболевания, у 39 пациентов (37,2%) течение подагры было хроническим. Среди больных хронической подагрой у трети пациентов (12,4%) диагностирована тофусная форма заболевания. У четверти мужчин с подагрой диагностирован уратный нефролитиаз. Сывороточный уровень мочевой кислоты (МК) составил 531,7 [369,0; 623,6] мкмоль/л.

Критерием исключения из исследования явились наличие острого подагрического артрита, ишемической болезни сердца, морбидного ожирения (индекс массы тела более 40,0 кг/м^2), острых воспалительных и хронических заболеваний в стадии обострения, дебют АГ до возникновения подагрического артрита. Мочевую кислоту сыворотки крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой («HUMAN», Германия). В случае регулярного приема пациентом гипоурикемических средств терапию отменяли на 3–4 дня. Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (вчСРБ, мг/дл) оценивали высокочувствительным иммуноферментным методом «F. Hoffman-La-Roche» (Австрия). Общий холестерин (ОХС, ммоль/л), триглицериды (ТГ, ммоль/л), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП, ммоль/л) определяли стандартным ферментативным методом с последующим расчетом холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП)

Таблица 1

Показатели периферической гемодинамики у пациентов с подагрой

Показатель	Контрольная группа (n=25)	Больные подагрой	
		Нормотоники (n=30)	Пациенты с АГ (n=75)
САД ср., мм рт. ст.	117,0 [110,4; 123,1]	120,0 [110,4; 123,1]	145,3*,*** [129,8; 153,6]
ДАД ср., мм рт. ст.	75,0 [71; 76]	70,5 [67; 74]	87,6*,*** [73,6; 94,3]
ИВ САД днем, %	5,9 [0,0; 7,5]	6,3 [0,0; 16,5]	56,0*,*** [12,4; 81,5]
ИВ САД ночью, %	5,0 [0,0; 17,3]	4,5 [2,7; 12,4]	60,3*,*** [41,5; 86,4]
ИВ ДАД днем, %	4,5 [2,5; 12,3]	7,8 [3,7; 11,8]	26,5*,*** [7,65; 49,3]
ИВ ДАД ночью, %	12,0 [6,0; 18,0]	9,4 [8,7; 12,0]	44,0*,*** [3,0; 61,0]
ПД ср., мм рт. ст.	43,0 [40,1; 45,7]	48,7** [47,5; 54,3]	56,0*,*** [47,5; 64,3]

Примечание. САД ср. – среднесуточное САД среднее, ДАД ср. – среднесуточное ДАД среднее, ИВ САД – индекс времени САД, ИВ ДАД – индекс времени ДАД, ПД ср. – среднесуточное пульсовое давление среднее; *p<0,001 – статистическая значимость различий между группами больных с нормальными и повышенными цифрами АД; ** p<0,05 – статистическая значимость различий пациентов с нормальным уровнем АД и контрольной группы; *** p<0,001 – статистическая значимость различий больных подагрой, страдающих АГ, с группой контроля.

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с подагрой

Показатель	Нормотоники (n=30)	Пациенты с АГ (n=75)
Возраст, лет	49,0 [40,5; 52,5]	47,5 [45,7; 54,2]
Возраст на момент дебюта заболевания, лет	51,3 [49,7; 54,2]	43,7* [38,3; 46,5]
Индекс массы тела, кг/м^2	28,9 [25,1; 29,6]	31,6* [28,7; 33,7]
Длительность заболевания, лет	3,0 [2,0; 4,0]	6,0* [5,0; 15]
Количество пораженных суставов, n	2,0 [1,0; 2,0]	5,0* [2,0; 7,0]
Количество суставных атак в год, n	2,0 [0,5; 2,0]	4,0* [2,0; 7,0]
Выраженность болевого синдрома (ВАШ), мм	38,5 [33,5; 47,0]	44,5* [37,0; 55,0]

* Статистическая значимость различий по сравнению с нормотониками (p<0,05).

по формуле W. Friedewald et al. (1972). Цистатин С определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора «Human Cystatin C ELISA», референсные значения 0,60–1,11 мг/л. Стадию ХБП устанавливали согласно рекомендациям экспертов Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012 года [26]. Исследование альбумина в суточной моче проводили турбометрическим методом на автоматическом анализаторе «ChemWell» с использованием диагностического набора «Microalbumin» (США). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формулам CKD-EPI [27] на основании уровня креатинина, цистатина С и креатинина с цистатином С соответственно: CKD-EPIcr; CKD-EPIcys; CKD-EPIcr-cysC (мл/мин/1,73 м^2 для всех формул) с помощью калькулятора Национального почечного фонда США [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm].

Суточное мониторирование артериального давления проводилось с помощью аппарата «BPLab» («Петр Телегин», Россия). Накануне и в день проведения СМАД пациенты не принимали антигипертензивных препаратов. Оценку данных, полученных при СМАД, проводили в соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов по лечению АГ 2013 года [28].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6,0. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Данные представлены в виде: Me – медиана, ДИ – интерквартильный (процентильный) интервал (указан в скобках). Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании анализа данных, полученных при СМАД (табл. 1), основную группу составили 75 пациентов (71,4%) с наличием АГ, группу сравнения – 30 (28,6%) больных с отсутствием повышения АД. Как видно из данных, представленных в таблице, к основной группе исследования были отнесены пациенты с наличием систолодиастолической (лабильной и стабильной) АГ с повышенными среднесуточными величинами САД, ДАД и уровнем пульсового АД (ПД).

Пациенты с подагрой в сочетании с АГ отличались более длительным течением заболевания,

Таблица 3

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у больных подагрой

Показатель	Контрольная группа (n=25)	Больные подагрой	
		Нормотоники (n=30)	Пациенты с АГ (n=75)
Гемоглобин, г/л	143,7 [135,0; 158,9]	150,4 [145,0; 154,5]	151,0 [147,0; 158,0]
СОЭ, мм/ч	5,0 [3,1; 6,9]	10,5* [6,1; 15,5]	17,0*,** [7,1; 26,5]
Креатинин, мкмоль/л	79,4 [72,4; 85,0]	89,2 [80,4; 105,0]	102,2*,** [89,2; 118,0]
Мочевая кислота, мкмоль/л	234,5 [282,9; 564,5]	409,8* [382,9; 564,5]	545,7*,** [422,0; 603,2]
ОХС, ммоль/л	4,1 [3,5; 5,04]	6,04* [4,53; 6,04]	6,1* [4,34; 5,8]
ТГ, ммоль/л	1,7 [1,4; 1,8]	2,58* [1,31; 2,25]	2,98* [1,55; 3,86]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,08 [1,04; 1,5]	0,84* [1,01; 1,3]	0,8* [0,93; 1,25]
ХС ЛНП, ммоль/л	2,1 [2,03; 3,82]	2,9* [1,83; 3,92]	3,2* [2,7; 3,4]
Коэфициент атерогенности	2,2 [2,03; 3,5]	3,9* [3,09; 4,35]	3,6* [2,59; 4,75]
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [4,32; 5,47]	5,1 [4,52; 5,57]	5,2 [4,45; 5,87]
вчСРБ, мг/л	1,2 [0,4; 2,1]	9,7* [2,1; 12,8]	12,3*,** [8,2; 20,8]

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов; вчСРБ – высокочувствительный СРБ; * статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой (p<0,05), ** статистическая значимость различий по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД, p<0,05.

Таблица 4

Показатели функционального состояния почек у больных подагрой в зависимости от наличия артериальной гипетензии

Показатель	Контрольная группа (n=25)	Больные подагрой	
		Нормотоники (n=30)	Пациенты с АГ (n=75)
Цистатин С, мг/л	0,87 [0,69; 1,13]	1,27* [1,05; 1,71]	1,89*,** [1,14; 2,32]
СКФ (CKD-EPIcr), мл/мин/1,73 м^2	100,3 [89,3; 103,8]	91,5* [74,9; 97,8]	72,0*,** [41,0; 86,5]
СКФ (CKD-EPIcys), мл/мин/1,73 м^2	108,7 [89,3; 113,8]	65,4* [51,3; 86,1]	51,8* [26,7; 61,1]
СКФ (CKD-EPIcrcysC) мл/мин/1,73 м^2	89,7 [69,0; 109,5]	73,1* [57,5; 96,9]	58,1* [42,7; 69,2]
Альбуминурия, мг/сут	18,0 [12,1; 21,5]	39,8* [25,1; 44,5]	52,8*,** [30,1; 126,5]

* Статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой (p<0,05); ** статистическая значимость различий по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД, p<0,05.

вовлечением в воспалительный процесс большего количества суставов, увеличением частоты атак подагрического артрита в течение последнего года наблюдения, выраженностью болевого синдрома, оцениваемого по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), содержанием МК сыворотки крови и уровнем вчСРБ (табл. 2, 3). Нами установлено, что не имея возрастных отличий при подагре с сопутствующей АГ и нормальным уровнем АД, возраст пациентов на момент дебюта заболевания при наличии АГ был значительно моложе (см. табл. 2).

У больных подагрой выявлены нарушения липидного обмена независимо от наличия АГ (см. табл. 3), характеризующиеся гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, низким уровнем ХС ЛВП, что указывает на глубину метаболических сдвигов и высокую распространенность дислипидемии у пациентов с подагрой.

Экскрецию альбумина с мочой на сегодняшний день рассматривают как маркер эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, в связи с чем особый интерес представляет исследование данного параметра при метаболических заболеваниях. У больных подагрой с наличием АГ уровень суточной альбуминурии превысил данный показатель у больных с нормальным уровнем АД и здоровых лиц в 1,3 и 3 раза соответственно (табл. 4). Обращает на себя внимание повышенная экскреция альбумина с мочой и среди больных подагрой с нормальными усредненными показателями АД (см. табл. 4).

У пациентов с подагрой, ассоциированной с наличием АГ, выявлена значимая корреляция суточной альбуминурии с уровнем МК сыворотки крови (r=0,867, p<0,001), повышенным содержанием вчСРБ (r=0,834, p<0,001), а также среднесуточными показателями систолического и диастолического АД (r=0,39, p<0,05 и r=0,52, p<0,001 соответственно), что свидетельствует о непосредственном участии АГ и хронического системного воспаления в процессах ухудшения функционального состояния почек и развития ХБП.

Содержание цистатина С при сопутствующей АГ (см. табл. 4). в 1,5 раза превышало данный показатель у пациентов с нормальными усред-

ненными показателями АД (p<0,05) и в 2,1 раза у здоровых мужчин (p<0,001). Следует отметить, что у больных подагрой с нормальным уровнем АД регистрировалось увеличение цистатина С в 1,5 раза по сравнению с группой контроля, предполагающее возможное формирование преклинического заболевания почек у пациентов с подагрой. При проведении корреляционного анализа установлены положительные взаимосвязи сывороточного цистатина С с показателями урикемии (r=0,35, p<0,05), повышенной экскрецией альбумина с мочой (r=0,27, p<0,05), уровнем вчСРБ (r=0,53, p<0,001), содержанием креатинина в плазме крови (r=0,52, p<0,05), среднесуточными и ночными параметрами ДАД (r=0,33, p<0,05 и r=0,31, p<0,01 соответственно), а также ИВ ДАД днем, ночью и в течение суток (r=0,36, p<0,01; r=0,42, p<0,05 и r=0,32, p<0,01 соответственно). Кроме того, в группе больных подагрой с сопутствующей АГ отмечалась зависимость цистатина С от возраста (r=0,42; p<0,001), низкого уровня ХС ЛВП (r=0,33, p<0,05) и высокой концентрации ТГ (r=0,41; p<0,01).

Скорость клубочковой фильтрации у больных подагрой с наличием АГ, рассчитанная методом CKD-EPIcr, составила 72,0 [41,0;86,5] мл/мин/1,73 м^2, что соответствовало начальному ухудшению функционального состояния почек, стадия ХБП С2. При этом расчет СКФ по формулам CKD-EPIcys и CKD-EPIcr-cys статистически значимой разницы не продемонстрировал, однако, свидетельствовал о более существенном ограничении фильтрационной способности почек, стадия ХБП С3а. Нами установлено, что мужчины с подагрой и нормальными показателями АД без нарушения фильтрационной способности почек по стандартной формуле продемонстрировали значимое снижение СКФ по методу CKD-EPIcys (см. табл. 4). Выявлена обратная зависимость СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPIcys с уровнем МК сыворотки крови (r= –0,50, p<0,001), содержанием вчСРБ (r= –0,45, p<0,001), среднесуточными величинами ДАД (r=–0,43; p<0,001), ИВ ДАД в ночное время (r=–0,31; p<0,001) и сывороточным уровнем цистатина С (r= –0,51, p<0,001).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что ведущей причиной сердечно-сосудистых осложнений у больных подагрой является наличие АГ, частота которой продолжает неуклонно увеличиваться [1–3]. По результатам нашего исследования повышенный уровень АД диагностирован у 71,4% мужчин с подагрой, что подтверждает высокую распространенность АГ у больных подагрой в России [7,13] и мире [12,14,15].

Тенденцией нынешнего времени является более агрессивное клиническое течение подагры, что проявляется большим числом вовлеченных суставов, наличием нефролитиаза и частым развитием хронического артрита [16, 30]. В нашей работе было установлено, что наличие АГ утяжеляет клиническое течение заболевания. Так, количество вовлеченных в воспалительный процесс суставов, частота атак в течение последнего года наблюдения и выраженность болевого синдрома по ВАШ у мужчин, страдающих подагрой в сочетании с АГ, превышали таковые показатели, больных с нормальным уровнем АД. При этом, возраст пациентов на момент дебюта заболевания был значительно моложе при сопутствующей АГ.

Исследования последних лет показали, что в основе патогенеза атеросклеротического поражения сосудов лежат дислипидемия, локальное и системное хроническое воспаление [14, 15, 28]. Накапливаются клинические данные, свидетельствующие о повышении уровня многих биомаркеров воспаления, связанных с риском развития атеросклероза у больных подагрой [7]. Так, увеличение содержания СРБ у мужчин с подагрой с наличием инфаркта миокарда в анамнезе ассоциируется с компонентами индекса тяжести заболевания, снижением уровня ХС ЛВП и наличием АГ [31–33].

По результатам нашего исследования у большинства пациентов с подагрой регистрировались дислипидемия и атерогенная гипертриглицеридемия. Проведенный корреляционный анализ выявил ассоциацию МК с повышенным содержанием ТГ, ХС ЛНП и уровнем вчСРБ, что свидетельствует о неблагоприятной роли ГУ и воспаления в развитии атерогенной дислипидемии у пациентов с подагрой.

Установлено раннее формирование ХБП при АГ, наряду с поражением других органов-мишеней [19, 27]. В этой связи продолжается поиск новых лабораторных предикторов острого и хронического повреждения почек [34, 35].

Известно, что альбуминурия является важнейшим ранним признаком поражения клубочкового аппарата почек, отражающим начальные стадии эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [17]. Согласно данным литературы, больных подагрой относят к группе с самым высоким риском развития альбуминурии и прогрессирующей ХБП, особенно при сочетании подагры и АГ [1, 4, 10].

В нашем исследовании повышенная суточная экскреция альбумина с мочой выявлялась у трети больных подагрой (31,4%), более выраженная при сопутствующей АГ. Установлены значимые корреляции альбуминурии с уровнем МК сыворотки крови (r=0,867, p<0,001), повышенным содержанием вчСРБ (r=0,834, p<0,001), а также среднесуточными показателями САД и ДАД (r=0,39, p<0,05 и r=0,52, p<0,001 соответственно), что свидетельствует, вероятно, в пользу существования концепции кардиоренального синдрома у больных подагрой, ассоциированных с наличием АГ.

Кроме того, в течение последних нескольких лет было открыто и в настоящее время активно изучаются множество различных ранних специфических биомаркеров повреждения почек, наибольший интерес среди которых отводится определению цистатина С [18, 19, 34, 35]. В доступной нам литературе мы не встретили работ, посвященных изучению прогностической роли сывороточного цистатина в диагностике нарушений функционального состояния почек у пациентов с подагрой.

В нашей работе увеличение сывороточного уровня цистатина С регистрировали у 57 пациентов с подагрой (60%), более выраженное при сопутствующей АГ. Проведенный корреляционный анализ позволил установить позитивные взаимосвязи сывороточного цистатина с показателями функционального состояния почек, некоторыми параметрами ДАД, а также повышенным содержанием атерогенных липидов. Данное исследование демонстрирует, что цистатин С может быть полезным и подходящим методом определения ренальной функции, маркером тяжести кардиоваскулярных и ренальных осложнений у больных подагрой, ассоцированных с наличием АГ.

На следующем этапе нашего исследования мы сравнили формулы для определения уровня СКФ по концентрации креатинина, содержанию цистатина С и совместному определению креатинина с цистатином С. У больных подагрой с повышенным уровнем АД расчет СКФ по формуле CKD-EPIcr позволил диагностировать начальное ухудшение функционального состояния почек, в то время как формулы CKD-EPIcys и CKD-EPIcr-cys свидетельствовали о формировании более поздних стадий повреждения почечной ткани. Кроме того, у нормотензивных пациентов с подагрой с отсутствием нарушений фильтрационной способности почек по стандартной формуле отмечалось значимое снижение СКФ по методу CKD-EPIcys, что указывает на признаки начального повреждения почек у больных подагрой с нормальным АД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 75% больных подагрой формируется АГ, наличие которой утяжеляет клиническое течение заболевания. У пациентов с подагрой отмечается значимое увеличение цистатина С, более выраженное при сопутствующей АГ. Расчет СКФ с добавлением цистатина отражает более тяжелые стадии хронической почечной болезни. Таким образом, цистатин С можно рассматривать как новый ранний маркер доклинического поражения почек у больных подагрой.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Барскова ВГ, Ильина АЕ. Рациональные подходы к диагностике и лечению подагры (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги). *Клиницист* 2010: 1: 78-82 [BarskovaVG, Il'inaAE. Racional'nye podhody k diagnostike i lecheniyu podagry (po materialam rekomendacij Evropejskoj antirevmaticheskoj ligi). *Klinicist* 2010: 1: 78-82]

2. Елисеев МС. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR). *Научно-практическая ревматология* 2015; 53(6): 581–585 [Eliseev MS. Klassifikacionnye kriterii podagry (rekomendacii ACR/EULAR). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* 2015; 53(6): 581–585]. doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-581-585

3. ZhuY, PandyaBJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 2011;63:3136–3141.doi: 10.1002/art.30520

4. Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther* 2010;12(6):223. doi: 10.1186/ar3199

5. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):267-272. doi: 10.1136/ard.2004.024091

6. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005. *Ann Rheum Dis* 2008;67(7):960–966. doi: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.076232

7. Денисов ИС, Елисеев МС, Барскова ВГ. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть II. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре. *Научно-практическая ревматология* 2013;51(6):703–710. [Denisov IS, Eliseev MS, Barskova VG. Iskhody podagry. Obzorliteratury. CHast' II. Komorbidnye zabolevaniya, risk razvitiya serdechno-sosudistyh katastrof i smerti pri podagre. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2013;51(6):703–710]. doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-703-10

8. Khanna D, Fitzgerald JD et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(10):1431-1446. doi: 10.1002/acr.21772

9. Барскова ВГ, Елисеев МС, Денисов ИС и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. *Науч-практ ревматол* 2012; 50(6): 15–18 [BarskovaVG, Eliseev MS, Denisov IS i dr. Chastota metabolicheskogo sindroma i soputstvuyushchih zabolevanij u bol'nyh podagroj. Dannye mnogocentrovogo issledovaniya. *Nauch-praktich revmatol* 2012; 50(6): 15–18]

10. Елисеев МС, Барскова ВГ. Современные принципы диагностики и лечения подагры. *РМЖ* 2007; 26: 1984 [Eli-

seevMS, BarskovaVG. Sovremennye principy diagnostiki i lecheniya podagry. *RMZH* 2007;26: 1984]

11. Johnson WD, Kayser KL, Brenowitz JB, Saedi SF. A randomized controlled trial of allopurinol in coronary bypass surgery. *Am Heart J* 1991:121(1 Pt 1):20-24]

12. Pillinger MH, Bangalore S, Klein AB et al. Cardiovascular Disease and Gout: Real-World Experience Evaluating Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Health Care Utilization. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23(6):677-683. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.6.677

13. Маркелова ЕИ, Елисеев МС, Барскова ВГ. Артериальная гипертония при подагре: особенности этиологии, патогенеза и диагностики. *Доктор.Ру* 2012; 6(74): 44–48 [Markelova EI, Eliseev MS, Barskova VG. Arterial'naya gipertoniya pri podagre: osobennosti etiologii, patogeneza i diagnostiki. *Doktor.Ru* 2012; 6(74): 44–48]

14. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med* 2017;15(1):123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9

15. Sellin L, Kielstein JT, de Groot K. Hyperuricemia – more than gout: Impact on cardiovascular risk and renal insufficiency. *Z Rheumatol* 2015;74(4):322-328. doi: 10.1007/s00393-014-1481-1

16. Маркелова ЕИ, Елисеев МС, Барскова ВГ. Артериальная гипертензия у больных подагрой: основы патогенеза, клиническое значение, диагностика. *Современная ревматология* 2012; 6(4): 23-30 [Markelova EI, Eliseev MS, Barskova VG. Arterial'naya gipertenziya u bol'nyh podagroj: osnovy patogeneza, klinicheskoe znachenie, diagnostika. *Sovremennaya revmatologiya* 2012; 6(4): 23-30]. doi: http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2012-759

17. Кобалава ЖД, Виллевальде СВ, Ефремцева МА. Основы кардиоренальной медицины. Кобалава ЖД, Моисеев ВС, ред. ГЭОТАР-Медиа, М., 2014; 256 с.[Kobalava ZHD, Villeval'de SV, Efremceva MA. Osnovy kardiorenal'noj mediciny. Kobalava ZHD, Moiseev VS, red. GEHOTAR-Media, M., 2014; 25]

18. Щербак АВ, Козловская ЛВ, Бобкова ИН и др. Гиперурикемия и проблема хронической болезни почек. *Тер арх* 2013; 6: 100–104 [SHCHerbak AV, Kozlovskaya LV, Bobkova IN i dr. Giperurikemiya i problema hronicheskoj bolezni pochek. *Ter Arh* 2013; 6: 100–104]

19. Миронова СА, Звартау НЭ, Конради А.О. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? *Артериальная гипертензия* 2016: 22(6): 536–550 [Mironova SA, Zvartau NEH, Konradi A.O. Porazhenie pochek pri arterial'noj gipertenzii: mozhem li my doveryat' starym markeram? *Arterial'naya gipertenziya* 2016: 22(6): 536–550]. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550

20. Reinhard M, Erlandsen EJ, Randers E. Biological variation of cystatin C and creatinine. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69(8):831-836.doi:10.3109/00365510903307947

21. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 2007;40(3-4):153-161. doi:10.1016/j.clinbiochem.2006.10.014

22. Вельков ВВ. Цистатин С и NGAL – маркеры преклинической ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек. *Лабораторная служба* 2015; 2: 38–43 [Vel'kov V.V. Cistatin S i NGAL – markery preklinicheskoj renal'noj disfunkcii i subklinicheskogo ostrogo povrezhdeniya pochek. *Laboratornaya sluzhba* 2015; 2: 38–43]

23. Devarajan P. The use of targeted biomarkers for chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17(6):469-479.doi: 10.1053/j.ackd.2010.09.002

