

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 22.10.2010 года)».

SAINT PETERSBURG PAVLOV STATE
MEDICAL UNIVERSITY

NORTH-WEST NEPHROLOGY
AND DIALYSIS ASSOCIATION

SPC «NEPHRON»

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

Editor-in-Chief

A.V.SMIRNOV

Vice Editors

V.A.Dobronravov, I.G.Kayukov, A.Sh. Rumyantsev

Editorial Board

S.Kh.Al-Shukri (executive editor of «Actual problems of urology»), A.L.Ariev (executive editor of «Geriatric nephrology»), M.M.Batyushin, V.L.Emanuel, V.M.Ermolenko, A.M.Essaian, V.V.Levanovich, N.A.Mukhin, A.V.Nabokov, N.D.Savenkova (executive editor of «Questions of pediatric nephrology»), E.M.Shilov, A.N.Shishkin, A.M.Shutov, O.D.Yagmourov, Ya.F.Zverev

Executive Secretary

I.I.Trofimenko

Executive managing editor

A.I.Kulikova

Editorial advisory board

M.D.Didur (St.Petersburg, Russia), A.I.Gozhenko (Odessa, Ukraine), K.Ya.Gurevich (St.Petersburg, Russia), D.D.Ivanov (Kiev, Ukraine), T.V.Zhdanova (Ekaterinburg, Russia), A.J.Karabaeva (Alma-Ata, Kazakhstan), V.Kliem (Hanover-Muenden, Germany), O.B.Kuzmin (Orenburg, Russia), S.V.Lapin (St.Petersburg, Russia), B.G.Lukichev (St.Petersburg, Russia), O.A.Nagibovich (St.Petersburg, Russia), Yu.V.Natochin (St.Petersburg, Russia), D.N.Paskalev (Varna, Bulgaria), N.N.Smirnova (St.Petersburg, Russia), E.V.Sokolovsky (St.Petersburg, Russia), A.V. Sukalo (Minsk, Byelorussia), V.N.Tkachuk (St.Petersburg, Russia), N.A.Tomilina (Moscow, Russia), D.Tsakiris (Thessaloniki, Greece), A.F. Yampolsky (Krasnodar, Russia), I.V.Zimin (St.Petersburg, Russia)

Director of enlightening non-commercial
independent organisation «Nephrology»

A.G.KUCHER

Volume 15 • № 1 • 2011

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
ST.PETERSBURG • 2011

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П.ПАВЛОВА

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

НПО «НЕФРОН»

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор
А.В.СМИРНОВ

Заместители главного редактора
В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев

Редакционная коллегия
С.Х.Аль-Шукри (ответственный редактор рубрики «Актуальные проблемы урологии»), А.Л.Арьев (ответственный редактор рубрики «Гериатрическая нефрология»), М.М.Батюшин, В.М.Ермоленко, А.М.Есаян, Я.Ф.Зверев, В.В.Леванович, Н.А.Мухин, А.В.Набоков, Н.Д.Савенкова (ответственный редактор рубрики «Вопросы педиатрической нефрологии»), Е.М.Шилов, А.Н.Шишкин, А.М.Шутов, В.Л.Эмануэль, О.Д.Ягмуров

Ответственный секретарь
И.И.Трофименко

Зав. редакцией
А.И.Куликова

Редакционный совет

А.И.Гоженко (Одесса, Украина), К.Я.Гуревич (Санкт-Петербург, Россия), М.Д.Дидур (Санкт-Петербург, Россия), Т.В.Жданова (Екатеринбург, Россия), И.В.Зимин (Санкт-Петербург, Россия), Д.Д.Иванов (Киев, Украина), А.Ж.Карабаева (Алма-Ата, Казахстан), Ф.Клим (Гановер-Мюнден, Германия), О.Б.Кузьмин (Оренбург, Россия), С.В.Лапин (Санкт-Петербург, Россия), Б.Г.Лукичев (Санкт-Петербург, Россия), О.А.Нагибович (Санкт-Петербург, Россия), Ю.В.Наточин (Санкт-Петербург, Россия), Д.Н.Паскалев (Варна, Болгария), Н.Н.Смирнова (Санкт-Петербург, Россия), Е.В.Соколовский (Санкт-Петербург, Россия), А.В.Сукало (Минск, Белоруссия), Д.Тзакирис (Фессалоники, Греция), В.Н.Ткачук (Санкт-Петербург, Россия), Н.А.Томилина (Москва, Россия), А.Ф.Ямпольский (Краснодар, Россия)

Директор просветительской автономной
некоммерческой организации «Нефрология»
А.Г.КУЧЕР

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2011

Том 15 • № 1 • 2011

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Дорогие коллеги!

Напоминаем Вам, что наш журнал выходит 4 раза в год – в конце каждого квартала.

Для Вас имеется новая возможность оформления подписки на наш журнал.

Вы можете пользоваться услугами для подписки 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 прежние:

- для индивидуальных подписчиков: на полугодие индекс – 45860;
- для индивидуальных подписчиков: годовой индекс – 47959;
- для организаций: на полугодие индекс – 45861;
- для организаций: годовой индекс – 80256.

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 Н.Медведева
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 18.01.2011. Подписан в печать 18.02.2011. Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 8. Тираж 650 экз.

Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Нефрокорпус, журнал «Нефрология»
Тел.: (812) 346-39-26; факс: (812) 234-91-91
E-mail: journal@nephrolog.ru; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

Оригинал-макет и печать издательства «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,
тел./факс (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@levshaprint.ru

© НЕФРОЛОГИЯ, 2011

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.

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П. ПАВЛОВА
ФАКУЛЬТЕТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ
КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА**

План циклов на 2011 г.

№	Наименование цикла и контингент слушателей	Сроки проведения, продолжительность	Адрес проведения цикла	ФИО куратора
1	ТУ «Клиническая нефрология и диализ» Врачи нефрологических и диализных отделений	17.01 – 26.02	ул. Л.Толстого, 17 СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
2	ПП «Нефрология» Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	17.01 – 23.04	ул. Л.Толстого, 17 СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
3	ТУ «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	17.01 – 12.02	ул. Л.Толстого, 17, СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
4	ТУ «Клиническая нефрология и диализ» Врачи нефрологических и диализных отделений	21.03 – 30.04	ул. Л.Толстого, 17, СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
5	ПП «Нефрология» Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	21.03 – 25.06	ул. Л.Толстого, 17, СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
6	ТУ «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	21.03 – 16.04	ул. Л.Толстого, 17, СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
7	ТУ «Сестринское дело в нефрологии и диализе» Медицинские сестры отделений нефрологии и диализа	16.05 – 04.06	ул. Л.Толстого, 17, СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Асс. А.А. Яковенко
8	ТУ «Клиническая нефрология и диализ» Врачи нефрологических и диализных отделений	19.09 - 29.10	ул. Л.Толстого, 17, СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
9	ПП «Нефрология» Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	19.09 – 24.12	ул. Л.Толстого, 17, СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
10	ТУ «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	19.09 – 15.10	ул. Л.Толстого, 17, СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
11	ТУ «Сестринское дело в нефрологии и диализе» Медицинские сестры отделений нефрологии и диализа	28.11 – 17.12	ул. Л.Толстого, 17, СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Асс. А.А. Яковенко

Обучение на циклах для сотрудников государственных и муниципальных учреждений бесплатное.

Кафедра проводит выездные циклы (с подтверждением сертификатов терапевта или нефролога) по заявкам администрации учреждений здравоохранения.

Кафедра проводит индивидуальные курсы повышения квалификации:

- ПП «Нефрология» (первичная специализация, 504 часа);
- ТУ «Биопсия почки: техника проведения» (144 часа);
- ТУ «Функциональные методы обследования в нефрологии» (для нефрологов и врачей-лаборантов, 144 часа).

Заявки на путевки просим присылать по адресу:

197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17,
кафедра нефрологии и диализа

Зав. кафедрой – профессор **Есян Ашот Мовсесович**

Тел/факс: 812-234-9191

E-mail: essaian.ashot@gmail.com

Профессор кафедры – **Каюков Иван Глебович**

Тел.: 812-346-3926

E-mail: kaukov@nephrolog.ru

Зав. учебной частью – доцент **Васильев Александр Николаевич**

Тел.: 812-234-5736

Интернет-сайт: <http://www.spbmedu.ru/content/view/407/407/>

Деканат факультета последипломного обучения, тел.: 812-499-7109

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаю вас принять участие в Первой Национальной конференции по состоянию и перспективам развития нефрологической помощи в Российской Федерации, организованной при участии Департамента организации медицинской помощи и развития здравоохранения и Департамента развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздравсоцразвития России, которая пройдет в Санкт-Петербурге 15 сентября 2011 г. В рамках конференции 16–17 сентября 2011 г. также состоится IV Международный семинар последипломного образования «Актуальные вопросы нефрологии и диализа»

Надеюсь на плодотворные встречи в Санкт-Петербурге

Главный внештатный специалист-нефролог,
профессор Е.М.Шилов

Санкт-Петербург

15 сентября 2011 г.

**Первая Национальная конференция по состоянию
и перспективам развития нефрологической помощи
в Российской Федерации**

16-17 сентября 2011 г.

**IV Международный семинар последипломного обучения
«Актуальные вопросы нефрологии и диализа:
встреча четырех клиник»
(4th Saint-Petersburg Postgraduate Lecture Course in Nephrology
«Actual Problems of Nephrology and Dialysis:
Four-Clinics-Meeting»)**



Семинар организован Санкт-Петербургским государственным медицинским университетом им. акад. И.П.Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации», Нефрологическим центром Нижней Саксонии (Германия), Клиникой Мэйо, Медицинской Школой Гарвардского Университета

Продолжение



ПРОГРАММА IV МЕЖДУНАРОДНОГО СЕМИНАРА ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ «Актуальные вопросы нефрологии и диализа: встреча четырех клиник»

Сессия 1. Артериальная гипертензия, ХБП

Кай-Уве Экхардт (Университет г.Эрланген, Германия) Определение и классификация ХБП: достижения, спорные вопросы и пути развития

Аджай Сингх (Медицинская Школа Гарвардского Университета, США) Лечение анемии при ХБП

Стефен Текстор (Клиника Мейо, Рочестер, США) Стеноз почечной артерии: избыточное лечение, но недооценка?

Стефен Текстор (Клиника Мейо, Рочестер, США) Резистентная гипертензия: где мы сейчас?

Юрген Флёге (Университет Аахена, Германия) Сердечно-сосудистая кальцификация при ХБП: что нового?

Сессия 2. Гломерулонефрит

Санджеев Сети (Клиника Мейо, Рочестер, США) Мембранопролиферативный гломерулонефрит: современное состояние проблемы

Херрман-Джозеф Грёне (Университет Гейдельберга, Германия) Оксфордская классификация IgA-нефропатии

Фернандо Фервенца (Клиника Мейо, Рочестер, США) В-клеточная терапия мембранозной нефропатии

Сессия 3. Другие болезни почек

Ульрих Шпекс (Клиника Мейо, Рочестер, США) Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов

Херрман-Джозеф Грёне (Университет Гейдельберга, Германия) ISN/RPS классификация СКВ

Винченце Торрес (Клиника Мейо, Рочестер, США) Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек

Сессия 4. Трансплантация почки

Нельсон Леюнг (Клиника Мейо, Рочестер, США) Трансплантация почки у больных с парапротеинемией

Джеймс Глор (Клиника Мейо, Рочестер, США) Трансплантация реципиентов: настоящее и будущее

Джеймс Глор (Клиника Мейо, Рочестер, США) ABO-несовместимая трансплантация почки

Фернандо Козио (Клиника Мейо, Рочестер, США) Трансплантация от живого донора

Специальная сессия “Нефрология в гематологии”

Нельсон Леюнг (Клиника Мейо, Рочестер, США) Современное лечение цилиндровой нефропатии, обусловленной легкими цепями (миеломная почка)

Херманн Халлер (Университет Ганновера, Германия) Стволовые клетки в нефрологии

Нельсон Леюнг (Клиника Мейо, Рочестер, США) AL-амилоидоз

Урологический семинар

Игорь Франк (Клиника Мейо, Рочестер, США) Сохранение нефронов спасает жизни?

Место проведения семинара: Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, по адресу: Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.17.

Подробная информация на сайте: www.ns.nephrolog.ru

По всем интересующим Вас вопросам просим обращаться по адресу НИИ нефрологии: 197101, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, дом 17, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, НИИ Нефрологии, Ковалева Татьяна Анатольевна.

Телефоны: (812)234-01-65 с 10 до 15 часов с понедельника по пятницу.

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ИГНАТОВА М.С.
Актуальные вопросы педиатрической нефрологии

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ДОБРОНРАВОВ В.А.
Гипокомплементемический уртикарный васкулит:
введение в клинику и иммунобиологию

ЯГМУРОВ О.Д., ПЕТРОВ Л.В.
Морфология острых экзогенных нефротоксических
воздействий

АСАНИНА Ю.Ю., ШИШКИН А.Н.
Вклад гастроинтестинальных гормональных факторов
в патогенез недостаточности питания у пациентов
с терминальной почечной недостаточностью,
получающих лечение хроническим гемодиализом

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

ГОЖЕНКО А.И., СУСЛА А.Б.
Функциональное состояние эндотелия у пациентов
с кальцификацией сонных артерий на хроническом
гемодиализе

ЗАРИПОВА И.В., ЕСАЯН А.М., НИМГИРОВА А.Н.,
КАЮКОВ И.Г.
Динамика концентрации калия в сыворотке крови
на фоне «трехкомпонентной» и «двухкомпонентной»
фармакологической блокады ренин-ангиотензин-
альдостероновой системы у больных на постоянном
гемодиализе

ПОПОВ С.И., НАГИБОВИЧ О.А., ШУСТОВ С.Б.
Структурно-функциональное состояние сердца
и коронарный кровоток у больных сахарным диабетом
типа 2 с нефропатией

Экспериментальные исследования

БУХНИЕВ Ю.Ю., ЛЕОНОВ С.Д., БОРСУКОВ А.В.,
БАЖЕНОВ С.М., БАРАНОВ А.В.
Оценка импеданса паренхимы почки при почечной
недостаточности в эксперименте

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**Актуальные проблемы урологии**

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., КУЗЬМИН И.В., БОРИСКИН А.Г.,
СЛЕСАРЕВСКАЯ М.Н., КЫРКУНОВА С.Л.
Коррекция нарушений микроциркуляции у больных
с гиперактивностью мочевого пузыря

КЫРКУНОВА С.Л.
Оценка эффективности комбинированного лечения
женщин со смешанным недержанием мочи

LEADING ARTICLE

11 IGNATOVA M.S.
Current issues in pediatric nephrology

REVIEWS AND LECTURES

17 DOBRONRAVOV V.A.
Hypocomplementemic urticarial vasculitis: introduction
to clinic and immunobiology

27 YAGHMOUROV O.D., PETROV L.V.
Morphology of acute exogenous
nephrotoxic injuries

32 ASANINAY.Y., SHISHKIN A.N.
The significance of gastrointestinal hormone in
pathogenesis of malnutrition in patients
with end stage renal disease on regular
haemodialysis

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

37 GOZHENKO A.I., SUSLA A.B.
The functional state of endothelium in patients with
carotid artery calcification on chronic
haemodialysis

43 ZARIPOVA I.V., ESSAIAN A.M., NIMGIROVA A.N.,
KAUYKOV I.G.
Dynamics of serum potassium concentration during
«triple-component» and «dual-component»
pharmacological blockade of the renin-angiotensin-
aldosterone system in patients on the maintenance
hemodialysis

48 POPOV S.I., NAGIBOVICH O.A., SHUSTOV S.B.
Structural and functional state of the heart and coronary
blood flow in patients with type 2 diabetes with
nephropathy

Experimental investigations

54 BUKHNIYEV Yu.Yu., LEONOV S.D., BORSUKOV A.V.,
BAZHENOV S.M., BARANOV A.V.
Estimation of an impedance of a kidney parenchyma at
renal insufficiency in experiment

JOURNAL IN THE JOURNAL**Actual problems of urology**

58 AL-SHUKRI S.H., KUZMIN I.V., BORISKIN A.G.,
SLESAREVSKAYA M.N., KYRKUNOVA S.L.
Correction of microcirculatory disorders in
patients with overactive bladder

65 KYRKUNOVA S.L.
Evaluating the effectiveness of combined treatment of
women with mixed urinary incontinence

Вопросы педиатрической нефрологии

ИВАЩЕНКО И.В., КУТУШЕВА Г.Ф., САВЕНКОВА Н.Д.
Репродуктивное здоровье пациенток
с гормоночувствительным нефротическим синдромом,
получавших терапию преднизолоном и цитостатиками

Гериатрическая нефрология

АРЬЕВ А.Л., ОВСЯННИКОВА Н.А., АРЬЕВА Г.Т.
Факторы риска развития и прогрессирования
патологии почек, сердечно-сосудистой и
цереброваскулярной систем едины (взгляд гериатра)

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО НЕФРОЛОГА

Обращение проф. Е.М.Шилова

Резолюция Совещания Рабочей Группы «Вопросы
организации нефрологической службы в России»
в рамках работы VII съезда Научного общества
нефрологов России

KDIGO PAGE

Практические рекомендации KDIGO по диагностике,
профилактике и лечению минеральных и костных
нарушений при хронической болезни почек (ХБП–МKN)

**ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПО НЕФРОЛОГИИ**

ДОБРОНРАВОВ В.А., ХРАБРОВА М.С.,
СИПОВСКИЙ В.Г., ШАБУНИН М.А., СМIRNOV А.В.
Поражения почек при гипокплементемическом
уртикарном васкулите (клинические случаи)

МЕТОДИЧЕСКИЕ СООБЩЕНИЯ

НАУЭЛЬ Р.Т., ДЕГТЕРЕВА О.А., КАЮКОВ И.Г.,
ДОБРОНРАВОВ В.А., НИКОГОСЯН Ю.А.,
КУКОЛЕВА Л.Н., СМIRNOV А.В.
К проблеме оценки величины скорости клубочковой
фильтрации у пациентов с хронической болезнью
почек

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

САВЕНКОВА Н.Д.
Памяти учителя – заслуженного деятеля
науки Российской Федерации, профессора
Альберта Вазгеновича Папаяна

ЮБИЛЕЙ

Анатолий Фомич Ямпольский (к 60-летию со дня
рождения)

ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

Круглый стол «Оценка текущей практики лечения
вторичного гиперпаратиреоза. Алгоритмы применения
цинакальцета»

Questions of pediatric nephrology

71 IVASHCHENKO I.V., KUTUSHEVA G.F., SAVENKOVA N.D.
Reproductive health of patients with hormone sensitive
nephrotic syndrome with prednisolone and cytostatics
treatment

Geriatric nephrology

76 ARIEV A.L., OVSYANNIKOVA N.A., ARIEVA G.T.
The risk factors of development and progressing of the
pathology of kidneys, cardiovascular and cerebrovascular
systems are uniform (views of the geriatrition)

MAIN PAGE NEPHROLOGIST

84 Contacting Professor E.M. Shilov

86 Resolution Working Group Meeting, "The organization of
nephrology services in Russia" within the framework of
the Congress vii Society
of Nephrology Russia

KDIGO PAGE

87 KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis,
evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney
disease—mineral and bone disorder (CKD–MBD)

**PROGRAMME OF CONTINUOUS
POSTGRADUATE EDUCATION ON
NEPHROLOGY**

96 DOBRONRAVOV V.A., KHRABROVA M.S., SIPOVSKY V.G.,
SHABUNIN M.A., SMIRNOV A.V.
Kidney injuries in hypocomplementemic urticarial
vasculitis (clinical cases)

METHODICAL REPORT

104 NAUEL R.T., DEGTEREVA O.A., KAYUKOV I.G.,
DOBRONRAVOV V.A., KUCHER A.G., NIKOGOSYAN Yu.A.,
KUKOLEVA L.N., SMIRNOV A.V.
To the problem of the estimation of the glomerular
filtration rate at patients with chronic
kidney disease

HISTORY OF MEDICINE

111 SAVENKOVA N.D.
In memory of teachers – honoured scientist
of russian federation, professor
Albert Vazgenovich Papayan

JUBILEE

114 Anatoly Fomich Yampolsky
(to his 60th birthday)

DISCUSSION AND INFORMATION

115 Round table «Assessment of current practices
of treatment of secondary hyperparathyroidism.
Algorithms of the use of cinacalcet»

© М.С.Игнатова, 2011
УДК 616.61-053.32

М.С. Игнатова¹

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ НЕФРОЛОГИИ

M.S. Ignatova

CURRENT ISSUES IN PEDIATRIC NEPHROLOGY

¹Отделение наследственных и приобретенных болезней почек Московского научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии, Россия

РЕФЕРАТ

Рассматриваются актуальные вопросы педиатрической нефрологии. Обсуждаются современные взгляды на достижения и проблемы педиатрической нефрологии.

Ключевые слова: дети, особенности педиатрической нефрологии, наследственные нефропатии, дизэмбриогенез, старение и омоложение болезней.

ABSTRACT

The questions of pediatric nephrology are discussed. The modern views on the achievements and challenges of pediatric nephrology are reviewed.

Keywords: children, especially pediatric nephrology hereditary nephropathy, disembrionogenesis, aging and rejuvenation of the disease.

Педиатрическая нефрология прочно вошла в нефрологию, как науку, изучающую состояние почек у здорового и больного человека. Особенностью педиатрической нефрологии является ее связь с педиатрией и изучение физиологии и патологии почек у ребенка по мере его роста и развития. В последние годы отмечается «омоложение» заболеваний, с которыми приходится иметь дело педиатрам-нефрологам. В частности, речь идет о частоте развития диабетической нефропатии в детском возрасте, чего не наблюдалось или встречалось крайне редко в XX в. Другой особенностью современной нефрологии является своеобразное «старение» ряда нефропатий, которые в прежнее время наблюдались только педиатрами-нефрологами, так как такие больные не доживали до взрослого состояния. Примером такого рода является возможность предотвратить неминуемый летальный исход при естественном течении финского типа врожденного нефротического синдрома в раннем детском возрасте, и путем своевременной трансплантации почки на 1–2-м году жизни ребенка дать ему развиваться и наблюдаться по мере роста не только педиатром, но терапевтом-нефрологом. Аналогичное явление отмечается и при других врожденных нефрологических состояниях, при ко-

торых современные терапевтические возможности позволяют достичь больному ребенку состояния, когда лечащим врачом становится терапевт.

В последнее время все большее внимание обращается на характер развития ребенка в неонатальный период. Специально проведенные исследования J. Soriano и соавт. [1] показали, что при малом весе ребенка у него нередко уже в подростковом периоде развивается гипертоническая болезнь. Наблюдения в нефрологической клинике МНИИП и ДХ выявили, что прогрессирование стероид-резистентного нефротического синдрома (СРНС) происходит тяжелее у детей, рожденных с малой массой тела [2].

Нефрология детского возраста имеет свои особенности, которые требуют наблюдения за больным именно педиатра. Речь идет не о фетальной нефрологии, которая в настоящее время все увереннее выделяется из педиатрической нефрологии [3, 4]. Речь, прежде всего, идет о том, что для ребенка свойственны заболевания, связанные с дизэмбриогенезом, с наследственной передачей болезнью или с состоянием, которое нередко называют «от органа к органу». Исследования, проведенные нами совместно с акушерами-гинекологами, показали высокую частоту развития патологии органов мочевой системы (ОМС) у ребенка, если нефрологические заболевания выявлены у его матери [5] (табл 1).

Говоря о наследственной патологии, которая

Игнатова М.С. 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. МНИИ педиатрии и детской хирургии. Тел.: 8-495-488-51-13, факс: 8-495-4833335, E-mail: nephrolog@pedklin.ru, MS_Ignatova@mail.ru

Характер патологии ОМС у детей, рожденных женщинами с заболеваниями почек

Таблица 1

ром Альпорта». Вслед за серьезным изучением синдрома Альпорта появились клинические и генетические исследования болезни тонких базальных мембран (БТБМ), нередко выявляемых у детей с персистирующей гематурией [8]. Нами обнаружено [9], а в последующем подтверждено многочисленными исследованиями, что БТБМ может быть предрасполагающим фактором к развитию других гломерулопатий.

Ведутся исследования, направленные на изучение роли

Формы почечной патологии у детей *	Диагноз заболевания матери		
	ГН (n=22)	ПиН (n=57)	НН (n=24)
Всего детей	27	63	29
Пиелонефрит (ПиН)	11	32	
Гломерулонефрит (ГН)		8	
ДН с ОКК и ТИН метаболического генеза	8	15	
Аномалии ОМС	6	35	29
Наследственный нефрит			29
Дисплазия почечной ткани	1	5	
Семейная нефропатия		4	
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря	3	5	

* У детей нередко выявлялась сочетанная патология органов мочевой системы, поэтому количество болезней превосходит число рожденных детей.

может проявиться у ребенка, следует, очевидно, думать о таких группах заболеваний, как:

- нефропатии, проявляющиеся гематурией;
- патология почек с наследственной гипертензией или гипотонией;
- кистозы почек различного характера, но связанные с генетическими влияниями;
- нефротический синдром, зависящий от мутации генов, чаще это относится к генам, кодирующим белки подоцитов и подоцитарных мембран.

Особую группу заболеваний преимущественно детского возраста составляют тубулопатии, которые связаны с мутацией различных генов, а поэтому имеющие разнообразные клинические проявления. Этот аспект патологии требует специального освещения.

Хотя единичные описания той или иной наследственной патологии почек происходили в различные годы в процессе развития медицины, однако специальное изучение генетически-детерминированных нефропатий началось именно в XX в. и касалось, прежде всего, заболеваний, первые проявления которых отмечаются у ребенка. Исследование семей с персистирующей гематурией можно связать с именем английского врача А. Альпорта, который в 1927 г. в нескольких поколениях подробно описал клиническую картину наследственного нефрита [6]. Уже А. Альпорт обратил внимание на более тяжелое развитие болезни у мальчиков и частое развитие ХПН еще в подростковом возрасте. Однако о генетической детерминированности заболевания стало известно после клонирования мутантного гена, ответственного за развитие этой патологии, осуществленного при синдроме Альпорта группой исследователей под руководством L.Menlove и соавт. [7]. Именно генетические исследования позволили, как равноценные, использовать термины: «наследственный нефрит» и «синд-

ром Альпорта». Вслед за серьезным изучением синдрома Альпорта появились клинические и генетические исследования болезни тонких базальных мембран (БТБМ), нередко выявляемых у детей с персистирующей гематурией [8]. Нами обнаружено [9], а в последующем подтверждено многочисленными исследованиями, что БТБМ может быть предрасполагающим фактором к развитию других гломерулопатий.

Ведутся исследования, направленные на изучение роли генетики в развитии артериальной гипертензии. Однако, кроме обнаружения некоторых генетически-детерминированных форм артериальной гипертензии и гипотонии у детей самого раннего возраста, установить наследственный характер наиболее распространенных вариантов артериальной гипертензии не удалось [10].