24. Satoh-Asahara N, Suganami T, Majima T et al. Urinary cystatin C as a potential risk marker for cardiovascular disease and chronic kidney disease in patients with obesity and metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(2):265–273. doi: 10.2215/CJN.04830610

25. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in eldery persons whith out chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006;145(4):237-246

26. 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Official J Intern Soc Nephrol* 2013;3(1):1–150. doi: 10.1038/kisup.2012.72

27. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал* 2014; 8(112): 7-37 [Serdechno-sosudistyjrisk i hronicheskaya bolezn' pochek: strategii kardio-nefroprotekcii. Nacional'nye rekomendacii. Rossijskij Kardiologicheskij ZHurnal 2014; 8(112): 7-37]

28. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).*Eur Heart J* 2013 Jul;34(28):2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/eht151

29. Pillinger MH, Bangalore S, Klein ABet al. Cardiovascular Disease and Gout: Real-World Experience Evaluating Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Health Care Utilization. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23(6):677-683. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.6.677

30. Маркелова ЕИ, Барскова ВГ, Волков АВ и др. Факторы риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология* 2012;50(5):45–50. [Markelova EI, Barskova VG, Volkov AV i dr. Faktory riska razvitiya gipertrofii miokarda levogo zheludochka u bol'nyh podagroj. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2012; 50(5): 45–50]. doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1181

31. Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив* 2017; 89(5): 10-19. [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI i dr. Nezavisimye faktory riska razvitiya tyazhelyh serdechno-sosudistyh oslozhnenij u muzhchin s podagroj: rezul'taty 7-letnego prospektivnogo issledovaniya. *Terapevticheskij arhiv* 2017; 89(5): 10-19]. doi: 10.17116/terarkh201789510-19

32. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis* 2015;74(4):661-667. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463

33. Momiyama Y, Kawaguchi A, Kajiwara I et al. Prognostic value of plasma high-sensitivity C-reactive protein levels in Japanese patients with stable coronary artery disease: the Japan NCVC Collaborative Inflammation Cohort (JNIC) Study. *Atherosclerosis.* 2009;207(1):272–276. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.015

34. Пролетов ЯЮ, Саганова ЕС, Смирнов АВ. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I. *Нефрология* 2014; 18(4): 25-35. [Proletov YAYU, Saganova ES, Smirnov AV. Biomarkery v diagnostike ostrogo povrezhdeniya pochek. Soobshchenie I. *Nefrologiya* 2014; 18(4): 25-35]

35. Пролетов ЯЮ, Саганова ЕС, Смирнов АВ, Зверьков РВ. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение II. *Нефрология* 2014; 18(6): 51-58 [Proletov YAYU, Saganova ES, Smirnov AV, Zver'kov RV. Biomarkery v diagnostike ostrogo povrezhdeniya pochek. Soobshchenie II. *Nefrologiya* 2014; 18(6): 51-58]

Сведения об авторах:

Доц. Кушнаренко Наталья Николаевна, д-р мед. наук

Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39А. Читинская государственная медицинская академия, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов. Тел.: +7 (924) 515-73-00, E-mail: natnikkush@rambler.ru

Assoc. Prof. Natalia N. Kushnarenko MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 672090 Russia, Chita, Gorky Street, 39a. Chita Sate Medical Academy, head of the Department of Internal Medicine

of Pediatric and Dental Faculties. Phone: 8 (3022) 354324; E-mail: natnikkush@rambler.ru

Медведева Татьяна Александровна
Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39А. Читинская государственная медицинская академия, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов. Тел.: +7(964) 467-96-02, E-mail: saidi-tma@mail.ru.
Tatyana A. Medvedeva MD, PhD applicant
Affiliations: Russia 672090, Chita, Gorky Street, 39a. Chita Sate Medical Academy, assistant of the Department of Internal Medicine of Pediatric and Dental Faculties. Phone: 8 (3022) 354324; E-mail: saidi-tma@mail.ru

Проф. Говорин Анатолий Васильевич, д-р мед. наук
672090, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А. Читинская государственная медицинская академия, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой факультетской терапии. Тел.: 8 (3022) 354-324, E-mail: pochta@chitgma.ru
Prof. Anatoly V. Govorin MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: Russia 672090, Chita, Gorky Street, 39a. Chita Sate Medical Academy, Honourable doctor of the Russian Federation, head of the Department of Faculty Therapy. Phone: 8 (3022) 354324; E-mail:pochta@chitgma.ru

Мишко Марина Юрьевна
Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39А. Читинская государственная медицинская академия, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов. Тел.: +7(924) 514-24-11, E-mail: mm_you@mail.ru.
Marina Yu. MishkoMD, PhD student
Affiliations: Russia 672090, Chita, Gorky Street, 39a. Chita Sate Medical Academy, assistant of the Department of Internal Medicine of Pediatric and Dental Faculties. Phone: 8 (3022) 354324; E-mail: mm_you@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.10.2017
Принята в печать: 21.12.2017
Article received: 01.10.2017
Accepted for publication: 21.12.2017

© С.В.Оковитый, О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, Г.Т.Иванова, Д.Ю.Ивкин, А.С.Ивкина, В.Г.Сиповский, М.И.Зарайский, А.А.Карпов, А.Г.Кучер, Е.О.Богданова, Е.Б.Сиповская, А.Н.Куликов, И.Г.Каюков, 2018
УДК [616.12-008.46-039-08]-092.4
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-83-90

С.В. Оковитый[1,], О.Н. Береснева[2], М.М. Парастаева[2], Г.Т. Иванова[4], Д.Ю. Ивкин[5], А.С. Ивкина[5], В.Г. Сиповский[2], М.И. Зарайский[3], А.А. Карпов[6], А.Г. Кучер[2], Е.О. Богданова[2], Е.Б. Сиповская[2], А.Н. Куликов[7], И.Г. Каюков[2]*

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА В ОТНОШЕНИИ ПОЧЕК У НОРМОГЛИКЕМИЧЕСКИХ КРЫС С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

[1]Кафедра фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, [2]Научно- исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, [3]кафедра клинической лабораторной диагностики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, [4]лаборатория клинической и экспериментальной кардиологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, [5]Центр экспериментальной фармакологии Санкт- Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, [6]Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, [7]отдел клинической физиологии и функциональной диагностики Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

S.V. Okovity`i`[1], O.N. Beresneva[2], M.M. Parastaeva[2], G.T. Ivanova[4], D.Yu. Ivkin[5], A.S. Ivkina[5], V.G. Sipovskii[2], M.I. Zaraiyskii`[3], A.A. Karpov[6], A.G. Kucher[2], E.O. Bogdanova[2], E.B. Sipovskaya[2], A.N. Kulikov[7], I.G. Kayukov[2]

EMPAGLIFLOZIN RENAL SAFETY IN NORMOGLYCEMIC RATS WITH HEART FAILURE

[1]Department of Pharmacology and clinical pharmacology Saint Petersburg state chemical pharmaceutical academy; [2] Nephrology research institute of scientific clinical research centre; [3] Department of clinical laboratory diagnostics of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; [4] Laboratory of clinical and experimentalcardiology of Pavlov physiology institute Russian academy of science; [5] Experimental pharmacology centre of Saint Petersburg state chemical pharmaceutical academy; 6 Almazov national medical research centre; [7] Department of clinical physiology and functional diagnostics of science and clinical research centre of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценить влияние ингибитора глюкозонатриевого котранспортера SGLT-2 эмпаглифлозина на состояние почек у недиабетических крыс линии Wistar с экспериментальной сердечной недостаточностью. *МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.* Хроническую сердечную недостаточность (СН) моделировали путем лигирования левой коронарной артерии. Первую группу составили 11 животных с СН, у которых проводили лечение эмпаглифлозином («Джардинс®», «Берингер Ингельхайм») внутрь в дозе 1 мг/кг в течении 3 мес. Во второй группе крыс с СН (n=10) препарат не назначали. У животных измеряли мочевые концентрации и величины суточной экскреции глюкозы, белка и альбумина. В образцах мочи также устанавливалась экспрессия миРНК-21. Морфологическое исследование ткани почек выполнялось с помощью световой микроскопии. *РЕЗУЛЬТАТЫ*. Назначение эмпаглифлозина экспериментальным животным приводило к закономерно более высоким значениям диуреза, концентрации глюкозы в моче и ее суточной экскреции. Не было выявлено значимых различий в уровнях альбуминурии и протеинурии или экспрессии миРНК-21 в моче в группах с эмпаглифлозином и без него. У животных, получавших препарат, обнаружено несколько менее выраженное повреждение клеток тубулярного эпителия по сравнению с крысами только с сердечной недостаточностью. *ЗАКЛЮЧЕНИЕ*. Полученные данные, по крайней мере, подтверждают безопасность длительного применения эмпаглифлозина в отношении почек даже в условиях высокого риска.

Ключевые слова: крысы, сердечная недостаточность, SGLT-2, эмпаглифлозин, почки

ABSTRACT

THE AIM: to evaluate the effect of the sodium-glucose cotransporter SGLT-2 inhibitor – empagliflozin on the kidney in nondiabetic Wistar rats with experimental heart failure (HF). *MATERIAL AND METHODS*. Chronic HF was induced by ligation the left coronary artery. Animals with HF in the first group (n=11) received empagliflozin (Jardiance®, Boehringer Ingelheim) orally (1 mg / kg/day) for 1 month. In the second group of rats with HF (n = 10) the drug is not administered. Concentrations and daily urinary excretion of glucose, protein and albumin were measured. The relative level of microRNA-21 urinary expression was established. Morphological

*Оковитый С.В. 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14. «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», кафедра фармакологии и клинической фармакологии. Тел.: (812) 234-13-29, e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

examination of kidney tissue was performed using light microscopy. *RESULTS*. The administration of empagliflozin to experimental animals resulted in regularly higher values of diuresis, glucose concentration in urine and its daily excretion. There were no significant differences in levels of albuminuria and proteinuria or miRNA-21 expression in urine in groups with and without empagliflozin. The animals receiving the drug showed a slightly less pronounced damage to the cells of the tubular epithelium compared to rats with only heart failure. *CONCLUSION*. The data obtained, at least confirm the renal safety of long-term empagliflozin administration even under conditions of high risk.

Keywords: rats, heart failure, SGLT-2, empagliflozin, kidneys

ВВЕДЕНИЕ

В настоящей работе продолжается описание результатов длительного эксперимента, посвященного изучению влияния конкурентного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера проксимальных канальцев почек (SGLT-2) – эмпаглифлозина (Эмп) на состояние сердечно-сосудистой системы и почек у нормогликемических крыс. Некоторые данные, полученные при выполнении данного исследования, уже были опубликованы ранее [1, 2].

Сахарный диабет (СД) является тяжелым мультисистемным заболеванием, ассоциирующимся с наличием сердечно-сосудистых проявлений и выраженными повреждениями почек и мочевыводящих путей [3]. В Западной Европе и США примерно у 40% всех пациентов, требующих регулярной диализной терапии, причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН) является СД [4]. В свою очередь, развитие ТПН определяется наличием при СД экстра- и интраренального атеросклероза и диабет-ассоциированного повреждения клубочков (диабетическая нефропатия – ДН). Кроме того, в почках у больных с СД часто наблюдается выраженное интерстициальное воспаление [5]. Наконец, пациенты-диабетики составляют группу высокого риска в отношении контраст-индуцированного острого повреждения почек (КИ-ОПП). Они же часто страдают от бактериальных инфекций мочевых путей, иногда приводящих к поражениям почечной ткани как таковой [6].

Мультисистемность СД требует терапевтических подходов и лекарственных препаратов, способных оказывать плейотропные воздействия [7–9]. Например, желательно, чтобы антигипергликемические препараты оказывали прямое, кардио- и(или) нефропротекторное воздействия [10].

Таким условиям во многом соответствуют конкурентные ингибиторы мембранного натрий/глюкозного котранспортера – SGLT-2. Имеющиеся данные не оставляют сомнений в том, что ингибиторы SGLT-2 обладают целым рядом позитивных плейотропных терапевтических эффектов, в том числе кардио- и нефропротекторным [7–11]. Однако далеко не все вопросы относительно последствий их применения (в том числе в плане кардио- и особенно нефропротекции) остаются разрешенными. Большинство исследований, подтвердивших нефро- и кардиопротективное действия ингибиторов SGLT-2, выполнены на пациентах с сахарным диабетом или экспериментальных моделях данного заболевания. В такой ситуации нефро- и кардиопротективные эффекты данных препаратов могли быть следствием их метаболического (антигипергликемического) действия. Собственные же кардиальные и ренальные влияния ингибиторов SGLT-2 могут оказаться замаскированным. Кроме того, не известны многие конкретные механизмы воздействия этих средств на сердечно-сосудистую систему и почки. В силу этих обстоятельств было предпринято настоящее исследование, в котором изучали потенциальные нефро- и кардиопротекторные эффекты ингибитора SGLT-2 эмпаглифлозина у крыс линии Wistar с экспериментальной сердечной недостаточностью (СН). В данном сообщении преимущественно описаны последствия сравнительно длительной экспозиции (3 мес) эмпаглифлозина на состояние почек на морфологическом и функциональном уровне.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на взрослых крысах- самцах стока Wistar массой 190–210 г (n=21), разделенных с помощью рандомизации на две группы. Хроническую сердечную недостаточность (СН) моделировали путем перманентного лигирования левой коронарной артерии [11]. Первую группу (группа интервенции, СН+Эмп) составили 11 крыс, у которых моделировали ХСН, и через 1 мес после операции начинали лечение эмпаглифлозином («Джардинс®», «Берингер Ингельхайм») внутрь в дозе 1 мг/кг. Вторую группу (группа сравнения, СН) составили 10 крыс с ХСН, не получавших лечения.

Срок наблюдения составил 3 мес. После операции оценивали эффективность модели эхокар-

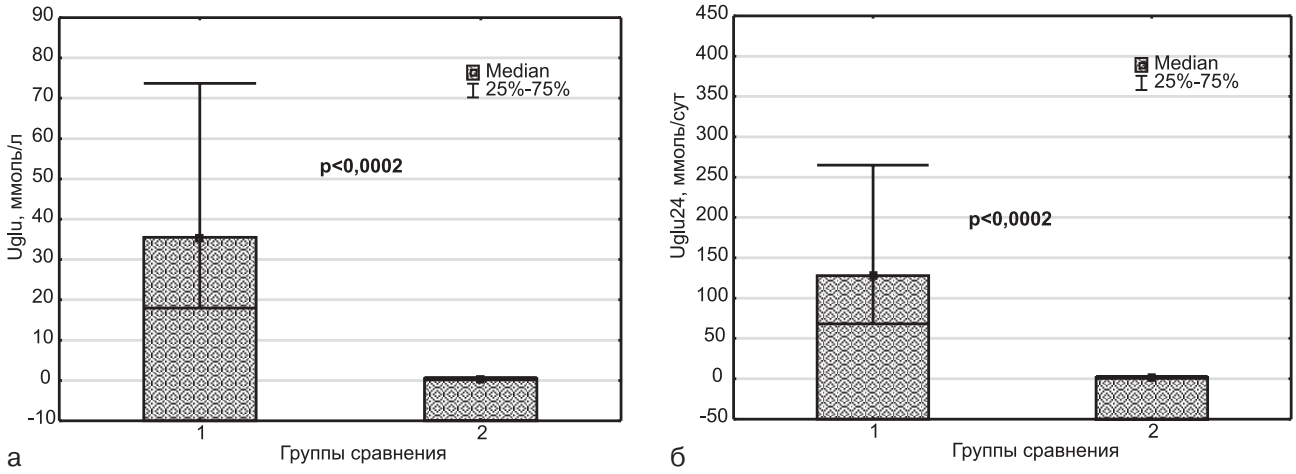


Рис. 1. Концентрация (а) в моче и суточная экскреция (б) глюкозы в сравниваемых группах. 1 – СН+Эмп, 2 – СН.

диографическим методом, критериями успешности модели ХСН считали наличие участков истончения миокарда, нарушений локальной и/или глобальной сократимости левого желудочка (ЛЖ).

Животные получали стандартный пищевой рацион (0,34% NaCl). Доступ к воде был свободным. Через 3 мес после начала применения эмпаглифлозина крыс помещали в метаболические клетки для сбора мочи в течение суток. Объем мочи (V) измеряли и с помощью стандартных лабораторных анализаторов определялись мочевые концентрации альбумина (UA) и общего белка (UTP), рассчитывали величины суточной экскреции (UX24, где X – концентрация соответствующего вещества) этих веществ.

В образцах мочи также устанавливали экспрессию микроРНК-2 (миРНК-21) при помощи реакции амплификации (RealTime PCR-протокол). Расчет проводили по методу $2^{deltaCt}$.

Для патогистологического исследования фрагменты почечной паренхимы каждого животного

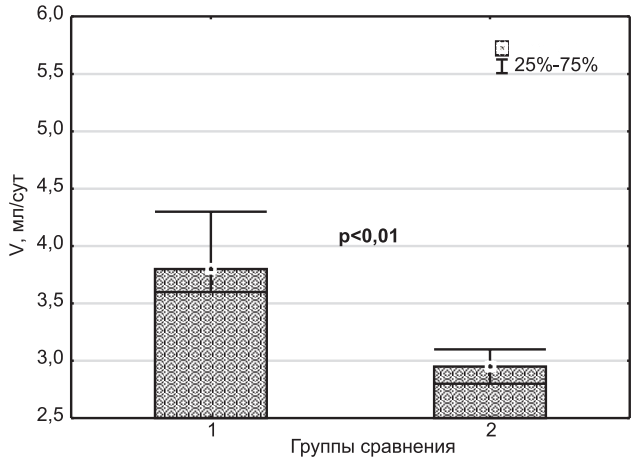


Рис. 2. Объем мочи (диурез) в сравниваемых группах. 1 – СН+Эмп, 2 – СН.

фиксировали незамедлительно после получения образцов ткани в 4% параформальдегиде на фосфатном буфере, pH 7,4, в течение 24 ч при комнатной температуре. После стандартной обработки тканевых фрагментов (обезвоживание и пропитка) из парафиновых блоков были приготовлены 4–5 мкм серийные срезы.

Препараты окрашивались реактивом Шиффа (PAS), трихромальной окраской (Masson), гематоксилином и эозином. Изучение патоморфологических изменений проводилось в светооптическом микроскопе «Carl Zeiss Imager Z2» (Германия). Оценка патогистологических изменений проводилась при обзорной микроскопии. Анализ патоморфологических изменений кортикального и медуллярного слоев оценивался по распространенности того или иного патологического признака [отсутствует, незначительный (до 25%), умеренный (<50%), выраженный (>50%)].

Статистический анализ выполнялся с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10. Результаты представлялись как медиана [интерквартильный размах]. Использован тест Манна–Уитни.

Все исследования проведены в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики» при одобрении этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Назначение эмпаглифлозина экспериментальным животным приводило к закономерно более высоким значениям, как концентрации глюкозы в

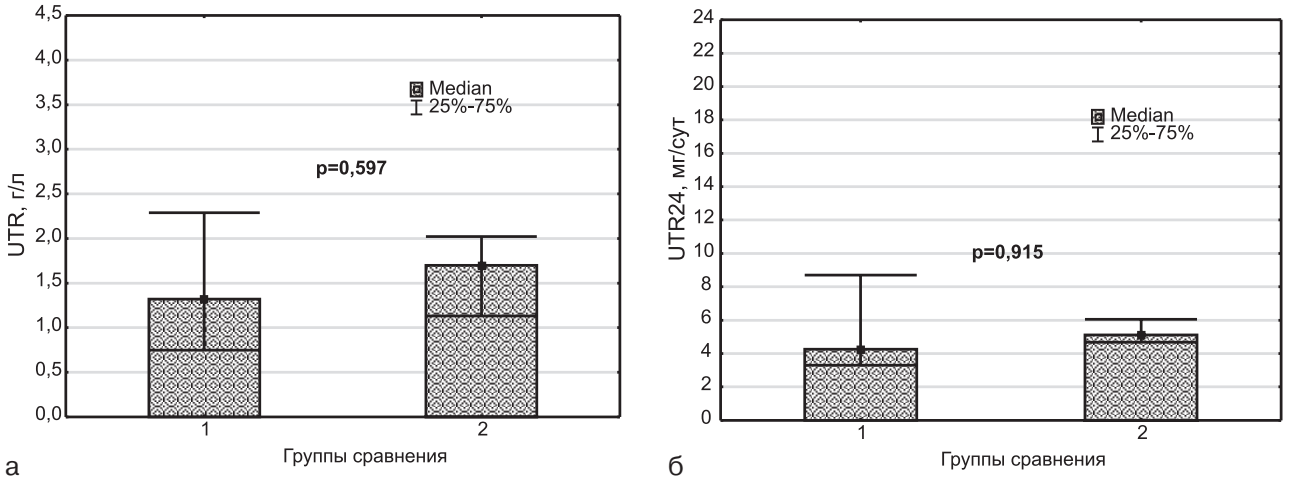


Рис. 3. Концентрация (а) в моче и суточная экскреция (б) общего белка в сравниваемых группах. 1 – СН+Эмп, 2 – СН.

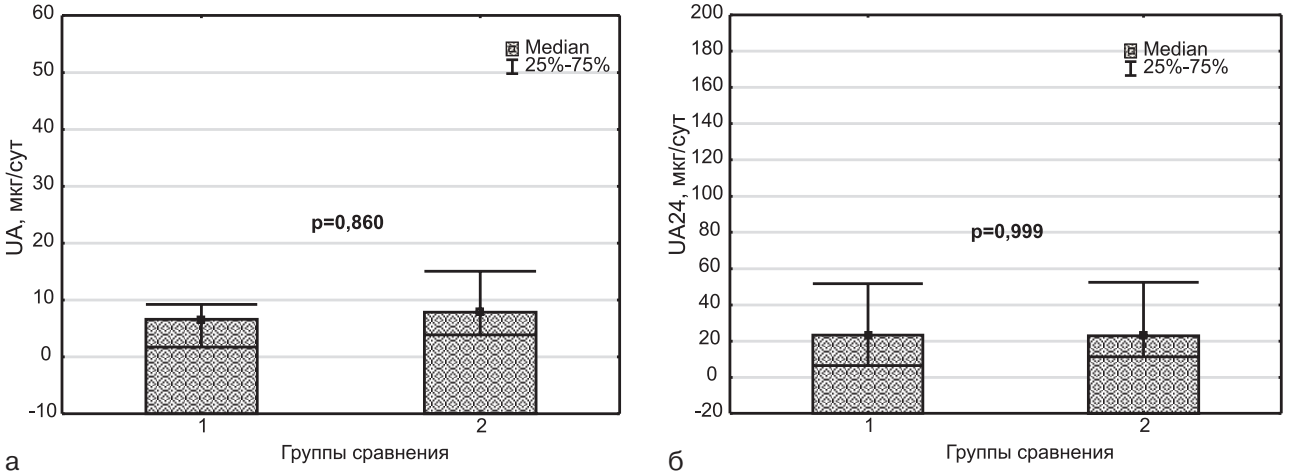


Рис. 4. Концентрация (а) в моче и суточная экскреция (б) альбумина в сравниваемых группах. 1 – СН+Эмп, 2 – СН.

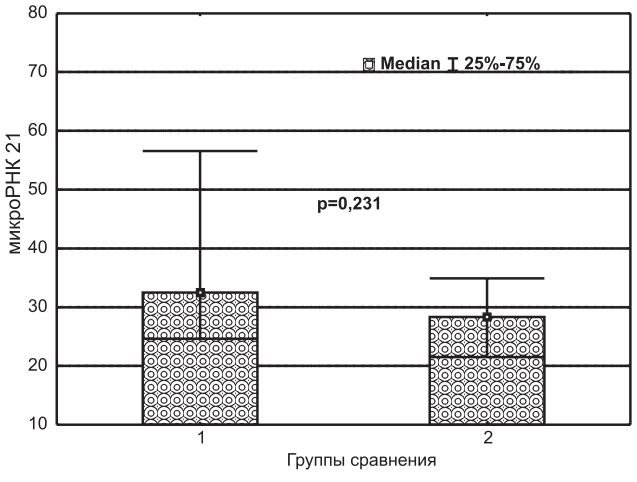


Рис. 5. Экспрессия микроРНК-21 в моче в группах сравнения. 1 – СН+Эмп, 2 – СН.

моче, так и ее суточной экскреции (рис. 1).

В группе интервенции выявлены, также, значимо большие величины суточного объема мочи (рис. 2).

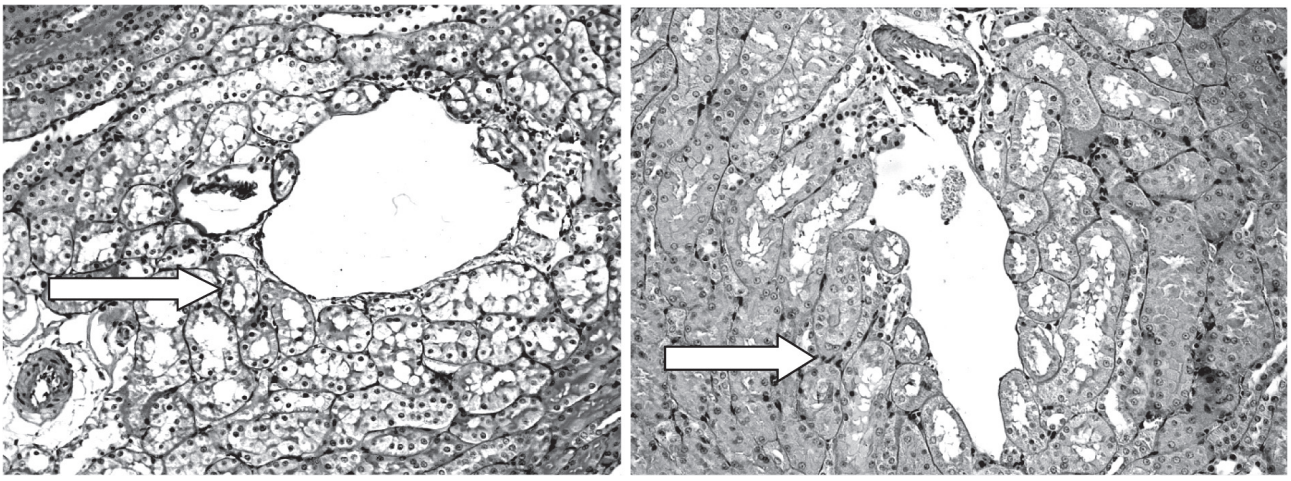
Уровни протеинурии (рис. 3) и альбуминурии (рис. 4) в группах сравнения статистически значимо не различались.

Также не было выявлено значимых отличий в уровнях экспрессии миРНК-21 в моче у крыс с СН, получавших и не получавших эмпаглифлозин (рис. 5).

В обеих группах были детектированы схожие патоморфологические изменения. В клубочках наблюдалось сморщивание тонких базальных мембран капилляров клубочков, в которых фокально-сегментарно располагались эритроцитарные микротромбы и круглоклеточные лейкоциты, однако без гломерулита. В капсуле изменений не было, склероза капиллярных петель не наблюдалось.

В мезангии фокально-сегментарно выявлялись признаки экспансии мезангиального матрикса и гиперклеточности. Существенных различий в описанных структурных изменениях между группами не было выявлено.

В тубулоинтерстиции (ТИН) наблюдались при-



А Б

Рис. 6. А. Выраженные дистрофические изменения эпителия канальцев в периваскулярной зоне вплоть до некробиоза у животных с СН, не получавших эмпаглифлозин – белая стрелка. Б. Минимальные дистрофические изменения эпителия канальцев в периваскулярной зоне у животных с СН, получавших эмпаглифлозин – белая стрелка. Окраска PAS. Ув. ×200.

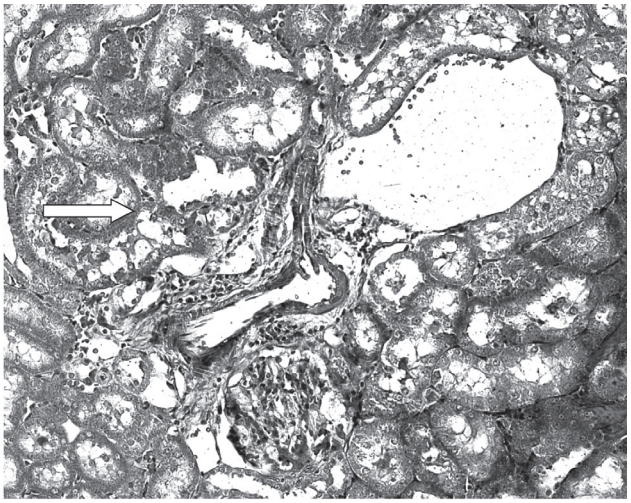


Рис. 7. Периартериальный склероз у экспериментальных животных с СН – белая стрелка. Окраска по Массону. Ув. ×200.

знаки исчезновения щеточной каемки эпителия канальцев паренхимы. Распространенными проявлениями были гиалиново–капельная и вакуолярная дистрофии. В сосудистом русле ТИН отмечалось очаговое полнокровие перитубулярных микрососудов.

Были обнаружены некоторые различия в выраженности патологических изменений между группами. Так, более выраженные дистрофические изменения клеток тубулярного эпителия с деструкцией щеточной каемки, вакуолизацией цитоплазмы и очаговым некробиозом наиболее часто (в соотношении 1:3) выявлялись у крыс с ХСН, не получавших эмпаглифлозин, по сравнению с группой, получавшей лечение. Причем локализация данных изменений отмечалась в юкстамедуллярной зоне, преимущественно вокруг артериовенозного пучка. Вены при этом были существенно дилатированы (рис. 6, 7).

В артериях у животных обеих групп были выявлены признаки венозного полнокровия, незначительного периартериального отека и склероза. В единичных артериях животных обеих групп отмечались микротромбы.

Суммарно можно констатировать, что в обеих выборках обнаруживается картина хронического венозного полнокровия. Наряду с проявлениями хронических дисциркуляторных изменений в клубочках, периваскулярного склероза и дистрофических изменений эпителия канальцев в обеих группах, определенные структурные различия все же имели место (см. рис. 6, 7). Выявленные различия, в принципе можно трактовать как несколько менее выраженное повреждение клеток эпителия у крыс с СН+Эмп по сравнению с животными с СН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее мы опубликовали сведения о последствиях месячной экспозиции эмпаглофлозина в плане, прежде всего, почек. Такие последствия выражались в закономерном нарастании концентрации глюкозы в моче и ее суточной экскреции. Концентрация альбумина в моче у лабораторных животных сравниваемых групп значимо не различалась. Между тем, суточная экскреция этого белка у крыс группы интервенции оказалась значимо большей. Уровень экспрессии миРНК-21 в моче у крыс, получавших эмпаглифлозин, также был выше, чем у животных, не получавших препарат [1]. На первом этапе эксперимента мы также не зафиксировали увеличения объема мочи на

фоне приема ингибитора SGLT-2 [1], тогда как трехмесячный прием эмпаглифлозина вызывал значимый рост диуреза (см. рис. 2). Стоит обратить внимание, что медианные значения суточного выведения мочи на первом этапе эксперимента в группе интервенции составили: 4,0 [3,20 – 5,60], в группе сравнения – 3,20 [2,80 – 5,0]; на втором этапе эксперимента в группе интервенции: 3,80 [3,60 – 4,30], в группе сравнения – 2,95 [2,80 – 3,10]. Иначе говоря, величины объема мочи в сравниваемых группах на обоих этапах эксперимента оказывались очень близкими и прослеживалась тенденция к нарастанию этого показателя на фоне назначения препарата. При этом не достижение соответствующего уровня статистической значимости в первом случае, по-видимому, вызвано очень большим разбросом данных, как в группе интервенции, так и в группе сравнения.

Как при месячном, так и при трехмесячном назначении эмпаглифлозина сохранялся стойкий глюкозурический ответ на препарат (см. рис. 1). Однако в отношении двух других изученных параметров – экскреции альбумина и мочевой экспрессии миРНК-21 данные на двух этапах эксперимента существенно различались. Как уже указывалось выше, через месяц после применения эмпаглифлозина суточная экскреция (но не концентрация в моче) альбумина у крыс группы интервенции оказалась значимо большей [1]. В то же время, на описываемом этапе эксперимента значимых межгрупповых различий в уровнях как мочевой концентрации, так и суточной экскреции альбумина установлено не было (см. рис. 4). При трехмесячной экспозиции эмпаглифлозина также не было обнаружено значимых различий в отношении величин экспрессии миРНК-21 в моче (см. рис. 5), тогда как при месячной этот параметр в группе интервенции имел существенную направленность к росту [1].

Таким образом, полученные данные могут указывать на одну довольно интересную вещь. Возможно, на начальных этапах назначения эмпаглифлозина почки неоднозначно реагируют на прием препарата или на вызванные им изменения тубулярного трафика глюкозы, что и выражается в более высоких уровнях мочевой экскреции альбумина или экспрессии миРНК-21 в моче. Однако с течением времени почки адаптируются к возможным негативным ренальным эффектам эмпаглифлозина, полностью сохраняя реакцию на его основное глюкозурическое действие. Возможность такой адаптации подтверждается и морфологическими данными, которые можно трактовать как свидетельство несколько менее выраженного повреждения клеток эпителия у крыс с СН+Эмп по сравнении с животными с СН (см. рис. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования в комплексе с данными, полученными ранее, показали, что влияние эмпаглифлозина на состояние почек у нормогликемических крыс с сердечной недостаточностью неоднозначно. На первых этапах экспозиция препарата может вызывать небольшую альбуминурию и нарастание относительного уровня экспрессии миРНК-21 в моче. Однако с течением времени почки адаптируются к возможным негативным последствиям назначения эмпаглифлозина при сохранении его глюкозурического эффекта. Эти данные, по крайней мере, подтверждают безопасность длительного применения данного средства в условиях высокого риска и в отсутствие нарушений углеводного обмена. Анализ морфологических изменений в почках позволяет надеяться на развитие определенного нефропротективного эффекта. Однако данный вопрос требует дальнейшего уточнения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Куликов АН, Береснева ОН, Парастаева ММ и др. Влияние эмпаглифлозина на состояние почек у нормогликемических крыс с сердечной недостаточностью. *Нефрология* 2017; 21(2): 83-92 [Kulikov AN, Beresneva ON, Parastaeva MM i dr. Vliyanie empagliflozina na sostoyanie pochek u normoglikemicheskih kryis s serdechnoy nedostatochnostyu. Nefrologiya 2017; 21(2): 83-92]

2. Куликов АН, Оковитый СВ, Ивкин ДЮ и др. Эффекты эмпаглифлозина при экспериментальной модели хронической сердечной недостаточности у крыс с нормогликемией. *Сердечная недостаточность* 2016; 17(6):454-460 [Kulikov AN,Okovityiy SV, Ivkin DYu. Effektyi empagliflozina pri eksperimentalnoy modeli hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u kryis s normoglikemiey. Serdechnaya nedostatochnost 2016; 17(6):454-460]

3. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Кисина АА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология* 2015;19(1): 67-77 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kisina AA i dr. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu diabeticheskoj nefropatii. Nefrologiya 2015;19(1): 67-77]

4. Mima A. Diabetic nephropathy: protective factors and a new therapeutic paradigm. *J Diabetes Complications* 2013;27(5):526–530

5. Hoshino J, Mise K, Ueno T et al. A pathological scoring system to predict renal outcome in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2015;41(4-5):337–344

6. Patschan D, Müller GA. Acute kidney Injury in diabetes mellitus. *Int J Nephrol* 2016; 2016:6232909

7. Tang SC, Chan GC, Lai KN. Recent advances in managing and understanding diabetic nephropathy. *F1000Res* 2016 May 31;5. pii: F1000 Faculty Rev-1044. doi: 10.12688/f1000research.7693.1

8. Vallianou NG, Geladari E, Kazazis CE. SGLT-2 inhibitors: Their pleiotropic properties. *Diabetes Metab Syndr* 2016; pii: S1871-4021(16)30226-0. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.003. [Epub ahead of print]

9. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017; 60(2):215-225

10. Бабенко АЮ, Байрашева ВК. Диабетическая нефропатия. Зависит ли ренопротекция от выбора сахароснижающей терапии. *Мед совет* 2015; (7): 32-43 [Babenko AYU, Bajrasheva VK. Diabeticheskaya nefropatiya. Zavisit li renoprotekciya ot vybora saharosnizhayushchej terapii. Medicinskij sovet 2015; (7): 32-43]

11. Kalra S, Singh V, Nagrale D. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition and the Glomerulus: A Review. *Adv Ther* 2016; 33(9):1502-1518

Сведения об авторах:

Проф. Оковитый Сергей Владимирович
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14. «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», кафедра фармакологии и клинической фармакологии, зав.кафедрой. Тел.: (812) 234-13-29, e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com
Prpf. Sergey V. Okovityi MD, PhD, DMedSci
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, Prof. Popova st., 14, lit.A. Saint-Petersburg State chemical-pharmaceutical academy, department of pharmacology and clinical pharmacology, head. Phone: (812) 234-13-29, e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

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 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 parastaeva@list.ru

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория экспериментальной и клинической кардиологии, ст. науч. сотр. Тел.: (812) 328-07-01, E-mail: tazhim@list.ru
Galina T. Ivanova, PhD, senior researcher
Affiliations: 199034 Russia, St-Petersburg, Makarov emb. 6, Institute of Physiology named after I. P. Pavlov Russian Academy of Sciences, Laboratory of Experimental and Clinical Cardiology. Phone: (812) 3280701, E-mail: tazhim@list.ru

Ивкин Дмитрий Юрьевич, канд. биол. наук
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А. «Санкт-Петербургская государственная химико- фармацевтическая академия», Центр экспериментальной фармакологии, директор. Тел.: (812) 234-13-29, e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com
Dmitry Y. Ivkin, PhD
Affiliations: 199034, Russia, St-Petersburg, Prof. Popova st., 14, lit. A. St. Petersburg state chemical-pharmaceutical academy, Center of experimental pharmacology, director. Phone (812) 234-13-29, e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech. com

Ивкина Арина Сергеевна
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А. Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Центр экспериментальной фармакологии, лаборатория фармакологических исследований, науч. сотр. Тел.: (812) 234-13-29, e-mail: arina.ivkina@pharminnotech.com.ru
Arina S. Ivkina, researcher
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, Prof. Popova st., 14, lit.A. St. Petersburg State chemical-pharmaceutical academy, Center of experimental pharmacology, pharmacological research laboratory. Phone (812) 234-13-29, e-mail: arina.ivkina@pharminnotech.com.ru

Богданова Евдокия Олеговна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза, науч. сотр. Тел.: (812) 338-69-01, e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com
Evdokia O. Bogdanova, researcher
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone (812) 338-69-01, e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com

Проф. Зарайский Михаил Игоревич
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный меди- цинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины. Тел.: (812) 346-39-26, e-mail: mzaraiski@yandex.ru
Prof. Mikhail I. Zaraiski, MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8, build. 10, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of clinical laboratory diagnostics with a course of molecular medicine. Phone (812) 346-39-26, e-mal: mzaraiski@yandex.ru

Карпов Андрей Александрович
194156, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пархоменко, д. 15. Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, мл. науч. сотр. Тел.: (812) 702-51-68, e-mail: a-karpoff@mail.ru
Andrey A. Karpov
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, Parkhomenko st, 15. Federal medical research center. VA Almazov, junior researcher Phone (812) 702-51-68, e-mail: a-karpoff@mail.ru

Проф. Кучер Анатолий Григорьевич
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, заместитель директора. Тел.: +7921 4211817, E-mail: prof.kucher@yandex.ru
Prof. Anatoly G. Kucher MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Research and clinical research center, vice-director. Phone: +7921 4211817; E-mail: prof.kucher@yandex.ru

Сиповский Василий Георгиевич, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической иммунологии и морфологии, зав. лаб. Тел.: (812) 338-69-32, e-mail: sipovski@mail.ru
Vasiliy G. Sipovski, PhD
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology, Laboratory Clinical Morphology and Immunology, head, Phone (812)3386932, e-mail: sipovski@mail.ru

Сиповская Елена Борисовна
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 иммунологии и морфологии, науч.сотр., Тел.: (812) 338-69-32, e-mail:sipovski@mail.ru
Elena B. Sipovski, researcher
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology, Laboratory Clinical Morphology and Immunology, researcher, Phone (812)3386932, e-mail: sipovski@mail.ru

Проф. Куликов Александр Николаевич
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-клинический исследовательский центр, отдел клинической физиологии и функциональной диагностики, руководитель. Тел.: (812) 338-71-23; e-mail: ankulikov2005@yandex.ru
Prof. Aleksandr N. Kulikov MD, PhD, DMedSci.
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg , L.Tolstoy st., 6-8, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Research and clinical research center, Department of clinical physiology and functional diagnostics, head. Phone (812) 338-71-23; e-mail: ankulikov2005@yandex.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: kvaka55@mail.ru
Prof. Ivan G. Kayukov MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 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: kvaka55@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.10.2017
Принята в печать: 21.12.2017
Article received: 01.10.2017
Accepted for publication: 21.12.2017

© Г.В.Ванатиев, П.В.Буренков, А.Г.Лютов, М.А.Ковалева, М.Н.Макарова, В.Г. Макаров, 2018
УДК [616.6-001-08 : 612.398.145.3]-092.4
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-91-97

Г.В. Ванатиев[1,], П.В. Буренков[1], А.Г. Лютов[2], М.А. Ковалева[1], М.Н. Макарова[1], В.Г. Макаров[1]*

ЦИТОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ АЛЬФА-1 КИСЛОГО ГЛИКОПРОТЕИНА НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧКИ

[1]Санкт-Петербургский институт фармации; [2]Иммуно-Гем, Москва, Россия

V.G. Vanatiev[1], P.V. Burenkov[1], A.G. Lutov[2], M.A. Kovaleva[1], M.N. Makarova[1], V.G. Makarov[1]

CYTOPROTECTIVE EFFECT OF ALPHA-1 ACID GLYCOPROTEIN ON THE EXPERIMENTAL MODEL OF RENAL REPERFUSION INJURY

[1]Closed Joint-Stock Company «Saint Petersburg Institute of Pharmacy»; [2]Limited Liability Company «Immuno-Gem», Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

На экспериментальной модели реперфузионного повреждения почки (Kidney Ischemia-Reperfusion – K I/R) была изучена специфическая фармакологическая активность препарата «Орозин», действующим веществом которого является альфа-1 кислый гликопротеин. В качестве референтного препарата был выбран «Актовегин». Цель работы – изучение цитопротекторного эффекта препарата «Орозин» на модели экспериментальной ишемии–реперфузии почек. Половозрелым самцам крыс линии Wistar проводили правостороннюю нефрэктомию с последующим механическим пережатием сосудистого пучка левой почки в течение 45 мин и дальнейшей реперфузией. Препараты вводили внутривенно, в два этапа: за 10 мин до освобождения от механического пережатия сосудистого пучка почки и через 30 мин после реперфузии. В качестве критериев эффективности действия препарата оценивали биохимические показатели крови – уровень креатинина и мочевины, а также проводили гистологическое исследование ткани почек через 2 и 24 ч после реперфузии. В результате исследования экспериментальной модели острой почечной недостаточности было выявлено наличие цитопротекторного действия препарата «Орозин», подтвержденного биохимическими и гистологическими исследованиями.

Ключевые слова: крысы, острое повреждение почек, реперфузия, цитопротекторы, альфа-1 кислый гликопротеин

ABSTRACT

Orozin (alpha-1 acid glycoprotein) pharmacological activity was studied on the experimental model of Kidney Ischemia-Reperfusion (K I/R). Actovegin was used as reference product. THE AIM: to evaluate Orozin effects in kidney ischemia-reperfusion (K I/R) experimental model. *MATHERIAL AND METHODS*: Male Wistar rats were carried out right-handed nephrectomy followed by mechanical clamping of the vascular bundle of the left kidney during 45 minutes and subsequent reperfusion. Drugs administrated intravemous in two steps: 10 minutes before stop mechanical clamping of the left kidney vascular bundle and 30 minutes after reperfusion. Blood chemistry value (creatinine and urea levels) were used as effectiveness criteria. After 2 and 24 hours of reperfusion the tissues of kidney were collected for histological assays. *RESULTS:* Study of experimental model of acute renal faiure showed cytoprotective effect of Orozin confirmed by biochemical and histological analysis.

Keywords: rats, acute kidney injury, reperfusion, cytoprotectors, alpha-1 acid glycoprotein

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) имеет важное значение не только в краткосрочной, но и в долгосрочной перспективе. Частота ОПН в отделениях интенсивной терапии составляет от 5 до 15% [1]. При этом, у 5% пациентов для ее коррекции было необходимо проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ) [2]. Влияние ЗПТ изменяет течение ОПП, однако, несмотря на это, даже в ведущих клиниках всего мира, летальность сохраняется на уровне 55–75% и не снижа-

*Ванатиев Г.В. 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, п. Кузьмоловский, д. 245. Закрытое Акционерное Общество «Санкт-Петербургский Институт Фармации». Тел.: +7(812) 603-24-33, E-mail: vanatiev.gv@doclinika.ru

ется в течение последних десятилетий [3, 4]. В клинической практике самой частой формой ОПП является преренальная форма (50–75%), которая характеризуется фазностью течения: период гипоперфузии (ишемии) сменяется периодом реперфузии [5]. Это требует обязательного мониторинга ряда показателей и адекватной коррекции выявляемых изменений. Однако серьезной задачей остается поиск и тестирование новых лекарственных средств, которые могут быть использованы не только с леченбными, но и профилактическими целями.

Альфа-1 кислый гликопротеин (АГП) является одним из главных представителей семейства острофазовых белков. Концентрация АГП повышается при многих патологических состояниях, в частности, при острых нарушениях кровообращения [6, 7], травмах и краш-синдроме [8]. Измерение его концентрации в крови в клинической практике в настоящее время используется в качестве диагностического и прогностического критерия. Показано, что АГП участвует в регуляции проницаемости сосудистой стенки, реологических свойств крови, течения воспалительных процессов, а также выступает как фактор, повышающий неспецифическую резистентность организма [9, 10]. Исследование эффективности фармакологических препаратов, улучшающих микроциркуляцию за счет воздействия на реологические свойства крови и состояние микроциркуляторного русла, является перспективным направлением лечения острой дисфункции почек.