Кистозы почек составляют большую группу заболеваний, которые нередко выявляются только у взрослых. В настоящее время стало очевидным, что большинство из них связано с почечным дизэмбриогенезом. Они могут определяться даже в антенатальном периоде развития ребенка. Выделяют кистозы кортикальной зоны и кистозы ме дуллярного вещества почки. Последние носят название нефронофтиза и нередко при отставании роста ребенка, склонности его к полиурии, анемизации больного только яркие признаки почечной недостаточности привлекают к таким пациентам пристальное внимание нефрологов. Современные исследования показывают, что в развитии нефронофтиза принимают активное участие органеллы – первичные ворсинки или моноцилии, которые являются своеобразными механосенсорами для разнообразных влияний внешнего мира [11]. Являясь как бы антеннами для восприятия внешних воздействий, ворсинки (цилии) передают информацию клетке, что ведет к соответствующим необходимым в каждом конкретном случае изменениям обменных процессов. Основываясь на экспериментальных данных касательно деятельности ворсинок, F. Hildebrandt и соавт. [12] высказались в пользу того, что нефронофтиз является своеобразной цилиопатией. Экспериментальные и клинические исследования показали, что о цилиопатиях следует говорить не только в случаях нефронофтиза, но поликистозной болезни почек, при которой характерно расположение кист в корковом веществе

Таблица 2

Гены и их локализация при различных вариантах наследственного нефротического синдрома (С. Antignac, 2002)

Заболевания с НС	Наследование	Локализация	Ген	Структура гена	Продукт гена	Морфологический вариант
НС финского типа	АР	19q12-q13	NPHS1	26 kb, 29 экзонов	Нефрин	ДМС
СРНС с ФСГС аутосомно-рецессивный	АР	1q25-q32	NPHS2	2 kb, 8 экзонов	Подоцин	ФСГС
ДМС изолированный	? (АР)	11p13	WT1	50 kb, 10 экзонов	Белок, регулятор транскрипции	ДМС
Синдром Дениса-Драша	? (АР)	11p13	WT1			ДМС
Синдром Фрайзера	? (АР)	11p13	WT1			ФСГС
НС с ФСГС, аутосомно-доминантный						
ФСГС 1	АД	19q13	ACTN4	-	α -Актинин	ФСГС
ФСГС 2	АД	11q21-q22	не известен	-	-	ФСГС

Примечание. ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; ДМС – диффузный мезагломеральный склероз.

почек [13]. Патология цилий связана с нарушениями белков, расположенных в ворсинках(цилиях) и кодируемых целым рядом генов, ответственных за различные формы кистозных заболеваний. Кроме САСУТ (поражения почек и органов мочевого выделения) при мутациях генов, ответственных за белки цилий, могут наблюдаться разнообразные пороки других органов, приводящих в некоторых случаях к антенатальной летальности [14].

Существенное место в педиатрической нефрологии занимает генетически-детерминированный нефротический синдром (НС). Определение мутации гена, кодирующего белок нефрин, привело к расшифровке происхождения врожденного нефротического синдрома финского типа [15]. Вслед за этим открытием последовали ряд исследований, определяющих мутации различных генов, повинных в формировании наследственного НС [16] (табл. 2).

По мере изучения наследственных и семейных форм НС становилось очевидным, что их значительно больше, чем изложено в табл. 2 [17]. Прежде всего, это касается форм, непосредственно связанных с генами, кодирующими белки подоцитов и щелевой мембраны. G. Benuit и соавт. показана роль в развитии стероидорезистентного НС мутаций генов, кодирующих CD2AP и ACTN 4, что рассматривается как причина развития НС [18].

Описан стероидорезистентный НС, развивающийся при мутации гена PLCE1, кодирующего фосфолипазу C, передающийся аутосомно-рецессивным путем (АР) и морфологически проявляющийся диффузным ДМС. В последнее время обращается специальное внимание на так называемые ассоциированные синдромы типа синдрома Шимке (ген SMARCA1, расположенный на 2q34-q36 хромосоме), синдрома Pierson, связанным с геном LAMB2, картируемом на 3p21 хромосоме.

Можно ожидать в неотдаленном будущем расшифровку генетического обусловленного развития других форм СРНС. Уже в настоящее время G. Caridi и соавт. [17] считают возможным группировать морфологические варианты поражения почек при семейных случаях НС, причем наиболее неблагоприятными оказываются случаи коллапсирующего ФСГС, которые выявляются при митохондриальном поражении почек. Последние свойственны мутациям COO2, для которого характерен дефицит парагидроксибензоат-полипиренилтрансферазы, PDSS2, кодирующего декапиренил дифосфат синтазу и в ряде случаев приводящих к развитию СРНС- и AMPF-синдрома, для которого характерна митохондриальная дисфункция.

Особую группу нефрологии детского возраста составляют тубулопатии [19]. Многообразие клинических и биохимических проявлений различных тубулопатий заставляют неоднократно пересматривать классификацию этих заболеваний, которые, как правило, касаются пациентов именно детского возраста. Считается возможным дифференцировать тубулопатии по тому – проксимальный или дистальный канальцы, прежде всего, вовлечены в патологический процесс. Однако, по мнению Ю.Е. Вельтищева [20], целесообразно для практической нефрологии выделять группы заболеваний по доминирующему в клиническом отношении признаку: тубулопатии. На наш взгляд, целесообразно выделять тубулопатии:

- протекающие с остеопатиями (болезнь и синдром де Тони-Дебре-Фанкони, фосфат-диабет, тубулярный ацидоз и др.).
- характеризующиеся полиурией [почечная глюкозурия, почечный несахарный диабет, почечный солевой диабет (псевдогипоальдостеронизм) и др.]

Таблица 3

Номенклатура нефро- и уропатий (по М.С. Игнатовой, Ю.Е. Вельтищеву, 1989, с дополнениями)

I. Нefро- и уропатии врожденные и наследственные 1. Нefро- и уропатии при анатомических аномалиях почек: - количественные (агенезия, аплазия, добавочная почка, удвоение); - позиционные (дистопия, нефроптоз, ротация); - нарушение формы (подковообразная, L- и S-образные почки); - изменения мочеточников, мочевого пузыря и уретры (количества, калибра, формы); - изменения почечных сосудов (артериальных, венозных, лимфатических); - нарушение иннервации ОМС, нередко с синдромом нейрогенного мочевого пузыря. 2. Нefропатии при паренхиматозных аномалиях почек: кистозные: • поликистозная болезнь почек [варианты аутосомно-доминантные (ПКБ I, ПКБ II) и аутосомно-рецессивные (АРПКБ)]; • комплекс медуллярных кистозных болезней, включающих нефронофтиз I, II, III, IV типов, синдром Сениора и кистозы в сочетании с другими аномалиями. Ожидается описание нефронофтиза, связанного с мутациями генов NRHP6, NRHP7, NRHP8, NRHP9; • врожденный нефротический синдром финского типа; • кистозные дисплазии; • гломерулярные кистозы; • другие. - бескистозные: • олиgoneфрония, олигомеганефрония; • сегментарная гипоплазия (болезнь Аск-Упмарка); • при гипопластической дисплазии почек. - рефлюкс-нефропатия (сочетание врожденного ПМР с повторными атаками пиелонефрита, нередко при наличии дизэмбриогенеза почек). 3. Нefропатии при клеточных, субклеточных, мембранных аномалиях почек: - наследственный нефрит (синдром Альпорта); - БТБМ; - тубулопатии первичные: • с преимущественным поражением проксимальных канальцев (глицинурия, цистинурия, фосфат-диабет и др.); • с преимущественным поражением дистального канальца (почечный тубулярный ацидоз I типа, нефрогенный несахарный диабет, псевдогипоальдостеронизм); • с нарушением реабсорбции натрия в эпителиальном натриевом канале кортикальной части собирательных трубок (с развитием артериальной гипертензии (синдром Лиддла, гиперальдостеронизм и др.) и артериальной гипотензии (синдромы Барттера, синдром Гителмана); • с повреждением всего тубулярного отдела нефрона (требует дальнейшего изучения). - тубулопатии вторичные при наследственной патологии обмена веществ: • дизметаболические нефропатии с кристаллуриями. - оксалатная нефропатия (наследственная первичная гипероксалурия I, II типов);	- дизметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией; - уратная (подагрическая) нефропатия. 4. Нefропатии при наследственной системной патологии: - болезнь Фабри; - туберозный склероз; - другие (редкие). 5. Нefро- и уропатии при хромосомных болезнях 6. Амилоидоз наследственный 7. Эмбриональные опухоли почек (опухоль Вильмса) II. Приобретенные заболевания почек (нередко мультифакториальные) • Диффузный гломерулонефрит: гематурическая, нефротическая, смешанная формы (после проведения нефробиопсии указывается морфологический вариант поражения). Как особая форма выделяется острый постстрептококковый нефрит; • Пиелонефрит: первичный и вторичный (обструктивный – при уропатии, метаболический, обструктивно-метаболический); • Тубулоинтерстициальный (абактериальный) нефрит. Может иметь острое и хроническое течение. Тубулоинтерстициальный компонент в развитии нефропатии обычно определяет прогноз болезни при ее прогрессировании. Описаны наследственные формы ТИН. Вторичные заболевания почек при: - системных васкулитах, системных заболеваниях соединительной ткани, патологии системы крови; - острых бактериальных инфекциях (постскарлатинозный нефрит, нефропатия при дифтерии); - вирусных инфекциях (простого герпеса, ЦМВ, ВЭБ, ОРВИ); - хронических инфекциях (при бруцеллезе, малярии, иерсиниозе); - при туберкулезной инфекции, которая приводит не только к органному туберкулезу почек, но ТИН при туберкулезной интоксикации; - при гиперкоагулемических нарушениях гомеостаза (ГУС, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура); - при сахарном диабете (диабетический гломерулосклероз); - при лекарственных болезнях; - при ожоговой болезни; - при дизбактериозах (кандидоз почек); - при хронических болезнях печени (часто при хронически активном гепатите); - при аллергиях; • Травмы почек и органов мочевого выведения; • Мочекаменная болезнь (часто исход дизметаболических нефропатий); • Опухоли почек (исключая эмбриональные); • Острый некронефроз (при отравлениях, интоксикациях, операциях); • Синдромы: лёгочно-почечный (синдром Гудпасчера), синдром Вегенера и другие, обычно АНЦА- положительные «Сочетанная патология почек»*
--	--

*Под сочетанной патологией почек понимается наличие у одного пациента двух и более патологических процессов: ГН и пиелонефрит, ГН и амилоидоз, ГПД и нефрит при геморрагическом васкулите и т.д.

• тубулопатии, характеризующиеся нефролитиазом, (цистинурия, глицинурия, иминоглицинурия и др).

Этот подход к классификации тубулопатий, хотя и не охватывает все их варианты, описываемые в последние годы, но дает направление для расшифровки сущности патологии.

Практически к этой точке зрения, только выделяя более подробно основные синдромы, характерные для тубулопатий, присоединяются Н.Д. Савенкова, А.В. Папаян, Ж.Г. Левиашвили [21].

Вопрос классифицирования разнообразных нефропатий, встречающихся в детском возрасте, также требует постоянного обдумывания. В 1989 г.

М.С. Игнатова и Ю.Е. Вельтищев [5] предложили номенклатуру заболевания ОМС, которую многократно дополняли в дальнейшем. В настоящее время ее можно представить следующим образом (табл. 3).

Вряд ли подобный вариант номенклатуры патологии ОМС можно считать окончательным. В частности появление сведений о 9 генах, которые могут обусловить развитие нефронофтиза, ждут своего клинического определения. Но этого мало. Появившееся и утвердившееся среди терапевтов-нефрологов понятие хроническая болезнь почек (ХБП) требует своего осмысления педиатрами-нефрологами [22, 23].

Наряду со специальным изучением ХБП, терапевты предлагают обратить серьезное внимание на острое поражение почек. Это не новость для педиатров-нефрологов, так как острые состояния у новорожденных, как правило, протекают с тяжелой почечной ишемией, требующей соответствующего лечения [24].

Обычная ситуация складывается в нефрологии: педиатры следовали за предложениями, которые делали терапевты-нефрологи. Но отмечались и исключения. Предлагая свою теорию прогрессирования гломерулопатий, В. Brenner, G. Chertow [25] провели сравнение с тем, что наблюдается у ребенка при олигоневрии. По-видимому, подобное обращение терапевтов к педиатрам-нефрологам будет нарастать по мере совершенствования диагностической техники [26]. Не менее важным может оказаться необходимость понять развитие таких серьезных заболеваний, как поликистозная болезнь почек с позиции участия цилий в их патогенезе. Доминантный тип поликистозной болезни длительно ассоциировался с термином «взрослый тип поликистозной болезни». В действительности это патология, относящаяся к цилиопатиям, – заболевание, имеющее начало в эмбриональном развитии ребенка.

Приобретенные нефропатии, типичные для взрослых больных, значительно реже встречаются у детей. Это, прежде всего, относится к иммунной патологии, развивающейся при системных заболеваниях соединительной ткани и сосудов, при нарушениях обмена. В связи с существующей практикой использования новых лекарственных средств последовательно у взрослых, а затем лишь у больных детей, это приводит к необходимости сравнивать получаемые результаты лечения с оценкой терапевтов-нефрологов. Вряд ли эта практика будет изменена, но на основании первичных терапевтических результатов специализированные детские нефрологические стационары должны включать-

ся в использование современных терапевтических средств. Пример тому – применение ренопротекторов при наследственном нефрите у детей [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Педиатрическая нефрология обладает рядом особенностей по сравнению с терапевтической нефрологией в характере болезненных процессов, с которыми приходится иметь дело специалисту. Это, прежде всего, выявление уже в раннем возрасте наследственной патологии. У детей вряд ли следует резко дифференцировать нефро- и уропатии, так как клинически они часто близки, а в прогностическом отношении больной с тяжелой уропатией в конечном итоге становится пациентом с нефропатией. Классический пример тому – рефлюкс-нефропатия. В современном аспекте следует учитывать два как бы различных процесса, но суть которых видна и педиатрам, и терапевтам-нефрологам: с одной стороны, омоложение многих нефропатий, с другой стороны – удлинение жизни маленьких пациентов с врожденными и наследственными заболеваниями, что должно сближать терапевтическую и педиатрическую нефрологию.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Soriano J, Fguirre M, Oliveros R et al. Long-term renal follow-up of extremely low birth weigh infants. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 579-583
2. Приходина ЛС, Длин ВВ, Игнатова МС. Риск прогрессирования стероид-резистентного нефротического синдрома у детей ассоциирован с малым весом тела при рождении. *Нефрология и диализ* 2010; 12(1): 39-43
3. Папаян АВ, Стяжкина ИС. *Неонатальная нефрология*. Питер, СПб., 2002
4. Шабалов НП. Детство, начиная с внутриутробного, – фундамент формирования здоровья и хронических заболеваний человека. Актовая речь в день 211-й годовщины Академии. СПб, 2009, 27с
5. Игнатова МС, Вельтищев ЮЕ. *Детская нефрология (Руководство для врачей)*. Медицина, Л., 1989; 455
6. Игнатова МС, Цаликова ФД. Наследственный нефрит (синдром Альпорта). В: Тареева ИЕ, ред. *Нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 340-345
7. MenLove L, Kirscher N, Nguyer E et al Linkage between AS-like hereditary nephritis and X-linked RELPS. *Cytogenet Cell Genet* 1985; 40(4): 697-698
8. Carasi C, Van't Hoff W, Rees L et al. Childhood thin GBM disease: review of 22 children with family studies and long-term follow-up. *Pediatr Nephrology* 2005; 20(8):1098-1105
9. Ignatova M, Prikhodina L, Golitsina E et al. Association of thin basement membrane nephropathy (TBMN) with glomerulonephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:1611, PP357
10. Lifton R, Gharavi A, Geller D. Molecular Mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104: 545-556
11. Bergrove B, Yost H. The roles of cilia in developmental disorders and disease. *Development* 2006; 133: 4131-4149.
12. Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis: disease mechanisms of Ciliopathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(1): 23-35
13. Hildebrandt F, Otto E. Cilia and centrosomes, a unifying concept for cystic kidney disease? *Nat Rev Genet* 2005; 6:928-940

14. Bergmann C, Fliegauf M, Bruchle N et al. Loss of Nephrocystin-3 Function Can Cause Embryonic Lethality, Meckel-Gubler-like Syndrome, Situs Inversus, and Renal-Hepatic-Pancreatic Dysplasia. *Am J Hum Genet* 2008; 82(4): 959-970
15. Kestila M, Lenkkeri U, Lamerdin J et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein –nephrin – is mutation in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1: 575-582
16. Antignac C. Genetic models: clues for understanding the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *J Clin invest* 2002, 109:447-449
17. Carudi G, Trivelli A, Sanna-Cherchi S et al. Familial forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:241-252
18. Benoit G, Machuca E, Nevo F et al. Analysis of recessive CD2AP and ACTN4 mutation in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 445-451
19. Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста (руководство для врачей). Левша, СПб., 2008; 600
20. Вельтищев ЮЕ. Тубулопатии. В: Игнатова МС, Вельтищев ЮЕ. *Детская нефрология*. Медицина, Л., 1989; 257-276
21. Савенкова НД, Папаян АВ, Левиашвили ЖГ. *Тубулопатии в практике педиатра*. Левша, СПб., 2006
22. Игнатова МС, Лебедеженкова МВ, Длин ВВ, Турпитко ОЮ. *Хронические болезни почек в детском возрасте. Нефрология и диализ* 2009; 11(4): 315-320
23. Цыгин АН. Комментарии к дискуссии. *Нефрология и диализ* 2009, 11(4): 320-321
24. Байбарина ЕН, Антонов АГ. Фармакотерапия ишемической нефропатии при критических состояниях у новорожденных. В: Игнатова МС, ред. *Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Нефрология*. Медпрактика, М., 2003; 253-259
25. Brenner B, Chertow G. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult Hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994, 23: 171-175
26. Vester U, Kranz B, Hoyer P. The diagnostic value of ultrasound in cystic kidney diseases. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 231-240
27. Игнатова МС, Конькова НЕ, Курбанова ХИ. Клинические проявления прогрессирования наследственного нефрита в детском возрасте и возможности ренопротективного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. *Рос вестн перинатол педиатр* 2007; 52(1): 31-36

Поступила в редакцию 12.01.2011 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.

© В.А.Добронравов, 2011
УДК 616.13-002:577.112

В.А. Добронравов^{1,2}

ГИПОКОМПЛЕМЕНТЕМИЧЕСКИЙ УРТИКАРНЫЙ ВАСКУЛИТ: ВВЕДЕНИЕ В КЛИНИКУ И ИММУНОБИОЛОГИЮ

VA. Dobronravov

HYPOCOMPLEMENTEMIC URTICARIAL VASCULITIS: INTRODUCTION TO CLINIC AND IMMUNOBIOLOGY

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

РЕФЕРАТ

Гипокомплементемический уртикарный васкулит (ГУВ) – вариант иммунокомплексного аутоиммунного воспаления с преимущественным поражением мелких сосудов. В обзоре обсуждаются имеющиеся к настоящему времени данные, гипотезы, касающиеся патогенеза, а также клинические подходы к диагностике этого нечасто распознаваемого заболевания.

Ключевые слова: гипокомплементемический уртикарный васкулит, C1q компонент комплемента, лейкоцитокластический васкулит, антитела к C1q, патогенез, клиника.

ABSTRACT

Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) is a variant of immunocomplex autoimmune disease with predominating damage of a small vessels. Currently available data and hypotheses concerning pathogenesis as well as and clinical approaches to the diagnostics of this, frequently underrecognized disease, are discussed in the review.

Key words: hypocomplementemic urticarial vasculitis, leukocytoclastic vasculitis, antiC1q, pathogenesis, clinical presentation.

ВВЕДЕНИЕ

Гипокомплементемический уртикарный васкулит (ГУВ) относится к аутоиммунным воспалительным заболеваниям с поражением мелких сосудов и частым вовлечением почек в патологический процесс. Его патогенез опосредован аутоантителами к C1q (анти-C1q), молекулярному комплексу, входящему в состав первого компонента классического пути активации комплемента (C1). Диагноз этого вариант системного иммунокомплексного васкулита в клинике внутренних болезней/нефрологии устанавливается редко, вследствие недостаточной настороженности. Целью данного обзора является восполнение пробела в публикациях на эту тему в отечественной нефрологической периодике.

Определение и клинические проявления

ГУВ был описан в 70-х годах [1, 2] как заболевание, характеризующееся рецидивирующими уртикариями с гистологическими признаками кожного лейкоцитокластического васкулита в сочетании с

гипокомплементемией и различными системными проявлениями. Используемое название хорошо отражает суть и проявления болезни, однако иногда для ее обозначения используют и другие: синдром McDuffie (по автору первой клинической публикации), нетипичный СКВ-подобный синдром, уртикария и артралгия с некротизирующим ангиитом, гипокомплементемия с кожным васкулитом и артритом. *Кожные проявления* заболевания, которые зачастую являются главной жалобой, приводящей пациентов к врачу, также являются и источником диагностических ошибок на самом первом этапе диагностики. Быстрое появление, кожный зуд приводят к неправильному диагнозу кожных проявлений гиперчувствительности 1-го типа. В дерматологической литературе представлено несколько публикаций по диагностике и дифференциальной диагностике уртикарий аллергической природы [3, 4]. Клинически кожные высыпания при ГУВ, в отличие от истинной уртикарии, могут быть не зудящие, но болезненные и характеризуются длительностью более 24 ч, может также наблюдаться пальпируемая пурпура, а при разрешении высыпаний типична остаточная гиперпигментация. Помимо типичных уртикарий, час-

Добронравов В.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д.17, кафедра пропедевтики внутренних болезней Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, Россия.

тым кожным проявлением ГУВ считается ангиодема [3, 4].

Сомнения при диагностике кожных проявлений ГУВ могут быть легко разрешены при биопсии и морфологическом исследовании активных повреждений, показывающих признаки лейкоцитокластического васкулита – фрагментацию нейтрофилов с обычно обнаруживаемыми в инфильтрате остатками ядерных фрагментов. Типичными морфологическими находками при изменениях кожи являются также экстравазация эритроцитов с их периваскулярным и интерстициальным расположением, отек эндотелиоцитов, вплоть до окклюзии просвета пораженного сосуда, фибриноидная дегенерация эндотелиоцитов с «ампутацией» выносящего отдела пораженного сосуда, периваскулярный инфильтрат, состоящий в основном из нейтрофилов. При иммунофлюоресцентном исследовании регистрируются отложения иммунных комплексов, комплемента, фибрина в зоне базальной мембраны, вокруг и внутри сосудов и иногда в области неизменной кожи. Эта гистологическая картина отличает ГУВ от хронической уртикарии, характеризующейся преимущественно мононуклеарным и Т-клеточным инфильтратом и отеком кожи, но без васкулита, отложений иммуноглобулинов и комплемента [3, 4].

Клинические проявления со стороны других органов и систем ГУВ, как одного из вариантов васкулита с поражением мелких сосудов, могут быть разнообразными и включают общую симптоматику (повышение температуры тела, слабость и недомогание), артралгии/артриты, серозиты, феноме Рейно и поражения глаз (конъюнктивит, эписклерит) и почек [5]. Последние могут проявляться как признаками воспалительного поражения клубочков – гломерулонефрита, так и интерстиция [6]. У 40% больных с ГУВ имеет место ангиодема с частым вовлечением губ, языка, периорбитальных тканей, рук [6]. Другие системные проявления могут касаться легких, желудочно-кишечного тракта и реже сердца и центральной нервной системы [2, 5, 6–8].

Больные с проявлениями кожного уртикарного васкулита могут быть разделены на две группы – с нормальным уровнем комплемента и его снижением. В последнем случае речь идет о ГУВ [6, 7].

По определению уровень комплемента при ГУВ в циркуляции снижен, как правило, указывая на активацию классического пути – низкий C1q и C4, переменный C3. В свою очередь, гипокомплементемия при ГУВ строго ассоциирована с наличием аутоантител к C1q- фракции комплемента,

которые наблюдаются у подавляющего большинства больных с этим заболеванием, по сути, являясь диагностическим маркером заболевания и обуславливая его патогенез (см. далее). Эти антитела в основном представлены IgG1 и IgG2 [9–10].

Вместе с тем, анти-C1q не относится к основным критериям ГУВ, поскольку распространенность их бессимптомного повышения в популяции составляет 2 и 8% [11–15] с тенденцией к увеличению с возрастом [16–18].

Диагноз ГУВ согласно критериям, предложенным H.R. Schwartz и соавт. [8], устанавливается на основании рецидивирующих не менее 6 мес уртикарий и гипокомплементемии в сочетании с не менее чем двумя дополнительными признаками: лейкоцитокластический васкулит кожи при биопсии, артралгия или артрит, увеит или эписклерит, гломерулонефрит, возвратные боли в животе и анти-C1q со снижением уровня C1q в крови.

ГУВ: заболевание и синдром. ГУВ может быть как самостоятельным заболеванием, так и синдромом, ассоциированным с первичным течением иной патологии. Синдром ГУВ описан при вирусных инфекциях (HCV, HIV) [19, 20], злокачественных новообразованиях (ходжкинская и не-ходжкинская лимфомы, карциномы), с приемом некоторых лекарств и системными заболеваниями (СКВ и синдром Шегрена) и др. [12, 21, 22, 23].

У пациентов с ГУВ могут образовываться и другие аутоантитела. Антитела к двуспиральной ДНК определяются у < 5% пациентов с ГУВ. У 50% пациентов с ГУВ находят повышенный АНФ, а у некоторых больных имеется положительный ревматоидный фактор. Редко встречаются анти-эндотелиальные и антифосфолипидные антитела. Сывороточный уровень C3 и C4 может колебаться от неопределяемого до нормального даже в активной фазе болезни, однако у всех резко снижен уровень C1q, и у 95–100% определяются C1q преципитины. Ремиссия уртикарий может сопровождаться нормализацией уровня сывороточного комплемента [2, 5, 7].

Клиническая диффдиагностика синдрома ГУВ и идиопатического его варианта базируется на известных критериях исключения: наличие криоглобулинемии, антител к двуспиральной ДНК и Sm, наличие антител к HBV/HCV, сниженный уровень ингибитора C1-эстеразы и наследственные дефициты факторов комплемента [мод. по 5, 7].

Патофизиология ГУВ

Патогенез ГУВ, очевидно, опосредован влиянием анти-C1q на нормальные биологические функ-

ции C1-фракции комплемента. Вероятные механизмы сосудистого повреждения включают образование иммунных комплексов (ИК) с участием анти-C1q, а также вовлечение Т-клеточного иммунного ответа.

Иммунобиология C1q. Система комплемента – один из главных эффекторных механизмов иммунной системы и играет важную защитную роль. Биологические функции комплемента связаны с опсонизацией и фагоцитозом, стимуляцией воспалительных реакций посредством анафилатоксинов и цитолизом микробов, опосредованных комплементом. Система комплемента представляет собой энзиматический каскад, состоящий из белков плазмы, способный к мощной амплификации после однократного стимула [24]. Под влиянием определенных состояний против компонентов комплемента может развиваться аутоиммунная реакция, которая приводит к воспалительному повреждению тканей.

C1 – первый компонент классического пути активации комплемента представляет собой мультимолекулярный комплекс, состоящий из C1q и кальций-зависимого тетрамера C1r/C1r-C1s/C1s. Традиционная функция C1q в этом комплексе заключается во взаимодействии и последующей активации в результате ограниченного протеолиза тетрамера C1r/C1r-C1s/C1s и активацией классического пути. Активация C1r и C1s (которые являются протеиназами) становится возможной после связывания C1q с иммуноглобулинами (Ig), формирования ИК. C1q – гликопротеин, принадлежащий к семейству коллектинов, с молекулярной массой 410–462 kDa. Его структура гексамерна и состоит из глобулярных голов, соединенных с коллагеноподобными хвостами в виде тройных спиралей. Глобулярные головки C1q связываются с C_H2 доменом молекулы IgG или C_H3 доменом IgM. Каждая тяжелая цепь Ig содержит только одно место связывания для C1q. C1q должен соединяться по крайней мере с 2 тяжелыми цепями, чтобы конформационные изменения комплекса повлекли за собой активацию C1r и C1s, поэтому активация возможна только при связывании с Ig в форме ИК с мультвалентными антигенами [25].

Основные биологические функции C1q в организме связаны с клиренсом ИК и клеток, подвергающихся апоптозу [26, 27]. Нарушение этих процессов может приводить к возникновению аутоиммунных реакций и иммунокомплексному повреждению тканей, что подтверждается рядом наблюдений. Мощным предрасполагающим фактором развития СКВ являются случаи гомозиготного дефицита C1q, C2, и C4 [28, 29]. Кроме того, у нокаутных по

C1q мышей развивается синдром, подобный люпус-нефриту, с обнаружением в почках множественных апоптотических фрагментов [27], а способность макрофагов к удалению апоптотических телец при низком содержании C1q *in vitro* снижена [30]. Описан и случай снижения селезеночного клиренса ИК у больного с C2 дефицитом и СКВ с хорошим эффектом от восстановления уровня C2 при использовании свежезамороженной плазмы [31]. Пр продемонстрировано, что дефицит C1q усиливает аутоиммунные процессы при моделировании СКВ в эксперименте [32]. C1q специфически связывается с апоптотическими тельцами кератиноцитов, клеток эндотелия и лимфоцитов [33–35] и, наряду с C3, опосредует их удаление [36, 37].

Следует иметь в виду и то, что блокада (или дефицит) C1q имеет куда более значительные биологические последствия, которые напрямую не связаны с запуском классического пути активации комплемента. Речь идет о регуляторной роли C1q в отношении процессов апоптоза и поддержания аутоотолерантности [38, 39]. Помимо последствий, связанных со снижением очищения от ИК и апоптотических клеток, C1q-дефицитные состояния могут влиять на процессы отрицательного отбора аутореактивных В-клеток – формирования толерантности. C1q, присоединенный к антигенам СКВ (dsDNA или ядерные белки), с другими белками специфического распознавания активирует систему комплемента, приводя к усилению распознавания антигенов и связывания аутореактивными В-лимфоцитами костного мозга. Снижение C1q в этом случае может препятствовать негативной селекции незрелых В-клеток, которые активируются и запускают продукцию аутоантител [40]. Таким образом, принимая непосредственное участие в процессе нормального апоптоза, C1q способствует очищению от потенциальных аутоантигенов, предотвращает стимуляцию иммунной системы и аутоиммунные реакции.

Анти-C1q в патогенезе ГУВ. Впервые в начале 1970-х годов показано, что, помимо ИК, связываемых C1q в твердой фазе, также определяются и другие «неидентифицированные реактанты» с низкой молекулярной массой [41]. В дальнейшем было подтверждено наличие особых C1q-преципитинов, описанных в первых сериях наблюдений [42–45] и идентифицированных как аутоантитела к C1q [46]. В свою очередь, между уровнем анти-C1q и разными гипокомплементемическими состояниями была показана отчетливая связь [47, 48].

Хотя анти-C1q – важный диагностический маркер ГУВ [5, 7], следует учитывать, что анти-C1q

неспецифичны для ГУВ, поскольку также наблюдаются у 30% больных с СКВ, при этом, у большинства (80–90%) с люпус-нефритом [26]. Вероятно, наличие анти-C1q создает условия для существенного перекреста клинической симптоматики при этих двух заболеваниях, придавая им схожие черты [49]. Анти-C1q при ГУВ и СКВ похоже одинаковы, так как связываются с одной и той же структурой, а именно, коллагеноподобным участком C1q (collagen-like region – CLR-C1q) этого компонента комплемента. Связывание *in vitro*, что принципиально важно, происходит преимущественно с адсорбированным к *твердой фазе* C1q, но не тогда, когда эта молекула находится в свободном состоянии, например, в циркуляции. При этом, если поверхность с адсорбированным CLR-C1q обработана анти-C1q, полученных от больных с ГУВ, то последующее добавление анти-C1q от больных с СКВ дополнительного связывания не дает. Справедлива и обратная ситуация, что, очевидно, указывает на связывание анти-C1q при ГУВ и СКВ с одним и тем же эпитопом C1q [50].

Один из центральных вопросов этой «истории» – это механизмы, благодаря которым C1q приобретает аутоантигенные черты и которые пока не установлены. Считается, что C1q, как антиген для аутоантител, распознается только в твердой фазе потому, что именно в таком состоянии раскрывается до этого скрытый эпитоп в CLR-C1q [51–53]. Вопрос в том, с какой поверхностью должен быть связан C1q, чтобы претерпеть конформационные изменения и стать антигеном-мишенью для анти-C1q? Можно было бы предположить возникновение патологических реакций в ответ на C1qAb при их взаимодействии с C1q или в составе циркулирующих ИК [54], или в тканевых структурах.

В первом варианте, по крайней мере, применительно к клинической модели СКВ, наиболее вероятным механизмом образования anti-C1q ранее считали экспрессию неопитопов на поверхности C1q после связывания с ИК [54] с априорной базой в виде явного иммунокомплексного патогенеза СКВ и хорошо известных свойств C1q в отношении связывания и клиренса ИК. В таком случае анти-C1q могли бы усилить образование ИК в результате увеличения размеров ИК, поскольку известны данные о зависимости между размерами ИК и их депозицией [43, 55]. Последующий захват ИК или образование ИК *in situ* с участием C1q и последующим присоединением анти-C1q может приводить к развитию локального воспаления. Анти-C1q влияют на биологические функции C1q после связывания и образования ИК с нарушением динамического равновесия с другими компо-

нентами C1 и его активации [56]. В функциональном плане это напоминает врожденный дефицит C1q, который также приводит к депозиции ИК в ткани и развитию повреждения. Однако более поздние данные не подтвердили предположения о том, что анти-C1q сами по себе не вызывают активацию C1 после связывания с C1q ни *in vitro*, ни *in vivo*, как объяснения связи между уровнем аутоантител и гипокомплементемией [57].

Вместе с тем, в контексте связи СКВ с нарушением клиренса клеток, подвергающихся апоптозу и экспрессирующих рецептор к C1q, более правдоподобной представляется другая гипотеза. Вероятно, что C1q, связываясь с поверхностью апоптотических клеток, приобретает (ауто)антигенные черты, подобно таковым ядерных компонентов клетки, которые в норме недоступны иммунной системе, но являются аутоантигенами при СКВ. Резонно предполагать наличие ситуаций, в которых: а) появляется избыток (нео)эпитопов на C1q в результате его связывания с ИК или с апоптотическими клетками, или б) при увеличении времени их экспозиции. В этих случаях эпитопы C1q могут стать и, вероятно, становятся «объектом интереса» иммунной системы, с развитием аутоиммунной реакции в форме образования анти-C1q и последующим нарушением функций комплемента [58, 59]. Недавно получены и весьма интересные данные подтверждающие это предположение. C1q, присоединенный к ИК или Ig, не связывается с анти-C1q. Напротив, анти-C1q, выделенные из сыворотки крови больных с СКВ и ГУВ, с анализом распознавания C1q связанного с разными классами Ig, иммунными комплексами и апоптотическими клетками, с помощью FACS-анализа и конфокальной микроскопии специфично направлены против ранних апоптотических клеток. В то же время, с клетками, находящимися в более поздних стадиях апоптоза, анти-C1q не связывался [60].

Таким образом, конформационные изменения C1q, необходимые для проявления его антигенных свойств, определяются не столько типом, сколько природой лиганда. Такими лигандами, по всей видимости, являются рецепторы к C1q на поверхности клеток, подвергающихся апоптозу. Экспрессия этих рецепторов критически важна для нормального клиренса апоптотических клеток с участием макрофагов. C1q играет и роль в фагоцитозе через связывание с продуктами клеточного распада, которые затем поглощаются макрофагами, также имеющими поверхностный рецептор к C1q. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что имеет место интернационализация эндогенных апоптотических клеток незрелыми антиген-презенти-

рующими клетками (АПК). Этот весьма эффективный механизм клиренса апоптотических клеток, помимо C1q, опосредуется и другими молекулами, критически важными для распознавания, поглощения или лизосомальной деградации ДНК и связанных с ней потенциальных аутоантигенов. К таким молекулам относятся, наряду с C1q, C4, IgM, другой пентрактин – сывороточный амилоид Р, тирозинкиназа c-meg протоонкогена, белок-Е8 (белок частиц молочного жира), скэвинджер-рецепторы класса А, лизосомальная DNаза II. Дефицит таких молекул приводит к развитию аутоиммунных реакций за счет появления аутореактивных лимфоцитов из-за нарушения очищения тканей от останков клеток, подвергающихся апоптозу [27, 61–68]. Также известно, что у людей СКВ ассоциируется с генетическими дефицитами факторов комплемента [69, 70] и нарушением фагоцитоза АК [71, 72].

Аутоотолерантность иммунных клеток может изменяться и вследствие прямого нарушения взаимодействия C1q в присутствии анти-C1q с дендритными клетками, поскольку C1q играет существенную роль в их регуляции. Эта регуляция осуществляется путем снижения продукции цитокинов и экспрессии молекул ко-стимуляции и, в целом, снижения Т-клеточного ответа [73, 74]. Существуют и другие механизмы влияния C1q на функции клеток иммунной системы, которые могут иметь отношение к нарушению толерантности и которые описаны в детальном тематическом обзоре [75].

Отдельного обсуждения заслуживает достаточно высокая распространенность анти-C1q в популяции без признаков аутоиммунного заболевания [11–18]. С одной стороны, эти данные указывают на необходимость пока неизвестного сочетания анти-C1q с другими факторами для реализации патогенного действия аутоантител и наличие вероятных механизмов защиты от нарушений толерантности. С другой – косвенно подтверждают их связь с апоптозом, поскольку распространенность анти-C1q существенно увеличивается с возрастом [11–18]. Ответ на вопрос, являются ли бессимптомные носители анти-C1q группой риска по развитию аутоиммунной патологии, требует проведения проспективных исследований.

Патогенез ГУВ и СКВ: сходства и различия. Дефицит комплемента может быть существенной причиной недостаточного удаления отработанных клеточных продуктов («waste disposal»), что считается краеугольным моментом в развитии СКВ и широко обсуждается в литературе [76–78]. Имеющиеся данные, с точки зрения молекулярной биологии, позволяют отнести ГУВ, как и СКВ, к забо-

леваниям, ассоциированным с нарушениями процессов нормального апоптоза и этиологически, и патогенетически. В этом смысле можно предположить, что инициальные этапы патогенеза ГУВ напоминают таковые СКВ. Предположительно патогенетические различия заключаются в том, что при ГУВ нарушение или снижение клиренса апоптотических клеток приводит к аккумуляции продуктов апоптоза в герминативных центрах лимфатических узлов, появлению аутореактивных В-клеток и продукции аутоантител только к C1q. Эти аутоантитела нарушают взаимодействие C1q с его рецепторами на поверхности апоптотических клеток и АПК (макрофагов, дендритных клеток), приводя, с одной стороны, к дальнейшему усугублению нарушений апоптоза, фагоцитоза и толерантности, а с другой – к типичным системным клиническим проявлениям. При классической СКВ происходит то же самое, однако, предположительно в результате более глубоких нарушений нормального апоптоза и более длительной экспозиции аутоантигенов на поверхности апоптотических клеток формируется более широкий спектр аутоантител к внутриклеточным антигенам, которые, как известно, появляются на поверхности клеток в процессе их апоптоза (например, Ro 62, Ro 50, La, анионные фосфолипиды) [79]. Возможно, что отличия в клинических проявлениях СКВ и ГУВ дополнительно связаны с отсутствием широкой перекрестной реактивности анти-C1q в сравнении с большинством других аутоантител, обнаруживаемых при СКВ [80, 81]. Исключением может быть сурфактант, что клинически проявляется ускоренным развитием хронической обструктивной болезни легких у больных с ГУВ [8, 82].

Такая гипотеза может объяснять и клинические случаи «чистого» или идиопатического ГУВ только с анти-C1q и описанной выше клинической картиной, и наличие синдрома ГУВ, сопутствующего СКВ, а также другим заболеваниям. Теоретически ГУВ может развиваться тремя путями: 1) только с формированием анти-C1q (идиопатический ГУВ); 2) с одновременным формированием и анти-C1q, и аутоантител к ядерным антигенам с формированием СКВ с синдромом ГУВ и 3) с первичным персистированием анти-C1q и последующим образованием других аутоантител вследствие нарушения клиренса АК. В последнем случае клинически наблюдается трансформация клинической картины ГУВ в типичную СКВ. Поскольку анти-C1q вообще не детектируются у значительной доли больных с СКВ [14], необходимо предполагать наличие других механизмов формирования аутоиммунитета в результате нарушений апоптоза с раз-

витием того или иного заболевания. В частности, известно, что при СКВ у ряда больных в отсутствие анти-C1q наблюдаются антитела к Ro 60 апотопу, появляющимся на поверхности клеток, также находящихся в ранних стадиях апоптоза [83].

В свете имеющихся сведений автор данной публикации предполагает, что образование анти-C1q может быть вторичным событием и маркером накопления ранних апоптотических клеток в результате избыточного их образования или из-за снижения их клиренса. Первичным событием в нарушении клиренса апоптотических клеток могут быть генетические/приобретенные нарушения молекулярных/клеточных событий при индукции в клетках апоптоза. Вместе с тем, клиренс апоптотических клеток может быть снижен вторично в результате нарушений их фагоцитоза, а также в результате первичных нарушений аутоотолерантности – например формирования клона аутореактивных В-клеток с выработкой аутоантител к молекулам, играющим важную роль в апоптозе (например к C1q). По одному сценарию исходное увеличение количества апоптотических клеток вызывает увеличение тканевого связывания C1q, последующее образование анти-C1q, замедление апоптоза и нарушение толерантности с развитием аутоиммунных синдромов. По другому сценарию – образование анти-C1q, с блокадой C1q и нарушением биологических функций комплемента, как на поверхности апоптотических клеток, так и в макрофагах может быть первичным событием, способным приводить к нарушениям толерантности/аутоиммунным реакциям.

С этих позиций можно объяснить развитие анти-C1q и ассоциированных клинических симптомов в рамках синдрома ГУВ, вторичного по отношению к ряду инфекций, неоплазм, лекарств и аутоиммунных состояний, помимо СКВ. В этом плане показательно, что у больных с HCV-инфекцией часто выявляются анти-C1q, которые, однако, не коррелируют с клиническими признаками тяжести заболевания и наличием ИК (криоглобулинемией) [19]. Вероятно, что связывание C1q с лигандами типа ядерных протеинов вируса, в том числе в составе ИК [84], не приводит к существенному нарушению аутоиммунитета/толерантности. В этом случае повреждение HCV В-клеток хозяина с выработкой ими аутоантител к C1q может быть инициальным механизмом, напоминающим патогенез криоглобулинемии. Имеется определенная доказательная база в отношении связи прогрессии опухолей и аутоиммунных реакций через замедление апоптоза [85]. При этом, остается открытым вопрос о том, что первично: увеличение апоптоза или

выработка антител опухолевыми клетками при ГУВ у больных с В-клеточными не-ходжскинскими лимфомами [86].

Следует отметить отдельные наблюдения о развитии заболевания у родственников, что заставляет предполагать также и генетические механизмы или предрасположенность к развитию ГУВ [87, 88].

Анти-C1q и поражение почек

Ассоциация анти-C1q с течением воспалительного поражения клубочков наиболее детально описана для люпус-нефрита. Хорошо известно, что анти-C1q связаны с клиническими проявлениями диффузного пролиферативного варианта люпус-нефрита. При этом и анти-dsDNA, и анти-C1q были одинаково важны для прогноза вспышек нефрита при СКВ, однако, при этом, нарастание анти-dsDNA также сопровождалось экстраренальными проявлениями болезни. В половине случаев увеличение титров анти-C1q сопровождалось развитием обострения люпус-нефрита [89, 90]. Даже если титры анти-C1q не всегда соответствуют клинической активности заболевания СКВ, в любом случае – это явный маркер активации классического пути комплемента, как правило, свойственного для неблагоприятного течения гломерулопатии [45, 91]. В целом, анти-C1q рассматривается как маркер активности СКВ и один из параметров для коррекции терапии, поскольку увеличение их титра обладает существенной прогностической значимостью в отношении обострений люпус-нефрита [89, 92].

Небезынтересны и требуют разъяснений клинические наблюдения о том, что анти-C1q отрицательно связаны только с проявлениями поражения почек при СКВ, но не с изменениями в других органах [23]. Экспериментальные данные также показывают, что СКВ-подобные изменения возникают у мышей, дефицитных по C1q, с преимущественным накоплением апоптотических телец в почечных клубочках [27]. Эти данные заставляют предполагать, что гломерулярные структуры отчасти более чувствительны к нарушению клиренса клеток, подвергающихся апоптозу, и таким образом могут быть специфическим местом для реализации аутоиммунной реакции, опосредованной анти-C1q. Кроме того, C1q является ярко выраженным катионным протеином, способным легко связываться с отрицательно заряженной ГБМ, что обуславливает депозицию в стенке капилляров клубочка.

Помимо люпус-нефрита, наибольшая распространенность анти-C1q класса IgG определена для мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита (МПГН) [21, 22, 93, 94]. Анти-C1q в исследовании C.F. Strife и соавт. [93] выявлены у 37 из 68

(54%) больных с МПГН. По-видимому, наличие анти-C1q при МПГН связано с депозицией C1q в клубочке, как при волчаночном нефрите 3–5 типах. Анти-C1q выявляются при других морфологических вариантах гломерулонефрита: мембранозном гломерулонефрите (ГН), фокально-сегментарном гломерулосклерозе, минимальных изменениях, анти-ГБМ нефрите [21, 93–96] и даже остром постстрептококковом ГН. В последнем случае их наличие было связано с более выраженной протеинурией, гипертензией и отсутствием спонтанного выздоровления [18]. Небезынтересно, что анти-C1q могут определяться при IgA-нефропатии [95], однако, при этом относятся к Ig класса А, как при ревматоидном васкулите [13].

Предположение о том, что анти-C1q могут быть важным этиопатогенетическим механизмом и связаны с более выраженными морфологическими формами/проявлениями не только при люпус-нефрите, но и при другой гломерулярной патологии, пока имеет только косвенные подтверждения [97]. В этом плане интересную информацию можно было бы получить при клинко-морфологических сопоставлениях и анализе течения ГУВ-ассоциированного «гломерулонефрита». К сожалению, детальные наблюдения почечных проявлений ГУВ не опубликованы, по-видимому, из-за небольшого числа случаев в отдельно описываемых сериях и отсутствия систематических обзоров на эту тему. В публикациях серийных наблюдений ГУВ поражения клубочков отмечены часто [5]. Клинический спектр ГУВ-ассоциированного гломерулонефрита достаточно широк: от «незначительных или умеренных» повреждений до быстро прогрессирующих вариантов. Морфологические находки у больных с ГУВ варьируют существенно и включают, наряду с диффузной/фокальной мезангиальной пролиферацией и мембранозным гломерулонефритом, так же и более тяжелые формы – МПГН, экстракапиллярные изменения [98–104].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ГУВ имеет достаточно определенные клинические проявления и, очевидно, представляет собой особую форму иммунокомплексного повреждения сосудов. С позиций современной иммунобиологии патогенез ГУВ ассоциирован с образованием аутоантител к C1q-компоненту комплемента и нарушениями процессов нормального апоптоза. Молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе этих процессов, в существенной степени приоткрыты, однако требуют дополнительных исследований. Также необходимо дальнейшее накопление и систематизация

клинических данных об эпидемиологии, органических проявлениях и течении этого заболевания. Сегодня совершенно очевидно, что ГУВ – пока «Золушка» нефрологии, ревматологии и даже дерматологии – требует повышенного внимания с учетом природы болезни, определяющей повышенную вероятность неблагоприятного прогноза. В необходимости своевременной диагностики ГУВ и настороженности в отношении его почечных проявлений на практике интересующемуся читателю позволит убедиться опубликованная в этом номере журнала серия клинических наблюдений этого нечасто распознаваемого аутоиммунного заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Marder RJ, Burch FX, Schmid FR, Zeiss CR, Gewurz H. Low molecular weight C1q precipitins in hypocomplementemic vasculitis-urticarial syndrome: partial purification and characterization as immunoglobulin. *J Immunol* 1978;128:613–618
2. McDuffie FC, Mitchell Sams W, Maldonado JE, Andreini PH, Conn DL, Samayoa EA. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis: Possible immune complex syndrome. *Mayo Clin Proc* 1973;48:340–348
3. Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(4):557–570
4. Brodell LA, Beck LA. Differential diagnosis of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(3):181–188
5. Wisniewski JJ, Baer AN, Christensen J, Cupps TR, Flagg DN, Jones JV, Katzenstein PL, McFadden ER, McMillen JJ, Pick MA, Richmond GW, Simon SR, Smith HR, Sontheimer RD, Trigg LB, Weldon D, Zone JJ. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:24–41
6. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:201–216
7. Wisniewski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:24–31
8. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 231–238
9. Siegert CEH, Daha MR, Voort EAM, Breedveld FC. IgG and IgA antibodies to the collagen-like region of C1q in rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1646–1654
10. Haseley LA, Wisniewski JJ, Denburg MR et al. Antibodies to C1q in systemic lupus erythematosus: characteristics and relation to Tc gamma RIIA alleles. *Kidney Int* 1997;52:1357–1380
11. Trendelenburg M, Marfurt J, Gerber I, Tyndall A, Schifferli JA. Lack of occurrence of severe lupus nephritis among anti-C1q autoantibody-negative patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:187–188
12. Wener MH, Uwatoko S, Mannik M. Antibodies to the collagen-like region of C1q in sera of patients with autoimmune rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 1989;32:544–550
13. Siegert CEH, Daha MR, Voort EAM, Breedveld FC. IgG and IgA antibodies to the collagen-like region of C1q in rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1646–1654
14. Horvath L, Czirjak L, Fekete B et al. Levels of antibodies against C1q and 60 kDa family of heat shock proteins in the sera of patients with various autoimmune diseases. *Immunol Lett* 2001;75:103–109
15. Potlukova E, Jiskra J, Limanova Z et al. Autoantibodies against complement C1q correlate with the thyroid function in

patients with autoimmune thyroid disease. *Mol Immunol* 2007;44:3941 (Abstract)

16. Siegert CE, Daha MR, Swaak AJ, Van Der Voort EA, Breedveld FC. The relationship between serum titers of autoantibodies to C1q and age in the general population and in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;67:204–209

17. Ravelli A, Wisnieski JJ, Ramenghi B, Ballardini G, Zonta L, Martini A. IgG autoantibodies to complement C1q in pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:215–219

18. Kozyro I, Perahud I, Sadallah S *et al.* Clinical value of autoantibodies against C1q in children with glomerulonephritis. *Pediatrics* 2006;117:1663–1668

19. Saadoun D, Sadallah S, Trendelenburg M *et al.* Anti-C1q antibodies in hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 2006;145:308–312

20. Prohaszka Z, Daha MR, Sasal C *et al.* C1q autoantibodies in HIV infection: correlation to elevated levels of autoantibodies against 60-kDa heat shock proteins. *Clin Immunol* 1999;90:247–255

21. Siegert CEH, Daha MR, Halma C, Van Der Voort EAM, Breedveld FC. IgG and IgA autoantibodies to C1q in systemic and renal diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:19–23

22. Wisnieski JJ, Jones SM. IgG autoantibody to the collagen-like region of C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, systemic lupus erythematosus, and 6 other musculoskeletal or rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1992; 19: 884–888

23. Horvath L, Czirkaj L, Fekete B *et al.* High levels of antibodies against C1q are associated with disease activity and nephritis but not with other organ manifestations in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:667–672

24. Abbas KA, Lichtman AH, Pober JS. Effector mechanisms of humoral immunity. In: Abbas KA, Lichtman AH, Pober JS, eds. *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia: WB Saunders, 2000:309–334

25. Schumaker VN, Hanson DC, Kilchherr E, Phillips ML, Poon PH. A molecular mechanism for the activation of the first component of complement by immune complexes. *Mol Immunol* 1986;23:557–565

26. Siegert CEH, Kazatchkine MD, Sjöholms A, Wörzner R, Loos M, Daha MR. Autoantibodies against C1q: view on clinical relevance and pathogenic roles. *Clin Exp Immunol* 1999;116:4–8. 27. Botto M, Dell'Agnola C, Bygrave AE *et al.* Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet* 1998;19:56–59

28. Botto M. Links between complement deficiency and apoptosis. *Arthritis Res* 2001;3:207–10. 29. Walport MJ. Complement and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res* 2002;4:Suppl 3:S279–S293

30. Taylor PR, Carugati A, Fadok VA *et al.* A hierarchical role for classical pathway complement proteins in the clearance of apoptotic cells *in vivo*. *J Exp Med* 2000;192:359–366

31. Davies KA, Erlendsson K, Beynon HL, *et al.* Splenic uptake of immune complexes in man is complement-dependent. *J Immunol* 1993;151:3866–3873

32. Mitchell DA, Pickering MC, Warren J *et al.* C1q deficiency and autoimmunity: the effects of genetic background on disease expression. *J Immunol* 2002;168:2538–2543

33. Korb LC, Ahearn JM. C1q binds directly and specifically to surface blebs of apoptotic human keratinocytes: complement deficiency and systematic lupus erythematosus revisited. *J Immunol* 1997;158: 4525–4528

34. Navratil JS, Watkins SC, Wisnieski JJ, Ahearn JM. The globular heads of C1q specifically recognize surface blebs of apoptotic vascular endothelial cells. *J Immunol* 2001;166:3231–3239

35. Gaip US, Kuenkele S, Voll RE *et al.* Complement binding is an early feature of necrotic and a rather late event during apoptotic cell death. *Cell Death Differ* 2001;8:327–334

36. Mevorach D, Mascarenhas JO, Gershov D, Elkon KB. Complement-dependent clearance of apoptotic cells by human macrophages. *J Exp Med* 1998;188:2313–2320

37. Ogden CA, DeCathelineau A, Hoffmann PR *et al.* C1q and mannose binding lectin engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macropinocytosis and uptake of apoptotic bodies. *J Exp Med* 2001;194:781–796

38. Gaboriaud C, J Juanhuix, A Gruez, M Lacroix, C Darnault, D Pignol, D Verger, JC Fontecilla-Camps, GJ Arlaud. 2003. The crystal structure of the globular head of complement protein C1q provides a basis for its versatile recognition properties. *J Biol Chem* 278: 46974–46982