Целью данной работы являлось выявление специфической фармакологической активности препарата «Орозин» в условиях экспериментальной модели реперфузионного повреждения почек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

План исследования был рассмотрен на заседании и одобрен к проведению. Исследование одобрено биоэтической комиссией ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации» и проведено на 112 крысах-самцах линии Wistar с массой тела 250–300 г, которые содержались в стандартных условиях вивария в ходе периода адаптации и последующего эксперимента. При выборе доз руководствовались литературными данными о терапевтических дозах изучаемых препаратов.

«Орозин» был протестирован в условиях экспериментальной ишемии-реперфузии в трех дозах: 233, 466 и 700 мг/кг, что соответствует 1/3 ВТД (высшая терапевтическая доза), 2/3 ВТД и 1 ВТД. В качестве референтного препарата был использован антигипоксант «Актовегин» [11] в дозе 80 мг/кг, что составляет 1 ВТД для крысы.

Экспериментальное реперфузионное повреждение почки моделировали по методу H. Rabb (1995) [12]. В соответствии с методикой в эксперименте участвовали: интактная группа – без моделирования патологии; ложнооперированная группа – только лапаротомия; контрольная группа – моделирование патологии. Для формирования патологии животное погружали в наркоз («Золетил 100», 2,6 мг/кг) и «Ксилазин» (2,6 мг/кг, при внутривенном введении), после чего фиксировали на операционном столике. Далее проводили срединную лапаротомию, визуализировали правую почку животного, на её сосудистый пучок накладывали две перманентные лигатуры и посредством пересечения сосудистого пучка между лигатурами проводили правостороннюю нефроэктомию. После правосторонней нефроэктомии визуализировали левую почку животного и ишемизировали её путем наложения атравматичного зажима на её сосудистый пучок на 45 мин. После начала периода ишемии капсула почки приобретала серый оттенок. После 45 минут ишемии производили реперфузию путем удаления зажима. Сразу после начала реперфузии отмечали покраснение капсулы почек, что свидетельствовало о восстановлении кровообращения органа. Далее послеоперационная рана была послойно ушита, шов – обработан антисептиком. Препараты вводили внутривенно, в два этапа: за 10 мин до освобождения от механического пережатия сосудистого пучка почки и через 30 мин после реперфузии.

Эвтаназию 50% особей каждой экспериментальной группы проводили через 2 ч после начала реперфузии, оставшихся особей – через 24 ч. Во время эвтаназии производили забор венозной крови для оценки уровня креатинина и мочевины путем стерильного обескровливания из полостей сердца. Биохимические показатели крови определяли на биохимическом анализаторе «А-25» (Испания) с использованием реагентов фирмы «BioSystems» (Испания) в пробах сыворотки крови без следов гемолиза.

В процессе некропсии вычленяли левую почку у каждого животного, затем фиксировали в 10% растворе забуференного формалина. Материал для гистологического исследования фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 ч, после чего по общепринятой методике заливали в парафин. Затем изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Морфологическое исследо-

вание гистологических препаратов проводилось при помощи светооптического микроскопа «Carl Zeiss» (Германия). Критериями гистологической оценки служили: наличие поражения клубочков, канальцев, воспалительной инфильтрации и некроза.

Для оценки результатов исследования использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica 10.0» («StatSoft», США). Результаты представлены в виде среднего арифметического ± ошибка средней. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента; частот – χ^2-критерия Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведения анализа данных, полученных через 2 ч после начала реперфузии, было выявлено достоверное увеличение уровня креатинина и мочевины в крови животных экспериментальных групп по сравнению с показателями интактной и ложнооперированной групп.

На рис. 1, 2 представлены данные по влиянию исследуемых препаратов на концентрации креатинина и мочевины через 24 ч после начала реперфузии.

Анализ данных, полученных через 24 ч после реперфузии, выявил достоверное увеличение уровней креатинина и мочевины экспериментальных групп, которым было проведено моделирование патологии в отличие от интактной и ложнооперированной групп. При этом уровень креатинина и мочевины в группах, получавших исследуемые препараты, был достоверно ниже уровня таковых показателей контрольной группы.

Уровни креатинина и мочевины после введения «Орозина» были ниже на 76 и 39% соответственно по отношению к концентрациям изучаемых показателей крови в контрольной группе через 24 ч после моделирования экспериментальной патологии. В группах, получавших «Орозин», не было отмечено достоверных различий по эффективности исследованных доз препарата, что говорит о широте его терапевтического действия. Аналогичный эффект оказал и «Актовегин» – на фоне его введения отмечали снижение уровня креатинина на 69% и мочевины на 24%. На основании этого был сделан вывод о наличии нефропротекторного действия у исследуемых препаратов.

У животных после воспроизведения патологии отмечали набухание эпителия с увеличением объема клеток, а также исчезновение щеточной каймы, явления кариопикноза, отслоение клеток от базальной мембраны, их атрофию. Формировалась «щитовидная почка» с расширением канальцев, уплощением эпителия, ядра клеток становились мелкими, гиперхромными, в просвете канальцев скапливались эозинофильные гиалиноподобные массы. Крайней степенью поражения являлись некрозы, от локальных, захватывающих небольшие участки, до обширных – глубоких, с некрозами не только канальцев, но и клубочков. Выраженность патологии зависела от группы, но не зависела от времени эвтаназии животных.

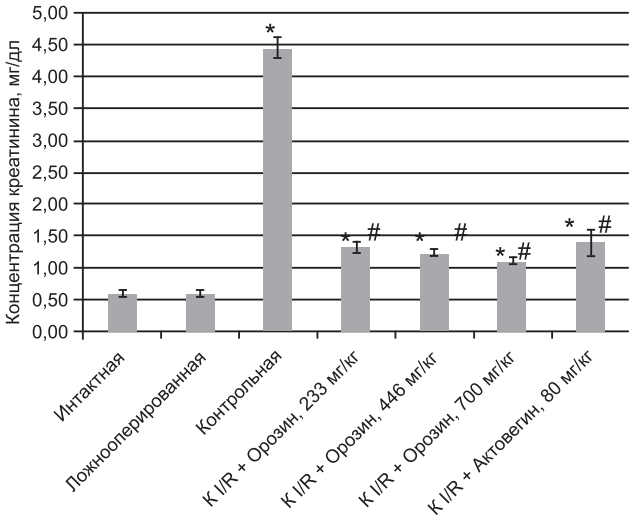


Рис. 1. Уровень креатинина крови животных через 24 ч после начала реперфузии. * Отличия статистически значимы в сравнении с интактной группой, $p<0,05$, критерий Тьюки. # Отличия статистически значимы в сравнении с контрольной группой, $p<0,05$, критерий Тьюки.

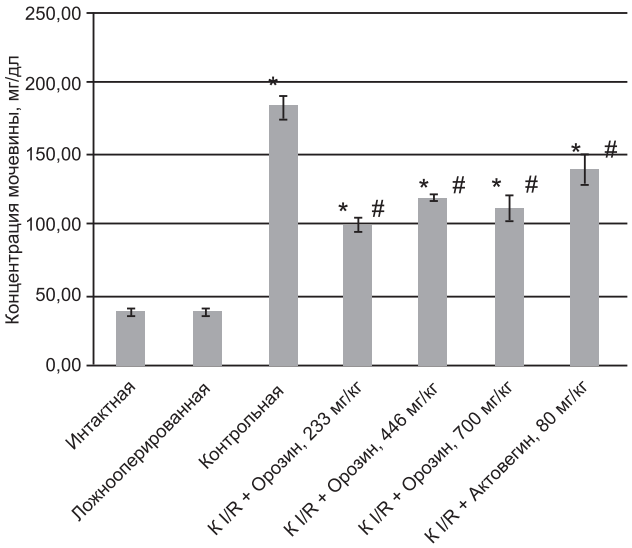


Рис. 2. Уровень мочевины крови животных через 24 ч после начала реперфузии. * Отличия статистически значимы в сравнении с интактной группой, $p<0,05$, критерий Тьюки. # Отличия статистически значимы в сравнении с контрольной группой, $p<0,05$, критерий Тьюки.

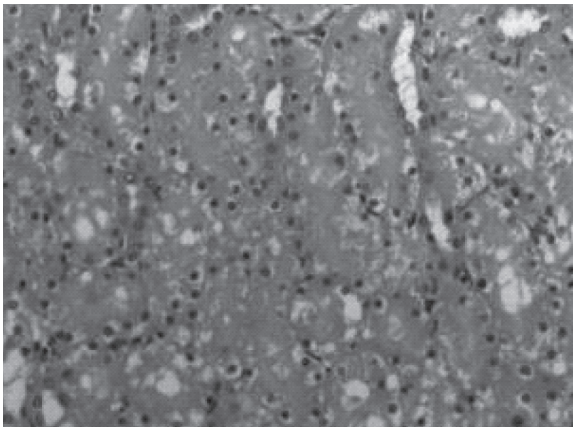


Рис. 3. Срез почки крысы контрольной группы, эвтаназированной через 2 ч после реперфузии. Значительная часть канальцев расширены с уплощенным дистрофичным эпителием, ядра частично с кариорексисом. Поражение более 2/3 канальцев. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.100.

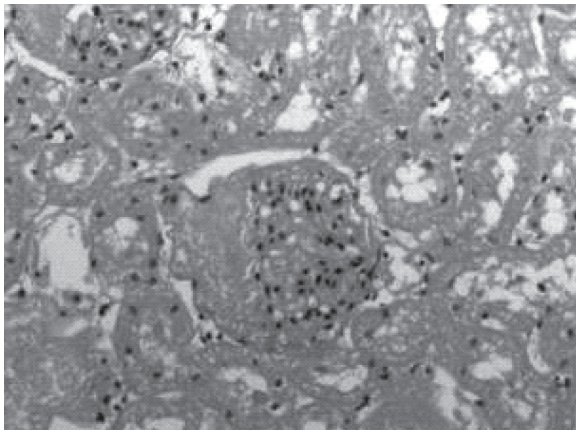


Рис. 4. Срез почки крысы контрольной группы, эвтаназированной через 24 ч после реперфузии. Массивный некроз с поражением клубочков. Поражение в виде некроза и воспалительной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.100.

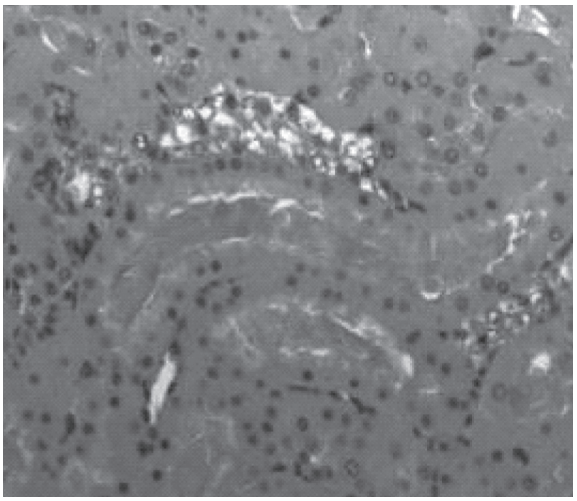


Рис. 5. Срез почки крысы, получавшей «Орозин» в дозе 446 мг/кг, эвтаназированной через 2 ч после реперфузии. Отмечается невыраженная вакуольная дистрофия эпителия канальцевого аппарата. Часть канальцев расширены с белковыми массами в просвете, но эпителий сохранен. Поражено менее 1/3 канальцев. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.100.

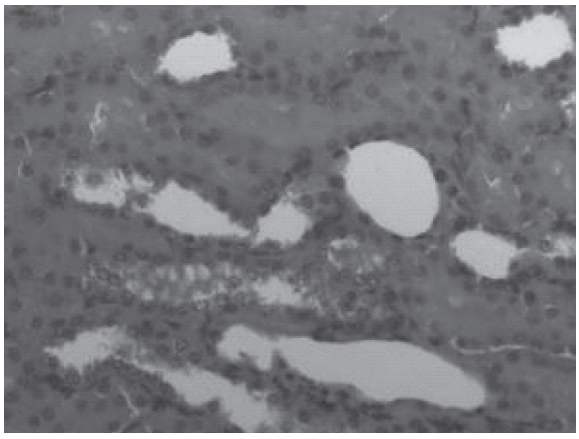


Рис. 6. Срез почки крысы, получавшей «Орозин» в дозе 700 мг/кг, эвтаназированной через 24 ч после реперфузии. Отмечается невыраженная вакуольная дистрофия эпителия канальцевого аппарата. Часть канальцев расширены с белковыми массами в просвете, но эпителий сохранен. Поражено менее 1/3 канальцев. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.100.

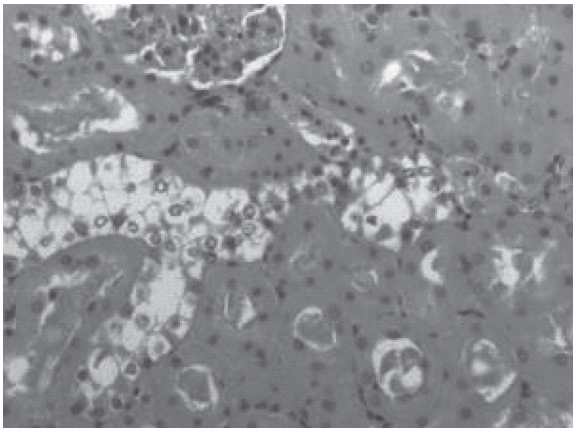


Рис. 7. Срез почки крысы, получавшей актовегин в дозе 80 мг/кг, эвтаназированной через 2 ч после реперфузии. Значительная часть эпителия канальцев с вакуольной дистрофией. Часть расширены с белковыми массами в просвете, эпителий дистрофичен и уплощен. Поражено 1/3–2/3 канальцев. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.100.

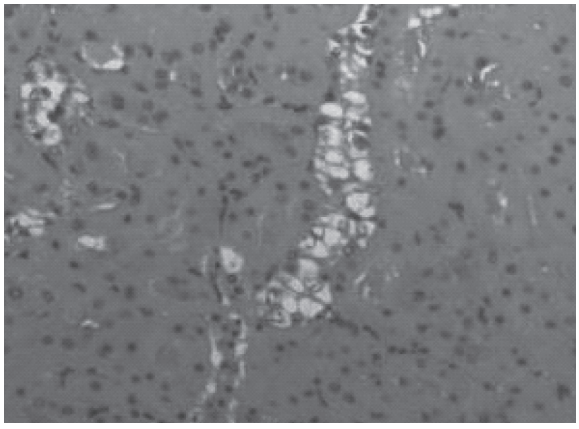


Рис. 8. Срез почки крысы, получавшей актовегин в дозе 80 мг/кг, эвтаназированной через 24 ч после реперфузии. Отмечается невыраженная вакуольная дистрофия эпителия канальцевого аппарата. Часть расширены с белковыми массами в просвете, но эпителий сохранен. Поражено менее 1/3 канальцев. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.100.

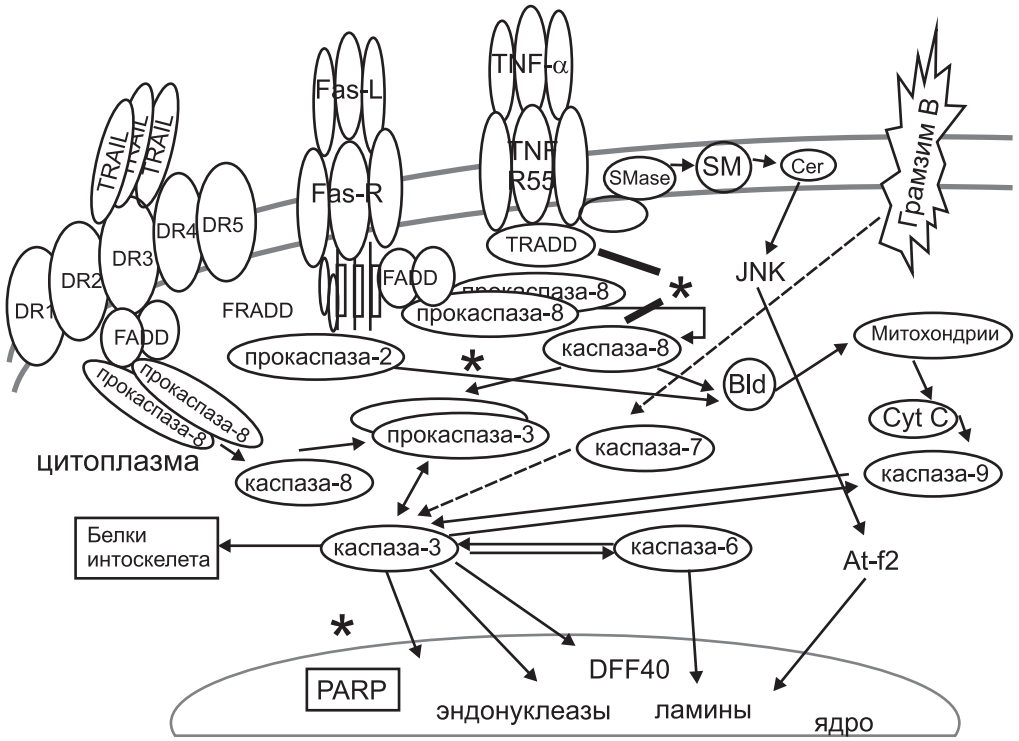


Рис. 9. Возможные механизмы антиапоптогенного действия АГП. Звездочками выделены вероятные точки приложения АГП в ферментативных реакциях апоптоза (цит. по Г.А. Яровой и др., М., 2011, с модификацией).

Внутри группы частота выраженности микроскопических изменений была схожа при эвтаназии через 2 и 24 ч после реперфузии.

Максимально выраженные изменения наблюдались в контрольной группе животных, которые характеризовались значительной дистрофией эпителия и частичным некрозом канальцев. Гистологическое строение тканей почек крыс контрольной группы представлено на рис. 3, 4.

Наиболее эффективное цитопротекторное действие отмечено у тестируемого препарата «Орозин» во всех исследованных дозах. Гистологическое строение тканей почек крыс данных экспериментальных групп представлено на рис. 5, 6.

Введение «Актовегина» оказало менее выраженное цитопротекторное действие по сравнению с «Орозином». Гистологическое строение тканей почек крыс, получавших «Актовегин», представлено на рис. 7, 8.

ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании специфической активности препарата «Орозин» на модели ишемического поражения почки с последующей реперфузией было установлено, что он проявляет цитопротекторные свойства в широком терапевтическом диапазоне, вне зависимости от величины использованных доз. Полученные результаты свидетельствуют о восстановлении экскреторной функции почек в сравнении с группой контроля. В ответ на ишемическое и последующее реперфузионное повреждение в последующем не наступал некроз тканей почек за счет оказанного цитопротекторного действия.

Одним из возможных механизмов цитопротекторного действия АГП может быть их способность быть донаторами и сохранять отрицательный заряд мембран тромбоцитов, перицитов и клеток эндотелия сосудов, что в итоге приводит к снижению микротромбообразования [11]. Другими путями реализации антиагрегантного эффекта могут быть: ингибирующее влияние на протромбиназный комплекс, а также на комплекс GPIIb/IIIa. Антиагрегантные свойства АГП могут реализовываться обособленно, а также совместно с его потенциальным антиоксидантным действием. Для подтверждения данной гипотезы необходимо углубленное изучение антиоксидантных свойств АГП и лекарственных препаратов, разрабатываемых на его основе.

Известно, что апоптоз играет немаловажное значение при реперфузионном повреждения тканей. При этом нужно иметь в виду два обстоятельства: дефицит АТФ в очаге ишемии и развитие воспалительной реакции после реперфузии [14]. АГП, вероятно, играет важную роль при реперфузионных повреждениях органов и тканей, эффективно подавляет ранний и отсроченный апоп-

тоз, снижая активность каспазы-1 и каспазы-3 и блокируя интрануклеосомальный распад ДНК. Тем не менее, точный механизм данного действия остается неизвестным. Цитопротекторное действие в отношении TNF-α-индуцированного апоптоза может быть связано как с блокированием клеточных TNF-α-рецепторов, так и прямым внутриклеточным действием на прокаспазу-8, 3-каспазу или стресс-активируемую протеинкиназу (JNK). Предполагаемые механизмы цитопротекторного действия АГП за счет его влияния на активацию и взаимодействие ферментов апоптоза представлены на рис. 9.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на модели экспериментального острого повреждения почек было установлено наличие цитопротекторных свойств препарата «Орозин». В качестве механизма действия АГП, за счет которого реализуется выявленный эффект на морфологические структуры почек, были предположены следующие гипотетические механизмы: влияние препарата на микроциркуляторное русло гломерулярного аппарата с улучшением реологических свойств крови и локального кровообращения, антиоксидантный механизм АГП, антиапоптогенное действие АГП на клеточные структуры в очагах ишемии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bellomo R et al. Acute renal failure–definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care* 2004; T. 8 (4); 204. doi: 10.1186/cc2872

2. Johnson RF, Gustin J. Acute renal failure requiring renal replacement therapy in the intensive care unit: impact on prognostic assessment for shared decision making. *J Palliat Med* 2011 Jul;14(7):883-889. doi: 10.1089/jpm.2010.0452

3. Ympa Y P et al. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J med* 2005; 118 (8); 827-832. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.01.069

4. Dennen P, Douglas I S, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. *Critical care medicine* 2010; 38(1); 261-275. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181bfb0b5

5. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ и др. Национальные рекомендации. острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. *Нефрология* 2016; 20(1):79-104 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev ASh et al. National guidelines acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. Nephrology (Saint-Petersburg). 2016; 20(1): 79-104 (In Russ.)]