39. Roumenina LT, MM Ruseva, A Zlatarova, R Ghai, M Kolev, N Olova, M Gadjeva, A Agrawal, B. Bottazzi, A. Mantovani, *et al.* Interaction of C1q with IgG1, C-reactive protein and pentraxin 3: mutational studies using recombinant globular head modules of human C1q A, B, and C chains. *Biochemistry* 2006; 45: 4093–4104

40. Carroll M. Innate immunity in the etiopathology of autoimmunity. *Nat Immunol* 2001;2:1089–1090

41. Agnello V, Koffler D, Eisenberg JW, Wichester RJ, Kunkel HG. C1q precipitins in the serum of patients with systemic lupus erythematosus and other hypocomplementemic states: characterization of high and low molecular weight types. *J Exp Med* 1971;134:228S–241S

42. Robinson MF, Roberts JL, Verrier Jones J, Lewis EJ. Circulating immune complex assays in patients with lupus and membranous glomerulonephritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1979;14:348–360

43. Tung USK, DeHoratius RJ, Williams RC. Study of circulating immune complex size in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1981;43:615–625

44. Hack CE, Belmer AJM. The IgG detected in the C1q solid-phase immune complex assay is not always of immune-complex nature. *Clin Immunol Immunopathol* 1986;38:120–128

45. Wener MH, Mannik M, Schwartz MM, Lewis EJ. Relationship between renal pathology and the size of circulating immune complexes in patients with systemic lupus erythematosus. *Med* 1987;66:85–97

46. Wisnieski JJ, Naff GB. Serum IgG antibodies to C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Arthritis Rheum* 1989;32:1119–1127

47. Siegert CEH, Daha MR, Westedt ML, van der Voort EAM, Breedveld FC. IgG autoantibodies against C1q are correlated with nephritis, dermatitis, hypocomplementaemia, and dsDNA antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18:230–234

48. Frémeaux-Bacchi V, Weiss L, Demouchy C, Blouin J, Kazatchkine MD. Autoantibodies to the collagen-like region of C1q are strongly associated with classical pathway-mediated hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996;5:216–220

49. Trendelenburg M, Courvoisier S, Spaeth PJ *et al.* Hypocomplementemic urticarial vasculitis or systemic lupus erythematosus? *Am J Kidney Dis* 1999;34:745–751

50. Wisnieski JJ, Jones SM. Comparison of autoantibodies to the collagen-like region of C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1992;148(5):1396–1403

51. Uwatoko S, Aotsuka S, Okawa M, Egusa Y, Yokohari R, Aizawa C, Suzuki K. C1q solid-phase radioimmunoassay: evidence for detection of antibody directed against the collagen-like region of C1q in sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1987;69(1):98–106

52. Antes U, Heinz HP, Loos M. Evidence for the presence of autoantibodies to the collagen-like portion of C1q in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988;31(4):457–464

53. Golan MD, Burger R, Loos M. Conformational changes in C1q after binding to immune complexes: detection of neoantigens with monoclonal antibodies. *J Immunol* 1982;129(2):445–447

54. Flierman R, MR Daha. Pathogenic role of anti-C1q autoantibodies in the development of lupus nephritis: a hypothesis. *Mol. Immunol* 2007; 44: 133–138

55. Couser WG. Mechanisms of glomerular injury in immune-complex disease. *Kidney Int* 1985 Sep;28(3):569–583

56. Heinz HP, Burger R, Golan MD, Loos M. Activation of the first component of complement, C1, by a monoclonal antibody

- recognizing the C chain of C1q. *J Immunol* 1984;132:804–808
57. Siegert CEH, Daha MR, Lobatto S, van der Voort EAM, Breedveld FC. IgG autoantibodies to C1q do not detectably influence complement activation in vivo and in vitro in systemic lupus erythematosus. *Immunol Res* 1992;11:91–97
58. Trendelenburg M. Antibodies against C1q in patients with systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol* 2005;27:276–285
59. Mevorach D. Clearance of dying cells and systemic lupus erythematosus: the role of C1q and the complement system. *Apoptosis* 2010;15(9):1114–1123
60. Bigler C, Schaller M, Perahud I, Osthoff M, Trendelenburg M. Autoantibodies against complement C1q specifically target C1q bound on early apoptotic cells. *J Immunol* 2009;183(5):3512–3521
61. Ehrenstein MR, Cook HT, Neuberger MS. Deficiency in serum immunoglobulin (Ig)M predisposes to development of IgG autoantibodies. *J Exp Med* 2000;191:1253–1258
62. Bickerstaff MC, Botto M, Hutchinson WL, Herbert J, Tennent GA, Bybee A, Mitchell DA, Cook HT, Butler PJ, Walport MJ, Pepys MB. Serum amyloid P component controls chromatin degradation and prevents antinuclear autoimmunity. *Nat Med* 1999;5:694–697
63. Chen Z, Koralov SB, Kelsoe G. Complement C4 inhibits systemic autoimmunity through a mechanism independent of complement receptors CR1 and CR2. *J Exp Med* 2000;192:1339–1352
64. Cohen PL, Caricchio R, Abraham V, Camenisch TD, Jennette JC, Roubey RA, Earp HS, Matsushima G, Reap EA. Delayed apoptotic cell clearance and lupus-like autoimmunity in mice lacking the c-met membrane tyrosine kinase. *J Exp Med* 2002;196:135–140.
65. Hanayama R, Tanaka M, Miyasaka K, Aozasa K, Koike M, Uchiyama Y, Nagata S. Autoimmune disease and impaired uptake of apoptotic cells in MFG-E8-deficient mice. *Science* 2004;304:1147–1150
66. Wallet MA, Sen P, Flores RR, Wang Y, Yi Z, Huang Y, Mathews CE, Earp HS, Matsushima G, Wang B, Tisch R. MerTK is required for apoptotic cell-induced T cell tolerance. *J Exp Med* 2008;205:219–232
67. Wermeling F, Chen Y, Pikkarainen T, Scheynius A, Winqvist O, Izui S, Ravetch JV, Tryggvason K, Karlsson MC. Class A scavenger receptors regulate tolerance against apoptotic cells, and autoantibodies against these receptors are predictive of systemic lupus. *J Exp Med* 2007;204:2259–2265
68. Nagata S. Autoimmune diseases caused by defects in clearing dead cells and nuclei expelled from erythroid precursors. *Immunol Rev* 2007;200:237–250
69. Truedsson L, Bengtsson AA, Sturfelt G. Complement deficiencies and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2007;40:560–566
70. Taylor PR, Carugati A, Fadok V, Cook HT, Andrews M, Carroll MC, Savill JS, Henson PM, Botto M, Walport MJ. A hierarchical role for classical pathway complement proteins in the clearance of apoptotic cells in vivo. *J Exp Med* 2000; 192: 359–366
71. Baumann I, Kolowos W, Voll RE, Manger B, Gaipf U, Neuhauser WL, Kirchner T, Kalden JR, Herrmann M. Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 2002;46:191–201
72. Shoshan Y, Shapira I, Toubi E, Frolkis I, Yaron M, Mevorach D. Accelerated Fas-mediated apoptosis of monocytes and maturing macrophages from patients with systemic lupus erythematosus: relevance to in vitro impairment of interaction with iC3b-opsonized apoptotic cells. *J Immunol* 2001; 167: 5963–5969
73. Castellano G, AM Woltman, AJ Nauta, A Roos, LA Trouw, MA Seelen, FP Schena, MR Daha, C van Kooten. 2004. Maturation of dendritic cells abrogates C1q production in vivo and in vitro. *Blood* 103: 3813–3820
74. Castellano G, AM Woltman, N Schlagwein, W Xu, FP Schena, MR Daha, C van Kooten. Immune modulation of human dendritic cells by complement. *Eur J Immunol* 2007;37: 2803–2811
75. Lu JH, Teh BK, Wang L, Wang YN, Tan YS, Lai MC, Reid KB. The classical and regulatory functions of C1q in immunity and autoimmunity. *Cell Mol Immunol* 2008 Feb;5(1):9–21
76. Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, Hagenhofer M, Ponner BB, Kalden JR. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;41:1241–1250
77. Anisur Rahman, Ph.D., and David A. Isenberg, M.D. Systemic Lupus Erythematosus *N Engl J Med* 2008; 358:929–939
78. Mucoz LE, Lauber K, Schiller M, Manfredi AA, Herrmann M. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity *Nat Rev Rheumatol* 2010 May;6(5):280–289
79. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 1994;179:1317–1330
80. Martensson U, S Thiel, JC Jensenius, AG Sjöholm. Human autoantibodies against C1q: lack of cross reactivity with the collectins mannan-binding protein, lung surfactant protein A and bovine conglutinin. *Scand J Immunol* 1996;43: 314–320
81. Sjöholm AG, U Martensson, G Sturfelt. Serial analysis of autoantibody responses to the collagen-like region of C1q, collagen type II, and double stranded DNA in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24: 871–878
82. Mehregan DR, Gibson LE. Pathophysiology of urticarial vasculitis. *Arch Dermatol* 1998;134:88–89
83. Reed JH, MW Jackson, TP Gordon. A B cell epitope of Ro 60 in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58: 1125–1129
84. Sansonno D, Lauletta G, Nisi L, et al. Non-enveloped HCV core protein as constitutive antigen of cold-precipitable immune complexes in type II mixed cryoglobulinaemia. *Clin Exp Immunol* 2003;133:275–282
85. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunosuppression and autoimmune disease: beyond immunosuppressive networks for tumour immunity. *Immunology* 2006;119(2):254–64
86. Calvo-Romero JM. Diffuse Large B Cell Lymphoma in a Patient with Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis. *J Postgrad Med* 2003;49:252–253
87. Wisniewski JJ, Emancipator SN, Korman NJ, Lass JH, Zaim TM, McFadden ER. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome in identical twins. *Arthritis Rheum* 1994; 37(7):1105–1111
88. Ozgökar ZB, Yalçınkaya F, Altugan FS, Kavaz A, Ensari A, Ekim M. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome in three siblings. *Rheumatol Int.* 2010 DOI: 10.1007/s00296-010-1645-1645
89. Siegert CEH, Daha MR, Tseng CMES, Coremans IEM, van Es LA, Breedveld FC. Predictive value of IgG autoantibodies against C1q for nephritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1993;52:851–856
90. Gunnarsson I, Ronnelid J, Huang YH, Rogberg S, Nilsson B, Lundberg I, Klareskog L. Association between ongoing anti-C1q antibody production in peripheral blood and proliferative nephritis in patients with active systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1997;36:32–37
91. Sjöholm AG, Martensson U, Sturfelt G. Serial analysis of autoantibody responses to the collagen-like region of C1q, collagen type II, and double-stranded DNA in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1976;24:871–874
92. Coremans IEM, Spronk PE, Bootsma H, Daha MR, van der Voort EAM, Kater L, Breedveld FC, Kallenberg CGM. Changes in antibodies to C1q predict renal relapses in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1995;26:595–601
93. Strife CF, Leahy AE, West CD. Antibody to a cryptic, solid-phase C1q antigen in membranoproliferative nephritis. *Kidney Int* 1989;35:836–842
94. Wener M, Uwatoko S, Mannik M. Antibodies to the collagen-like region of C1q in serum of patients with

autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1989;32:544–551

95. Gunnarsson I, Ronnelid J, Lundberg I, Jacobson H. Occurrence of anti-C1q antibodies in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transpl* 1997;12:2263–2268

96. Uwatoko S, Mannik M. IgG subclasses of antibodies to the collagen-like region of C1q in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989;32:1601–1603

97. Heidenreich U, Mayer G, Herold M, Klotz W, Stempf A, Jazrawi K, Lhotka K. Sensitivity and specificity of autoantibody tests in the differential diagnosis of lupus nephritis. *Lupus* 2009;18(14):1276–1280

98. Grimbirt P, Scholte K, Buisson C, Desvaux D, Baron C, Pastural M. Renal transplantation in a patient with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Am J Kidney Dis* 2001;37:144–148

99. Renard M, Wouters C, Proesmans W. Rapidly progressive glomerulonephritis in a boy with hypocomplementemic urticarial vasculitis. *Eur J Pediatr* 1998;157:243–245

100. Enriquez R, Sirvent AE, Amoros F, Perez M, Matarredona J, Reyes A. Crescentic membranoproliferative glomerulonephritis

and hypocomplementemic urticarial vasculitis. *J Nephrol* 2005;18:318–322

101. Balsam L, Karim M, Miller F, Rubinstein S. Crescentic glomerulonephritis associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Am J Kidney Dis* 2008;52:1168–1173

102. Messiaen T, Van Damme B, Kuypers D, Maes B, Vanrenterghem Y. Crescentic glomerulonephritis complicating the course of a hypocomplementemic urticarial vasculitis. *Clin Nephrol* 2000; 54(5):409–412

103. Kobayashi S, Nagase M, Hidaka S, Arai T, Ikegaya N, Hishida A, Honda N. Membranous nephropathy associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis: report of two cases and a review of the literature. *Nephron* 1994; 66(1):1–7

104. Saeki T, Ueno M, Shimada H, Nishi S, Imai N, Miyamura S, Gejou F, Arakawa M. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis after complete remission of membranous nephropathy. *Nephron* 2001;88(2):174–177

Поступила в редакцию 25.01.2011 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.

© О.Д.Ягмуров, Л.В.Петров, 2011
УДК 616.61-02:615.372

О.Д. Ягмуров¹, Л.В. Петров¹

МОРФОЛОГИЯ ОСТРЫХ ЭКЗОГЕННЫХ НЕФРОТОКСИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

O.D. Yaghmourov, L.V. Petrov

MORPHOLOGY OF ACUTE EXOGENOUS NEPHROTOXIC INJURES

¹Кафедра судебной медицины и правоповедения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Острые отравления экзотоксинами характеризуются высокой летальностью. При этом, примерно 20% случаев острой почечной недостаточности (ОПН) – следствие химических воздействий. Структурные изменения в почечной ткани у погибших от отравлений различными токсинами зачастую неспецифичны. С другой стороны – морфологическая картина экзотоксической почки зависит от свойств конкретных ядов и их метаболитов. В обзоре особое внимание уделено признакам повреждения почечной ткани, специфичным для каждой группы наиболее распространенных нефротоксикантов.

Ключевые слова: отравления острые, нефротоксины, почки, морфология.

ABSTRACT

Acute poisoning by exotoxins are characterized by high mortality. Moreover, approximately 20% of cases of acute kidney injury (AKI) - is a consequence of chemical exposures. Structural changes in renal tissue of the dead of poisoning by various toxins are often nonspecific. On the other hand the morphological picture exotoxic kidney depends on the properties of specific toxins and their metabolites. In this review special attention is paid to signs of damage of the kidney tissue, specific to each group of the most common nephrotoxins.

Key words: acute poisoning, nephrotoxins, kidney morphology .

Количество летальных исходов в результате острых отравлений в развитых странах мира, в том числе и в Российской Федерации, ежегодно возрастает. Больничная летальность составляет 12–13% от всех умерших от отравлений, при этом в неспециализированных стационарах этот показатель в 2,6 раза превышает таковой в токсикологических центрах. Средний показатель больничной летальности при острых химических отравлениях в России значительно превышает аналогичные показатели развитых стран, в которых он составляет не более 1–2% [1].

Частота регистрируемых случаев острой почечной недостаточности (ОПН) составляет около 2 на 1000, а в отделениях интенсивной терапии составляет от 5 до 15% [2, 3]. По мнению некоторых исследователей примерно 20% случаев ОПН – следствие химических воздействий, главным образом, лекарственных средств [3, 4].

Столь неблагоприятная ситуация требует постоянной токсикологической настороженности как от клиницистов, так и от патологоанатомов.

Нефротоксичность – это свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем, вызывать структурно-функциональные нарушения почек. Нефротоксичность может проявляться как вследствие прямого взаимодействия химических веществ (или их метаболитов) с паренхимой почек, так и опосредованного действия, главным образом через изменения гемодинамики, кислотно-основного равновесия внутренней среды, массивное образование в организме продуктов токсического разрушения клеточных элементов, подлежащих выведению через почки (гемолиз, рабдомиолиз) [3, 5, 6].

В строгом смысле нефротоксикантами могут быть названы лишь те, непосредственно действующие на почки вещества, к которым порог чувствительности органа существенно ниже, чем у других органов и систем. Однако на практике часто нефротоксикантами называют любое вещество, обладающее нефротоксичностью. Перечень токсикантов с относительно высокой прямой нефротоксичностью и известных веществ, оказывающих опосредованное выраженное токсическое действие на почки, включает более 300 наименований [2].

Ягмуров О.Д. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра судебной медицины и правоповедения.

Количество нефротоксических воздействий также весьма велико. Наиболее подробный их перечень включает три основных группы – собственно ядовитые агенты, терапевтические и диагностические препараты, а также количественные изменения физиологических веществ [7]. Е.А. Лужников [8] выделяет специфические и неспецифические поражения почек экзотоксической природы. Морфологическим субстратом специфических поражений почек, вызванных нефротоксинами, является картина «выделительного некронефроза», при остром внутрисосудистом гемолизе – пигментного, а при отравлениях гепатотоксинами – холестического нефроза. Неспецифические поражения почек характеризуются белковой дистрофией, миоглобинурийным нефрозом (при остром рабдомиолизе), кортикальным некрозом [2, 8, 9]. Поражение почек может быть и опосредованным через иммунопатологические реакции [10].

Известно, что токсикодинамические эффекты ксенобиотиков зависят от стадии (фазы) интоксикации. В токсикогенной фазе, протекающей в присутствии токсической концентрации яда в крови, его эффекты зависят от вида и функциональной роли определенных рецепторов, с которыми взаимодействует токсикант. В свою очередь, для соматогенной фазы, наступающей после выведения яда из организма, характерно появление синдромов, связанных с развившимся поражением определенных органов или систем [11].

Почки, являясь экскреторным органом, поражаются при многих отравлениях.

Высокая чувствительность почек к действию токсикантов определяется:

- высокой интенсивностью почечного кровотока и чувствительностью органа к гипоксии;
- способностью концентрировать ксенобиотики в процессе образования мочи;
- обратной резорбцией части экскретируемых ксенобиотиков в клетки эпителия почечных канальцев;
- биотрансформацией ксенобиотиков, сопровождающейся в ряде случаев образованием высокотоксичных промежуточных продуктов [2, 7].

У людей старших возрастных групп даже с минимальными нарушениями функции почек токсические эффекты могут быть выражены более значительно [11].

Морфологическая картина экзотоксической почки во многом зависит от свойств ядов и их метаболитов. При отравлениях нередко развивается некронефроз, вызванный непосредственным токсическим воздействием ядов на канальцевый эпителий. В ходе процессов реабсорбции концентра-

ция отравляющего вещества в просвете канальцев резко возрастает, при контакте с ним происходит коагуляция тканей, что обуславливает избирательность повреждения именно канальцев [2, 12].

При отравлениях солями тяжелых металлов, этиленгликолем, четыреххлористым углеродом, крепкими органическими и неорганическими кислотами (щавелевая, серная, соляная, уксусная и др.) развивается некронефроз, вызванный непосредственным токсическим воздействием ядов на канальцевый эпителий. Несмотря на сходство патогенеза, морфологическая картина при токсическом действии этих веществ может иметь отличия, определяемые как природой вещества, так и длительностью постинтоксикационного периода.

При отравлении ядами, блокирующими сульфгидрильные группы (соединения тяжелых металлов и др.), характерным является коагуляционный некроз эпителия почечных канальцев [13]. Классическим примером морфологической динамики некронефроза считается так называемая сулемовая почка. Типичные для нее макро- и микроскопические изменения дают в начале 1-й недели в связи с резким полнокровием сосудов картину большой красной сулемовой почки; к концу 1-й недели – малой бледной сулемовой почки с распространенным коагуляционным некрозом эпителия, отторжением секвестров и регенерацией нефроцитов почечных канальцев; на 2-й неделе – большой бледной сулемовой почки (на разрезе широкое бледно-серое корковое вещество почки контрастирует с ярко-розовыми влажными почечными пирамидами). Гистологически выявляются расширение почечных канальцев, регенерация эпителия (эндотелиоподобные гетерохромные клетки с уродливыми ядрами, митозами, амитозами), образование симпластов, в почечных пирамидах – круглоклеточные инфильтраты вокруг цилиндров [14, 15].

Следует отметить, что ртутьорганические соединения при острых интоксикациях не вызывают столь характерных макрокопических изменений. Дистрофические изменения в почках обычно умеренно выражены, тогда как на первый план выходят клинические и морфологические проявления поражения центральной нервной системы [16].

Отравление этиленгликолем влечет за собой симметричный кортикальный некроз почек, сочетающийся с гликолевым нефрозом. При гликолевом нефрозе почка увеличена, на разрезе влажная. Гистологически определяются тромбы в капиллярах клубочков, баллонная дистрофия эпителия канальцев проксимальных и дистальных отделов нефрона с кристаллами оксалатов в их просвете и внутри клеток. При электронно-микроскопическом

исследованиях выявляют образование вакуолей в результате резкого расширения цистерн эндоплазматической сети. Нефроциты в состоянии баллонной дистрофии могут длительно не отторгаться, замедляя регенерацию ткани почки [17, 18]. В случаях смерти от отравления этиленгликолем в период почечных изменений (обычно на 7–14-е сутки отравления) макроскопически почки увеличены в размерах с множеством кровоизлияний в коре, которые распространяются в глубь ткани («большая пестрая почка»). Там же видны серовато-желтоватые участки, тотальные, субтотальные или сегментарные некрозы [15, 18].

При отравлении дихлорэтаном отмечается жировая дистрофия нефроцитов почечных канальцев проксимальных и дистальных отделов нефрона. Четыреххлористый углерод и хлороформ вызывают гидропическую дистрофию нефроцитов извитых почечных канальцев с образованием крупных вакуолей вследствие расширения цистерн эндоплазматической сети [17]. В случаях смерти от отравления четыреххлористым углеродом макроскопически отмечают большие дряблые бледно-желтые почки с широкой светлой корой и точечными кровоизлияниями.

Острый гемоглинурийный нефроз развивается при отравлении гемолитическими ядами (уксусной кислотой, мышьяковистым водородом, медным купоросом, аминсоединениями, нитросоединениями и др.) [2]. При этом морфологические изменения отражают транспорт гемоглобина по системе нефрона. При отравлении уксусной кислотой гистологически обнаруживается поражение эпителия канальцев проксимальных отделов нефрона, вызванное реабсорбцией гемоглобина. Процесс сопровождается разрывом канальцев дистальных отделов нефрона с выходом в строму содержимого канальца, воспалительной реакцией вокруг него и последующей его облитерацией [7, 15].

Для макроскопической картины гемолитического поражения почек типично окрашивание пирамид геминным пигментом в коричнево-красный цвет, иногда с наличием буро-красной исчерченности. Эти изменения, обусловленные наличием пигментных цилиндров, могут выявляться через 12–24 ч от момента поступления яда и служат одним из наиболее ранних макроскопических признаков отравления гемолитическими ядами. Размеры почек при этом могут быть существенно не увеличены. Подобная характерная картина гемоглинурийного нефроза свидетельствует о массивном гемолизе. Увеличенные в размерах почки с легко снимающейся капсулой, бледной или несколько желтоватой корой, серо-красными пирамидами, на

которых различима буро-красная радиальная исчерченность, характерны для более поздних стадий таких отравлений. В этот период изменения почек, как правило, сопровождаются наличием характерной для гемолиза желтушности кожи и слизистых. Морфологическая картина пигментного (гемоглинурийного) нефроза отмечается при пищевых отравлениях, в частности грибами (строчки, бледная поганка) [15, 19, 20]. Аналогичная картина характерна и для гемоглинурийного нефроза, обусловленного посттрансфузионными осложнениями. Однако нередко при наличии гемолиза макроскопические изменения почек соответствуют описанным при других видах острой почечной недостаточности. Признаки гемолитического поражения могут почти полностью исчезать и после продолжительного форсированного диуреза.

Макроскопически при кортикальном некрозе почки значительно увеличены, фиброзная капсула напряжена и отделяется легко. Поверхность почек представляется пятнистой, мраморной, с чередованием сероватых, желтых и красных участков. Кортикальный слой гомогенный, сухой, грязно-желтый с наличием геморрагического пояса по периферии некроза. Часто некротизированы и бертиниевы столбы. Пирамиды светло-розовые или грязно-красные, радиальная исчерченность их не всегда четкая. Магистральные сосуды почек обычно свободны. Иногда обнаруживаются некрозы и в пирамидах [21, 22].

Происхождение кортикальных некрозов может быть связано с острыми нарушениями кровообращения. В частности, ишемические некрозы иногда развиваются при отравлениях метгемоглинообразователями [23, 24].

Считается, что при экзогенных интоксикациях кортикальный некроз носит очаговый характер.

В связи с неспецифичностью изменений почек следует проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями и состояниями, сопровождающимися другими видами пигментного нефроза (миоглинурийного, смешанного). Одной из причин пигментного нефроза является позиционное сдавление, а также сходные с ним состояния, при которых имеются нарушения кровообращения в конечностях (длительное вынужденное положение, например, выраженное сгибание в коленных суставах, связывание конечностей и т.п.), длительные комы, обусловленные отравлением этанолом, наркотиками, оксидом углерода и другими токсичными, а иногда и лекарственными веществами [9, 25–27]. Токсический рабдомиолиз описан, например, при комбинированном отравлении амитриптилином и хлордиаципоксидом [28, 29].

Особое место в структуре экзогенных нефротоксических воздействий занимают отравления спиртсодержащими жидкостями, или суррогатами алкоголя. Морфологические изменения в этих случаях не отличаются какой-либо специфичностью и определяются, в первую очередь, наличием токсичных примесей. При отравлениях жидкостями, содержащими, помимо смеси спиртов, диметилфталат, в почках отмечались расстройства кровообращения. При этом, на фоне полнокровных мозгового и коркового вещества отмечались явления сладжа и стаза, отек интерстиция, изредка кровоизлияния, микротромбы в капиллярах. В венах встречались фибриновые, гиалиновые и смешанные тромбы. В нефротелии проксимальных канальцев выявлялась гиалиново-капельная, гидропическая или зернистая дистрофия, нередко с переходом в некроз. В нефротелии дистальных канальцев определялись отложения буроватого пигмента по типу синдрома базальной инкрустации нефротелия. Как в проксимальных, так и дистальных канальцах отмечались тотальное пропитывание цитоплазмы клеток нефротелия зеленоватым пигментом, их гибель и образование в просветах канальцев цилиндров из этого же пигмента [30].

Некоторые авторы считают, что расстройства кровообращения в почках при острой этанольной интоксикации и отравлениях суррогатами алкоголя встречаются с одинаковой частотой [31, 32].

Существенные отличия наблюдаются в характере и выраженности дистрофических процессов. Так, при отравлениях суррогатами алкоголя с высокой частотой встречается стеатоз, не наблюдаемый при интоксикации этанолом, причем размер жировых вакуолей увеличивается при более длительном переживании отравления. Диспротеиноз и отек интерстиция мозгового слоя достоверно чаще отмечается при отравлении спиртсодержащими жидкостями, чем в случаях отравления этиловым спиртом, частота их также нарастает при переживании отравления. Выявляемые в случаях смерти от отравления спиртсодержащими жидкостями базофильные кристаллоидные образования, не имеющие светопреломляющих свойств, в строме и дистальных канальцах и отек коркового слоя почек при интоксикации этанолом не были выявлены [32].