6. Чукаева ИИ. и др. Уровни показателей острофазового ответа и окислительного стресса у больных острым инфарктом миокарда и их значение в течении заболевания. *Вестник РГМУ* 2007; (7): 18 [Chukaeva II i dr. Urovni pokazatelei` ostrofazovogo otveta i okislitel`nogo stressa u bol`ny`kh ostry`m infarktom miokarda i ikh znachenie v techenii zabolevaniia. VESTNIK RGMU 2007; (7): 18]

7. Вельков ВВ. С-реактивный белок-в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий. *Клинико-лабораторный консилиум* 2008; 2(21): 37-48 [Vel`kov VV. S-reaktivny`i` belok-v laboratornoi` diagnostike ostry`kh vospalenii` i v ocenke riskov sosudisty`kh patologii`. Cliniko-laboratorny`i` konsilium. 2008; 2(21): 37-48]

8. Попков А. В. и др. Результаты стереометрического анализа состояния передней большеберцовой мышцы при дистракционном, последовательном дистракционно-компрессионном остеосинтезе голени, в том числе с применением «Орозина» (экспериментально-морфологическое исследование). *Гений ортопедии* 2002; (2) [Popkov A. V. i dr. Rezul`taty` stereometricheskogo analiza sostoianiia perednei` bol`shebertcovoi` my`shtcy` pri distraktcionnom, posledovatel`nom distraktcionno-kompressionnom osteosinteze goleni, v tom chisle s primeneniem «Orozina» (e`ksperimental`no-morfologicheskoe issledovanie). Genii` ortopedii. 2002; (2)]

9. Huang Z, Ung T. Effect of alpha-1-acid glycoprotein binding on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Curr Drug Metab* 2013;14(2):226-238

10. Нордвик Б. Механизм действия и клиническое применение препарата актовегин. *Актовегин. Новые аспекты клинического применения*. М., 2002; 18-24 [Nordvik B. Mehanizm dei`stviia i clinicheskoe primenenie preparata aktovegin // *Aktovegin. Novy`e aspekty` clinicheskogo primeneniia*. M. 2002; 18-24]

11. Макаров ЕВ, Кривохижина ЛВ. Альфа-1-кислый гликопротеин, реактант острой фазы воспаления, как важный гомеостатический фактор организма: обзор литературы. Вестн Южно-Уральск гос университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. 2005; 4(44) [Makarov EV, Krivohizhina LV. Al`fa-1-kisly`i` glikoprotein, reaktant ostroi` fazy` vospaleniia, kak vazhny`i` gomeostaticheskii` faktor organizma: obzor literatury`. Vestneyk luzhno-Ural`skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriia: Obrazovanie, zdravookhranenie, fizicheskaia kul`tura. 2005; 4(44)]

12. Rabb H et al. Antibodies to ICAM-1 protect kidneys in severe ischemic reperfusion injury. *Biochemical and biophysical research communications* 1995; 211(1):67-73. doi: 10.1006/bbrc.1995.1779

13. Chertow GM et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005; 16(11):3365-3370. doi: 10.1681/ASN.2004090740

14. Голубев АМ и др. Апоптоз при критических состояниях. *Общая реаниматология* 2006;2(5-6):184-190 [Golubev AM i dr. Apoptoz pri kriticheskikh sostoianiiakh. Obshchaia reanimatologiia. 2006;2(5-6):184-190]

Сведения об авторах:

Ванатиев Гаджимагомед Витальевич

Закрытое Акционерное Общество «Санкт-Петербургский Институт Фармации», 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, п. Кузьмоловский, 245; группа общей токсикологии, токсиколог. E-mail: vanatiev.gv@doclinika.ru. Тел.: +7(812) 603-24-33

Gadzhimagomed V. Vanatiev

Closed Joint-Stock Company «Saint-Petersburg Institute of Pharmacy», 188663, Russia, Leningrad region., Vsevolozhsk district, pos. Kuzmolovsky 245; Department of general toxicology, toxicologist. E-mail: vanatiev.gv@doclinika.ru. Phone: +7(812)6032433

Буренков Павел Валерьевич

Закрытое Акционерное Общество «Санкт-Петербургский Институт Фармации», 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, п. Кузьмоловский, 245; группа экспериментальной фармакологии №1, фармаколог. E-mail: burenkov.pv@doclinika.ru. Тел.: +7 951-659-90-30

Pavel V. Burenkov
Closed Joint-Stock Company «Saint-Petersburg Institute of Pharmacy», 188663, Russia, Leningrad region., Vsevolozhsk district, pos. Kuzmolovsky 245; Department of Experimental Pharmacology №1, pharmacologist. E-mail: burenkov.pv@doclinika.ru. Phone: +7(812)6032433

Проф. Лютов Андрей Германович, д-р биол. наук
Общество с Ограниченной Ответственностью «Иммуно-Гем», 125212, Россия, Москва, Головинское шоссе, д. 8, корп. 2А. E-mail: immunogem@mail.ru. Тел.: +7(495) 232-61-74.
Andrey G. Lutov, Sc.D., Professor.
Limited Liability Company «Immuno-Gem», 125212, Russia, Moscow, Golovinskoe Highway, build 8/2. E-mail: immunogem@mail.ru. Phone: +7(495)2326174

Ковалева Мария Александровна, канд. биол.наук
Закрытое Акционерное Общество «Санкт-Петербургский Институт Фармации», 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, п. Кузьмоловский, д. 245; руководитель группы фармакодинамики. E-mail: kovaleva.ma@doclinika.ru. Тел.: +7(812) 603-24-33
Kovaleva Marya Aleksandrovna, M.D.
Closed Joint-Stock Company «Saint-Petersburg Institute of Pharmacy», 188663, Russia, Leningrad region., Vsevolozhsk district, pos. Kuzmolovsky 245; Head of group pharmacodynamics. E-mail: kovaleva.ma@doclinika.ru. Phone: +7 (812) 6032433

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук
Закрытое Акционерное Общество «Санкт-Петербургский Институт Фармации», 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, п. Кузьмоловский, д. 245; заместитель директора по науке. E-mail: makarova.mn@doclinika.ru. Тел.: +7(812) 603-24-33
Marina N. Makarova, M.D.
Closed Joint-Stock Company «Saint-Petersburg Institute of Pharmacy», 188663, Russia, Leningrad region., Vsevolozhsk district, pos. Kuzmolovsky 245; Deputy of general manager for Science. E-mail: makarova.mn@doclinika.ru. Phone: +7(812) 603-24-33

Проф. Макаров Валерий Геннадьевич, д-р мед. наук
Закрытое Акционерное Общество «Санкт-Петербургский Институт Фармации», 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, п. Кузьмоловский, д. 245; генеральный директор. E-mail: makarov.vg@doclinika.ru. Тел.: +7 (812) 603-24-33
Valeriy G. Makarov, M.D., Professor
Closed Joint-Stock Company «Saint-Petersburg Institute of Pharmacy», 188663, Russia, Leningrad region., Vsevolozhsk district, pos. Kuzmolovsky 245; general manager. E-mail: makarov.vg@doclinika.ru. Phone: +7(812)6032433

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 22.05.2017
Принята в печать: 21.12.2017
Article received: 22.05.2017
Accepted for publication: 21.12.2017

© А.М.Мамбетова, А.М.Инарокова, Н.Н.Шабалова, А.Т.Махиева, 2018
УДК [616.629-007 : 616.61-036.12] : 577.117-053.32
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-98-103

А.М. Мамбетова[1,], А.М. Инарокова[1], Н.Н. Шабалова[2], А.Т. Махиева[3]*

УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ФОНЕ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

[1]Кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова, г. Нальчик; [2]кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; [3]центр гемодиализа Северо-Кавказского нефрологического центра

A.M. Mambetova[1], A.M. Inarokova[1], N.N. Shabalova[2], A.T. Mahieva[3]

HOMOCYSTEINE LEVEL IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ON THE BACKGROUND OF CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE URINARY SYSTEM

[1]Department of general medical practice, gerontology, public health and healthcare of Kabardino-Balkarian state university n.a. H.M.Berbekov, Nalchik; [2]Department of pathological physiology with immunopathology course of Saint Petersburg statepediatric medical university; [3] hemodialysis centre of North-Caucasian nephrological centre, Nartkala, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценить диагностическую и прогностическую ценность определения уровня гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке крови у детей с ВПР ОМС в зависимости от функционального состояния почек. *ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.* Обследовано 119 больных с врождёнными пороками развития органов мочевой системы (ВПР ОМС) в возрасте от 3 до 18 лет. Контрольная группа – 10 практически здоровых детей. Выделены 3 группы пациентов: группа I – 55 детей с врождённым пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), группа II – 34 ребенка с гидронефрозом и уретерогидронефрозом врожденного генеза, группа III – 30 детей с другими формами дизэмбриогенеза ОМС. Концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. *РЕЗУЛЬТАТЫ*. Гипергомоцистеинемия у больных детей выявлена в 60,9% случаев. Статистически значимые различия с контрольной группой выявлены при обструктивных видах, где чаще диагностирована артериальная гипертензия (АГ) и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). У пациентов с АГ и снижением СКФ регистрируются достоверно более высокие концентрации гомоцистеина. *ЗАКЛЮЧЕНИЕ*. Показана значимость определения сывороточной концентрации гомоцистеина при хронической болезни почек у больных с ВПР ОМС.

Ключевые слова: врождённые пороки мочевыделительной системы, гомоцистеин, скорость клубочковой фильтрации, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек

ABSTRACT

THE AIM: to evaluate diagnostic and prognostic value of determination the concentration of homocysteine in children with congenital malformations (CM) of the urinary system (US) dependent of kidneys functional state. *PATIENTS AND METHODS*. The study included 119 patients with US CM aged 3 to 18 years. A control group of 10 clinically healthy children. Patients divided into 3 groups: group I – 55 children with congenital vesicoureteral reflux (VUR), group II – 34 children with hydronephrosis and ureterohydronephrosis of congenital origin, group III – 30 children with other forms of US dysembryogenesis. Concentration of homocysteine in blood serum was assessed by ELISA. *RESULTS*. Hyperhomocysteinemia diagnosed in 60,9% of cases. Statistically significant differences with control group were revealed in the obstructive types where more often arterial hypertension (AH) and reduced glomerular filtration rate (GFR) were diagnosed. Significantly higher concentration of homocysteine are registered in patients with hypertension and reduced GFR. *CONCLUSION*. The importance of estimating concentration of homocysteine in chronic kidney disease in patients with US CM was demonstrated.

Keywords: congenital malformations of urinary system, homocysteine, glomerular filtration rate, arterial hypertension, chronic kidney disease

*Мамбетова А.М. 360000, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. Тел. раб.: +7-866-242-11-86, E-mail: amm-0007@rambler.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) занимает особое место среди хронических неинфекционных заболеваний, имеет широкую распространенность и тяжелые социально-экономические последствия [1, 2]. Врождённые пороки развития органов мочевой системы (ВПР ОМС) занимают в структуре терминальной почечной недостаточности (тПН) у детей одно из ведущих мест [3–5].

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, являющаяся промежуточным продуктом превращения метионина в цистеин. Нарушения превращения гомоцистеина как в метионин, так и в цистеин приводят к повышению уровня гомоцистеина в плазме. Гипергомоцистеинемия может быть вызвана как наследственными (дефекты ферментов метилентетрогидрофолатредуктазы, метионинсинтетазы, цистатионинсинтетазы), так и приобретенными факторами (наличием дисфункции почек, аутоиммунных заболеваний, псориаза, алиментарной недостаточности фолатов, дефицита витаминов группы В) [9].

По данным литературы, повышение уровня гомоцистеина может отмечаться уже на ранних стадиях ХБП [6]. В ряде исследований обратная корреляция между СКФ и уровнем гомоцистеина получена не только при терминальной почечной недостаточности, но также при нормо- и гиперфильтрации у пациентов с диабетической нефропатией [7]. Гипергомоцистеинемию (ГГЦ) диагностируют у 89,9% пациентов, получающих лечение гемодиализом, причем концентрация гомоцистеина может достигать очень высокого уровня (51 мкм/л) [8].

Повышение уровня гомоцистеина плазмы при дисфункции почек отражает как местные (в почках), так и системные нарушения его метаболизма [6]. По данным литературы, при гипергомоцистеинемии снижается эндотелийзависимая вазодилатациия, отмечается активация окислительного стресса, формируется протромботическое состояние системы гемостаза. Указанные патогенетические изменения обусловливают у больных с ХБП большую частоту сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем гипергомоцистеинемия рассматривается в качестве фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии [10–12].

У взрослых ГГЦ диагностируют при концентрации ГЦ в крови более 15 мкм/л. У детей с ХБП, особенно на ранних ее стадиях, распространенность ГГЦ и ее прогностическая ценность мало изучены.

Цель исследования: оценить диагностическую и прогностическую ценность определения уровня ГЦ в сыворотке крови у детей с ВПР ОМС в зависимости от функционального состояния почек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 119 больных с врождёнными пороками развития ОМС в возрасте от 3 до 18 лет. Выделены 3 группы: группа I – 55 детей с врождённым пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), группа II – 34 ребенка с врожденным гидронефрозом и уретерогидронефрозом, группа III – 30 детей с другими формами дизэмбриогенеза ОМС (11 больных – с агенезией, 14 – с гипоплазией, 5 детей – с тазовой дистопией почки).

Контрольную группу составили 10 клинически здоровых детей соответствующего возраста. Клиническое обследование проводили с 2015 по 2017 г. в детском нефрологическом стационаре городской клинической больницы №1 г. Нальчика.

Всем больным проведено полное нефроурологическое обследование с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов: УЗИ мочевой системы, эхо-кардиография, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), экскреторная урография и микционная цистография, радионуклидные исследования с DMSA. Всем детям с обструктивными видами порока проведена хирургическая коррекция.

Расчет величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) производили по формуле Шварца, определение дисфункции канальцевого аппарата – по результатам пробы Зимницкого, титруемой кислотности и экскреции аммиака. СМАД выполняли на аппарате «BP Lab 2.0. a20W». Артериальное давление (АД) измеряли 1 раз в 30 мин в дневное время и 1 раз в 45 мин в ночное время. При анализе оценивали средние значения АД, индексы времени, суточный индекс АД. За артериальную гипертензию принимали значения АД выше 95-го перцентиля для длины тела ребёнка.

Продукцию гомоцистеина оценивали на основании определения его уровня в сыворотке крови иммуноферментным методом.

Для оценки результатов исследований использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica 6.0» («StatSoft», США). Выбор критериев проверки гипотез проводили в зависимости от типа распределения. Данные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического ± ошибка средней. Для попарного сравнения независимых групп использовали критерий Манна–Уитни. Для сравнения ка-

чественных данных применялся точный критерий Фишера. Оценку силы связи между количественными признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (Rs) Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлена клиническая характеристика обследованных детей.

Согласно нашим данным, среди больных группы I преобладают девочки, в группе II – мальчики, в группе III – лица женского и мужского пола распределились равномерно (см. табл. 1). Двусторонний и/или сочетанный порок ОМС выявлен у 50 больных в 42% случаев. Частота вторичных осложнений у больных с ВПР ОМС зависит от наличия обструктивного синдрома. Среди детей с врожденным ПМР и гидронефрозом (группы I и II) чаще диагностирован вторичный пиелонефрит и артериальная гипертензия.

В табл. 2 представлена распространенность нарушения основных парциальных функций почек у больных детей.

По данным литературы, у детей с ВПР ОМС в 47% случаев уже в возрастном диапазоне 3–11 лет диагностируется снижение СКФ [13]. В нашем исследовании снижение СКФ установлено у 42% детей с врожденными пороками ОМС, при обструктивных видах порока (группы I и II) снижение клубочковой фильтрации диагностировано в 1,5 раза чаще (табл. 2). Вместе с тем, необходимо отметить снижение отдельных канальцевых функций почек (концентрационной и ацидогенеза) во всех группах больных у значительного большинства (73–88%).

Во всех группах больных выявлены достоверные различия с контрольной группой в степени снижения СКФ, концентрационной функции, ацидогенеза (табл. 3).

Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови здоровых детей составила в среднем 7,3±2,3 мкм/л. Гипергомоцистеинемия у больных детей диагностирована в 60,9% случаев. Анализ его уровня, в зависимости от формы порока, установил гипергомоцистеинемию у 78% детей в группе I, в 70% случаев в группе II, в 40% случаев в группе III.

Результаты определения концентрации гомоцистеина соответственно выделенным группам представлены в табл. 4.

При всех вариантах порока концентрация гомоцистеина выше в сравнении с контрольной, однако достоверные различия выявлены только про обструктивных видах, где чаще дигностированы артериальная гипертензия и снижение СКФ. Гиперпродукция гомоцистеина у больных в группе II имеет достоверную отрицательную корреляционную связь с уровнем СКФ ($r = –0,5$, $p<0,05$).

По данным литературы, гипергомоцистеинемия отчетливо связана с кардиоваскулярным риском и зависит от функционального состояния почек [11].

Для выявления связи гипергомоцистеинемии с развитием артериальной гипертензией и снижением СКФ у больных с ВПР нами изучена его концентрация и установлено, что у пациентов, имеющих эти признаки, регистрируются досто-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных детей

Группы	Число детей (n)	Пол		С двусторонним и/или сочетанным пороком		С пиелонефритом		С артериальной гипертензией	
		М	Ж						
I	55	20	35	26	47,3%	49	89,1%	17	30,9%
II	34	24	10	15	44,1%	29	85,3%	12	35,3%
III	30	12	18	9	30%	12	40,0%	7	23,3%
Всего	119	67	52	50	42,0 %	90	75,6 %	35	29,4%

Таблица 2

Распространенность нарушения основных парциальных функций почек у больных детей

Показатели	Группа I, n=55		Группа II, n=34		Группа III, n=30	
	n	%	n	%	n	%
СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м^2)	0	0.0	0	0.0	0	0.0
СКФ (< 90 мл/мин/1,73 м^2)	26	47,3	15	44,1	9	30,0
Снижение удельного веса <1020 ед	40	72,7	29	85,3	24	80,0
Снижение ацидогенеза (<48 ммоль/сут)	42	76,4	30	88,2	23	76,7
Снижение аммониогенеза (<35 ммоль/сут)	24	43,6	15	44,1	12	40,0

Таблица 3

Парциальные функции почек соответственно группам

Показатели	Группа I, n=55	Группа II, n=34	Группа III, n=30	Контрольная группа, n=10
СКФ (мл/мин/1,73 м^2)	90,0±2,9**	97,5±4,3*	96,9±1,5*	118±2,1
Удельный вес, ед	1017±0,76*	1017,9±1,2*	1018,8±1,1*	1020,8±0,5
Ацидогенез, ммоль/сут	33,7±4,2**	25,2±5,0**	29,1±2,8**	50,8±0,93
Аммониогенез, ммоль/сут	39,2±3,7	37,3±4,5	39,6±3,2	43,4±1,5

Достоверность различий: с данными контрольной группы * p<0,05; ** p<0,01.

Таблица 4

Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови

Группы и число детей	Гомоцистеин		
	мкм/л	Достоверность различий (p)	
		с контрольнойгруппой	между группами
I (n=24)	9,0±2,2	<0,05	p_{I-II}<0,001
II (n=20)	16,3±6,15	<0,001	p_{I-II}<0,001; p_{II-III}<0,001
III (n=20)	8,3±3,7	-	-
Контрольная группа (n=10)	7,3±2,3		

Таблица 5

Концентрация гомоцистеина у больных с ВПР ОМС в зависимости от наличия артериальной гипертензии и снижения СКФ

Признак		Всего детей (n)	Гомоцистеин (мкм/л)
СКФ	более 90 мл/мин/1,73 м^2	38	8,9±3,5*
	89–60 мл/мин/1,73 м^2	26	17,4±5,2
Артериальная гипертензия	наличие	21	20,1±9,6**
	отсутствие	43	8,1±2,1

Различия достоверны между больными с наличием и отсутствием признака: * p<0,01; ** p<0,001.

верно более высокие концентрации (табл. 5), что согласуется с представлениями большинства исследователей об участии гомоцистеина в механизмах формирования артериальной гипертензии [10–12]. Хорошо известно, что частота и тяжесть артериальной гипертензии увеличиваются по мере снижения СКФ и нарастания тяжести гидрофнефроза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в ходе исследования установлено, что у большинства (60,9%) детей с ВПР ОМС уже на ранних стадиях ХБП имеется гипергомоцистеинемия, которая зависит от функционального состояния почек и связана с развитием артериальной гипертензии. Вышеизложенное позволяет рассматривать повышенное содержания гомоцистеина в плазме крови у больных с ВПР ОМС как ранний маркер нарушения функций почек и важный механизм развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

По данным литературы, при гипергомоцистеинемии понижается синтез простациклина, усиливается рост артериальных гладкомышечных клеток [14]. Гомоцистеин способствует образованию дисульфидных производных белков, накоплению в мембранах клеток и межклеточном пространстве липопротеинов низкой и очень низкой плотности и их окислению, уменьшению синтеза серосодержащих гликозаминогликанов, что приводит к снижению эластичности стенок сосудов. Окисленные липиды стимулируют экспрессию провоспалительных цитокинов, непосредственно инактивируют окись азота, являются цитотоксичными по отношению к эндотелиоциту. В результате сосуды теряют эластичность, снижается их способность к дилатации [15].

Гипергомоцистеинемия приводит к прогрессированию ХБП независимо от первоначальной причины, вызвавшей нарушение функции почек. Имеются данные, указывающие, что гипергомоцистеинемия вызывает как острые, так и хронические нарушения почечной гемодинамики, инициирует повреждение почечной ткани. Механизмы повреждающего действия гомоцистеина разнообразны. На фоне гипергомоцистеинемии развивается выраженное повреждение тубулярного эпителия [10, 14]. Нами установлена достоверная

отрицательная корреляционную связь гипергомоцистеинемии с показателями концентрационной функции почек и ацидогенезом, что отражает ее возможное негативное влияние на формирование тубулоинстерстициальных изменений.

Таким образом, гипергомоцистеинемия – один из факторов, определяющих прогресирующее течение почечной патологии у детей с ВПР ОМС. Выявленная гиперпродукция гомоцистеина свидетельствует, что у больных с ВПР ОМС уже на ранних стадиях ХБП имеются условия для прогрессирования патологических процессов в почке и медленного снижения ее функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования позволяют обсуждать гипергомоцистеинемию у детей с пороками развития почек как один из возможных механизмов прогрессирования тубулоинтерстициальных нарушений при ХБП. Артериальная гипертензия и гипергомоцистеинемия могут рассматриваться как взаимоотягощающие факторы, участвующие в формировании нефросклероза. В связи с этим у детей с ВПР ОМС целесообразно определение сывороточной концентрации гомоцистеина.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ. Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Левша, СПб., 2013, 51 [Smirnov AV, SHilov EM, Dobronravova VA i dr. Nacional'nye rekomendacii. Hronicheskaya bolezn' pochek: osnovnye principy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniyu. SPb.: Levsha, 2013. 51]

2. Шилов ЕМ, Швецов МЮ, Бобкова ИН и др. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия: Руководство для врачей М., 2012. 76. [Shilov EM, Shvecov MJu, Bobkova IN I dr. Hronicheskaja bolezn' pochek i nefroprotektivnaja terapija: metod. rukovodstvo dlja vrachej – Chronic kidney disease and renoprotective therapy: method. a guide for physicians. M., 2012. 76]

3. Эрман МВ. Нефрология детского возраста: руководство для врачей. 2-е издание, Спец.Лит., СПб., 2010, 683. [Erman MV. Nefrologiya detskogo vozrasta: rukovodstvo dlya vrachej. 2-e izdanie, SPb.: Spec.Lit., 2010. 683]

4. Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. Левша, СПб., 2008. 600. [Papayan AV, Savenkova ND. Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlya vrachej. SPb.: Levsha, 2008. 600]

5. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2008 Annual report. 2008. The EMMES Corporation, Rockville, MD. URL: https://web.emmes.com/study/ped annlrept/Annual%20Report%20-2008.pdf webcite. Accessed 24/01/2014

6. Добронравов ВА, Жлоба АА, Трофименко ИИ. Гипергомоцистеинемия как системная проблема с точки зрения нефролога. *Нефрология* 2006;10(2):7–17. [Dobronravov VA, ZHloba AA, Trofimenko II. Gipergomocisteinemiya kak sistemnaya problema s tochki zreniya nefrologa. Nefrologiya. 2006;10(2):7–17]

7. Arnadottir M, Hultberg, Nilsson-Ehle P et al. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Invest* 1996;56(1):41–46

8. Баканов МИ, Цыгин АН, Алатырцев ВВ и др. Гомоцистеин и функциональное состояние почек у детей с нефротическим синдромом. *Педиатрическая фамакология* 2013;6(10):60-63. [Bakanov MI, Cygin AN, Alatyrcev VV i dr. Gomocistein i funkcional'noe sostoyanie pochek u detej s nefroticheskim sindromom. Pediatricheskaya famakologiya. 2013;6(10):60-63]

9. Шевченко ОП. Гомоцистеин – новый фактор риска атеросклероза и тромбоза. *Клиническая лабораторная диагностика* 2004;10:25-31. [SHevchenko OP. Gomocistein — novyj faktor riska ateroskleroza i tromboza. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2004;10:25-31]

10. Шевченко ОП, Олефиренко ГА. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение. *Лаборатория* 2002;1:3-7. [SHevchenko OP, Olefrienko GA. Gipergomocisteinemiya i ee klinicheskoe znachenie. Laboratoriya. 2002;1:3-7]

11. Золотухин ПВ, Чмыхало ВК, Макаренко МС и др. Положительный контур мочевой кислоты, гомоцистеина, NOX и XOR: нефрологические аспекты. *Нефрология* 2014;18(5):16-22 [Zolotukhin PV, Chmykhalo VK, Makarenko MS i dr. Positive loop of uric acid, homocysteine, and NOX and XOR enzymes: implications in nephrology. Nephrology (Saint-Petersburg). 2014;18(5):16-22 (In Russ.)]

12. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;3:7-15. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Kardio-renal'nyj kontinuum: patogeneticheskie osnovy preventivnoj nefrologii. Nefrologiya 2005;3:7-15]

13. Celedon CG, Bitsori M, Tullus K. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatric Nephrol* 2007;22:1014-1020

14. Homocysteine and endothelial function in human studies. Moat SJ, McDowell IF. *Semin Vasc Med* 2005;5(2):172-182

15. Yang X, Li Y, Li Y et al. Oxidative Stress-Mediated Atherosclerosis: Mechanisms and Therapies. *Front Physiol* 2017;8:600. doi: 10.3389/fphys.2017.00600

Сведения об авторах:

Проф. Мамбетова Анета Мухамедовна, д-р мед. наук
360000, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. Тел.раб.: +7 866-242-11-86, Тел. моб.: +7 905-439-11-90, E-mail: amm-0007@rambler.ru
Prof. Aneta M. Mambetova, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 360000 Russian Federation, Nalchik, Chernyshevskaya street, 173, Kabardino-Balkarian state university of Education and Science ministry's of Russian Federation, Department of general practice, gerontology, public health and health care.. Phone: +78662421186, mobile +79054391190, E-mail: amm-0007@rambler.ru

Проф. Инарокова Алла Музрачевна, д-р мед. наук
360000, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения, заведующая кафедрой. Тел.: +7 866-273-03-68, E-mail:rra@kbsu.ru
Professor Alla M. Inarokova MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 360000, Russian Federation, Nalchik, Chernyshevskaya street, 173, Kabardino-Balkarian state university of Education and Science ministry's of Russian Federation, Department of general practice, gerontology, public health and health care, chief. Phone: +7 +78662730368, e-mail: rra@kbsu.ru

Доц. Шабалова Нина Николаевна, канд. мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. Тел.: +7 812-542-88-82. E-mail: gpma-omk@yandex.ru
Associate Professor Nina N. Shabalova, MD, PhD
Affiliations: 194100, Russia, Saint Petersburg, Litovskaya street, 2, Saint-Petersburg state pediatric medical university, Department of pathophysiology with a course of immunopathology. Phone: +78125428882. e-mail: gpma-omk@yandex.ru

Махиева Азиза Тахировна
361330, Россия, КБР, г. Нарткала, ул. Кахунская, д. 61. Центр гемодиализа ООО «Северо-Кавказский нефрологический центр», заведующая отделением. Тел.: +7 980-750-929, e-mail: tm_aziza@mail.ru
Mahieva Aziza Tahirovna
Affiliations: 361330, Russia, KBR, Nartkala, Kahunskaya street, 61, “North-Caucasian Nephrology center”, Dialysis Unit , chief. Phone: +7980750929, E-mail: tm_aziza@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 13.08.2017
Принята в печать: 21.12.2017
Article received: 13.08.2017
Accepted for publication: 21.12.2017

© К.А.Телес, П.Медейрос-Соуза, Ф.А.К.Лима, Б.Г. де Араужу, Р.А.К.Лима, 2018
УДК 616-002.77-097-08.28
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-104-113

К.А. Телес[1] (Кайан Аморим Телес), П. Медейрос-Соуза[1,2*] (Патрисиа Медейрос-Соуза), Ф.А.К. Лима[3] (Франциско Айрес Корреа Лима), Б.Г. де Араужу[4] (Бруно Гедеон де Араужу), Р.А.К. Лима[5,6] (Родриго Айрес Корреа Лима)*

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛОФОСФАМИДА В РУТИННОЙ ПРАКТИКЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АУТОИММУННЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОБЗОР

[1]Университет г. Бразилиа (UnB), медицинский факультет, г. Бразилиа, Бразилия; [2]Государственный университет г. Кампинаса (Unicamp), Кампинас, Бразилия; [3]Университет г. Бразилиа (UnB), Университетская клиника г. Бразилиа, Клиника ревматологии, отделение коллагенозов, г. Бразилиа, Бразилия; [4]Университетская клиника г. Бразилиа (HuB), Бразилиа, Бразилия; 5Университет г. Бразилиа (UnB), Университетская клиника г. Бразилиа, Клиника ревматологии, Бразилиа, Бразилия; [6]Больница Федерального округа, Клиника ревматологии, Отделение ревматоидного артрита, г. Бразилиа, Бразилия

Kaian Amorim Teles[1], Patricia Medeiros-Souza[1,2 *], Francisco Aires Correa Lima[3], Bruno Gedeon de Araújo[4], Rodrigo Aires Correa Lima[5,6]*

CYCLOPHOSPHAMIDE ADMINISTRATION ROUTINE IN AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES: A REVIEW

[1]Universidade de Brasília (UnB), Departamento de Ciências da Saúde, Brasília, DF, Brazil; [2]Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brazil; [3]Universidade de Brasília (UnB), Hospital Universitário de Brasília, Servic¸o de Reumatologia, Ambulatório de Colagenoses, Brasília, DF,Brazil; [4]Hospital Universitário de Brasília (HuB), Brasília, DF, Brazil; [5]Universidade de Brasília (UnB), Hospital Universitário de Brasília, Servic¸o de Reumatologia, Brasília, DF, Brazil; [6]Hospital de Base do Distrito Federal, Servic¸o de Reumatologia, Ambulatório de Artrite Reumatoide Inicial, Brasília, DF, Brazila

РЕФЕРАТ

Циклофосфамид (ЦФ) – алкилирующий агент, широко используемый для лечения как злокачественных новообразований, так и для терапии множества ревматических болезней. Ошибки при применении этого препарата могут привести к снижению его эффективности или увеличению лекарственной токсичности. Целью настоящего исследования было структурировать режим применения ЦФ, а также разработать фармакотерапевтическое пособие для пациентов. Режим применения ЦФ можно разделить на три этапа: до химиотерапии, введение ЦФ, после химиотерапии, что учитывает лекарственные препараты, назначаемые до и после введения ЦФ с целью предупреждения побочных эффектов, включая тошноту и геморрагический цистит. Побочные эффекты могут проявиться в лабораторных тестах: так, применение препарата требует клинического наблюдения за уровнями лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов и натрия, а также коррекции дозы ЦФ при заболевании почек. ЦФ может быть причиной других редких, но серьезных побочных эффектов, например, гепатотоксичности, тяжелой гипонатриемии, сердечной недостаточности. Другие побочные реакции включают потерю волос, аменорею и менопаузу. В режим применения ЦФ мы также внесли рекомендации для пациентов после химиотерапии. Описана совместимость инъекционной формы с растворителем, как и стабильность лекарственного вещества и время введения. Целью предложенного режима являются рациональное использование ЦФ и предотвращение побочных эффектов и рецидивов заболевания – факторов, снижающих клиническую эффективность.

Ключевые слова: циклофосфамид, противорвотные средства, химиотерапия, цистит

ABSTRACT

Cyclophosphamide is an alkylating agent widely used for the treatment of malignant neoplasia and which can be used in the treatment of multiple rheumatic diseases. Medication administration errors may lead to its reduced efficacy or increased drug toxicity. Many errors occur in the administration of injectable drugs. The present study aimed at structuring a routine for cyclo-

Corresponding authors

* Телес К.А. Университет г. Бразилиа (UnB), медицинский факультет, DF, 70910-900, г. Бразилиа, Бразилия; E-mail: kaian.teles@gmail.com

Kaian Amorim Teles, Affiliations:Universidade de Brasília (UnB), Departamento de Ciências da Saúde, DF, 70910-900, Brasília, DF, Brazil; E-mail: kaian.teles@gmail.com

* Медейрос-Соуза П. Университет г. Бразилиа (UnB), медицинский факультет, DF, 70910-900, г. Бразилиа, Бразилия; E-mail: pmedeiros-souza@uol.com.br.

Patricia Medeiros-Souza, Affiliations: Universidade de Brasília (UnB), Departamento de Ciências da Saúde, DF, 70910-900, Brasília, DF, Brazil; E-mail: pmedeirossouza@uol.com.br.

phosphamide use, as well as creating a document with pharmacotherapeutic guidelines for the patient. The routine is schematized in three phases: pre-chemotherapy, administration of cyclophosphamide, and post-chemotherapy, taking into account the drugs to be administered before and after cyclophosphamide in order to prevent adverse effects, including nausea and hemorrhagic cystitis. Adverse reactions can alter laboratory tests; thus, this routine included clinical management for changes in white blood cells, platelets, neutrophils, and sodium, including cyclophosphamide dose adjustment in the case of kidney disease. Cyclophosphamide is responsible for other rare – but serious – side effects, for instance, hepatotoxicity, severe hyponatremia and heart failure. Other adverse reactions include hair loss, amenorrhea and menopause. In this routine, we also entered guidelines to post-chemotherapy patients. The compatibility of injectable drugs with the vehicle used has been described, as well as stability and infusion times. The routine aimed at the rational use of cyclophosphamide, with prevention of adverse events and relapse episodes, factors that may burden the health care system.

Keywords: cyclophosphamide, antiemetics, chemotherapy, cystitis

ВВЕДЕНИЕ

Циклофосфамид (ЦФ) представляет собой алкилирующий агент, который широко используется для лечения злокачественных опухолей, таких как рак молочной железы [1], множественная миелома [2], а также заболеваний почек, включая нефротический синдром, рефрактерный к терапии глюкокортикостероидами, и фокальный сегментарный гломерулонефрит; этот препарат может быть также применим в качестве терапии различных ревматических заболеваний [3–5], в том числе пузырчатки (также называемой пемфигоид слизистой оболочки) [4], ревматоидного артрита [5], ювенильного дерматомиозита [6], склеродермии [7, 8], интерстициальных заболеваний легких [7], волчаночной васкулопатии [9], системных васкулитов и рефрактерной к терапии люпус-ассоциированной тромбоцитопенической пурпуры [10]. Также другим показанием к назначению ЦФ является нейромиелит зрительного нерва [11]. У детей ЦФ может быть использован для лечения нефротического синдрома и системной красной волчанки [12, 13].

Путь введения ЦФ может быть пероральным или внутривенным [14]. Внутривенное введение является наиболее распространенным в ревматологии, принимая во внимание исследования, показывающие одинаковую эффективность внутривенно введенного препарата в сравнении с пероральным путем, но меньшую токсичность, например, в отношении преждевременного угасания функции яичников, тяжелых инфекций и общего воздействия акролеина (токсичного метаболита ЦФ) на мочевые пути [15]. Перорально ЦФ назначают ежедневно (каждые 24 ч), в то время как внутривенно препарат вводят пульсами, а доза корректируется в соответствии с гематологической и почечной токсичностью [16].

Введение ЦФ пульсами может быть еженедельно или ежемесячно, в комбинации с глюкокортикоистероидами и другими химиотерапевтическими средствами, таким образом, чтобы лечащий врач мог контролировать минимальные показатели клинического анализа крови (nadir – самый низкий уровень) при применении ЦФ [16–18]. ЦФ может вызвать некоторые нежелательные эффекты, которые, когда установлена их связь с лекарством, классифицируются как побочные эффекты на препарат. Побочный эффект может быть определен как непреднамеренная и угрожающая жизни реакция организма, развившаяся при обычно применяемых дозах с целью профилактики, диагностики, лечения заболевания или модификации физиологических функций организма [19].

В качестве серьезного рассматривается такое явление, которое происходит в небольшом проценте случаев, но может привести к необратимому повреждению организма, например, к смерти, врожденным аномалиям, дефектам при рождении или ситуациям, требующим постоянной госпитализации [19]. К основным побочным реакциям, связанным с применением ЦФ, относят:

- супрессию костного мозга;
- восприимчивость к инфекциям;
- стерильность и аменорею [18];
- нефротоксичность;
- цистит [18–19];
- сердечно-сосудистые осложнения (например, синусовая брадикардия, перикардит, миокардит и сердечная недостаточность) [20].

Дети и подростки, которые получили высокие дозы ЦФ, более склонны к повреждению зубов и снижению выработки слюны. ЦФ также является тератогенным [21]. К поздним осложнениям ЦФ относятся новообразования [18]. Так, отмечено повышение частоты рака мочевого пузыря, аденокарциномы пищевода и легких, которые обычно проявляются спустя два года после лечения [18].

Учитывая побочные эффекты ЦФ, необходимо, чтобы врач принимал все меры предосторожности. Выраженность побочных реакций сильнее при внутривенном введении ЦФ, поскольку при этом способе препарат не всасывается, его действие развивается быстрее, а само вещество не

проходит первый этап метаболизма, в результате чего биодоступность, т.е. концентрация для оказания фармакологического действия, становится пропорционально выше в сравнении с пероральным приемом ЦФ [22, 23]. Еще одним важным аспектом являются ошибки, связанные непосредственно с введением инъекционных форм препарата [24].

Известно, что применение инъекций часто связано с медицинскими ошибками, классифицируемыми как серьезные [22]. Они составляют 21,1% от всех осложнений и подразделяются на связанные с риском загрязнения, частотой применения и разведением [25]. При парентеральном введении лекарственного средства, особенно внутривенно, они могут привести к побочным эффектам [19].

Кроме явно медицинских, необходимо учитывать финансовые расходы, связанные с ошибками введения препарата. В Бразилии годовая стоимость химиотерапевтических препаратов превышает 1,1 млн реалов, и эта величина может увеличиться в связи с ошибками при внутривенном введении лекарств [24].

Таким образом, важно учитывать, что эти расходы могут быть значительно увеличены при возникновении неблагоприятных событий [26]. Неблагоприятным событием является любое неблагоприятное медицинское явление, которое происходит с пациентом на фоне лечения, но без прямой причинно-следственной связи с этим лечением [19].

Таким образом, важно стандартизировать введение парентеральных лекарственных средств и обеспечить их рациональное использование, которое можно определить как получение пациентом надлежащего лекарственного вещества в корректной дозе в течение адекватного периода времени и с наименьшими финансовыми затратами [27].

Если принимать во внимание рациональное использование лекарственных средств, важно разработать стандарты парентерального введения ЦФ. Цель этого исследования, проведенного на основе обзора литературы, – разработать рутинный режим введения ЦФ в ревматологических отделениях и создать фармакотерапевтические рекомендации для достижения максимальной эффективности лечения пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Режим введения ЦФ

Режим инфузии ЦФ был разработан с целью повышения биологической доступности (эффективности) и минимизации побочных реакций, что в результате обеспечивает лучшую переносимость этого препарата пациентами. Протокол был разделен на этапы для облегчения понимания медперсоналом и воспроизводства схем дозирования ЦФ. Лекарственные препараты первого этапа (до химиотерапии) и третьего этапа (после химиотерапии) – медикаменты, назначаемые с целью предотвращения основных побочных реакций в результате введения ЦФ (второй этап), включая тошноту, рвоту, геморрагический цистит. Описаны методы контроля и лечения побочных реакций, в том числе со стороны лабораторных показателей, как и применение ЦФ при дисфункции почек. Освещены также редкие, но серьезные побочные явления.

Были выявлены наиболее распространенные побочные реакции, на основе чего лечащий врач может дать пациентам указания по основным мерам предосторожности, которые необходимо выполнять, находясь на домашнем режиме после введения ЦФ. Эти меры необходимы для предотвращения или минимизации негативных последствий и повышения приверженности к терапии.

Кроме того, были установлены совместимость этих инъекционных препаратов с растворителем, стабильностью и длительностью времени инфузии. Была разработана последовательность введения этих препаратов с целью повышения эффективности ЦФ и уменьшения появления побочных реакций.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Режим введения ЦФ состоял их трех этапов: до химиотерапии, введение ЦФ и после химиотерапии. Была стандартизирована внутривенная гидратация кристаллоидными заместителями объема крови (0,9% раствор натрия хлорида) с целью предотвращения геморрагического цистита [28]. Кроме того, разработаны последовательность введения препарата, количество разбавителя при необходимости разведения, время и график инфузии, а также лабораторные анализы, которые должны контролироваться до и после введения ЦФ, как и руководство для пациента.

В табл. 1 отражена схема введения ЦФ [3, 5, 20, 29–42], табл. 2 описывает руководство для пациента [44–50]. Серьезные и редкие побочные реакции, которые должны мониторироваться, – гепатотоксичность [3], гипонатриемия [45] (концентрация натрия в сыворотке в этом случае 135 ммоль/л [пересчет натрия как одновалентного иона 1 ммоль/л=1 мэкв/л]) [45], сердечно-сосудистая недостаточность в результате кардио-

Режим введения циклофосфамида при ревматических аутоиммунных заболеваниях

Схема ведения до химиотерапии	
Гидратация – введение физиологического раствора (ФР) В случае застойной сердечной недостаточности, при артериальной гипертензии, острой/хронической дисфункции почек использование декстрозы. Время инфузии должно составлять 3 ч.	
Доза: 1000 мл/ФР[a]	Вводимая доза:_____
Длительность инфузии: 1 ч/ФР[a]	Время инфузии:_____
Время начала введения: за 1 ч до введения ЦФ	Время начала введения:_____
Дексаметазон[b,c]	
Доза: 20 мг	Вводимая доза:_____
Разведение: 20 мл ФР[d]	Используемый разбавитель:_____
Длительность инфузии: в течение 10 мин	Время инфузии:_____
Время начала введения: за 1/2 ч до ЦФ	Время начала введения:_____
Месна Использование месны является спорным, может быть заменено на гидратацию[a]	
Доза: 20% от дозы ЦФ[e]	Вводимая доза: _____
Разведение: 20 мл ФР[d]	Используемый разбавитель:_____
Длительность инфузии: в течение 15–30 мин[e]	Время инфузии:_____
Время начала введения: за 15 мин до ЦФ[e]	Время начала введения:_____
Введение ЦФ проводят сразу после подготовки в дозе от 0,5 до 1 г/м² площади поверхности тела [f,g], разведенных в 100–200 мл ФР[h], в течение 60–120 мин[h]	
Схема после химиотерапии	
Фуросемид[i]	
Доза: 20 мг	Время вливания:_____
Длительность инфузии: 1–2 мин болюсно	Вводимая доза: _____
Время начала введения: сразу после ЦФ	Время введения:_____
Месна Использование месны является спорным, может быть заменено на гидратацию[a]	
Доза: 20% дозы ЦФ (в/в) или 40% от дозы ЦФ (перорально)[e]	Вводимая доза: _____
Разведение: 20 мл ФР при в/в введении[d]	Используемый разбавитель:_____
Длительность инфузии: 15–30 мин	Время инфузии:_____
Время начала введения: 4 и 8 ч при в/в введении или 2 и 6 ч при пероральном введении [e]	Время начала введения:_____
Ондансетрон[i]	
Доза: 8–16 мг перорально	Вводимая доза:_____
Время начала введения: 6 и 14 ч после ЦФ	Время введения:_____

Рекомендации по прерыванию лечения ЦФ в связи с гематологическими параметрами (NADIR)	**Неинвазивные и инвазивные тесты, которые следует контролировать у пациентов, получающих ЦФ, в зависимости от тяжести состояния**
Тромбоциты $<10^9$/л[3 k] Абсолютное число нейтрофилов <1500 клеток/мкл[l] Лейкоциты <3500 / мм[3 k]	**Неинвазивные методы** – эхокардиография, оценка функции миокарда (фракция выброса и диастолическая функции, диастолическая пиковая скорость, структура предсердий и клапанного аппарата, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ). **Инвазивные методы** – магнитно-резонансная томография, биопсия миокарда [p]
Применение ЦФ с учетом функции мочевыделительной системы	**Мониторирование серьезных и редких побочных реакций**
Почечная дисфункция – клиренс креатинина <10 мл/мл: уменьшение дозы на 25%; дополнительное введение 50% от дозы ЦФ после диализа[m]; **Анализ мочи** – контроль каждые 4 нед после введения ЦФ в связи с риском геморрагического цистита[n]; мониторирование гематурии, протеинурии и лейкоцурии[o]	- гепатотоксичность[q] и гипонатриемия. Концентрация натрия в этом случае составляет 135 ммоль/л (пересчет как для одновалентного иона 1 ммоль/л=1mEq/л)[r]; - сердечно-сосудистая недостаточность в связи с кардиотоксичностью ЦФ; - другие побочные реакции ЦФ: аменорея[k], преждевременный климакс[g] и выпадение волос[q]

Табл. 1. Режим введения циклофосфамида (ЦФ) при аутоиммунных ревматических заболеваниях. [a]Shepherd et al. [29]; [b]Hawthorn; [e]Cunningham [30]; [c]Jordan et al. [31]; [d]Turner et al. [32]; [e]Trissel [33]; [f]Haubitz et al. [34]; [g]Mardegan et al. [35]; [h]Di Lisi et al. [36]; [i]Salido et al. [37]; [j]Calixto-Lima et al. [38]; [k]Lotan et al. [20]; [l]Zahn et al. [39]; [m]Milman [40]; [n]Motaet al. [5]; [o]McDermid and Lönnerdal [41]; [p]Centro de Oncologia Unimed Birigui [42]; [q]Subramaniam et al. [3]; [r]Mota et al. [43]. ФР – изот. р-р натрия хлорида; ЦФ – циклофосфамид; в/в – внутривенно.

Потребление воды – врач должен рекомендовать пациенту пить, минимум, 2 л воды в сутки, если нет нарушения функции почек. В противном случае объем выпиваемой жидкости подбирают индивидуально. Необходим контроль электролитов в крови[a]
Предотвращение мукозита – циклофосфамид может вызвать мукозит. Для его предотвращения доступны некоторые меры, которые следует выполнять пациенту, чтобы свести к минимуму риск развития мукозита: • тщательно чистить зубы после еды, используя мягкие зубные щетки и неабразивную зубную пасту (особенно детям); • избегать употребления алкогольных напитков и курения; • избегать чрезмерного употребления соли; • употреблять мягкие продукты, отдавая предпочтение такой пище, как пудинги, каши, витамины, желатин, богатые белком мясные продукты, куриное мясо или рыбный суп [b,c]
Лечение тошноты – пациент должен принимать пищу, прежде чем проголодается, есть часто, медленно, небольшими порциями, каждые 2 ч, так как голод может провоцировать тошноту. Необходимо избегать употребления острой, жирной и сладкой пищи, горячих продуктов питания и напитков. С другой стороны – пациент должен избегать приема жидкости во время еды и не пребывать на кухне во время приготовления пищи, принимать пищу в вентилируемом помещении и приятной атмосфере[b]
Руководство для пациентов с анемией – необходимо употреблять в пищу продукты животного происхождения, такие как курица, рыба и особенно красное мясо, овощи, особенно темно-зеленые, такие как капуста, брокколи и шпинат, горох, бобы и другие зерновые культуры, сочетать овощи с источниками витамина С (апельсинами, мандаринами, лимонами, вишней). Молоко, сыр, творог, йогурт и другие молочные продукты следует ограничивать в обеденное время [d,e]
Мочевыделение и дефекация – в день введения циклофосфамида и следующие два дня при использовании туалета необходимо смывать воду три раза подряд с закрытой крышкой унитаза. Если другой человек отвечает за уход пациента, он должен использовать одноразовые перчатки. Очищение зоны промежности должно выполняться снаружи-вовнутрь, использованные салфетки должны быть помещены в два пластиковых пакета, которые следует хорошо завязать. Закончить обработку необходимо с применением антисептика
Прием душа – пациент сначала должен вымыть руки, затем лицо и голову, потом живот, спину, руки и катетер (если таковой имеется)

Табл. 2. Рекомендации для пациентов, получающих циклофосфамид. [a]Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira [44]; [b]Bruining et al. [45]; [c]González et al. [46]; [d]Otero López [47]; [e]Medeiros-Souza et al. [48]; [f]Mesna [49]; [g]Taketomo et al. [50].