Высокая частота острых экзогенных нефротоксических воздействий, многообразие и, нередко, неспецифичность их морфологических проявлений, а также сходство с болезненными изменениями почек требуют дальнейшего изучения патоморфологии почек при экзогенных интоксикациях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Остапенко ЮН, Литвинов НН, Рожков ПГ и др. Больничная летальность при острых отравлениях химической этиологии в 2005-2006 гг. *Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий. Тез. Российской научн. конф.* 25-26 сентября 2008 г. Екатеринбург, 2008; 32-36.
2. Куценко СА. *Основы токсикологии.* Фолиант, СПб., 2004; 720
3. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA 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. *Crit Care* 2004; 8(4): 204-212
4. Xiaoqing G, Chike N. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. *Cleveland Clin J Med* 2002; 69(4); 289-291
5. Лужников ЕА, Гольдфарб ЮС, Мусселиум СГ. *Детоксикационная терапия.* СПб., 2000; 192
6. Hodgson E, ed. *A textbook of modern toxicology. 3-d ed.* A John Wiley & Sons, Inc., Publication, 2004; 557
7. Шиманко ИИ. *Поражения почек при острых экзогенных отравлениях.* Медицина, М., 1977; 208
8. Лужников ЕА. *Клиническая токсикология.* Медицина, М., 1999; 416
9. Свадковский БС. *Острый пигментный нефроз и его судебно-медицинская оценка.* Медицина, М., 1974; 152
10. Appel GB. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Med* 1990; 23: 16-20
11. Crome P. What's different about older people. *Toxicology* 2003; 192: 49-54
12. Бонитенко ЮЮ, Никифоров АМ. *Чрезвычайные ситуации химической природы: (химические аварии, массовые катастрофы; медицинские аспекты).* Гиппократ, СПб, 2004; 464
13. Гонохова МН. *Патоморфологическая характеристика нефротоксического действия кадмия, никеля и цинка на организм животных:* Автореф дисс. ... канд. вет. наук. Омск, 2009; 27
14. Will VK, Burton BT, Magnusson AR et al. Mercuric chloride: intravenous (IV) injection resulting in transient anuric renal failure. *Vet Hum Toxicol* 1991; 33: 388
15. Бережной РВ, ред. *Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений.* Медицина, М., 1980; 416
16. Ткачишин ВС. *Интоксикация ртутьорганическими соединениями. Острые и неотложные состояния в практике врача* 2008; 3: 42-45
17. Бережной РВ. *Судебно-медицинская экспертиза отравлений техническими жидкостями.* Медицина, М., 1977; 208
18. Бонитенко ЕЮ, Бонитенко ЮЮ, Бабаханян РВ и др. *Отравление этиленгликолем и его эфирами.* СПб, 2003; 120.
19. Мусселиус СГ, Рык АА. *Отравления грибами.* М, 2002; 324
20. Holmdahl J. *Mushroom poisoning: Cortinarius speciosissimus nephrotoxicity.* Göteborg University, 2001; 57
21. Калитиевский ПФ. *Макроскопическая диагностика патологических процессов.* 2-е изд, переработанное. Медицина, М., 1993; 374
22. *Патологоанатомическая диагностика острой почечной недостаточности: метод реком.* М., 1976; 20
23. Price D. Methemoglobinemia. *Joldfrank's Toxicology Emergencies.* 5th ed. 1994; 1669-1680
24. Проданчук ГН, Балан ГМ. Токсические метгемоглобинемии: механизмы формирования и пути оптимизации лечения. *Сучасні проблеми токсикології* 2007; (1): 23-28
25. Averbuch A, Modai D, Leonov Y. Rhabdomyolysis and acute renal failure induced by paraphenylenediamine. *Hum Toxicol* 1989; 8: 345-348
26. Koppel C. Clinical features, pathogenesis and management of drug-induced rhabdomyolysis. *Med Toxicol Adverse Drug Experience* 1989; 4: 108-126

27. Wolff E. Carbon monoxide poisoning with severe myonecrosis and acute renal failure. *Am J Emergen Med* 1994; 12(3): 347-350

28. Элленхорн МДж *Медицинская токсикология*. Т.1. Медицина, М., 2003; 1024

29. Наумов ВН, Сыромятникова ТГ. Смертельное отравление тизерцином и амитриптилином. *Суд-мед эксперт* 1988; (3): 56-57

30. Кучина ЕВ. *Судебно-медицинская диагностика отравлений некоторыми суррогатами алкоголя*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008; 30

31. Бонитенко ЮЮ, Ливанов ГА, Бонитенко ЕЮ. *Острые отравления этанолом и его суррогатами*. ЭЛБИ-СПб, СПб, 2005; 224

32. Сафрай АЕ. *Судебно-медицинские аспекты отравлений некоторыми спиртосодержащими жидкостями (клинико-морфологическое исследование)*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1996; 23

Поступила в редакцию 11.10.2010 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.

© Ю.Ю.Асанина, А.Н.Шишкин, 2011
УДК 616.61-008.64-036.92:616.39-008.64]-092:612.433.018

Ю.Ю. Асанина¹, А.Н. Шишкин¹

ВКЛАД ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Y.Y. Asanina, A.N. Shishkin

THE SIGNIFICANCE OF GASTROINTESTINAL HORMONE IN PATHOGENESIS OF MALNUTRITION IN PATIENTS WITH END STAGE RENAL DISEASE ON REGULAR HAEMODIALYSIS

¹Кафедра факультетской терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

РЕФЕРАТ

Проблемы питания, анорексия и поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) часто встречаются у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Однако при лечении таких больных мало внимания уделяют аспектам гастроэнтерологии и питания, вследствие чего терапия носит эмпирический характер и часто неэффективна. У пациентов с ХБП, получающих хронический гемодиализ, часто наблюдаются гастрит, дуоденит, язвенная болезнь. Патологические изменения верхних отделов ЖКТ у пациентов с ХБП часто возникают из-за изменений метаболизма гастроинтестинальных гормонов.

Ключевые слова: недостаточность питания, грелин, гемодиализ.

ABSTRACT

Feeding problems, anorexia and upper gastrointestinal lesions are common patients with chronic kidney disease (CKD). However, the gastroenterological and nutritional aspects of CKD have received little attention, therapeutic interventions are usually empirical and often ineffective. Gastritis, duodenitis and peptic ulcer are often found in adults with CKD on regular hemodialysis. Patients with CKD have significant upper gastrointestinal tract abnormalities which mainly occur due to changes in metabolism of gastrointestinal hormones.

Key words: malnutrition, ghrelin, hemodialysis.

Патология почек, приводящая к инвалидизации и смерти, является одной из значимых медико-социальных проблем в настоящее время [1, 2]. Рост числа пациентов, увеличение продолжительности жизни больных, получающих терапию хроническим гемодиализом, делают актуальным изучение морфо-функционального состояния различных органов у пациентов данной группы. При этом одно из первых мест в ряду сопутствующей патологии у гемодиализных пациентов занимает патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Кроме того, одной из актуальных проблем современного гемодиализа является развитие недостаточности питания (НП) у больных, получающих лечение гемодиализом (ГД) [3–5]. После пяти лет терапии гемодиализом доля больных с НП составляет 40–50% и продолжает нарастать в дальнейшем [6].

Состояние питания является одним из независимых прогностических факторов заболеваемости и смертности у гемодиализных больных [3]. При наличии недостаточности питания, по данным В.А. Соовер и соавт. [7], риск смертности больных, получающих лечение ГД, увеличивается на 27%. Несмотря на актуальность данной проблемы, до настоящего момента не существует единой точки зрения на механизмы развития НП у больных на ГД.

К основным механизмам развития недостаточности питания у больных на ГД относят [8, 9]:

1. Потери белка, аминокислот, глюкозы, водорастворимых витаминов в диализат, которые возрастают при использовании биологически несовместимых мембран и многократной отмывки диализаторов.

2. Недостаточную адекватность диализа, способствующую снижению аппетита, появлению тошноты, рвоты, увеличению метаболического ацидоза.

Асанина Ю.Ю. Санкт-Петербург, Удельный проспект, д. 22, ГУЗ СПб поликлиника № 104, тел.: (812)-553-21-01, E-mail: leptinrulit@mail.ru

3. Эндокринные расстройства в виде снижения биологической активности анаболических гормонов – инсулина, соматотропина, инсулиноподобного фактора роста-1 и увеличения циркулирующего пула катаболических гормонов, таких как глюкагон, паратиреоидный гормон.

4. Низкая физическая активность гемодиализных больных.

5. Интеркуррентные заболевания, среди которых ведущую роль играют заболевания желудочно-кишечного тракта, инфекции.

6. Депрессивные состояния, расстройства сна.

7. Лечение различными медикаментами, которые влияют на аппетит и состояние питания в целом.

8. Потери крови, связанные с процедурой ГД.

9. Повышение в крови уровня «потенциальных уремических токсинов», в норме выводящихся почками.

10. Признаки хронического воспаления.

Учитывая, что одно из первых мест в ряду интеркуррентных заболеваний у гемодиализных больных занимает патология ЖКТ [10], особое внимание привлекают изменения в слизистой оболочке органов пищеварения. По данным Е.В. Матюшечкина [11], у больных с 5-ой стадией хронической болезни почек в слизистой желудка преобладают изменения атрофического характера (82,26% биопсий), которые в ряде случаев (около 23% биопсий) приводят к развитию тонкокишечной метаплазии и дисплазии. С увеличением длительности заместительной почечной терапии у пациентов, получающих лечение хроническим ГД, растут степень обсемененности *Helicobacter pylori* (HP) и выраженность воспалительных изменений слизистой желудка.

В последние годы особый интерес вызывают гистологические изменения слизистой оболочки желудка у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) [12]. Японскими исследователями выявлены изменения, затрагивающие также эндокринные клетки желудка [13]. Особый интерес в связи с развитием НП у гемодиализных больных вызывают изменения функционального состояния эндокринных клеток желудка, секретирующих гормон – *грелин*.

В 1999 г. при исследовании гормона роста в Японском Национальном центре сердечно-сосудистых заболеваний в Осаке был выявлен гормон, состоящий из 28 аминокислот и обладающий молекулярной массой 3,3 кДа, который усиливает выработку гормона роста в организме [14], что было отражено в названии: данный гормон был назван грелином от индоевропейского корня «ghre»,

соответствующему «grow», таким образом подчеркивалась способность гормона стимулировать секрецию гормона роста. В дальнейшем были выявлены и другие функции грелина.

Основной сайт синтеза грелина – желудок, на 2-м месте – двенадцатиперстная кишка, менее выраженные концентрации присутствуют на всем протяжении ЖКТ, убывая в дистальном направлении.

В пределах желудка синтез грелина осуществляется энтероэндокринными клетками в кислотопродуцирующей слизистой оболочке, которые ранее назывались «Х/А-клетками». Большинство этих клеток примыкают к базальной мембране, не контактируют непосредственно с просветом желудка, выделяя грелин непосредственно в кровь [15].

В небольших количествах грелин также продуцируют легкие, островки поджелудочной железы, гонады, кора надпочечников, плацента, гипоталамус. Гормон обнаружен в нейронах, сопредельных регулирующим энергетический баланс и образующих синапсы с нейронами, которые синтезируют хорошо известный возбуждающий аппетит нейропептид Y и белок AgRP (агути), а также с другими нейронами, вовлеченными в энергетический гомеостаз. Тем не менее, факт центральной продукции грелина спорен, так как обсуждается возможность его прохождения в гипоталамус через гематоэнцефалический барьер [16].

Грелин образуется из более крупного предшественника – препрогрелина. Предшественники грелина как у мышей, так и у человека состоят из 117 аминокислот [15]. Пептид подвергается посттрансляционной модификации, при этом радикал серин-3 ковалентно связывается со среднецепочечными жирными кислотами через сложноэфирную связь. Этот тип ацилирования уникален для грелина и необходим для того, чтоб пептид связывался с его рецептором GHS-R1a.

Таким образом, для реализации биологических эффектов грелина необходимо его ацилирование. Соотношение ацилированного грелина к дезацильным формам приблизительно одинаково в тканях, которые его синтезируют (желудок), а также в крови. Это наводит на мысль, что ацилирование происходит в клетках источника. Данные некоторых работ позволяют предположить, что очень высокие уровни дезацильного грелина могут ингибировать некоторые из воздействий ацилированного грелина [16].

Дезацил – грелин модулирует клеточную пролиферацию в клетках карциномы, стимулирует адипогенез, обладает кардиоваскулярным эффектом и ингибирует апоптоз в кардиомиоцитах и эндоте-

лиальных клетках. Все эти эффекты могут осуществляться посредством еще не идентифицированного рецептора грелина [17].

Центральные мишени для действия грелина локализованы в регионах гипоталамуса (дугообразное ядро) и ромбовидного мозга. Почти все нейроны дугообразного ядра экспрессируют рецепторы грелина, который активирует эти нейроны (посредством нейропептида Y и AgRP), вследствие чего поддерживается положительный энергетический баланс. Фармакологическая или генетическая блокада передачи сигналов как нейропептида Y, так и AgRP, подавляет стимулирующее аппетит действие грелина [16].

Недавние исследования показали, что грелин может влиять на аппетит не только прямой передачей сигналов в ромбовидный мозг, но и опосредованно через блуждающий нерв, так как эфферентные пути блуждающего нерва стимулируют высвобождение грелина [18].

При проведении электрофизиологических исследований [19] было показано, что грелин дозозависимо стимулирует электрическую активность нейронов дугообразного ядра гипоталамуса, ингибирующих лептин.

Периферические рецепторы грелина, посредством которых гормон проявляет свои биологические функции, представлены в различных тканях и органах, включая: легкие, сердце, печень, почки, поджелудочную железу, желудок, тонкий и толстый кишечник, жировую ткань, иммунные клетки.

В настоящий момент известны следующие эффекты грелина [15]:

1. Влияние на секрецию гормонов: повышает высвобождение гормона роста. Стимуляция высвобождения гормона роста осуществляется тремя известными путями: прямым воздействием циркулирующего грелина на гипофиз, опосредованно через блуждающий нерв и, помимо этого, описан прямой эффект грелина, находящегося в гипоталамусе. Рецептором грелина, посредством которого он является сильным эндогенным стимулятором гормона роста, является GHS-R1a, что подтверждают опыты с введением центральных и периферических антагонистов GHS-R1a, при которых существенно снижались уровни гормона роста [20].

2. Кроме того, грелин слабо повышает высвобождение аденокортикотропного гормона, кортизола, пролактина, оказывает неоднозначное влияние на высвобождение инсулина.

3. Анаболические эффекты: повышает аппетит, способствует ожирению, нарастанию мышечной массы, увеличивает уровень глюкозы в крови. Гре-

лин блокирует ингибирующий эффект инсулина на глюконеогенез и, предположительно, может прямо стимулировать глюконеогенез [21].

4. Влияние на ЖКТ: повышает продукцию соляной кислоты желудком, повышает двигательную активность желудка, ускоряет обновление слизистой оболочки желудка и кишечника.

5. Влияние на сердечно-сосудистую систему: увеличивает сердечный выброс, снижает АД. Улучшает функцию левого желудочка при хронической сердечной недостаточности [22].

6. Воздействие на костную ткань: влияет на пролиферацию и дифференцировку остеобластов, повышает индекс массы тела (ИМТ).

7. Предположительно может ингибировать иммуноглобулин E прямым или непрямым способом [23].

8. Регуляция аппетита – одна из важнейших функций грелина [24].

Грелин способствует предобеденному голоданию и участвует в иницировании приема пищи. Возбуждающее аппетит действие грелина средне-быстрое и короткодействующее. Уровень грелина плазмы у человека быстро снижается после приема пищи, в суточном профиле грелина плазмы отмечается значительное предпрандиальное увеличение до величин, стимулирующих прием пищи и аппетит, постпрандиальное снижение грелина.

Механизм, посредством которого питательные вещества ингибируют синтез грелина, в настоящее время изучен недостаточно. Известно, что углеводы делают это более эффективно, чем белки, белки, чем липиды. Сравнительно слабая супрессия этого возбуждающего аппетит гормона жирами может объяснять механизм прибавки массы тела, индуцированный диетой с высоким содержанием жира.

Неожиданным является тот факт, что постпрандиальная супрессия грелина не требует воздействия питательных веществ непосредственно на полость желудка и двенадцатиперстной кишки – большее значение имеют процессы, происходящие после абсорбции в кишечнике [22].

Уровни грелина обнаруживают обратную корреляцию между ожирением, уровнями лептина и инсулина. Грелин повышается в ответ на потерю массы тела [низкокалорийные диеты, модификация образа жизни (аэробика), раковая кахексия, нервно-психическая анорексия, хронические – сердечная, почечная, печеночная – недостаточности]. При прибавке массы тела (лечение глюкокортикоидами) грелин снижается.

При тотальной гастрэктомии, проводимой для лечения рака или язвенной болезни, отмечалась

редукция концентрации грелина плазмы, измеренной через 30 мин после операции, на 30–50%. В дальнейшем также наблюдалось постепенное снижение уровня грелина плазмы [15].

В недавних исследованиях, посвященных изучению хронической хеликобактерной инфекции и вызванного ей хронического атрофического гастрита, неоднократно отмечалась негативная корреляция между выраженностью атрофического процесса в желудке и уровнем циркулирующего грелина плазмы [25]. Выявлено, что хроническая НР-инфекция способствует уменьшению желудочных грелин-иммунореактивных клеток [26].

Эти находки послужили поводом для исследований в области педиатрии. В результате было обнаружено, что у детей в препубертатном возрасте с недостаточностью питания концентрация сывороточного грелина обратно пропорциональна выраженности НР-ассоциированного гастрита. У детей эрадикация НР ассоциирована со значительным повышением ИМТ, тощей и жировой массы [27].

Сопоставляя данные о широком распространении НР-инфекции и атрофических изменений в слизистой оболочке желудка у больных с ТПН, получающих лечение ГД, сопровождающихся снижением продукции грелина, а также принимая во внимания участия грелина в регуляции аппетита и о частой встречаемости недостаточности питания у таких пациентов, было высказано предположение о вкладе грелина в развитие НП у больных на гемодиализе.

Данная теория нашла свое подтверждение в работе M.D. Deboer и соавт. [28], показавших, что при введении грелина и агонистов его рецепторов отмечалось повышение потребления пищи, увеличение прироста тощей массы тела и снижение дегенерации мышечного белка у мышей после нефроэктомии. Похожие результаты получили R. Barazzoni и соавт. [29], продемонстрировавшие комбинированный эффект грелина на аппетит и митохондрию мышц, проявляющийся улучшением метаболического и нутритивного статуса у пациентов с ТПН.

Однако при определении уровня грелина в плазме у пациентов с ТПН в ряде работ [30, 31] было продемонстрировано повышение концентрации указанного гормона среди пациентов данной группы. При оценке полученных результатов, противоречащих ожидаемым, высказывались предположения о возможном развитии резистентности гипоталамических центров к грелину при наличии его в высоких концентрациях. Тем не менее, однозначного объяснения данному факту получено не было.

Однако в недавно проведенных исследованиях [32] было выявлено снижение ацилированной формы грелина у больных, получающих терапию хроническим гемодиализом. Учитывая, что ацилирование гормона является необходимым условием для выполнения им биологических функций, в том числе орексигенной, складывается впечатление о возможной роли грелина в развитии недостаточности питания у пациентов на гемодиализе.

Наличие столь противоположных данных требует дальнейших научных изысканий в данном направлении с целью уточнения роли грелина в патогенезе недостаточности питания у больных, получающих лечение ГД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cooper L. USRDS: 2001 Annual Data Report. *Nephrol News Issues* 2001; 15 (31): 34-35
2. Pupim LB, Ikizler TA. Uremic malnutrition: new insights into an old problem: Review. *Semin Dial (Cambridge, Ma)* 2003; 16 (3): 224-232
3. Carvalho KT, Silva MI, Bregman R. Nutritional profile of patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2004; 14 (2): 97-100
4. Кучер АГ, Румянцев АШ, Асанина ЮЮ, Яковенко АА. Современные представления о недостаточности питания у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2006; 10 (4): 23-30
5. Кучер АГ, Румянцев АШ, Яковенко АА. и др. Особенности патогенеза недостаточности питания у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2008; 12 (3): 56-65
6. Walser M. Dialysis and protein malnutrition. *Kidney Int* 1999; 56 (1): 353
7. Cooper BA, Penne EL, Bartlett LH, Pollock CA. Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 61-66
8. Yao Q, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2004; 8 (2): 118-129
9. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B. et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure. Evidence for relationships between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (7): 953-960
10. Рысс ЕС, Рябов СИ, Лутошкин МБ, Панина ИЮ. Пищеварительная система. Рябов С.И., ред. *Лечение хронической почечной недостаточности*. Фолиант, СПб, 1997; 11-25
11. Матюшечкин ЕВ, Шишкин АН, Серебряная НБ, Кареев ВЕ, Тимоховская ГЮ. Цитокиновый статус и клиноморфологические особенности гастродуоденальной зоны у больных, получающих заместительную почечную терапию. *Нефрология* 2007; 11 (4): 64-69
12. Misra V, Misra SP, Shukla SK. Endoscopic and histological changes in upper gastrointestinal tract of patients with chronic renal failure. *Indian J Pathol Microbiol* 2004; 47 (2): 170-173
13. Kasacka I. Review article – involvement of gastric APUD cells in chronic renal failure. *Acta Histochem* 2003; 105 (4): 319-327
14. Meier U, Gressner A. Endocrine regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin and Resistin. *Clinical Chemistry* 2004; 50 (9): 1511-1525
15. Kojima M, Kangawa K. Drug Insight the function of

ghrelin and its potential as a multitherapeutic hormone. *Nature clinical practice Endocrinology and Metabolism* 2006; 2 (2): 234-237

16. Vera Popovic. Ghrelin. *Current Opinion in Endocrinology @ diabetes* 2006; 13: 70-75

17. van der Lely AJ, Tschop M, Heiman M, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004; 25: 426-457

18. Simonian HP, Kresge KM, Boden GH, Parkman HP. Differential effects of sham feeding and meal ingestion on ghrelin and pancreatic polypeptide levels: evidence for vagal efferents stimulation mediating ghrelin release. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 348-354

19. Jobst E, Enriori P, Cowley M. The electrophysiology of feeding circuits. *Trends. Endocrinology Metab* 2004; 15: 488-499

20. Zizzari P, Halem H, Taylor J et al. Endogenous ghrelin regulates episodic GH secretion by amplifying GH pulse amplitude evidence from antagonism of the GHS-R1a receptor. *Endocrinology* 2005; 146: 3836-3842

21. Broglio F, Gottero C, Arvat E, Ghigo E. Hormone Research, Endocrine and Non-Endocrine Actions of Ghrelin. *Hormone Research* 2003; 59 (3): 109-117

22. Wittert G, Chapman I. Physiology of gut hormones an overview. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes (Hagerstown, Md)* 2006; 13 (1): 36-41

23. Matsuda K, Nishi Y, Okamatsu Y, Kojima M et al. Ghrelin and leptin: a link between obesity and allergy. *Journal of allergy and clinical Immunology (St Louis MO)* 2006; 117 (3): 705-706

24. Korbonsits M, Goldstone A, Gueorguiev M, Grossman A. Ghrelin – a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25: 27-68

25. Osawa H. Ghrelin and Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (41): 6327-6333

26. Mendez-Sanchez N. Effect of Helicobacter pylori infection in gastric ghrelin expression and body weight. *Gastroenterol* 2007; 72 (4): 359-364

27. Pacifico L. Long-term effects of Helicobacter pylori eradication on circulating ghrelin and leptin concentrations and body composition in prepubertal children. *Eur J Endocrinol* 2008; 158 (3): 323-332

28. Deboer MD, Zhu X, Levasseur PR, Inui A et al. Ghrelin treatment of chronic kidney disease: improvements in lean body mass and cytokine profile. *Endocrinology* 2008; 149 (2): 827-835

29. Barazzoni R, Zhu X, Deboer M, Datta R et al. Combined effects of ghrelin and higher food intake enhance skeletal muscle mitochondrial oxidative capacity and AKT phosphorylation in rats with chronic kidney disease // Clinica Medica-Department of Clinical, Morphological and Technological Sciences, University of Trieste, Trieste, Italy 2009. *Kidney Int* 2010; 77(1): 23-28

30. Jarkovska Z, Rosicka M, Krsek M, Sulkova S et al. Plasma ghrelin levels in patients with End-Stage Renal Disease. *Physiological Research* 2005; 54: 403-408

31. Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Geelen G. Leptin, Adiponectin, and Ghrelin Dysregulation in Chronic Kidney Disease. *J Renal Nutrition* 2005; 15 (1): 116-120

32. Mafra D. Endocrine role of stomach in appetite regulation in chronic kidney disease about ghrelin and obestatin. *J Renal Nutritoin* 2010; 20(2): 68-73

Поступила в редакцию 30.11.2010 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.

© А.И.Гоженко, А.Б.Сусла, 2011
УДК 616.61-008.64-036.12-06:616.133-003.84]:611.018.74

А.И. Гоженко¹, А.Б. Сусла^{2,3}

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КАЛЬЦИФИКАЦИЕЙ СОННЫХ АРТЕРИЙ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

A.I. Gozhenko, A.B. Susla

THE FUNCTIONAL STATE OF ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH CAROTID ARTERY CALCIFICATION ON CHRONIC HAEMODIALYSIS

¹Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта, г. Одесса, Украина, ²кафедра внутренней медицины № 1 Тернопольского государственного медицинского университета им. И.Я. Горбачевского, ³отделение гемодиализа Тернопольской университетской больницы, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить роль дисфункции эндотелия в механизмах кальцификации каротидных артерий у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на хроническом гемодиализе (ГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 94 больных (мужчины/женщины, 52/42; возраст 46,4±11,2 года), получающих лечение программным ГД (длительность ГД 28,9±32,4 мес) с выполненным ультразвуковым сканированием сонных артерий (СА). Исследование морфофункционального состояния экстракраниальных сосудов проводили, применяя стандартизированные подходы. Эхогенность каротидных бляшек (1–4) оценивали согласно классификации Gray–Weale. В зависимости от ультразвуковой морфологии каротидных бляшек были сформированы три группы пациентов: 1-я группа – нет бляшек (n=31), 2-я – гипоехогенные бляшки (n=21), 3-я – гиперэхогенные бляшки (n=42). Сосудодвигательную функцию плечевой артерии (ПА) определяли с помощью теста с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая вазодилатация, (ЭЗВД); оценивали также чувствительность ПА к напряжению сдвига (К). Измеряли содержание нитрит- (NO_2^-) и нитрат-анионов (NO_3^-), количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в плазме крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В группе больных с наличием гиперэхогенных каротидных бляшек содержание NO_2^- было ниже как относительно группы без бляшек (p=0,003), так и с гипоехогенными бляшками (p=0,008), а содержание NO_3^- в указанных группах значимо не отличалось. У ГД-пациентов с кальцинированными бляшками в СА в сравнении с пациентами с мягкими бляшками были ниже показатели ЭЗВД (p=0,001), К (p=0,017), выше количество ЦЭК (p=0,007), более часто возникали вазоконстрикторные (ЭЗВД<0) и адилаторные (ЭЗВД=0) реакции (p=0,032). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Кальцификация СА у пациентов на хроническом ГД сочетается с повреждением эндотелия, нарушением вазореактивности и дефицитом оксида азота (NO). Дефект системы NO может быть фактором формирования кальцификации каротидных бляшек.