токсичности ЦФ [36]. Среди других серьезных побочных реакций ЦФ аменорея [18], ранняя менопауза [46] и выпадение волос [3].

ОБСУЖДЕНИЕ

Ошибки при назначении лекарства могут снизить эффективность лечения и увеличить возникновение побочных реакций, как и финансовые затраты на лечение [24]. В ретроспективном исследовании, проведенным в стационарах Испании в период с 2008 по 2010 г., оценивали стоимость лечения и неблагоприятные события. Были выявлены 245 320 случаев применения ЦФ с общей стоимостью от 1 308 791 97 евро. Около 6,8% пациентов имели побочные эффекты, что увеличивало стоимость лечения на 16,2%. Шесть из десяти неблагоприятных событий, которые наиболее обременили бюджет больниц, произошли в операционных, что соответственно увеличило затраты на 6,7% [26].

Проспективное исследование, проведенное в период с августа по ноябрь 1999 года и в период с января по май 2000 года, выявило 1800 ошибок, допущенных у 1663 пациентов. Количество обращений за медицинской помощью по причинам, связанным с лекарствами (вероятным и возможным), составило 215 (11,9%). Из этих обращений 108 (50,2%) были по поводу побочных реакций, 100 (46,5%) – отсутствия эффективности терапии в связи с неадекватной дозой и 7 (3,3%) – интоксикации. В соответствии с (модифицированными) критериями Шумока (Schumock) и Торнтона (Tornton), 68,4% проблем, связанных с лекарствами, считаются предотвратимыми [47].

График дозирования ЦФ разработан с учетом наиболее частых побочных реакций, стратегии назначения при почечной дисфункции и последовательности применения в периоде до химиотерапии, введения ЦФ и после химиотерапии, включая дозы всех сопутствующих препаратов, их разведение и время инфузии.

Основные стратегии по предотвращению побочных реакций ЦФ включили лечение геморрагического цистита, тошноты и рвоты [18]. Введение этих препаратов соответствует обоснованной полипрагмазии, когда назначение лекарственного средства выполняют для коррекции побочного действия другого препарата [48].

Были предложены несколько стратегий по уменьшению частоты геморрагического цистита, включая увеличение гидратации и назначение месны и фуросемида [28, 29]. В случае поражения

почек тяжелой степени предпочтительным является назначение месны вместо гидратации в связи с необходимостью ограничивать потребление жидкости у таких пациентов [20, 29].

С целью предотвращения геморрагического цистита месна назначается в дозе, эквивалентной 60% от дозы ЦФ, и делится на три введения: 20% за 15 мин до введения ЦФ, 20% непосредственно после введения ЦФ и 20% через 4 или 8 ч после введения ЦФ [28]. Месна уменьшает депозицию акролеина (метаболита ЦФ) в мочевом пузыре, предотвращая таким образом развитие геморрагического цистита и рака мочевого пузыря [18].

С целью уменьшения экспозиции акролеина в мочевиделительном тракте пациент должен быть хорошо гидратирован до, во время и после введения ЦФ. Таким образом, за 60 мин до введения ЦФ пациент должен получить через венозный доступ около 1 л кристаллоидного раствора (натрия хлорид 0,9%) в течение 1 ч [51].

Сам ЦФ может быть введен в любое время. В свою очередь, инфузия месны зависит от введения ЦФ [28]. Месна может быть назначена перорально или парентерально (подкожно и внутривенно) [28].

Пероральное введение месны имеет как преимущество в виде удобного дозирования, так и некоторые недостатки, например, более частые тошноту и рвоту [49, 50]. Другой фактор, ограничивающий пероральное применение этого препарата, – более низкая биодоступность по сравнению с парентеральным путем в связи особенностями метаболизма, а также потенциальное снижение абсорбции в результате рвоты, вызванной ЦФ [31]. Принимая во внимание рациональность применения лекарственных средств как для пациента, так и для общества, пероральное введение месны все же имеет преимущество в виде более ощутимого снижения стоимости госпитализации и трудовых затрат среднего медперсонала [51]. В этом контексте существует еще один возможный недостаток в виде отсутствия у пациента приверженности к лечению, в результате чего у врача нет полной уверенности в адекватности принятой пациентом перорально дозы месны [52].

Преимущество введения месны внутривенно в том, что вещество не всасывается в желудочно-кишечном тракте и начинает действовать быстрее по сравнению с пероральным путем [22, 23, 53]. Недостатком парентерального введения являются повышенный риск контаминации, ошибки в назначении, меньшее удобство в дозировании и увеличение продолжительности госпитализации [23, 53].

Однако применение месны с целью предотвращения геморрагического цистита у пациентов, получающих ЦФ в терапевтических дозах для лечения ревматических заболеваний, является спорным; так, месна может быть заменена соответствующим объемом гидратации в объеме около 6 л/сут в сочетании с диуретиками или гидратацией в объеме из расчета 3 л/м^2/сут [54].

Фуросемид вводится после завершения инфузии ЦФ в дозе 20 мг с целью стимуляции диуреза, который в синергизме с месной уменьшает экспозицию акролеина в уротелии [55]. Максимальная концентрация фуросемида является 10 мг/мл болюсно с достижением терапевтической концентрации 10 мг/мл/мин [55]. Вторая доза месны (20% от дозы ЦФ) вводится в интервале между 15 и 30 мин после введения ЦФ [28].

Рвота и тошнота считаются частыми побочными реакциями химиотерапии, как и в случае лечения ЦФ [31], который включен во многие химиотерапевтические режимы. Тошнота, вызванная введением исключительно ЦФ (отдельно от других препаратов терапевтической схемы), классифицируется как поздняя [56]. Таким образом, ондансетрон не требуется для предотвращения этого побочного эффекта [56]. Снижение эффективности ЦФ является еще одной причиной, по которой применение ондансетрона нецелесообразно до ЦФ [57].

Данное снижение эффективности обусловлено тем, что ондансетрон является ингибитором CYP2B [58]. ЦФ – пролекарство, которое должно быть активировано CYP2B с последующим образованием 4-гидроксициклофосфамида и алдофосфамида. Эти метаболиты транспортируются в место действия, где они подвергаются спонтанному расщеплению с образованием иприта фосфорамида, дающего непосредственные фармакологические эффекты [58].

Кроме того, перед химиотерапией в качестве профилактики анафилактического шока и как противорвотное средство может быть добавлен дексаметазон [59]. Предпочтительно вводить дексаметазон таким образом, чтобы его пик совпадал с пиком активности физиологических кортикостероидов, который обычно приходится на 8 ч утра и 16 ч вечера [58]. Пика концентрация дексаметазона в плазме достигает в течение 60 мин, а действие лекарства наступает через 30 мин [55, 60]. Таким образом, введение дексаметазона следует начинать утром за 30 мин до введения ЦФ, предпочтительно 7.30 утра [58].

В связи с тем, что рвота при применении ЦФ

является отсроченной [56], а также снижается эффективность ЦФ в случае назначения ондансетрона до введения ЦФ, ондансетрон (8 мг перорально [31, 61] через 6 и 14 или через 8 и 16 ч после химиотерапии в максимальной дозе 16 мг после химиотерапии, не превышая 32 мг/сут) является последним в ряду препаратов, используемых для профилактики рвоты, вызванной ЦФ [31].

Другие важные побочные реакции ЦФ включают в себя гематологическую токсичность [18], почечную дисфункцию [20], гипонатриемию [45, 62], неврологические нарушения [45], аменорею [18], раннюю менопаузу [46], выпадение волос [3], редко гепатотоксичность [3] и отсроченное развитие рака [18]. Доза ЦФ для лечения системной красной волчанки, в том числе при нервно-психических и/или гематологических расстройствах, IV классе волчаночного нефрита и других тяжелых проявлениях системной красной волчанки, составляет 0,5–1 г/м^2 внутривенно ежемесячно [5, 62] с коррекцией дозы у пациентов с гематологической токсичностью и почечной недостаточностью [20, 63]. Гематологические побочные реакции ЦФ классифицируются как серьезные, так как они ассоциированы с высокой заболеваемостью [19, 64]. NADIR – минимальные показатели клинического анализа крови, допустимые для назначения следующего цикла химиотерапии [65]. Основные гематологические тесты включают оценку тромбоцитов, нейтрофилов и лейкоцитов. Нейтропения определяется как уменьшение абсолютного числа нейтрофилов меньше 1500 кл/мкл [65]. Основные причины нейтропении включают гематологические патологии, аутоиммунные заболевания, инфекции, побочные реакции лекарств, химиотерапию и лучевую терапию [65]. Тромбоцитопения характеризуется снижением количества тромбоцитов менее 100000/мм^3 [65]. В случае снижения тромбоцитов меньше 81×10^9/л в сочетании с лейкопенией лечение ЦФ должно быть прекращено до тех пор, пока тромбоциты не возрастут до 99×10^9/л [65]. ЦФ, однако, может быть использован в лечении рефрактерной тромбоцитопенической пурпуры, как и других гематологических расстройств: тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии. Лейкопению [10] диагностируют при снижении лейкоцитов менее 3500/мм^3 [65].

Гепатотоксичность – побочная реакция ЦФ, развивающаяся обычно при введении больших доз [3]. Когда имеет место гепатотоксичность на фоне применения низких доз, реакцию рассматривают как редкое, но серьезное явление [19, 64]. Острая печеночная недостаточность, развившаяся спустя 24 ч после введения низкой дозы (200 мг) ЦФ, описана в клиническом случае у 48-летнего пациента китайского происхождения с прогрессирующим гломерулонефритом при гранулематозе Вегенера [3]. Диагноз гранулематоза с полиангиитом был установлен при выявлении патологических симптомов при осмотре и c-ANCA [3]. Пациент в качестве терапии получил высокие дозы метилпреднизолона, плазмаферез, гемодиализ и ЦФ в низкой дозе внутривенно [3]. Были исключены другие факторы, которые могли бы быть связаны с гепатотоксичностью, включая противогрибковые препараты, ВИЧ, гепатиты B и C [3]. Уровень аланинаминотрасферазы (АЛТ) в день введения 200 мг ЦФ повысился с 41 до 336 ЕД/л с достижением пика на следующий день 566 ЕД/л [3]. Две недели спустя пациенту была введена очередная доза ЦФ (200 мг), и концентрация АЛТ достигла 1253 ЕД/л [3]. Биопсия печени была невозможна, поскольку пациент имел коагулопатию [3]. Другой лабораторный параметр, который должен контролироваться, – уровень натрия. Гипонатриемия является одним из электролитных нарушений, выявляемым в клинической практике [45]. Хотя во многих случаях гипонатриемия незначительна и малосимптомна, она считается клиническим значимым событием, ассоциированным с высокой заболеваемостью и смертностью. Неврологические симптомы гипонатриемии возникают при уровне натрия менее 125 ммоль/л [66]. Проявления гипонатриемии – нарушение центральной нервной системы, такие как судороги, а также стойкое повреждение центральной нервной системы и смерть [66]. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SIADH) был описан в клиническом случае и был связан с внутривенным введением ЦФ в дозе от 500–1000 мг/м^2 с последующим снижением концентрации сывороточного натрия менее 120 ммоль/л и развитием у пациента неврологических симптомов [62].

ЦФ также является кардиотоксичным. Эхокардиография, неинвазивный метод мониторинга функций сердечно-сосудистой системы, используется в качестве рутинного обследования у больных, получающих иммуносупрессию [36]. Другими неинвазивными применяемыми методами являются ЭКГ и 24-часовое холтеровское мониторирование [36]. Инвазивные методы, такие как сцинтиграфия, магнитно-резонансная томография и биопсия сердца, могут быть использованы

в случае побочных реакций, классифицируемых как серьезные [36].

Другие побочные реакции ЦФ включают аменорею, менопаузу и поздний рак, например, аденокарциному пищевода, легких и мочевого пузыря [18, 46]. ЦФ вводили в дозе 750–1000 мг/м^2 женщинам в возрасте до 51 лет в многоцентровом исследовании LUMINA (*Lupus in minorities, nature versus nurture*) [46]. Были выявлены снижение функции и недостаточность половых желез в виде аменореи в течение более шести месяцев у женщин, не переносивших гистерэктомию [46]. ЦФ был также связан с тератогенностью [18].

Коррекция дозы ЦФ при почечной дисфункции проводится только в тяжелых случаях, когда клиренс креатинина менее 10 мл/мин. Режим лечения ЦФ должен быть модифицирован в виде редукции дозы на 25% и дополнительного введения 50% дозы после диализа [34].

Разведение препарата при рутинном применении ЦФ выполняли с целью поддержания максимально возможной концентрации лекарственного средства в неионизированной форме [58]. Оценивали два параметра: совместимость лекарственного средства и разбавителя (изотон. р-р, раствор декстрозы или Рингера) и время стабильности препарата в последнем. Предпочтение было отдано веществам, определяющим более длительную стабильность ЦФ, а значит, более эффективное лечение [33].

Данные о совместимости и стабильности препарата с одним разбавителем и его предпочтительное использование позволяют облегчить работу среднего медицинского персонала и предотвратить фармакологические взаимодействия, которые могли вызывать ионизацию ЦФ и снижение его эффективности [67].

Еще один важный аспект при лечение ЦФ – объяснение пациенту цели лечения. Исследование, выполненное в Натале (северный город Бразилии) в группе 40 пациенток с системной красной волчанкой в госпитале Onofre, показало, что пациентки, которые правильно понимали процесс лечения и саму природу болезни, были более привержены лечению. Пациентки были достаточно информированы о возможных побочных эффектах и лечебно-профилактических мероприятиях, направленных на их минимизацию [68].

Публикации о неблагоприятных событиях являются важными для мониторинга безопасности лекарственных средств после разрешения их выпуска для продажи органами здравоохранения в каждой стране [69]. Этот обзор, посвященный ЦФ, предназначен для стандартизации применения ЦФ специалистами и минимизации неблагоприятных последствий, так называемых побочных реакций лекарственного вещества [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Режим введения ЦФ был разработан с целью увеличения площади под кривой (AUC) для ЦФ и достижения необходимого качества лечения, направленного на минимизацию частоты побочных реакций, которые, если не будут предотвращены вовремя, повлекут за собой вред для пациента, например, в виде учащения рвоты или депозиции акролеина в мочевом пузыре. Ведение побочных реакций в отношении изменения лабораторных тестов описано в виде руководства по их своевременному выполнению у пациента. Даже редкие побочные реакции были выделены, так как они могут привести к высокой заболеваемости. Поскольку рациональное использование ЦФ повышает безопасность лечения и снижает затраты, связанные с назначением этого химиопрепарата, избежание ошибок в назначении ЦФ должно являться основной целью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Burkard ME, Wisinski KB, Njiaju UO et al. Feasibility of 4 cycles of docetaxel and cyclophosphamide every 14 days as an adjuvant regimen for breast cancer: a Wisconsin Oncology Network study. *Clin Breast Cancer* 2014; 14: 205–211

2. Huang BT, Tan Y, Zhao WH et al. How to determine bortezomib-based regimen for elderly patients with multiple myeloma: PAD versus CBd, an observational study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 303–309

3. Subramaniam SR, Cader RA, Mohd R et al. Low-dose cyclophosphamide-induced acute hepatotoxicity. *Am J Case Rep* 2013; 14: 345–349

4. Munyangango EM, Le Roux-Villet C, Doan S et al. Oral cyclophosphamide without corticosteroids to treat mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol* 2013; 168: 381–390

5. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52: 152–174

6. Rosa Neto NS, Goldenstein-Schainberg C. Dermatomiosite juvenil: revisão e atualizac¸ão em patogênese e tratamento. *Rev Bras Reumatol* 2010; 503: 299–312

7. Broad K, Pope JE. The efficacy of treatment for systemic sclerosis interstitial lung disease: results from a meta-analysis. *Med Sci Monit* 2010; 16: RA 187–190

8. Appenzeller S, Sampaio-Barros PD, Samara AM, Marques Neto JF. Crise renal como manifestac¸ão inicial de esclerose-sistêmica sine scleroderma. *Rev Bras Reumatol* 2004; 44: 87–89

9. Chu H, Wu LH, Song D et al. Noninflammatory necrotizing vasculopathy in lupus nephritis: a single-center experience. *Lupus* 2014; 23: 20–30

10. Campos LM, Spadoni MS, Michelin CM et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura at presentation of juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Rev Bras Reumatol* 2013; 53: 120–126

11. Yaguchi H, Sakushima K, Takahashi I et al. Efficacy of intravenous cyclophosphamide therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Intern Med* 2013; 52: 969–972

12. Hobbs DJ, Barletta GM, Rajpal JS et al. Severe paediatric systemic lupus erythematosus nephritis – a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 457–463

13. Lehman TJ, Singh C, Ramanathan A et al. Prolonged improvement of childhood onset systemic lupus erythematosus following systematic administration of rituximab and cyclophosphamide. *Pediatri Rheumatol Online J* 2014; 12: 3

14. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B et al. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD001157

15. Cox PJ. Cyclophosphamide cystitis – identification of acrolein as the causative agent. *Biochem Pharmacol* 1979; 28: 2045–2049

16. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Lupus nephritis: current issues. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 795–798

17. Dupuis LL, Boodhan S, Holdsworth M et al. Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1073–1082

18. Furst DE, Tseng CH, Clements PJ et al. Adverse events during the Scleroderma Lung Study. *Am J Med* 2011; 124: 459–467

19. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for industry and investigators: safety reporting requirements for INDs and BA/BE Studies. MD: Silver Spring; 2012. p. 29. Available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs// Guidances/UCM227351.pdf [accessed 08.08.14]

20. Lotan E, Leader A, Lishner M et al. Unrecognized renal insufficiency and chemotherapy associated adverse effects among breast cancer patients. *Anticancer Drugs* 2012; 23: 991–995

21. Hsieh SG, Hibbert S, Shaw P et al. Association of cyclophosphamide use with dental developmental defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood antineoplastic therapy. *Cancer* 2011; 117: 2219–2227

22. Andrade ED. Terapêutica medicamentosa em odontologia:procedimentos clínicos e uso de medicamentos nasprincipais situac¸ões da prática odontológica. São Paulo: Artes Médicas; 1998

23. Fuchs FD, Wannamacher L. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992

24. Wannmacher L. Erros: evitar o evitável. Uso racional demedicmanetos: tema selecionados, vol. 2; 2005. p. 1–6. Available at: http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1284734732novo erro medico.pdf [accessed08.08.14]

25. Melo LR, Pedreira MLG. Erros de medicac¸ão em pediatria: análise da documentac¸ão de enfermagem no prontuário dopaciente. *Rev Bras Enferm* 2005; 58: 180–185

26. Allué N, Chiarello P, Bernal Delgado E et al. Impacto económico de los eventos adversosen los hospitales espa˜noles a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos. *Gac Sanit* 2014; 28: 48–54

27. Medeiros EFF, Moraes CF, Karnikowski M et al. Intervenc¸ão interdisciplinar enquantoestratégia para o Uso Racional de Medicamentos em idosos. *Ciênc Saúde Coletiva* 2011; 16: 3139–3149

28. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, Winer EP. Update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology, Chemotherapy, and Radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2895–2903

29. Shepherd JD, Pringle LE, Barnett MJ et al. Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2016–2020

30. Hawthorn J, Cunningham D. Dexamethasone can potentiate the anti-emetic action of a 5HT3 receptor antagonist on cyclophosphamide induced vomiting in the ferret. *Br J Cancer* 1990; 61: 56–60

31. Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist* 2007; 12: 1143–1150

32. Turner N, Stewart J, Barnett F, White S. Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion secondary to carboplatin after docetaxel-carboplatin-trastuzumab combination for early stage HER-2 positive breast cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2012; 8: e9–11

33. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 17th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2013

34. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 61: 1495–1501

35. Mardegan LC, Soledade C, Sachetto Z et al. Síndrome de Churg Strauss: umavasculite rara. *Rev Bras Reumatol* 2004; 44: 179–184

36. Di Lisi D, Bonura F, Macaione F et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of the tissue Doppler in the early diagnosis of left ventricular dysfunction. *Anticancer Drugs* 2011; 22: 468–472

37. Salido M, Macarron P, Hernandez-Garcia C et al. Water intoxication induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12: 636–639

38. Calixto-Lima L, Martins de Andrade E, Gomes AP et al. Dietetic management in gastrointestinal complications from antimalignant chemotherapy. *Nutr Hosp* 2012; 27: 65–75

39. Zahn KL, Wong G, Bedrick EJ et al. Relationship of protein and calorie intake to the severity of oral mucositis in patients with head and neck cancer receiving radiation therapy. *Head Neck* 2012; 34: 655–662

40. Milman N. Anemia – still a major health problem in many parts of the world! *Ann Hematol* 2011; 90: 369–377

41. McDermid JM, Lönnerdal B. *Iron Adv Nutr* 2012; 3: 532–533

42. Centro de Oncologia Unimed Birigui. Cuidados com opaciente em quimioterapia. Available at: http://www.unimedbirigui.net.br/oncologia/downloads/manual cuidadoscom o paciente em puimioterapia.pdf [acessed 08.08.14]

43. Mota DM, Silva MG, Sudo EC, Ortún V. Uso racional demedicamentos: uma abordagem econômica para tomada dedecisões. *Ciênc Saúde Coletiva* 2008; 13 Suppl.: 589–601

44. Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio). Rio de Janeiro: Manual do paciente emquimioterapia; 2006. Available at: http://www.hemorio.rj.gov.br/Html/pdf/Manuais/quimioterapia.pdf [accessed 08.08.14]

45. Bruining DM, van Roon EN, de Graaf H, Hoogendoorn M. Cyclophosphamide-induced symptomatic hyponatraemia. *Neth J Med* 2011; 69: 192–195

46. González LA, Pons-Estel GJ, Zhang JS et al. Effect of age, menopause and cyclophosphamide use on damage accrual in systemic lupus erythematosus patients from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXIII). *Lupus* 2009; 18: 184–186

47. Otero López MJ. Errores de medicación y gestión de riesgos. *Rev Esp Salud Pública* 2003;77: 527–540

48. Medeiros-Souza P, Santos-Neto L, Kusano LTE, Pereira MG. Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly. *Rev Saúde Pública* 2007; 41: 1049–1053

49. Mesna. In: UpToDate Inc. [base de dados da Internet].Waltham, (MA); 2013. Available at: http://www.uptodate.com[accessed 01.07.14]. Requer assinatura

50. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric dosage jandbook. Cleveland: Lexi-Comp Inc.; 1992

51. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221–232

52. Dewulf NL, Monteiro RA, Passos AD et al. Adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes comdoenc¸as gastrintestinais crônicas acompanhados noambulatório de um hospital universitário. *Rev Bras Ciênc Farm* 2006; 42: 575–584

53. Golan DE. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológicada farmacoterapia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009

54. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 9–21

55. Mesna: Tampa (FL): Gold Standard; 2014. Available at:http://www.clinicalpharmacology.com [accessed 08.08.14]. Requer assinatura

56. Jeong SW, Cho JW, Hwang JS et al. The antiemetic effect of a novel tropisetron patch in anticancer agents-induced kaolin pica model using rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 2005; 20: 167–174

57. de Jonge ME, Huitema AD, van Dam SM et al. Effects of co-medicated drugs on cyclophosphamide bioactivation in human liver microsomes. *Anticancer Drugs* 2005; 16: 331–336

58. Goodman L. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2001

59. Andrews PL, Sanger GJ. Nausea and the quest for the perfectanti-emetic. *Eur Pharmacol* 2014; 722: 108–121

60. Dexamethasone. In: UpToDate Inc. [base de dados daInternet]. Waltham, (MA); 2013. Available at:http://www.uptodate.com [accessed 01.07.14]. Requerassinatura

61. Cagnoni PJ, Matthes S, Day TC et al. Modification of the pharmacokinetics of high-dose cyclophosphamide and cisplatin. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1–4

62. Gilbar PJ, Richmond J, Wood J, Sullivan A. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion induced by a single dose of oral cyclophosphamide. *Ann Pharmacother* 2012; 46: e23

63. Abdul Rasool Hassan B, Yusoff ZB, Bin Othman S. Association of neutropenia onset and severity with chemotherapy regimens and schedules. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 1425–1428

64. Vieira FP, Rediguieiri CF, Rediguieiri CF. A regulac¸ão demedicamentos no Brasil. Porto Alegre: Artmed; 2013. p. 672

65. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 532–543

66. Letmaier M, Painold A, Holl AK et al. Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15: 739–748

67. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologiae Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêuticonacional 2010: Rename 2010. 2a. ed. Brasília: Ministério daSaúde; 2010. Série B. Textos Básicos de Saúde

68. Faria DA, Revoredo LS, Vilar MJ, Maia EM. Resilience and treatment adhesion in patients with systemic lupus erythematosus. Open Rheumatol J 2014; 8:1–8,http://dx.doi.org/10.2174/1874312920140127001, eCollection2014

69. Kelly WN, Arellano FM, Barnes J et al. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 581–587

Оригинал статьи опубликован в журнале «REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA» в виде статьи открытого доступа под лицензией CC BY-NC-ND license. Согласие авторов на перевод и публикацию статьи на русском языке получено 15.02.2017 г.