Ключевые слова: хронический гемодиализ, сонные артерии, кальцификация, дисфункция эндотелия, оксид азота, циркулирующие эндотелиоциты.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to determine the role of dysfunction of endothelium in mechanisms of carotid artery (CA) calcification in patients with end-stage renal disease undergoing chronic haemodialysis (HD). **PATIENTS AND METHODS.** 94 HD patients (men/women, 52/42; age 46,4±11,2 years) were included in the study (HD duration, 28,9±32,4 months) with implementation of ultrasound scanning of CA. Research of morphofunctional state of extracranial vessels was carried out using standard approaches. Echogenicity of carotid plaques (1–4) was estimated according to Gray–Weale classification. Depending on ultrasound morphology of carotid plaques, three groups of patients were formed: 1st group – without plaques – (n=31), 2nd – hypoechogenic plaques – (n=21), 3rd – hyperechogenic plaques – (n=42). Vasomotor function of the brachial artery (BA) was distinguished in the test with reactive hyperemia (endothelium-dependent vasodilation (EDVD), and sensitivity of BA to shear stress (K) was also estimated accordingly. Plasma content of nitrite- (NO_2^-) and nitrate-anions (NO_3^-), and amount of circulating endothelial cells (CECs) were measured. **RESULTS.** In the groups of patients with the presence of echogenic carotid plaques content of NO_2^- was below both in relation to a group without plaques (p=0,003) and with hypoechogenic plaques (p=0,008), and content of NO_3^- in the mentioned groups was not significantly different. HD-patients with calcified plaques in CA compared to patients with soft plaques showed lower indexes of EDVD (p=0,001), shear stress (K, p=0,017), higher amount of CECs (p=0,007), and vasoconstriction (EDVD<0) and undilatation (EDVD=0) reactions (p=0,032) appeared more often. **CONCLUSION.** Calcification of CA in patients on chronic HD was combined with damage of endothelium, disturbance of vasoreactivity and deficit of nitric oxide (NO). Defect of NO system can be the factor in the formation of carotid plaques calcification.

Key words: chronic haemodialysis, carotid arteries, calcification, endothelial dysfunction, nitric oxide, circulating endotheliocytes.

ВВЕДЕНИЕ

Патология сердечно-сосудистой системы, согласно результатам многочисленных исследований [1], доминирует в заболеваемости и смертности больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН). В этой связи особое место занимает кальцификация сонных артерий (СА), которая в диализной популяции встречается все чаще [2], способствует стенозированию и тромбозу экстракраниальных сосудов [3, 4], ассоциируется с артериальной жесткостью и гипертрофией левого желудочка [5, 6] и является актуальной проблемой современной нефрологии. Вместе с тем, процессы, лежащие в основе кальцификации каротидных бляшек у больных на хроническом гемодиализе (ГД), изучены недостаточно, хотя хорошо известно, что дисфункция эндотелия (ДЭ) является предиктором развития кардиоваскулярных осложнений и реализует свое влияние, главным образом, через механизмы атеросклероза, а значит кальциноза [7, 8]. Однако сообщения относительно характера связи каротидной кальцификации и функциональной активности эндотелия в диализной стадии хронической болезни почек (ХБП) единичны и касаются в основном показателей, косвенно отражающих состояние эндотелия [асимметричный диметиларгинин (ADMA), гомоцистеин и др.] [9–11].

Согласно современным представлениям, ведущим компонентом ДЭ является нарушение в системе оксида азота (NO) [12]. Кроме вазодилатирующего эффекта, NO, как универсальная сигнальная молекула, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, ингибирует адгезию тромбоцитов к поверхности эндотелия сосудов и их агрегацию, обладает противовоспалительными свойствами, регулирует синтез и распад внеклеточного матрикса, влияет на транскрипцию генов, способствует трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, а по последним данным, и предшественников эндотелиальных клеток [13, 14]. На клеточном уровне эндотелиальная дисфункция связана с повреждением и ускоренным апоптозом эндотелиоцитов [15]. Поэтому исследование циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) у больных с ТПН составляет несомненный интерес [16], но данных относительно изменений последних у ГД-пациентов с кальцификацией СА нами не обнаружено. Особенно важным, на наш взгляд, представляется изучение характера нарушений эндотелиальной функции в условиях диализной стадии ХБП в зависимости от наличия гипеохогенных (мягких) и гиперэхогенных (кальцинированных) каротидных бляшек.

Цель настоящего исследования – определить роль ДЭ в механизмах кальцификации каротидных

артерий у пациентов на хроническом ГД по показателям его сосудисто-двигательной функции, содержанию стабильных метаболитов NO и количеству ЦЭК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 94 больных с ТПН (мужчин – 52, женщин – 42), получающих лечение хроническим ГД в отделении гемодиализа Тернопольской университетской больницы (Украина). Средний возраст пациентов составлял $46,4 \pm 11,2$ года (24–70), длительность ГД – $28,9 \pm 32,4$ мес (3–208). Больных с хроническим гломеруло-нефритом было 47,9%, с хроническим пиелонефритом – 18,1%, с диабетической нефропатией – 19,1%, с поликистозом почек – 11,7%, с прочими – 3,2%.

Ультразвуковое дуплексное сканирование СА с цветовым доплеровским картированием потоков было выполнено в режиме реального времени линейным датчиком 7,5 МГц ультразвуковой системы «ESAOTE Megas CVX» (Италия). Визуализировались общая сонная артерия, область бифуркации СА, начало (первые 2 см) внутренней сонной артерии с обеих сторон. Исследование морфофункционального состояния экстракраниальных сосудов проводили, применяя стандартизированные подходы, предложенные в консенсусах [17, 18]. Структуру, выступающую в просвет СА, описывали как атеросклеротическую бляшку, если ее высота на 0,5 мм или на 50% превышала толщину комплекса интима–медия прилежащих сегментов артерии или толщина ее, измеренная от границы медиа–адвентиция до границы интима–просвет, была больше/равна 1,5 мм. Эхогенность каротидных бляшек (1–4) оценивали согласно классификации Gray–Weale [19], где тип 1 обозначен как равномерно гипеохогенная (темная) бляшка, тип 4 – равномерно гиперэхогенная (белая) бляшка. В настоящей работе каротидные бляшки типа 1 и 2 представлены как гипеохогенные бляшки, бляшки типа 3 и 4 – гиперэхогенные бляшки. В зависимости от ультразвуковой морфологии каротидных бляшек были сформированы три группы пациентов: 1-я группа – нет бляшек ($n=31$), 2-я – гипеохогенные бляшки ($n=21$), 3-я – гиперэхогенные бляшки ($n=42$).

Всем больным проводили общеклиническое обследование, которое включало изучение анамнеза, клинической симптоматики, стандартные лабораторные и инструментальные тесты. Продукцию монооксида азота в организме оценивали по концентрации его стабильных метаболитов – нитрит- (NO_2^-) и нитрат-анионов (NO_3^-). Их определяли в безбелковых аликвотах плазмы крови спек-

трофотометрическим методом: NO_2^- – методом Грина с использованием реактива Грисса [20], NO_3^- – после их восстановления в нитриты [21] и выражали в ммоль/л. Количество ЦЭК плазмы крови пациентов изучали по методике, которая базируется на изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением кровяных пластинок с помощью АДФ [22]. Содержание десквамированных эндотелиоцитов подсчитывали в двух сетках камеры Горяева методом фазово-контрастной микроскопии, результат умножали на $10^4/\text{л}$.

Сосудодвигательную функцию плечевой артерии (ПА) определяли путем дуплексного ультразвукового сканирования, применяя тест с реактивной гиперемией (РГ) (эндотелийзависимая вазодилатация, ЭЗВД, на ультразвуковой системе «ESAOTE Megas CVX» (Италия) с использованием датчика 7,5 МГц [23]. ПА лоцировали в продольном сечении на 2–15 см выше локтевого сгиба, изображение синхронизировали с ЭКГ. В исходном состоянии измеряли диаметр ПА и скорость кровотока. Затем на плечо накладывали манжету сфигмоманометра и создавали в ней давление на 50 мм рт. ст. выше систолического. Длительность фазы окклюзии составляла 5 мин. Сразу после снятия манжеты измеряли скорость кровотока и в течение 60 с определяли диаметр артерии. Изменения диаметра сосуда через 60 с после снятия компрессии (время максимальной дилатации артерии) в пробе с РГ (ЭЗВД) оценивали в процентном отношении к исходной величине. Нормой считался прирост диаметра ПА на 10% и более. Меньшее значение дилатации, вазоконстрикцию или же отсутствие динамики показателей ЭЗВД расценивали как патологическую реакцию.

Напряжение сдвига на эндотелии (τ) вычисляли по формуле:

$$\tau = 4\eta V/D,$$

где η – вязкость крови (в среднем 0,05 пуаз), V – скорость кровотока в артерии (см/с), D – диаметр сосуда (см) [24]. Оценивали исходное напряжение сдвига на эндотелии (τ_0), напряжение сдвига на эндотелии при РГ (τ_1) (V и D измеряли в течение первых секунд декомпрессии). Зная изменение напряжения сдвига ($\Delta\tau$) и изменение диаметра ПА (ΔD), определяли чувствительность ПА к напряжению сдвига, т.е. способность последней к вазодилатации (K): $K = (\Delta D/D_0)/(\Delta\tau/\tau_0)$. Чем больше значение K , тем лучше регуляция тонуса артерии в зависимости от изменения стимула.

ГД больным проводился по стандартной программе (3 раза в неделю по 4–4,5 ч) на аппаратах «искусственная почка» фирмы «Gambro» (Швеция) с использованием полусинтетических диализато-

ров и бикарбонатного буфера. Обеспеченная доза диализа (коэффициент Kt/V), рассчитанная по формуле натурального логарифма [25], составляла не менее 1,2.

Исследования выполнены с соблюдением положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, а также рекомендаций Комитета по биоэтике при Президиуме АМН Украины.

Для статистического анализа данных использовался пакет прикладных программ STATISTICA (StatSoft, USA, v6.0). Применяли методы непараметрической статистики – тест Краскела–Уоллиса для сравнения показателей в трех группах, У-критерий Манна–Уитни для сравнения показателей в двух группах, χ^2 -критерий Пирсона с поправкой Йетса для сравнения частотных величин. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$. При описании количественных признаков были представлены средние значения и их стандартные отклонения, качественных – проценты.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гиперэхогенные каротидные бляшки выявлены у 44,7% пациентов, гипоехогенные – у 22,3%, отсутствие бляшек – у 33,0%. Проведение теста Целермайера–Соренсона определило выраженные нарушения сосудодвигательной функции эндотелия в ГД-пациентов ($n=94$); потокзависимая дилатация в целом по группе составляла $4,33 \pm 4,71\%$. Установлено, что только в 17,0% случаев наблюдалась адекватная вазодилатация, а в 83,0% – ДЭ. Из числа больных с нарушенным вазодилатационным ответом в 17,0% – отмечалась парадоксальная вазоконстрикция (ЭЗВД < 0), в 9,6% – отсутствовала динамика показателей ЭЗВД во время фазы РГ (ЭЗВД = 0), в 56,4% – наблюдалась неадекватная вазодилатация (ЭЗВД 0–9,9%). Характерным было то, что частота возникновения вазоконстрикторных и адилаторных реакций у пациентов с гиперэхогенными бляшками была больше не только в сравнении с пациентами без каротидных бляшек ($\chi^2=9,09$, $p=0,003$), но и относительно больных с гипоехогенными бляшками ($\chi^2=4,62$, $p=0,032$) и составляла в 1-й, 2-й и 3-й группах 9,7, 14,3 и 45,2% соответственно.

Применение метода Краскела–Уоллиса позволило нам выявить значимые отличия и тенденцию к отличию по показателям структурно-функционального состояния эндотелия (ЭЗВД, %увеличения скорости, τ_1 , $\Delta\tau$, ΔD , K , NO_2^- и ЦЭК) в исследуемых группах пациентов (табл. 1, 2). Уровень потокзависимой дилатации у больных с гиперэхогенными атеросклеротическими бляшками в СА ($Z=3,205$, $p=0,001$), содержание NO_2^- ($Z=2,650$,

Таблица 1

Параметры структурно-функционального состояния эндотелия у ГД-пациентов, различающихся ультразвуковой морфологией каротидных бляшек, $\bar{X} \pm SD$

Параметр	Бляшки			
	Нет (n=31)	Гипоэхогенные (n=21)	Гиперэхогенные (n=42)	Kruskal-Wallis ANOVA
D артерии плеча исходный, мм	4,33±0,57	4,56±0,72	4,49±0,64	0,489
Скорость кровотока исходная, см/с	69,03±15,40	68,14±12,01	69,69±16,51	0,929
Потокзависимая дилатация, %	6,82±4,43	5,72±3,89	1,81±4,05***##	<0,001
Гиперемия, % увеличения скорости	262,2±85,5	251,1±79,2	222,8±76,0*	0,085
NO ₂ ⁻ , ммоль/л	0,082±0,016	0,080±0,014	0,072±0,016***##	0,003
NO ₃ ⁻ , ммоль/л	1,26±0,21	1,31±0,26	1,24±0,22	0,675
ЦЭК, x10 ⁴ /л	14,39±3,46	15,43±2,60	18,07±3,80***##	<0,001

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 нет бляшек vs, гиперэхогенные бляшки; ## p<0,01 – гипоэхогенные бляшки vs, гиперэхогенные бляшки.

p=0,008) были ниже таких же параметров у пациентов с гипоэхогенными бляшками, а количество ЦЭК – выше (Z=2,715, p=0,007). Нами обнаружено некоторое уменьшение скоростных характеристик при проведении пробы с РГ (см. табл. 1), а следовательно, и τ_1 , и Δt (см. табл. 2) у ГД-больных с кальцинированными бляшками относительно больных без каротидных бляшек, в то время как указанные показатели у пациентов 2-й и 3-й групп значимо не отличались. При этом, показатель К был значимо ниже в группе больных с гиперэхогенными каротидными бляшками в сравнении с гипоэхогенными (Z=2,387, p=0,017) (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

К настоящему времени накоплено достаточно много данных, касающихся механизмов формирования сосудистой, в том числе каротидной, кальцификации у пациентов с диализной ХБП. В частности, имеются сведения о связи последней с возрастом, длительностью ГД-лечения, артериальной гипертензией, системным воспалением, фосфорно-кальциевым дисбалансом, гиперпаратиреозом, гипольбуминемией и др. [26–28]. Интересны сообщения о роли промоуторов и ингибиторов кальцификации в механизмах указанных поражений артериальных сосудов при ТПН [4, 29, 30]. Вместе с тем, обозначенные достижения не позволяют

в полной мере решить проблему патогенеза артериальной кальцификации у ГД-пациентов, что особенно важно для управления этим процессом корригирующими технологиями. В этой связи в условиях каротидной кальцификации актуальным, на наш взгляд, представляется изучение ДЭ, особенно системы NO, которая характерна для диализной ХБП [31] и является ключевым участником сердечно-сосудистого континуума [8].

В настоящем исследовании мы установили сниженный вазодилатационный ответ ПА (проба с РГ) у пациентов на хроническом ГД, что согласуется с данными [32, 33]. При этом, глубина нарушений функции эндотелия по показателю ЭЗВД была более выражена у больных с кальцинированными каротидными бляшками как относительно пациентов без бляшек, так и с мягкими бляшками, что подтверждалось также динамикой вазоконстрикторных и адилаторных реакций. Вероятно, что высокая частота патологических реакций сосудистого эндотелия в группе с гиперэхогенными бляшками в условиях ТПН объясняется истощением и извращением компенсаторной «дилатирующей» реактивности эндотелия на обычные стимулы, дисбалансом между синтезом сосудорасширяющих и сосудосуживающих субстанций в пользу последних или же полной утратой регуляции диаметра артерии в отношении к τ [24, 34].

Таблица 2

Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига у ГД-пациентов, различающихся ультразвуковой морфологией каротидных бляшек, $\bar{X} \pm SD$

Параметр	Бляшки			
	Нет (n=31)	Гипоэхогенные (n=21)	Гиперэхогенные (n=42)	Kruskal-Wallis ANOVA
τ_0 , дПа	32,81±10,07	30,42±6,18	34,92±9,63	0,756
τ_1 , дПа	76,94±20,21	73,12±23,90	67,61±18,78*	0,091
$\Delta \tau$, дПа	44,13±18,28	42,70±22,23	35,69±18,20*	0,083
ΔD , см	0,025±0,019	0,023±0,019	0,005±0,019***##	<0,001
К, усл. ед.	0,049±0,053	0,041±0,042	0,011±0,057***#	0,004

* P<0,05, ** P<0,01, *** P<0,001 – нет бляшек vs, гиперэхогенные бляшки; # P<0,05, ## P<0,01 – гипоэхогенные бляшки vs, гиперэхогенные бляшки.

Нами впервые обнаружено, что механочувствительность эндотелия (К) у ГД-пациентов с кальцинированными бляшками в СА была ниже относительно пациентов с мягкими бляшками, хотя показатели τ , Δt в этих условиях были сопоставимы. С другой стороны – известно, что τ регулирует синтез одного из наиболее важных вазодилататоров – NO [35] и имеет протекторные эффекты против кальцификации сосудов [36]. Важно отметить, что снижение максимальной скорости кровотока в плечевой артерии в группе с гиперэхогенными бляшками в сравнении с группой без бляшек во время фазы РГ может свидетельствовать о более выраженном нарушении у этих пациентов гемоваскулярного гомеостаза: изменении состава/свойств крови и/или дисфункции/повреждении эндотелиоцитов [34, 37].

О системном характере повреждения эндотелия у больных с кальцинированными каротидными бляшками на программном ГД указывает выявленное нами впервые нарастание количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов, которые являются показателем конечного этапа снижения жизнеспособности клеток эндотелия и отражают их деструкцию. Примечательным было то, что увеличение количества ЦЭК сопровождалось дефицитом NO.

Снижение генерации NO в эндотелии по содержанию NO_2^- у пациентов с кальцификацией СА, по видимому, обусловлено как недостаточной его продукцией, так и чрезмерной инактивацией. К развитию первых причин может приводить нарушение экспрессии/транскрипции эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) вследствие накопления в крови больных с ТПН эндогенного ингибитора NO – ADMA и модифицированных липопротеидов низкой плотности [10, 38], уменьшение доступности запасов L-аргинина для eNOS вследствие снижения синтеза [39] и потеря последнего на ГД [40], к которым – развитие оксидативного стресса [41].

Таким образом, формируется замкнутый круг: дисфункция/повреждение эндотелия → кальцификация атеросклеротических бляшек → дисфункция/повреждение эндотелия. Роль кальцификации сосудов в развитии ДЭ представлена в работе Р.Н. Huang и соавт. [42]. Вероятно, что минерализация макрофагов и гладкомышечных клеток в этих условиях происходит не без участия системы NO [43, 44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кальцификация СА у пациентов на хроническом ГД сочетается с повреждением эндотелия, нарушением вазореактивности и дефицитом NO. Де-

фект системы NO может быть фактором формирования кальцификации каротидных бляшек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Tsushima M, Terayama Y, Momose A et al. Carotid intima media thickness and aortic calcification index closely relate to cerebro- and cardiovascular disorders in hemodialysis patients. *Int J Urol* 2008; 15(1): 48-51
2. Schwaiger JP, Lamina C, Neyer U et al. Carotid plaques and their predictive value for cardiovascular disease and all-cause mortality in hemodialysis patients considering renal transplantation: a decade follow-up. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(5): 888-897
3. Bilanchini S, Lucchi M, Mangiafico RA et al. Peripheral obstructive arterial disease and carotid artery stenosis in end stage renal disease: a case-control study. *Minerva Cardioangiol* 2008; 56(6): 599-603
4. Koglanova N, Piecha G, Ritz E et al. Arterial calcification in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2488-2496
5. Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Arterial calcification, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-942
6. Yildiz A, Memisoglu E, Oflaz H et al. Atherosclerosis and vascular calcification are independent predictors of left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 760-767
7. Денисюк ВІ, Валуєва СВ. Дисфункція ендотелію як предиктор ризику виникнення хвороб серцево-судинної системи. *Серце і судини* 2006; (3): 104-107
8. Сидорова НЛ. Эффективная органопротекция – современная стратегия лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Therapia* 2009; (10): 37-43
9. Peng Y, Liu H, Liu F et al. Atherosclerosis is associated with plasminogen activator inhibitor type-1 in chronic haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13(7): 579-586
10. Zhang WR, Hou FF, Ning JP et al. Level of asymmetric dimethylarginine and carotid atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006; 31(5): 621-628
11. Grekas D, Economou H, Makedou A et al. Association between hyperhomocysteinemia and ultrasonographic atherosclerotic indices of carotid arteries in chronic hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2005; 101(4): 180-186
12. Марков ХМ. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология* 2005; 45(12): 62-72
13. Панина ИЮ, Румянцев АШ, Меншутина МА и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2007; 11(4): 28-46
14. Руда ММ, Парфенова ЕВ, Карпов ЮА. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективы терапевтического применения. *Кардиология* 2008; 48(1): 66-73
15. Choy JC, Granville DJ, Hunt DW, McManus BM. Endothelial cell apoptosis: biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 1673-1690
16. Koc M, Bihorac A, Segal MS. Circulating endothelial cells as potential markers of the state of the endothelium in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4): 704-712
17. Grant EG, Benson CB, Moneta GL et al. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis – Society of Radiologist in Ultrasound consensus conference. *Ultrasound Q* 2003; 19(4): 190-198
18. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels,

Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23(1): 75-80

19. Zureik M, Bureau JM, Temmar M et al. Echogenic carotid plaques are associated with aortic arterial stiffness in subjects with subclinical carotid atherosclerosis. *Hypertension* 2003; 41(3): 519-527

20. Green LC, Wagner DA, Glogowski J et al. Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982; 126(1): 131-138

21. Орлова ЕА. Анализ нитритов и нитратов в ткани при экспериментальной почечной недостаточности. *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можая* 2002; 3(1): 79-82

22. Hladovec J, Prerovsky I, Stanec V, Fabian J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klin.Wochenshr* 1978; 56: 1033-1036

23. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115

24. Иванова ОВ, Погоса АН, Балахонова ТВ. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология* 1998; 38(3): 37-41

25. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4(5): 1205-1213

26. Papagianni A, Kalovoulos M, Kirmizis D et al. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 113-119

27. Nakashima A, Yorioka N, Asakimori Y et al. Different risk factors for the maximum and the mean carotid intima media thickness in hemodialysis patients. *Intern Med* 2003; 42(11): 1095-1099

28. Милованов ЮС, Дзитоева МЮ, Шилов ЕМ. И др. Атеросклероз/кальциноз сонных и периферических артерий у больных с начальной и терминальной стадиями хронической почечной недостаточности. *Тер арх* 2006; 78(5): 55-59.

29. Cranenburg EC, Vermeer C, Koos R et al. The circulating inactive form of matrix Gla Protein (uc MGP) as a biomarker for cardiovascular calcification. *J Vasc Res* 2008; 45(5): 427-436

30. Волков ММ, Гордеева ЛА, Смирнов АВ. Кальциноз брюшной аорты у пациентов с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2009; 13(3): 39-41

31. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ et al. Postischemic vasodilatation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 57: 1091-1099

32. Migliacci R, Falcinelli F, Imperiali P et al. Endothelial dysfunction in patients with kidney failure and vascular risk

factors: acute effect of hemodialysis. *Ital Heart J* 2004; 5(5): 371-377

33. Хайкал ДУ. Стан кардіогемодинаміки і функції ендотелію судин у хворих із хронічною нирковою недостатністю, які знаходяться на програмному гемодіалізі. *Урологія* 2005; (2): 49-54

34. Лишневская ВЮ, Коберник НН. Влияние карведилола на морфофункциональное состояние миокарда и гемореологические показатели у пациентов старшего возраста с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. *Кровообіг і гемостаз* 2009; (1-2): 88-93

35. Iida K. Vasodilator: nitrate and nitrite. *Nippon Rinsho* 2004; 62[Suppl 12]: 411-413

36. Butcher JT, Tressel S, Johnson T et al. Transcriptional profiles of valvular and vascular endothelial cells reveal phenotypic differences: influence of shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(1): 69-77

37. Суслик ОБ, Мисула ІР, Гоженко АІ. Особливості судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу в осіб із кальцинозом клапанів серця, які знаходяться на хронічному гемодіалізі. *Буковинський медичний вісник* 2009; 13(3): 89-92

38. Uzun H, Konukoglu D, Besler M et al. The effects of renal replacement therapy on plasma, asymmetric dimethylarginine, nitric oxide and C-reactive protein levels. *Clin Invest Med* 2008; 31(1): E1-E7

39. Топчий ІІІ, Горбач ТВ, Бондарь ТН і др. Система L-аргинин/оксид азота і показателі антиоксидантної системи у больних діабетическої нефропатією з артеріальною гіпертензією в динаміці лікування. *Медицина сьогодні і завтра* 2008; (4): 69-75

40. Николаев АЮ, Милованов ЮС. *Лечение почечной недостаточности: Руководство для врачей*. Медицинское информационное агенство, М., 1999; 313-325

41. Гоженко АІ, Мисула ІР, Суслик ОБ, Якубишина ІГ. Метаболічна складова кальцифікації клапанного апарату серця у хворих на хронічному гемодіалізі. *Медична хімія* 2009; 11(2): 15-19

42. Huang PH, Chen LC, Leu HB et al. Enhanced coronary calcification determined by electron beam CT is strongly related to endothelial dysfunction in patients with suspected coronary artery disease. *Chest* 2005; 128(2): 810-815

43. Малышева ЕВ, Круглов СВ, Хоменко ИП и др. Роль экстраклеточного и внутриклеточного оксида азота в регуляции клеточных ответов макрофагов. *Бюл экспер биол мед* 2006; 141(4): 386-388

44. Kanno Y, Into T, Lowenstein CJ et al. Nitric oxide regulates vascular calcification by interfering with TGF-signalling. *Cardiovasc Res* 2008; 77(1): 221-230

Поступила в редакцию 04.02.2011 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.

© И.В.Зарипова, А.М.Есаян, А.Н.Нимгирова, И.Г.Каюков, 2011
УДК 616.61-008.64-036.92:577.175.532

И.В. Зарипова¹, А.М. Есаян¹, А.Н. Нимгирова¹, И.Г. Каюков^{1,2}

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ КАЛИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ НА ФОНЕ «ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ» И «ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ» ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЛОКАДЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ НА ПОСТОЯННОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

I.V. Zaripova, A.M. Essaian, A.N. Nimgirova, I.G. Kauykov

DYNAMICS OF SERUM POTASSIUM CONCENTRATION DURING «TRIPLE-COMPONENT» AND «DUAL-COMPONENT» PHARMACOLOGICAL BLOCKADE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN PATIENTS ON THE MAINTENANCE HEMODIALYSIS

¹Кафедра нефрологии и диализа, ²Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Проверка безопасности применения «трехкомпонентной» (лизиноприл, валсартан, спиронолактон) схемы фармакологического подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) на постоянном диализе. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы две группы сравнения. Первая включала 36 пациентов, получавших трехкомпонентную схему блокады РААС в течение 6 мес. Вторая (35 пациентов) получала «двухкомпонентную» схему (лизиноприл, валсартан) в те же сроки наблюдения. В обеих группах была измерена концентрация калия в сыворотке крови ($K_{\text{сыв}}$) через 3 и 6 мес от начала исследования. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Отмечены клинически несущественные изменения уровня калия сыворотки ($K_{\text{сыв}}$) во время наблюдения. Переносимость обеих схем была удовлетворительной. Побочных негативных эффектов от проводимой терапии не наблюдалось. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение комбинированной блокады РААС (спиронолактон, лизиноприл, валсартан или лизиноприл, валсартан) не оказывает существенного влияния на уровень калия в сыворотке крови у пациентов с ТПН, получающих лечение ПГ. Это позволяет продолжить оценку эффективности кардиопротективного действия изученных схем блокады РААС у таких больных.

Ключевые слова: терминальная почечная недостаточность, гемодиализ, концентрация калия в сыворотке крови, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

ABSTRACT

THE AIM. To assess the safety and tolerability of management with dual-component (lisinopril, and valsartan) and «triple-component» (lisinopril, valsartan, and spironolactone) pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in patients with end stage renal disease treated with maintenance hemodialysis (MHD). **PATIENTS AND METHODS.** Patients was into the two groups: Group 1 (36 patients) receiving the «triple-component» scheme of RAAS blockade, and Group 2 (35 patients) received the «dual-component» therapy (lisinopril, valsartan). The duration of treatment period was 6 months. In both groups serum potassium concentration (SK) has been measured after 3 and 6 months of treatment. **RESULTS.** There were no clinically significant changes of SK in both groups during the entire period of treatment. Tolerability of both schemes was good. Nobody of patients experienced any side effects during the trial. **CONCLUSIONS.** Management with combined RAAS blockade (lyzinopril, valsartan, and spironolactone or lyzinopril, and valsartan) in MHD patients doesn't induce hyperkalemia. It allows to continuing the investigation of cardioprotective efficacy of dual or triple blockade of RAAS in MHD patients.

Key words: end stage renal disease, hemodialysis, serum potassium, renin-angiotensin-aldosterone system.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие и прогрессирование кардиоваскулярной и почечной патологии тесно взаимосвязано. При

этом формируется своеобразная патогенетическая общность – кардиоренальный континуум [1]. В рамках данного континуума повреждения почек, сердца и кровеносных сосудов определяются рядом факторов. Одним из важнейших из них является ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Толстого, д.17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, нефрокорпус, тел. (812) 346-39-26, E-mail: kaukov@nephrolog.ru

(РААС). Из компонентов РААС, наряду с ангиотензином II (АнгII), существенное повреждающее действие на почки и сердечно-сосудистую систему оказывает альдостерон (Альд) [2,3]. Существуют множество доказательств того, что этот минералкортикоид индуцирует оксидативный стресс, воспаление и фиброз, вызывая, таким образом, кардиоваскулярные и почечные повреждения [4,5]. Такое повреждающее действие Альд на сердечно-сосудистую систему и почки является прямым. Оно реализуется через неэпителиальные минералкортикоидные рецепторы («неклассические минералкортикоидные рецепторы» – нкМР), локализованные в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, почек и центральной нервной системы [6,7].

В формировании кардиоваскулярных повреждений и артериальной гипертензии (АГ) необходимо учитывать и непрямые эффекты Альд. Последние осуществляются через «классический» эпителиальный минералкортикоидный рецептор (кМР), расположенный под базальной мембраной главных клеток связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок. Взаимодействие Альд с кМР, в конечном итоге, сопровождается нарастанием тубулярной реабсорбции натрия и воды в обмен на усиление секреции калия [7]. Ретенция натрия и воды, в свою очередь, способствует формированию АГ по объемно-зависимому механизму и увеличивает объемную нагрузку на сердце [7].

В настоящее время существуют множество весьма убедительных доказательств того, что применение средств, подавляющих активность РААС и действующих на разные компоненты этой системы за счет различных механизмов: прямой ингибитор ренина – алискирен, ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы AT_1 рецепторов Анг II (БРА), блокаторы МР-рецепторов (БМР, спиронолактон, эплеренон), оказывает отчетливое кардио- и нефропротективное действие как у больных с хронической болезнью почек, так и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Такие эффекты наблюдаются в отношении представителей отдельных фармакологических групп этих препаратов и обычно усиливаются при их различных сочетаниях.

Среди пациентов с патологией почек, требующей серьезной кардиопротекции, особую группу составляют больные в 5-й стадии ХБП (терминальная почечная недостаточность – ТПН), получающие лечение постоянным гемодиализом (ПГ). Дело в том, что у таких пациентов в возрасте 45–55 лет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 65 раз выше, чем в общей популяции [8]. В возрасте 20–30 лет она в 500 раз превышает «возраст-

ную норму» и достигает такой же величины, как у 70–80-летних людей, не имеющих явной почечной патологии [9–11].

Среди неплохо зарекомендовавших себя кардиопротекторов из обширного семейства блокаторов РААС у пациентов на ПГ последнее время внимание привлекает спиронолактон, оказывающий существенное позитивное влияние на ремоделирование сердца [12]. Существенно, что у таких больных мало вероятно проявление гиперкалиемического действия спиронолактона, реализующегося через эпителиальные кМР почек. Гиперкалиемия иногда может стать практически непреодолимой преградой для использования БМР или других блокаторов РААС у пациентов с умеренной и средней степенью выраженности ренальной дисфункции. У больных, получающих лечение ПГ, практически отсутствует субстрат для развития гиперкалиемического за счет воздействия спиронолактона на почки. Однако считается с возможностью нарастания гиперкалиемии у таких пациентов при назначении БМР все же приходится, из-за возможных изменений транспорта натрия и калия в кишечнике в данной ситуации [7].

Отдельный вопрос представляет собой использование МБР в сочетании с блокаторами РААС из других групп. Дело в том, что ни иАПФ, ни сартаны не подавляют полностью биосинтез альдостерона из-за развития «феномена ускользания» [13]. У пациентов на ГД уровень Альд в плазме крови весьма вариабелен, но в среднем он оказывается очень высоким [12]. При этом не исключено, что такие концентрации, в какой-то мере, могут способствовать увеличению кишечной экскреции калия. Изолированное назначение спиронолактона или сочетание его с ингибитором АПФ или сартаном больным с 5-й стадией ХБП, находящимся на ПГ, обычно не приводило к заметному нарастанию уровня калия в сыворотке [12]. Что же произойдет с концентрацией калия во внеклеточной жидкости у диализных больных при длительном комбинированном применении иАПФ, БРА и спиронолактона – требует специальной проверки.

В данной связи целью настоящей работы была проверка безопасности сравнительно продолжительного использования «трехкомпонентной» (иАПФ, БРА, спиронолактон) схемы подавления РААС у пациентов на ПГ, прежде всего, с позиций изменений концентрации калия в сыворотке крови.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было первоначально включено 80 пациентов, получающих лечение ПГ в течение не менее 3 мес до включения в разработку.

Таблица 1
Число обследованных больных с различными нозологическими диагнозами

Диагноз	Группы наблюдения	
	Первая	Вторая
Гломерулопатии	28	25
Диабетическая нефропатия	1	1
Подагра	-	2
Поликистоз почек	3	3
Амилоидоз	1	2
СКВ, волчаночный нефрит	-	1
Хронический пиелонефрит	3	1
Всего	36	35

ПГ проводился на базе отделения гемодиализа Калининградской областной клинической больницы на аппаратах фирм «Fresenius» (Германия) и «Gambra» (Швеция) три раза в неделю с длительностью сеанса 4–4,5 ч.

Участники исследования были рандомизированы с учетом пола в соотношении 1:1 на две группы. Первая (опытная) группа получала терапию из трех препаратов («трехкомпонентная» блокада РААС), блокирующих РААС на разных уровнях и за счет различных механизмов действия: иАПФ (лизиноприл – Диротон, Gedeon Richter, Венгрия, как правило, 10 мг/сут), БРА (валсартан – Диован, Novartis Pharma, Швейцария, в дозе 40–160 мг/сут), БМР (спиронолактон – Верошпирон, Gedeon Richter, Венгрия, 25 мг/сут). Пациентам из второй группы назначались только лизиноприл в сочетании с валсартаном («двухкомпонентная» блокада РААС) в тех же дозах, что и в опытной выборке.

Больные обеих групп получали также препараты эритропоэтина, железа, активных форм витамина D₃. По показаниям назначались фосфат-связывающие средства, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов.

Все участники исследования давали собственноручно подписанное Информированное Согласие на участие в нем. Разрешение на проведение ра-

боты и дальнейший контроль за ее проведением выполнялись Этическим Комитетом Калининградской областной клинической больницы.

Больные находились под постоянным наблюдением врачей отделения гемодиализа. Раз в 3 мес у всех выполнялось определение рутинных клинико-лабораторных и клинико-биохимических исследований сыворотки крови, в том числе измерение концентрации калия в сыворотке ($K_{\text{сыв}}$) с помощью стандартных лабораторных автоанализаторов.

Длительность наблюдения в обеих группах составила 6 мес. В первой группе завершили исследование 36 участников, во второй – 35. Причинами выхода из исследования были летальные исходы, перевод на трансплантацию почки, переезд на другое место жительства, нерегулярный прием препаратов, несоблюдение рекомендаций по режиму и т.д. Ни в одном случае исследование не было прекращено из-за развития осложнений или появления плохой переносимости блокаторов РААС.

К окончанию исследования первая группа включала 27 мужчин и 9 женщин, вторая – 24 мужчины и 11 женщин. В опытной и контрольной группах средний ($X \pm SD$) возраст ($45,4 \pm 11,9$ и $44,9 \pm 10,6$ года, $P=0,859$ соответственно) и длительность пребывания на ПГ ($2,4 \pm 1,25$ и $2,6 \pm 1,78$ года, $P=0,549$ соответственно) достоверно не различались. В обеих группах основной причиной ТПН были гломерулярные заболевания (табл. 1). Остальные нозологические формы почечной патологии встречались, по сути, в единичных случаях (см. табл. 1).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием современных прикладных пакетов компьютерных программ. Все данные представлены как среднее арифметическое (X) $\pm$ стандартное отклонение (SD). При статистической обработке применялись t-критерий Стьюдента для сопряженных и независимых совокупностей и коэффициент линейной корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Таблица 2
Концентрация калия в сыворотке крови (ммоль/л, $X \pm SD$) у обследованных больных

Группы наблюдения	Сроки наблюдения			P		
	Исходно(1)	3 мес(2)	6 мес(3)	(1)–(2)	(1)–(3)	(2)–(3)
	До диализа					
Первая (n=36)	5,4 $\pm$ 0,64	5,5 $\pm$ 0,41	5,4 $\pm$ 0,57	0,308	0,699	0,532
Вторая (n=35)	5,2 $\pm$ 0,81	5,1 $\pm$ 0,72	5,0 $\pm$ 0,64	0,50	0,196	0,50
P между группами	0,182	0,002	0,001	-	-	-
	После диализа					
Первая (n=36)	3,4 $\pm$ 0,31	3,5 $\pm$ 0,38	3,5 $\pm$ 0,40	0,006	0,045	0,878
Вторая (n=35)	3,1 $\pm$ 0,51	3,1 $\pm$ 0,39	3,4 $\pm$ 0,39	0,846	0,015	0,006
P между группами	0,002	0,001	0,07	-	-	-

До включения в исследование средние значения $K_{\text{сыв}}$ до процедуры гемодиализа в первой группе были несколько выше, чем во второй, но эти различия оказались статистически не достоверны (табл. 2). Тем не менее, через 3 и 6 мес наблюдения уровни концентрации калия в сыворотке крови в опытной выборке уже статистически значимо превышали таковые в контроле (см. табл. 2). Однако при со-

Таблица 3

**Коэффициенты линейной корреляции между значениями концентрации калия
в сыворотке крови в первой группе больных (n=36)**

Коррелируемые показатели	Исходно до диализа	Исходно после диализа	3 мес до диализа	3 мес после диализа	6 мес до диализа	6 мес после диализа
Исходно до диализа	-	r=0,5200 P=0,001	r=0,3900 P=0,019	r=-0,1297 P=0,451	r=0,3677 P=0,027	r=0,1947 P=0,255
Исходно после диализа	r=0,5200 P=0,001	-	r=0,0699 P=0,686	r=0,6222 P=0,000	r=0,0307 P=0,859	r=0,4287 P=0,009
3 мес до диализа	r=0,3900 P=0,019	r=0,0699 P=0,686	-	r=0,1586 P=0,356	r=0,3258 P=0,052	r=-0,3358 P=0,045
3 мес после диализа	r=-0,1297 P=0,451	r=0,6222 P=0,000	r=0,1586 P=0,356	-	r=-0,1640 P=0,339	r=0,0295 P=0,865
6 мес до диализа	r=0,3677 P=0,027	r=0,0307 P=0,859	r=0,3258 P=0,052	r=-0,1640 P=0,339	-	r=0,3761 P=0,024
6 мес после диализа	r=0,1947 P=0,255	r=0,4287 P=0,009	r=-0,3358 P=0,045	r=0,0295 P=0,865	r=0,3761 P=0,024	-

поставлении показателей $K_{\text{сыв}}$ в первой группе на этих сроках с исходными значениями данного параметра сколь-нибудь отчетливых отличий не наблюдалось (t-критерий Стьюдента для парных сравнений, см. табл. 2). Во второй выборке также не зафиксировано достоверных изменений $K_{\text{сыв}}$ за время наблюдения (см. табл. 2). Последиализный уровень сывороточного калия у больных с «трехкомпонентной» блокадой РААС, как исходно, так и через 3 мес был несколько выше, чем в контроле (см. табл. 2). При этом в первой группе его величины через 3 и 6 мес статистически значимо превышали первоначальный уровень $K_{\text{сыв}}$ (см. табл. 2). Во второй выборке средняя концентрация калия в сыворотке крови в конце исследования была достоверно больше, чем исходная, или выявленная через 3 мес (см. табл. 2).

Обратим внимание, что колебания $K_{\text{сыв}}$ у больных с «трехкомпонентной» блокадой РААС в процессе наблюдения были, хотя и в ряде случаев статистически значимы, но крайне малы по абсолютной величине (практически составляли менее

0,1 ммоль/л). Статистическую достоверность здесь удалось выявить за счет критерия Стьюдента для парных сравнений, который в значительной мере ослабляет влияние дисперсии признака в каждой из сравниваемых совокупностей. С клинических позиций, такие изменения уровня калия в сыворотке крови, безусловно, следует признать несущественными.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты навели на мысль, что уровень калия в сыворотке крови в изученных когортах пациентов мало зависит от характера блокады РААС. Скорее он определяется индивидуальными особенностями, присущими конкретным индивидуумам, составивших группы сравнения. Действительно, проведение линейного корреляционного анализа показало, что в первой выборке наблюдается статистически достоверная прямая связь между исходной додиализной концентрацией калия и ее уровнями через 3 и 6 мес наблюдения (табл. 3). Кроме того, обнаружена значимая

Таблица 4

**Коэффициенты линейной корреляции между значениями концентрации калия в сыворотке
крови во второй группе больных (n=35)**

Коррелируемые показатели	Исходно до диализа	Исходно после диализа	3 мес до диализа	3 мес после диализа	6 мес до диализа	6 мес после диализа
Исходно до диализа	-	r=0,6717 P=0,000	r=0,1660 P=0,341	r=0,1002 P=0,567	r=0,1045 P=0,550	r=0,1266 P=0,469
Исходно после диализа	r=0,6717 P=0,000	-	r=-0,2869 P=0,095	r=0,1038 P=0,553	r=0,1055 P=0,546	r=-0,0002 P=0,999
3 мес до диализа	r=0,1660 P=0,341	r=-0,2869 P=0,095	-	r=0,5997 P=0,000	r=0,1394 P=0,425	r=-0,0226 P=0,897
3 мес после диализа	r=0,1002 P=0,567	r=0,1038 P=0,553	r=0,5997 P=0,000	-	r=0,1416 P=0,417	r=0,0913 P=0,602
6 мес до диализа	r=0,1045 P=0,550	r=0,1055 P=0,546	r=0,1394 P=0,425	r=0,1416 P=0,417	-	r=0,4688 P=0,005
6 мес после диализа	r=-0,1266 P=0,469	r=-0,0002 P=0,999	r=-0,0226 P=0,897	r=0,0913 P=0,602	r=0,4688 P=0,005	-

позитивная зависимость между исходными до- и последиализными величинами $K_{\text{сыв}}$ (см. табл. 3).

В пользу предположения о преимущественном значении индивидуальных особенностей гомеостаза калия у пациентов на ПГ, получающих различные блокаторы РААС, может свидетельствовать и выявление значимых прямых корреляций между до- и последиализными величинами $K_{\text{сыв}}$, как исходно, так и через 3 и 6 мес наблюдения (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты дают основания полагать, что применение комбинированной терапии блокаторами РААС (спиронолактон, лизиноприл, валсартан) не оказывает существенного влияния на уровень концентрации калия в сыворотке крови у пациентов с ТПН, получающих лечение ПГ. Эти данные, наряду с отсутствием других возможных побочных эффектов от изученной схемы назначения блокаторов РААС, позволяют продолжить ее оценку в плане эффективности кардиопротективного действия у таких больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3): 7-15
2. Epstein M. Aldosterone receptor blockade and the role of eplerenone: evolving perspectives. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 18(10): 1984-1992
3. Calhoun DA. Aldosterone and cardiovascular disease: smoke and fire. *Circulation* 2006; 114: 2572-2574
4. Nishiyama A, Hasegawa K, Diah S, Hitomi HJ. New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: mineralocorticoid-receptor blockers exert antihypertensive and renoprotective effects independently of the renin-angiotensin system. *Pharmacol Sci* 2010;113(4):310-314
5. Siragy HM, Carey RM. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010;31(6):541-550
6. Takeda Y, Yoneda T, Demura M et al. Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy. *Endocrinology* 2000; 141 : 1901-1904
7. Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 2005; 46: 1227-1246
8. Zocalli C. Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(11): 50-54
9. Folley RN, Parfrey PS, Sarnac MJ. Epidemiology of cardiovascular diseases in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 16-23
10. Волгина ГВ, Перепечных ЮВ, Бикбов БТ и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ* 2000; 2(4): 252-259
11. Goldsmith D, MacGinley R, Smith A, Covic A. How important and how treatable is vascular stiffness as a cardiovascular risk factor in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 965-969
12. Карабаева АД. Альдостерон как фактор прогрессирования кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек. Автореф. дисс. ... д-ра мед наук. СПб., 2008; 36
13. Pitt B. «Escape» of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: Implications for therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 145-149

Поступила в редакцию 08.02.2011 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.

© С.И. Попов, О.А. Нагибович, С.Б. Шустов, 2011
УДК 616.379-008.64:616.61]:616.12

С.И. Попов¹, О.А. Нагибович¹, С.Б. Шустов¹

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА И КОРОНАРНЫЙ КРОВОТОК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 С НЕФРОПАТИЕЙ

S.I. Popov, O.A. Nagibovich, S.B. Shustov

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE HEART AND CORONARY BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES WITH NEPHROPATHY

¹1-я кафедра терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Оценить изменения коронарного кровотока и структурно-функциональные особенности сердца у больных сахарным диабетом, имеющих разные стадии диабетической нефропатии (ДН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 142 больных сахарным диабетом типа 2. Диагноз диабетической нефропатии устанавливали с помощью количественного метода оценки альбумина в первой утренней порции мочи (трехкратно). Методы обследования включали трансторакальную эхокардиографию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда (ОФЭКТ) в покое и с фармакологической нагрузкой АТФ, велоэргометрию, суточное мониторирование ЭКГ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Было установлено, что толщина стенок левого желудочка у больных, имеющих ДН, превышает таковую у пациентов без ДН. По мере прогрессирования ДН наблюдалось увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекса ММЛЖ, конечного систолического и конечного диастолического объемов, снижение фракции выброса левого желудочка. Выявлено снижение абсолютных показателей трансмитрального кровотока в сочетании с увеличением индекса Е/А у больных с микроальбуминурией, псевдонормализация указанного коэффициента у больных с протеинурией. У пациентов с протеинурией при велоэргометрии чаще выявляли ишемические изменения миокарда, однако при фармакологической нагрузке, по данным ОФЭКТ, не выявлено ухудшения коронарной перфузии по сравнению с покоем ни в одной из групп. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Микроальбуминурическая стадия диабетической нефропатии характеризуется гипертрофией и диастолической дисфункцией левого желудочка, снижением систолической функции при интеллектуально-эмоциональной нагрузке. Протеинурическая стадия диабетической нефропатии ассоциируется с гипертрофией и диастолической дисфункцией левого желудочка, снижением глобальной сократительной способности миокарда в покое, существенным ухудшением коронарного кровотока. Ведущую роль в снижении коронарного кровотока при прогрессировании диабетической нефропатии играет микрососудистая ишемия миокарда.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, диабетическая нефропатия, эхокардиография, сцинтиграфия миокарда, велоэргометрия, суточное мониторирование ЭКГ.

ABSTRACT

THE AIM. To assess changes in coronary blood flow and the structural and functional features of heart disease in diabetic patients with different stages of diabetic nephropathy (DN). **PATIENTS AND METHODS.** It was investigated 142 patients with type 2 diabetes. The diagnosis of diabetic nephropathy was established with the help of quantitative evaluation method of albumin in the first morning urine (three times). Survey methods included transthoracic echocardiography, single photon emission computed tomography (SPECT) at rest and with pharmacological stress ATP, bicycle ergometry, ECG monitoring. **RESULTS.** It was found that the thickness of the left ventricle in patients with DN, higher than that in patients without DN. The progression of DN was associated with an increase in left ventricular mass (LVMM) and LVMM index, end systolic and end diastolic volume, decreased left ventricular ejection fraction. It was shown a reduction in absolute parameters of transmitral flow in combination with an increase in the index E/A in patients with microalbuminuria and pseudonormalization specified rate in patients with proteinuria. In patients with proteinuria during cycle ergometry were more prevalent ischemic myocardial changes, but according to pharmacological stress SPECT revealed no deterioration in coronary perfusion compared with the rest in either group. **CONCLUSION.** Microalbuminuric stage of diabetic nephropathy is characterized by myocardial hypertrophy and diastolic left ventricular dysfunction, reduced systolic function at the intellectual and emotional stress. Proteinuric stage of diabetic nephropathy is associated with myocardial hypertrophy and diastolic left ventricular dysfunction, reduced global myocardial contractility at rest, a significant deterioration in coronary blood flow. Leading role in reducing coronary blood flow with the progression of diabetic nephropathy is microvascular ischemia.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, echocardiography, myocardial scintigraphy, bicycle ergometry, ECG monitoring.

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос о взаимоотношении функции почек и сердечно-сосудистой патологии в настоящее время продолжает интенсивно изучаться. Имеющиеся данные позволяют говорить о наличии взаимосвязи между поражением почек и риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Недавно было предложено определение кардиоренального синдрома как состояния, при котором оба органа (сердце и почки) одновременно повреждаются, и их дисфункция усиливается в цикле обратной связи и характеризуется ускоренным повреждением почек и миокарда [1, 2].

Поражение почек при сахарном диабете (СД) типа 2 развивается у 30–60% больных [3, 4]. В 5–10% случаев диабетическая нефропатия (ДН) заканчивается терминальной почечной недостаточностью (ТПН) [5], которая в структуре смертности больных с СД типа 2 составляет 1,5–3% [6]. Самый ранний маркер поражения почек при СД – микроальбуминурия. Обнаружение микроальбуминурии при СД типа 2 является не только предвестником клинической стадии ДН, но свидетельствует о повышенном риске сердечно-сосудистой патологии. Какое из указанных поражений будет доминировать у конкретного больного, до недавнего времени оставалось неясным. Все стадии ДН ассоциируются с сердечно-сосудистой патологией [7–9]. ДН приводит к 5–8-кратному увеличению смертности этих больных по сравнению с лицами без СД и ДН [10, 11]. Заболевания сердечно-сосудистой системы до настоящего времени продолжают оставаться ведущей причиной, приводящей к летальному исходу больных с СД типа 2, не доживших до ТПН [6]. Большинство авторов указывают на наличие связи дисфункции почек с коронарной болезнью сердца [12–15], однако результаты ряда исследований не подтверждают этот постулат [16, 17]. Глубинные механизмы, обуславливающие факт сочетанного повреждения сердца и почек, до конца не изучены [3, 18].

Цель исследования — оценить изменения коронарного кровотока и структурно-функциональные особенности сердца у больных сахарным диабетом, имеющих разные стадии диабетической нефропатии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 142 (97 мужчин и 45 женщин) больных с СД в возрасте от 47 до 74 лет, проходивших стационарное лечение. Краткая клиничко-лабораторная характеристика обследованных групп больных представлена в табл. 1.

Пациенты были распределены на 3 группы. В I группу (группу сравнения) вошли 64 больных, у которых определялась нормоальбуминурия (НАУ), во II группу – 53 пациента с микроальбуминурией (МАУ). III группу составили 25 пациентов, у которых в моче определялась протеинурия (ПУ). Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, состоянию углеводного и липидного обмена, имели артериальную гипертензию.

Диагноз диабетической нефропатии устанавливали на основании определения содержания альбумина в первой утренней порции мочи. Альбуминурию выявляли количественным иммуноферментным методом [19]. Исследование проводили трижды с интервалом 1 мес. Стадию диабетической нефропатии устанавливали в соответствии с классификацией С.Е. Mogensen (1983) [20].