Перевод выполнен: Т.А. Бандейра, М.С. Храброва

Сведения об авторах:

Телес К.А.
Университет г. Бразилиа (UnB), медицинский факультет, DF, 70910-900, Бразилиа, Бразилия; E-mail: kaian.teles@gmail.com
Kaian Amorim Teles
Affiliations: Universidade de Brasília (UnB), Departamento de Ciências da Saúde, DF, 70910-900, Brasília, DF, Brazil; E-mail: kaian.teles@gmail.com

Медейрос-Соуза П.
Университет г. Бразилиа (UnB), медицинский факультет, DF, 70910-900, Бразилиа, Бразилия; E-mail: pmedeirossouza@uol.com.br
Patricia Medeiros-Souza
Affiliations: Universidade de Brasília (UnB), Departamento de Ciências da Saúde, DF, 70910-900, Brasília, DF, Brazil; E-mail: pmedeirossouza@uol.com.br.

Лима Ф.А.К.
Университет г. Бразилиа (UnB), Университетская клиника г. Бразилиа, DF, 70840-901, Клиника ревматологии, Отделение коллагенозов, Бразилиа, Бразилия
Francisco Aires Correa Lima
Affiliations: Universidade de Brasília (UnB), DF, 70840-901, Hospital Universitário de Brasília, Servic¸o de Reumatologia, Ambulatório de Colagenoses, Brasília, DF, Brazil

де Араужу Б.Г.
Университетская клиника г. Бразилиа (HuB), 604/605, Asa Norte, DF, 70840-901, Бразилиа, Бразилия
Bruno Gedeon de Araújo
Affiliations: Hospital Universitário de Brasília (HuB), 604/605, Asa Norte, DF, 70840-901, Brasília, DF, Brazil

Лима Р.А.К.
Университет г. Бразилиа (UnB), Университетская клиника г. Бразилиа, Клиника ревматологии, DF, 70840-901, Бразилиа, Бразилия
Rodrigo Aires Correa Lima
Affiliations: Universidade de Brasília (UnB), Hospital Universitário de Brasília, Servico de Reumatologia, DF, 70840-901, Brasília, DF, Brazil

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.08.2017
Принята в печать: 21.12.2017
Article received: 01.08.2017
Accepted for publication: 21.12.2017

© Коллектив авторов, 2018
УДК 612 : 92 Наточин
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-114-116

К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА РАН ПРОФЕССОРА ЮРИЯ ВИКТОРОВИЧА НАТОЧИНА

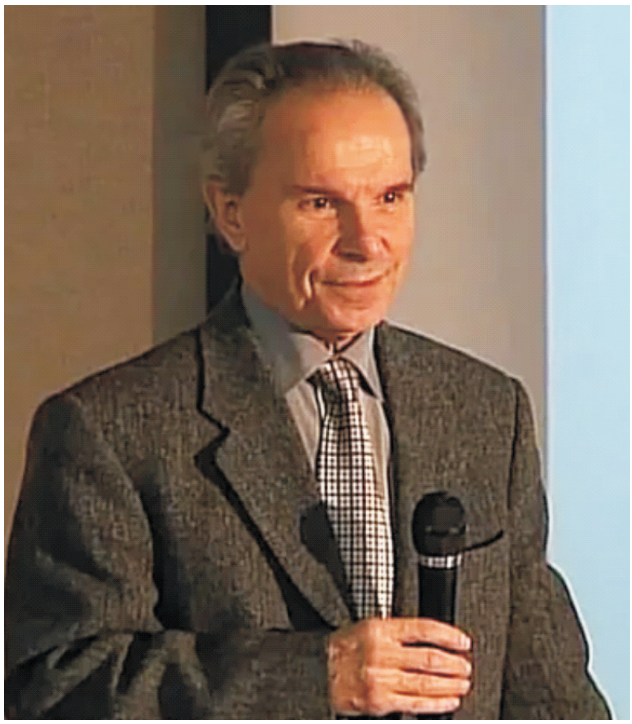
TO THE 85TH ANNIVERSARY OF THE ACADEMICIAN OF THE RAS PROFESSOR Yu.V. NATOCHIN

Юрий Викторович Наточин родился 6 декабря 1932 года в г. Харькове, Украина. В 1956 году окончил Новосибирский государственный медицинский институт по специальности «Лечебное дело». В то время в этом вузе работали многие выдающиеся деятели отечественной медицины. Об одном из них – гениальном хирурге С.С. Юдине Юрий Викторович всегда вспоминает с искренним восхищением.

Уже в студенческие годы будущий академик увлекся научной работой. На его доклад на Всесоюзной студенческой научной конференции в Ленинграде обратил внимание знаменитый физиолог Л.А. Орбели, который предложил молодому ученому сдавать экзамены в аспирантуру Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, что Ю.В. Наточин успешно сделал. Вся дальнейшая научная и творческая деятельность юбиляра связана с этим институтом и Ленинградом/Петербургом. Наставником Ю.В. Наточина в аспирантуре был вернувшийся в Ленинград выдающийся ученый А.Г. Гинецинский, который был одним из его учителей и в г. Новосибирске. В Институте эволюционной физиологии и биохимии Юрий Викторович работал младшим научным сотрудником, старшим научным сотрудником, заведующим лабораторией, главным научным сотрудником.

В 1967 году Ю.В. Наточин успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора биологических наук. Впоследствии удостоен звания «профессор». В 1987 г. избран членом-корреспондентом и в 1992 г. академиком РАН по Отделению физиологии (физиология человека и животных).

Помимо Института эволюционной физиологии, в котором он служит более 60 лет, у Юрия Викторовича есть еще одно любимое дитя – медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета. Он организовал и возглавил его 1995 году. По замыслу акад.



Ю.В. Наточина этот факультет должен быть местом обучения фундаментальной медицине, в котором новейшие сведения из областей молекулярной биологии, физиологии, патофизиологии, ультраструктурной морфологии интегрируются с потребностями клинической медицины. Становление такого учебного подразделения оказалось чрезвычайно сложной задачей, хотя бы потому, что сначала требовалось найти или подготовить преподавателей, способных соответствовать той высоте планки, которую задал Юрий Викторович. В настоящее время можно смело сказать – факультет состоялся. Благодаря настойчивости, эрудиции и энергии и авторитету Ю.В. Наточина многие трудности были преодолены или успешно разрешаются. Сейчас медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета занимает более чем достойное место в ряду известных всей стране медицинских вузов Санкт-Петербурга.

В своей научной деятельности Ю.В. Наточин специализируется в области физиологии висцеральных систем, физиологии почек и водно-солевого обмена, эволюционной физиологии, космической биологии и медицины, нефрологии.

Многие достижения Юрия Викторовича в этих направлениях хорошо знают у нас и за рубежом. Например, он обосновал новые представления о роли почек в физиологии пищеварения, показав, что белки и пептиды могут всасываться в кровь без расщепления в желудочно-кишечном тракте, достигать почек, затем гидролизоваться в проксимальных канальцах и использоваться для нужд организма.

Большое место в работах акад. Ю.В. Наточина занимают проблемы молекулярной физиологии. Им раскрыты некоторые молекулярные механизмы модуляции функций клеток осморегулирующих органов.

Юрий Викторович выяснил значение аутакоидов при определенных формах патологии почки у человека, им обосновано выделение этих заболеваний в группу аутакоидозов.

Юрием Викторовичем сформулирована оригинальная гипотеза о роли ионов натрия в эволюции, согласно которой жизнь на земле возникла не в море, как считалось до настоящего времени, а в мелких водоемах, содержащих воду с высокой концентрацией калия.

Кроме того, акад. Ю.В. Наточиным разработана концепция клиренса безнатриевой воды и созданы оригинальные представления о типах диуреза.

Однако есть некоторые факты научной биографии акад. Ю.В. Наточина, которые может быть не слишком на виду, но которые имеют, подчас, огромное, прежде всего, прикладное значение.

В частности, без разработок и идей Юрия Викторовича едва ли были возможны длительные и сверхдлительные космические полеты – то направление пилотируемой космонавтики, в котором наша страна до сих пор не имеет конкурентов.

Ю.В. Наточин (вместе с О.А. Гончаревской) представлял нашу страну в Комиссии по физиологии почек Международного союза физиологических наук, которой была разработана Стандартная номенклатура структур почки, которая стала основой единого «мирового языка» для всех теоретиков и практиков нефрологии.

Предложенный Ю.В. Наточиным способ нормализации водно-солевого обмена позволил повысить качество терапии ишемического инсульта и снизить летальность при этом заболевании.

Идеи проф. Ю.В. Наточина легли в основу уникальной системы комплексного функционального обследования (КФО) почек в клинике, реализованной в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова (ПСПбГМУ). Вот уже почти сорок лет знаменитое «КФО» остается одной из визитных карточек НИИ Нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова не только на национальном, но и международном уровне, существенно повышающей качество диагностики нефропатий.

Юрий Викторович – выдающийся ученый, но он и блестящий педагог и популяризатор науки. Его доклады и лекции – сгустки современной информации, нанизанные на стальную нить логического анализа и обрамленные неповторимой манерой изложения. Полемизировать с акад. Ю.В. Наточиным крайне трудно. Шансы добиться успеха в профессиональном споре с ним практически равны нулю.

Талант ученого и популяризатора полностью проявляется в публикациях Юрия Викторовича. Он автор и соавтор более 400 научных работ, в том числе 11 монографий, им зарегистрированы ряд патентов. Многие его публикации уникальны не только по сути рассматриваемых проблем, но и по стилю изложения и характеру представления материала. Например, для нас до сих пор остается тайной как Юрий Викторович сумел вместить в крохотную брошюру из 60 страниц (Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты. Л., Наука, 1974) практически всю известную на то время информацию о физиологии почки. Кроме того, он смог изложить ее языком, понятным не только специалисту, но и пытливому студенту. Остается только сожалеть, что эта книжка, ставшая настольной для нефрологов, ни разу не переиздавалась.

Среди многих талантов Ю.В. Наточина нельзя не упомянуть и редкий талант научного редактора. Эти способности юбиляра ярко проявлялись, когда он был главным редактором Российского физиологического журнала им. И.М. Сеченова. Но и как многие другие, редакторские таланты Юрия Викторовича многогранны. Он часто выступает в качестве редактора переводов иностранных медицинских книг на русский язык. Проблема эта очень непростая. К сожалению, сейчас на нашем книжно-медицинском рынке гуляет много зарубежных монографий, руководств или клинических рекомендаций, переведенных крайне непрофессионально, и которыми просто опасно пользоваться. Однако, если редактором такого

перевода выступает Юрий Викторович, в высочайшем качестве работы можно не сомневаться.

Помимо чисто научной и педагогической, юбиляр всегда вел и ведет огромную общественно-административную работу на ниве науки и высшей школы. О роли Юрия Викторовича в создании медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета мы уже упоминали выше. Но не менее значима организационная работа Ю.В. Наточина в Российской Академии наук. В 1996–2002 гг. он был академиком-секретарем Отделения физиологии РАН, членом президиума РАН. В настоящее время Юрий Викторович является советником РАН, членом Бюро Отделения физиологических наук, членом президиума Санкт-Петербургского научного центра РАН, председателем Национального комитета физиологов России, председателем Научного совета по физиологическим наукам и Научного совета по проблемам «Биология и медицина», членом Научно-издательского совета РАН.

Научная школа Юрия Викторовича отнесена к числу ведущих научных школ России. Под его руководством подготовлены 13 докторов и 39 кандидатов наук. Среди них академики РАН, руководители институтов и кафедр нашей страны, а также Болгарии, Венгрии, Таджикистана, Туркмении и др.

Заслуги Ю.В. Наточина высоко отмечены у нас и за рубежом. Юрий Викторович является членом Европейской Академии наук (с 1990 г., Лондон), Международной астронавтической академии (с 1991 г., Париж). В 1982 г. награжден Золотой медалью им. Я. Пуркинье «За выдающийся вклад в биологию и медицину» (Академия наук Чехословакии), в 2002 г. – золотой медалью им И.П. Павлова РАН, в 1982 г. – медалью им. С.П. Королева Федерации космонавтики СССР, медалью им. И.П. Павлова Всесоюзного физиологического общества им. И.П. Павлова (1982), медалью им. С. Рач (1987, Венгрия). Ю.В. Наточин избран Почетным членом Венгерского физиологического общества (1984), Санкт-Петербургского общества естествоиспытателей (2008), удостоен премий им. Л.А. Орбели (1980, АН СССР), Правительства РФ в области науки и техники (1997), Правительства Санкт-Петербурга и Санкт-Петербургского научного центра РАН (2004), Правительства Российской Федерации в области образования (2005) и др. Юрий Викторович награжден орденами «Знак Почета» (1987), «За заслуги перед Отечеством» IV (1999) и III степени (2008).

Нам, как и другим петербургским нефрологам, очень повезло. Формально не являясь непосредственными учениками академика Ю.В. Наточина, мы имели честь познакомиться с ним еще в наши студенческие годы. Мы слушали его лекции и доклады на различных форумах, осваивали азы нефрологии и физиологии почек по его книгам. Позже стали проявляться и совместные научные интересы, появляться совместные публикации. Однако любой нефролог, особенно занимающийся научной работой и хотя бы недолго общавшийся или сотрудничавший с Юрием Викторовичем, навсегда запомнит уроки этого выдающегося ученого, который не только является блестящим теоретиком, но и достойным продолжателем Боткинского клинико-физиологического подхода в отечественной медицине, истинным Учителем нескольких поколений Российских физиологов и врачей.

От своего имени, от имени руководства наших учреждений, многочисленных коллег и учеников Юрия Викторовича мы желаем юбиляру доброго здоровья и не сомневаемся в успешном продолжении его многогранной кипучей деятельности.

А.В. Смирнов, д-р мед. наук профессор, директор Научно-исследовательского института нефрологии, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

В.А. Добронравов, д-р мед. наук профессор, зам. директора Научно-исследовательского института нефрологии, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

И.Г. Каюков, д-р мед. наук профессор, зав. лабораторией клинической физиологии почек Научно-исследовательского института нефрологии, профессор кафедры нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

А.Ш. Румянцев, д-р мед. наук профессор кафедры факультетской терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

Поступила в редакцию: 01.12.2017
Принята в печать: 21.12.2017
Article received: 01.12.2017
Accepted for publication: 21.12.2017

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.6 Аль-Шукри
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-117-118

К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА САЛЬМАНА ХАСУНОВИЧА АЛЬ-ШУКРИ

TO THE 70TH ANNIVERSARY OF THE PROFESSOR S.H. AL-SHUKRI

Исполнилось 70 лет со дня рождения профессора Сальмана Хасуновича Аль-Шукри. С.Х. Аль-Шукри окончил с отличием лечебный факультет Первого Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова в 1969 году. После окончания института проходил обучение в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре урологии 1 ЛМИ. В 1974 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Почечно-каменная болезнь у лиц старше 50 лет», а в 1984 году – докторскую диссертацию на тему «Оперативное лечение шистосоматоза мочевой системы». В 1987 году С.Х. Аль-Шукри было присвоена звание «профессор». С 1995 года по настоящее время является заведующим кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова». С 1992 г. по настоящее время является проректором по международным связям ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. С 2014 года С.Х. Аль-Шукри возглавляет Научно-исследовательский центр урологии НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Сальман Хасунович Аль-Шукри является крупным специалистом в области урологии, онкоурологии и организации урологической помощи. На сегодняшний день руководимая им клиника урологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова является одним из крупнейших лечебно-диагностических урологических центров нашей страны, в которой ежегодно выполняются более 2,5 тысяч оперативных вмешательств, а оперативная активность превышает 90%. В руководимой проф. С.Х. Аль-Шукри клинике активно внедряются новые методы лечения урологических заболеваний. Под руководством С.Х. Аль-Шукри подготовлены клинические рекомендации по различным разделам урологии, в том числе оказанию неотложной помощи урологическим больным.

С.Х. Аль-Шукри является главным специалистом-урологом Северо-Западного федерального округа Российской Федерации, членом президиума Российского общества урологов, членом Европейской Ассоциации урологов и Американской урологической ассоциации, членом Экспертного совета Европейского общества урологов по проблеме гиперактивного мочевого пузыря.

Сфера научных интересов С.Х. Аль-Шукри многогранна. В качестве основных направлений научной деятельности можно выделить следующие:

1. Изучение патогенетических механизмов возникновения и роста мочевых камней, разработка новых методов лечения больных мочекаменной болезнью, в том числе с единственной почкой.

2. Исследование поражений органов мочевой системы при шистосомозе. Проф. С.Х. Аль-Шукри является основоположником изучения в нашей стране шистосоматоза мочевой системы и его осложнений.

3. Исследования в области онкоурологии, включающие, разработку новых методов диагностики, прогнозирования и выбора методов лечения у больных раком почки, мочевого пузыря и простаты.

4. Изучение механизмов развития нейрогенных расстройств мочеиспускания, гиперактивности мочевого пузыря, уродинамических исследований мочевыводящих путей.

Созданная проф. С.Х. Аль-Шукри научная школа отличается мультидисциплинарным подходом к решению научно-практических задач.

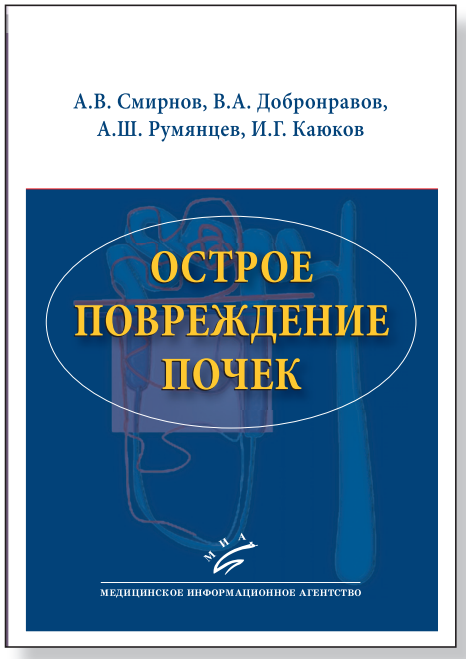
С.Х. Аль-Шукри регулярно участвует в качестве модератора и докладчика в работе ведущих российских и зарубежных урологических конгрессов – Российского общества урологов, Европейской Ассоциации урологов, Американской ассоциации урологов, Международного общества по недержанию мочи. Признанием научных заслуг С.Х. Аль-Шукри явилась работа в качестве приглашенного лектора Университета г. Гронинген (Нидерланды).

Под руководством С.Х. Аль-Шукри защищены 11 диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук и 46 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ученики проф. С.Х. Аль-Шукри трудятся во многих регионах нашей страны и за рубежом, многие из них стали ведущими специалистами-урологами в своих странах. С.Х. Аль-Шукри является соавтором 764 научных работ, в том числе 20 монографий, 24 патентов на изобретения, 30 методических пособий. Более 100 научных работ опубликовано за рубежом, в том числе в таких ведущих мировых изданиях, как «Journal of Urology», «British Journal of Urology», «European Urology», «Lancet», «Neurourology and Urodynamics». Под руководством С.Х. Аль-Шукри подготовлен учебник «Урология», рекомендованный Министерством здравоохранения РФ в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов.

С.Х. Аль-Шукри – член редколлегий журналов «Урология», «Нефрология», «Вестник хирургии им. И.И. Грекова», «Урологические ведомости», «Вестник урологии», «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», член ученого совета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, член Диссертационного совета Д208.090.05, Почетный профессор Университета г. Гронинген (Нидерланды).

Редакция журнала «Нефрология» сердечно поздравляет Сальмана Хасунович Аль-Шукри с юбилеем, желает дальнейших профессиональных успехов, научных достижений и крепкого здоровья!

Поступила в редакцию: 15.11.2017
Принята в печать: 21.12.2017
Article received: 15.11.2017
Accepted for publication: 21.12.2017



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 неолигурических 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 быстропрогрессирующий 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 гемопоэтических 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

Юбилеи

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/EEC) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского назначения, 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 Propudeutics 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 progressirovanija 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 M1, 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 ВИНИТИ, 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

ISSN 1561-6274. Нефрология. 2018. Том 22. №1

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечатать».
Подписные индексы: полугодовая подписка – **45860**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на ~~газету~~ журнал **47959** (индекс издания)

НЕФРОЛОГИЯ (наименование издания) | количество комплектов:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда (почтовый индекс) (адрес)

Кому (фамилия, инициалы)

Доставочная карточка на ~~газету~~ журнал **47959** (индекс издания)

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) | количество комплектов:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда (почтовый индекс) (адрес)

Кому (фамилия, инициалы)

Доставочная карточка на ~~газету~~ журнал **45860** (индекс издания)

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:

ISSN 1561-6274. Nephrology. 2018. Vol. 22. №1