Для решения разных задач из общей выборки формировались группы. 57 больным с СД типа 2 было проведено эхокардиографическое исследование в покое и сразу после стандартной психоэмоциональной нагрузки, которой являлось компьютерное тестирование. Трансторакальное эхокардиографическое исследование выполняли на ультразвуковом аппарате «Sonoline Omnia» («Siemens», Германия) по общепринятой методике [21, 22]. Структуру левого желудочка оценивали по толщине межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщине задней стенки (ТЗС) в диастолу, конечному диастолическому (КДР) и конечному систолическому (КСР) переднезадним размерам. Конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы (КСО) вычисляли по методу Teiholz. Из показателей, полученных при морфометрии левого желудочка, рассчитывали массу миокарда левого желудочка по

Таблица 1
Клиничко-лабораторные показатели больных с СД 2 типа, включенных в исследование ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	НАУ (n=64)	МАУ (n=53)	ПУ (n=25)
Пол, М/Ж	47/17	35/18	15/10
Возраст, лет	57,3 $\pm$ 1,6	58,0 $\pm$ 2,7	61,1 $\pm$ 2,6
Длительность СД, лет	8,6 $\pm$ 1,4	9,9 $\pm$ 2,1	15,4 $\pm$ 2,5*
Индекс массы тела, кг/м ²	31,6 $\pm$ 1,2	28,3 $\pm$ 1,2	29,6 $\pm$ 1,2
АД(С), мм рт. ст.	151 $\pm$ 4	145 $\pm$ 4	168 $\pm$ 9*
АД(Д), мм рт. ст.	90 $\pm$ 2	90 $\pm$ 3	93 $\pm$ 4
Гликемия натощак, ммоль/л	9,9 $\pm$ 0,5	10,1 $\pm$ 0,6	9,7 $\pm$ 1,2
HbA1c, %	11,2 $\pm$ 0,7	10,8 $\pm$ 0,7	10,6 $\pm$ 0,9
Холестерин, ммоль/л	6,3 $\pm$ 0,3	6,0 $\pm$ 0,4	6,2 $\pm$ 0,4
Триглицериды, ммоль/л	1,75 $\pm$ 0,21	2,1 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,2
Креатинин крови, ммоль/л	0,08 $\pm$ 0,001	0,09 $\pm$ 0,01	0,15 $\pm$ 0,02*

Примечание. НАУ – нормоальбуминурия; МАУ – микроальбуминурия; ПУ – протеинурия; СД – сахарный диабет; АД(С) – систолическое артериальное давление; АД(Д) – диастолическое артериальное давление; HbA1c – гликированный гемоглобин; * достоверное различие с группой сравнения (p<0,05).

Таблица 2

Показатели, характеризующие структурные особенности сердца больных с СД типа 2 в покое ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	НАУ (n=25)	МАУ (n=20)	ПУ (n=12)
ТМЖП, мм	11,8 ± 0,3	13,2 ± 0,5*	13,5 ± 0,4*
ТЗС, мм	12,1 ± 0,3	13,0 ± 0,4*	13,3 ± 0,3*
КДР, мм	50,2 ± 0,8	51,9 ± 0,7*	53,3 ± 0,9*
КСР, мм	34,2 ± 1,1	34,4 ± 0,6	36,4 ± 1,2#
КДО, см ³	121,3 ± 3,2	139,9 ± 5,9*	147,2 ± 8,3*
КСО, см ³	42,9 ± 1,6	52,6 ± 3,4*	53,5 ± 3,9*
ММЛЖ, г	309 ± 12	344 ± 20 *	377 ± 14 *
ИММЛЖ, г/м ²	170 ± 4	186 ± 7 *	224 ± 8 **
Левое предсердие, мм	40,2 ± 0,9	42,8 ± 0,8*	41,3 ± 1,8
Правое предсердие, мм	33,5 ± 0,8	35,0 ± 0,3*	34,5 ± 1,4
Правый желудочек, мм	25,9 ± 1,7	29,3 ± 0,3*	29,6 ± 0,6*

Примечание. НАУ – нормоальбуминурия; МАУ – микроальбуминурия; ПУ – протеинурия; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС – толщина задней стенки; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; * достоверное различие с группой сравнения ($p < 0,05$); # достоверное отличие со II группой ($p < 0,05$).

формуле R.B. Devereux (1995) [23]. Измеряли диаметр правого желудочка, переднезадний размер левого предсердия, медиально-латеральный размер правого предсердия. Диастолическую функцию левого желудочка определяли по значению максимальной скорости быстрого наполнения (пик E), максимальной скорости активного наполнения (пик A) и соотношению пика быстрого наполнения к пику активного наполнения (E/A) [24]. Систолическая функция оценивалась по значению фракции выброса (ФВ).

Для оценки коронарного кровотока 85 обследованным была выполнена перфузионная сцинтиграфия миокарда с фармакологической нагрузкой, велоэргометрическое исследование – 51 пациенту, суточное мониторирование ЭКГ – 55 пациентам. Тест с физической нагрузкой на велоэргометре проводился с помощью диагностической системы «Валента». Использовался ступенчатый непрерывно-возрастающий протокол, начиная с 50 Вт и увеличением нагрузки на 25 Вт каждые 3 мин. ЭКГ-синхронизированная перфузионная сцинтиграфия миокарда (ОФЭКТ) проводилась с помощью однофотонного эмиссионного компьютерного томографа «Е.Сам» («Siemens») с ^{99m}Tc-MIBI или ^{99m}Tc-тетрофосмином в покое и с фармакологической нагрузкой АТФ. Оценивалась перфузия сердечной мышцы до и после нагрузки. Суточное мониторирование ЭКГ выполнялось с помощью диагностической системы «Валента» МН-02-3.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica 5.0 (Statsoft, США) и включала параметрические методы сравнения величин с нормальным распределением. Непараметрические методы Mann–Whitney и ANOVA Kruskal–Wallis использовали для сравнения данных с распределением, не являвшимся нормальным. Для выявления статистической взаимосвязи использовали корреляционный анализ. Результаты представлены в виде $\bar{X} \pm m$, где $\bar{X}$ – средняя величина изучаемого параметра, m – ее средняя ошибка. Для выборок с распределением, не являвшимся нормальным, результаты представлены в виде Me (25, 75%), где Me – медиана изучаемого параметра, (25, 75%) – интерквартильный размах. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было установлено, что толщина стенок левого желудочка у больных, имеющих диабетическую нефропатию (ДН), превышает таковую у пациен-

тов без ДН (табл. 2). Так, у больных с микроальбуминурией средняя толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) составила 13,2 ± 0,5 мм против 11,8 ± 0,3 мм ($p = 0,03$) в группе сравнения, а толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС) – 13,0 ± 0,4 мм против 12,1 ± 0,3 мм ($p = 0,04$) в группе сравнения. Нарастание тяжести ДН приводило к увеличению гипертрофии левого желудочка. ТМЖП у больных с протеинурией составила 13,5 ± 0,4 мм ($p = 0,003$), ТЗС – 13,3 ± 0,3 мм ($p = 0,004$), что было существенно выше, чем у пациентов без ДН. При сравнении больных II и III групп наблюдалась лишь тенденция к нарастанию изучаемых показателей.

Конечный диастолический размер (КДР) у пациентов II и III группы превышал таковой в группе сравнения и значимо не различался между изученными группами. Средние значения конечного систолического размера (КСР) в группах с ДН составили 34,4 ± 0,6 мм, 36,4 ± 1,2 мм ($p > 0,05$) против 34,2 ± 1,1 мм у больных с НАУ.

Конечный диастолический объем (КДО) у пациентов II и III групп превышал таковой в группе сравнения ($p = 0,001$). Средние значения конечного систолического объема (КСО) в группах с ДН также значимо превышали таковые у больных с НАУ ($p < 0,05$).

Масса миокарда левого желудочка у лиц с МАУ (344 ± 20 г, $p < 0,05$) и больных с ПУ (377 ± 14 г, $p < 0,05$) была значимо выше, чем в группе сравнения (309 ± 12 г). Аналогичная зависимость была выявлена для индекса массы миокарда левого желудочка, кото-

Таблица 3

**Показатели, характеризующие
диастолическую и систолическую функцию
больных с СД типа 2, включенных
в исследование ($\bar{X} \pm m$)**

Показатель	НАУ (n=25)	МАУ (n=20)	ПУ (n=12)
Е, м/с: исходно	0,73 ± 0,03	0,72 ± 0,06	0,67 ± 0,06
после нагрузки	0,71 ± 0,03	0,65 ± 0,02	
А, м/с: исходно	0,79 ± 0,03	0,89 ± 0,08	0,68 ± 0,05*#
после нагрузки	0,77 ± 0,03	0,70 ± 0,04^	
Е/А исходно	0,95 ± 0,06	0,82 ± 0,02*	0,95 ± 0,09
после нагрузки	0,96 ± 0,07	0,99 ± 0,09^	
ФВ, % исходно	64,7 ± 0,7	62,5 ± 1,6	61,1 ± 1,4*
после нагрузки	64,5 ± 0,9	61,7 ± 0,4*	

Примечание. НАУ – нормоальбуминурия; МАУ – микроальбуминурия; ПУ – протеинурия; ФВ – фракция выброса; * достоверное отличие с группой сравнения ($p < 0,05$); ^ достоверное отличие с исходным значением ($p < 0,05$); # достоверное отличие со II группой ($p < 0,05$).

рый, кроме того, существенно отличался у пациентов с МАУ и ПУ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Преобладание максимальной скорости активного наполнения (А) над максимальной скоростью быстрого наполнения (Е) отмечалось во всех группах (табл. 3) и свидетельствовало о нарушении диастолической функции левого желудочка вне зависимости от наличия диабетической нефропатии. Однако отношение Е/А в группе с МАУ ($0,82 \pm 0,02$, $p = 0,045$) было меньше, чем в группе сравнения ($0,95 \pm 0,09$) за счет более выраженного перераспределения кровотока в фазу активного наполнения у больных с МАУ.

Тест с интеллектуально-эмоциональной нагрузкой приводил в основном к однонаправленным изменениям параметров, отражающих диастолическую функцию в I и II группах (см. табл. 3). Так, в I группе среднее значение пика Е после нагрузки ($0,71 \pm 0,03$ м/с) имело тенденцию к снижению по сравнению с исходным значением ($0,73 \pm 0,02$ м/с). Аналогичная динамика наблюдалась у пика Е во II группе — $0,65 \pm 0,02$ и $0,72 \pm 0,06$ м/с соответственно. Значение пика А существенно не изменилось в I группе ($0,79 \pm 0,03$ м/с — исходно, $0,77 \pm 0,03$ м/с — после нагрузки) и значительно уменьшилось (с

$0,89 \pm 0,08$ до $0,70 \pm 0,04$ м/с, $p = 0,06$) во II группе. Соответственно отношение Е/А практически не менялось ($0,95 \pm 0,06$ против $0,96 \pm 0,07$) у больных с нормоальбуминурией и отчетливо увеличилось ($0,82 \pm 0,02$ до $0,99 \pm 0,09$, $p = 0,04$) у пациентов с микроальбуминурией.

Пики Е ($0,67 \pm 0,06$ м/с) и А ($0,68 \pm 0,05$ м/с, $p = 0,04$) у больных III группы были меньше, чем в I и II группах (см. табл. 3). Отношение Е/А в группе с ПУ практически не отличалось от такового в группе с НАУ.

У больных с микроальбуминурией показатели, отражающие систолическую функцию, исходно не отличались от таковых в группе сравнения. Так, в покое ФВ составила $62,5 \pm 1,6\%$. Нагрузочный тест приводил к разнонаправленным изменениям систолической функции в I и II группах. В группе без ДН она практически не изменилась, в то же время у больных с микроальбуминурией снизилась (см. табл. 3). После нагрузки средние значения ФВ стали достоверно меньше во II группе ($61,7 \pm 0,4\%$, $p = 0,01$) по сравнению с I ($64,5 \pm 0,9\%$).

Нагрузочный тест для оценки ФВ больным с клинической нефропатией не проводился в силу явного снижения у данных пациентов глобальной сократительной способности миокарда в покое (см. табл. 3). Фракция выброса ($61,1 \pm 1,4\%$, $p = 0,02$) исходно у них была значимо меньше, чем в группе сравнения ($64,7 \pm 0,7\%$).

Установлено, что в группах больных различными стадиями ДН существенно различалась встречаемость ишемических изменений по данным ВЭМ (табл. 4). Ишемические изменения по результатам ВЭМ-теста чаще выявляли у пациентов с протеинурической стадией ДН (в 60% случаев) по сравнению с пациентами с НАУ и МАУ (10% случаев), $p = 0,03$.

У пациентов с отрицательной ВЭМ-пробой протеинурия (ПУ) встречалась в 6% случаев, микроальбуминурия (МАУ) — в 41% случаев, нормоальбуминурия (НАУ) — в 53% случаев ($p = 0,002$). Выявлена связь средней силы между наличием ишемических изменений при ВЭМ и величиной протеинурии ($R = 0,47$;

$p = 0,003$). Представленные данные свидетельствуют об ухудшении коронарного кровотока по данным ВЭМ по мере прогрессирования диабетической нефропатии.

Таблица 4

**Результаты велоэргометрического исследования у больных
с разными стадиями ДН, Ме (25%, 75%)**

Показатель	НАУ (n=23)	МАУ (n=17)	ПУ (n=11)
Достигнутая мощность нагрузки, Вт	100 (100; 125)	100 (100; 125)	100 (100; 125)
Мощность нагрузки, Вт/кг	1,2 (1,0; 1,4)	1,04 (1,0; 1,3)	1,02 (0,9; 1,1)
Максимальное потребление кислорода, МЕТ	5,3 (4,5; 6,0)	4,5 (4,1; 5,5)	4,3 (3,8; 4,3)
Частота положительного стресс-теста в группе, %	15	5	60*

НАУ – нормоальбуминурия; МАУ – микроальбуминурия; ПУ – протеинурия; * достоверное отличие с группой НАУ и МАУ ($p < 0,05$).

Показатели суточного мониторирования ЭКГ у больных с разными стадиями ДН, Ме (25%, 75%)

Таблица 5 сы миокарда левого желудочка.

Показатель	НАУ (n=26)	МАУ (n=21)	ПУ (n=8)
Частота встречаемости изменений ишемического типа, %	12	29	13
Суправентрикулярные экстрасистолы, комплексов	16 (7; 43)*	34 (9; 167)	25 (17; 75)
Желудочковые экстрасистолы, комплексов	2 (0; 14)	5 (1; 116)	5 (1; 26)

Примечание. НАУ – нормоальбуминурия; МАУ – микроальбуминурия; ПУ – протеинурия; * достоверное отличие с группой МАУ и ПУ ($p < 0,05$).

Последовательность возникновения нарушения диастолической функции, регионарной и глобальной сократимости левого желудочка у больных

По данным ОФЭКТ значимые нарушения перфузии миокарда выявляли при развитии протеинурической стадии ДН. Так, дефект перфузии в бассейне правой коронарной артерии (ПКА) в покое у пациентов с ПУ был значимо больше, чем у больных с НАУ и МАУ – 0 (0; 28) против 0 (0; 0), $p=0,03$. Аналогичная тенденция к нарастанию дефекта перфузии наблюдалась по мере прогрессирования нефропатии от НАУ к ПУ. Таким образом, прогрессирование ДН сопровождалось снижением коронарного кровотока в покое по всем венечным артериям. При этом изучаемые группы не отличались по количеству пациентов с указанием на инфаркт миокарда в анамнезе. При нагрузке АТФ ни в одной из групп не наблюдалось значимого ухудшения перфузии миокарда. Выявлена обратная связь средней силы между уровнем протеинурии в разовом анализе мочи, суточной потерей белка и величиной зоны гипоперфузии миокарда в бассейне правой коронарной артерии ($R = -0,24$; $p = 0,04$ и $R = -0,40$; $p = 0,04$ соответственно).

Результаты суточного мониторирования ЭКГ у лиц с различными стадиями ДН представлены в табл. 5. Выявление при суточном мониторировании ЭКГ эпизодов изменения сегмента ST–T по ишемическому типу не ассоциировалось с прогрессированием диабетической нефропатии. Однако у пациентов с нормоальбуминурией количество суправентрикулярных экстрасистол было значимо меньше, чем у пациентов с МАУ или ПУ – 16 (7; 43) против 26 (11; 121) комплексов за сутки, $p=0,05$. Количество желудочковых экстрасистол имело схожую тенденцию, однако статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Средние значения эктопической активности миокарда у обследованных лиц всех групп не выходили за рамки нормы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, прогрессирование диабетической нефропатии приводило к изменению геометрии левого желудочка, а также сопровождалось расширением других камер сердца – левого и правого предсердий, правого желудочка, увеличением мас-

с ишемической болезнью сердца общеизвестна. Типична ли эта закономерность при развитии диабетической нефропатии у больных с сахарным диабетом типа 2? Логично предположить, что выявленные структурные изменения должны сопровождаться функциональными нарушениями, причем у больных с протеинурией эти изменения должны быть выражены максимально.

Выявлены признаки повышения жесткости и ригидности миокарда пациентов с микроальбуминурией по сравнению с больными без диабетической нефропатии. Снижение абсолютных показателей трансмитрального кровотока в сочетании с увеличением индекса Е/А в целом свидетельствовало о снижении резервных возможностей диастолической функции миокарда левого желудочка у больных с СД типа 2 с микроальбуминурией. Повидимому, псевдонормализация вышеуказанного коэффициента у пациентов с протеинурией наблюдалась вследствие уменьшения вклада активного сокращения левого предсердия в наполнение левого желудочка. Представленные данные указывают на повышение жесткости и ригидности миокарда у больных с протеинурией по сравнению с пациентами без поражения почек и с начальной стадией диабетической нефропатии. Глобальная сократимость миокарда у пациентов с ДН ухудшалась, начиная от снижения ФВ при нагрузке в стадии МАУ к сниженной ФВ в покое у пациентов с ПУ. Таким образом, результаты исследования убедительно свидетельствуют об ухудшении диастолической и систолической функций левого желудочка при прогрессировании ДН.

Данные, полученные при оценке коронарного кровотока, свидетельствуют, что прогрессирование диабетической нефропатии ассоциируется с развитием ишемических изменений миокарда. Вероятно, наличие нарушений коронарной перфузии в покое, выявленное при ОФЭКТ, связано как с очаговым кардиосклерозом, так и с изменениями кровотока, обусловленными диабетической микроангиопатией. Это, видимо, объясняет, почему нами не было выявлено значимого прироста зоны гипоперфузии при фармакологической нагрузке – за

счет отсутствия гемодинамически значимых атеросклеротических изменений, наличие которых обусловило бы развитие феномена обкрадывания, лежащего в основе нагрузочной пробы с АТФ. Это положение в определенной мере согласуется с результатами N. Tanі и соавт. [26], которые не выявляли стенозирующий атеросклероз венечных артерий при коронарографии у пациентов с ИБС и диабетической нефропатией. N. Tanі и соавт. [26] заключили, что в патогенезе ишемии миокарда у таких больных важную роль играет микроангиопатия. Наши данные в определенной степени дают фактическое подтверждение ранее высказанным N. Tanі предположениям.

Полученные результаты свидетельствуют о параллельно протекающем развитии нарушений коронарного кровотока и признаков систолической и диастолической дисфункции ЛЖ. Нарастающее нарушение коронарной перфузии, вероятно, является одной из ведущих причин в прогрессировании структурно-функциональных нарушений сердца у больных с ДН. Кардиальные нарушения минимальны при микроальбуминурической стадии диабетической нефропатии и максимально выражены при появлении протеинурии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Микроальбуминурическая стадия диабетической нефропатии характеризуется гипертрофией и диастолической дисфункцией левого желудочка, снижением систолической функции при интеллектуально-эмоциональной нагрузке.

2. Протеинурическая стадия диабетической нефропатии ассоциируется с гипертрофией и диастолической дисфункцией левого желудочка, снижением глобальной сократительной способности миокарда в покое, существенным ухудшением коронарного кровотока.

3. Ведущую роль в снижении коронарного кровотока при прогрессировании диабетической нефропатии играет микрососудистая ишемия миокарда.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Portoles Perez J, Cuevas Bou X. Cardiorenal syndrome. *Nefrologia* 2008; 28 [Suppl 3]: 29–32
2. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Какюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7–15
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ. *Диабетическая нефропатия*. Универсум Паблишинг, М., 2000; 240
4. Добронравов ВА. Современные подходы к диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология* 2003; (2): 93–100
5. Mogensen CE, Damsgaard EM., Froland A et al. Microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes: [Review]. *Clin Nephrol* 1992; 38 [Suppl 1]: 528–539

6. Шестакова МВ, Сунцов ЮИ, Дедов ИИ. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и в России. *Сахарный диабет* 2001; 12(3): 2–4
7. Нагибович ОА. Состояние сердечно-сосудистой системы при диабетической нефропатии. *Автореф. дис. ... д-р мед наук*, СПб., 2004; 36
8. Cimino A, Rocca L, Girelli A, Valentini V. The relationship between diabetic nephropathy and ischemic cardiopathy: study of an out-patient type 2 diabetic population. *Diabetologia* 1998; (41) [Suppl 1]: A292
9. Parving HH, Nielsen FS, Bang LE et al. Macro-microangiopathy and endothelial dysfunction in NIDDM patients with and without diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1996; 39 (12): 1590–1597
10. Nielsen FS, Voldsgaard AI, Gall MA et al. Apolipoprotein (a) and cardiovascular disease in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1993; 36 (5): 438–444
11. Wang SL, Head J, Stevens L, Fuller JH. Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients. The world health organization multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19 (4): 305–312
12. Chandy A et al. Association between diabetic nephropathy and other diabetic microvascular and macrovascular complications. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 6 (19): 924–928
13. Deveci OS et al. The relationship between microalbuminuria and the presence and extent of coronary atherosclerosis. *Angiology* 2010; 2 (61): 184–191
14. Schmiedel O, Schroeter ML, Harvey JN. Microalbuminuria in Type 2 diabetes indicates impaired microvascular vasomotion and perfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 6 (293): H3424–3431
15. Varghese K, Cherian G, Abraham MT et al. Coronary artery disease among diabetic and non-diabetic patients with end stage renal disease. *Ren Fail* 2001; 23 (5): 669–677
16. Cosson E, Paycha F, Tellier P et al. Lower-limb vascularization in diabetic patients. Assessment by thallium-201 scanning coupled with exercise myocardial scintigraphy. *Diabetes Care* 2001; 24 (5): 870–874
17. Dankowski R, Wierchowicki M, Naskret D et al. Association between retinopathy, microalbuminuria and coronary perfusion in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Kardiol Pol* 2008; 3 (66): 262–268
18. Балаболкин МИ. *Диабетология* Медицина, М., 2000; 672
19. Гупалова ТВ, Орлова СН, Палагнюк ВГ и др. Определение микроальбуминурии с применением рекомбинантного альбуминового рецептора. *Клин лаб диагн* 1997; (2): 14–16
20. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; (32) [Suppl 2]: 64–78
21. Шиллер Н, Осипов МА. *Клиническая эхокардиография*. Мир, М., 1993; 347
22. Новиков ВИ. *Методика эхокардиографии*. СПбМАПО, СПб., 1994; 9–47
23. Devereux RB. Methods of recognition and assessment of left ventricular hypertrophy. *Mediographia* 1995; 17 (1): 12–16
24. Алехин МН, Седов ВП. *Допплерэхокардиография*. Б.и., М., 1996; 11–80
25. Шустов СБ, Халимов ЮШ, Труфанов ГЕ. *Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии*, 2-е изд., перераб. и доп. ЭЛБИ СПб, СПб., 2010; 294
26. Tanі N et al. Asymptomatic ischemic heart disease and diabetic nephropathy: relationship between prevalence of asymptomatic ischemic heart disease and urinary albumin excretion rate. *J Diabet Complications* 1991; 5 (2-3): 169–170

Поступила в редакцию 24.01.2011 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.

© Ю.Ю.Бухниев, С.Д.Леонов, А.В.Борсуков, С.М.Баженов, А.В.Баранов, 2011
УДК 616.61-008.64:611.611]-092.4

*Ю.Ю. Бухниев¹, С.Д. Леонов², А.В. Борсуков³, С.М. Баженов³,
А.В. Баранов²*

ОЦЕНКА ИМПЕДАНСА ПАРЕНХИМЫ ПОЧКИ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Yu.Yu. Bukhniev, S.D. Leonov, A.V. Borsukov, S.M. Bazhenov, A.V. Baranov

ESTIMATION OF AN IMPEDANCE OF A KIDNEY PARENCHYMA AT RENAL INSUFFICIENCY IN EXPERIMENT

¹Отделение реанимации и интенсивной терапии Брянской областной больницы №1, ²лаборатория минимально инвазивной хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета, ³проблемная научно-исследовательская лаборатория «Ультразвуковые исследования и малоинвазивные технологии» Смоленской государственной медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Провести биоимпедансный анализ паренхимы почки в условиях острой и хронической почечной недостаточности с последующим сопоставлением полученных данных с морфологической картиной исследуемой патологии. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Эксперименты проведены на 36 крысах обоего пола массой 180–250 г. Биоимпедансный анализ паренхимы почки осуществляли интраоперационно на 7-е сутки и спустя 2 мес после моделирования острой почечной недостаточности по методу G. Greven. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При биоимпедансной оценке почечной паренхимы наблюдалось достоверное снижение импеданса коркового слоя на всем протяжении эксперимента. Соотношение импедансов коркового и мозгового слоя достоверно снижалось через 2 мес после моделирования почечной недостаточности. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Биоимпедансный анализ паренхимы почки может быть одним из дополнительных методов диагностики почечной недостаточности, однако необходимо провести дополнительные исследования по поиску надежных критериев, применимых в условиях клиники.

Ключевые слова: острая и хроническая почечная недостаточность, биоимпедансный анализ, импеданс.

ABSTRACT

THE AIM: to carry out the bioimpedance analysis of a parenchyma of a kidney in the conditions of acute and chronic renal insufficiency with the subsequent comparison of the received data to a morphological picture of an investigated pathology. **MATERIAL AND METHODS.** Experiments are performed on 36 rats of both sexes in mass of 180-250 g. The impedance analysis of a parenchyma of a kidney carried out in the time of operation for 7 days and later 2 months after modeling of acute renal insufficiency by G. Greven method. **RESULTS.** Significantly decrease of an impedance of a renal cortex at time of experiment duration was observed. Cortical impedance/medullar impedance ratio decreased in 2 months after modeling of renal insufficiency. **CONCLUSION.** The bioimpedance analysis of a kidney parenchyma can be one of additional methods of diagnostics of renal insufficiency. However it is necessary to conduct additional researches on search of reliable criteria, applicable in the clinic.

Key words: acute and chronic renal insufficiency, bioimpedance analysis, impedance.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни почек занимают одно из ведущих мест в общей структуре заболеваемости и смертности населения, поэтому диагностика и лечение данной патологии является одной из важных и сложных проблем современной медицины.

Почечная недостаточность относится к одной из наиболее опасных и часто встречающихся патологий. Тяжелые нарушения водно-электролитного и азотистого обмена являются основными патоген-

нетическими факторами, определяющими высокую летальность при почечной недостаточности. [1–4].

Залогом успеха в лечении острой и хронической почечной недостаточности являются верифицированная диагностика и определение прогноза заболевания [5].

При диагностике и дифференциальной диагностике многих заболеваний почек важная роль отводится пункционной биопсии почек и гистоморфологическому исследованию пунктата с помощью оптической и электронной микроскопии. Кроме

Бухниев Ю.Ю. 241037, г. Брянск, пр. Станке Димитрова, д. 24, кв. 45. Тел.: 89103330394; E-mail: boukh2001@mail.ru

диагностической ценности, данный метод позволяет установить характер патологического процесса в почках, более обоснованно подходить к назначению патогенетической терапии и судить об ее эффективности [5, 6].

Однако для определения морфологических и функциональных особенностей биологических тканей можно использовать биоимпедансный анализ (БИА), который основан на измерении полного электрического сопротивления биологических тканей, при проведении через них электрического тока на различных частотах [7–9].

Для биологического объекта импеданс носит составной (комплексный) характер $Z=(R,X)$. Его активная составляющая (R) связана, в первую очередь, с проводимостью внутренних жидких сред, являющихся электролитами. Различные процессы в тканях, сопровождающиеся необратимыми потерями энергии, также дают вклад в величину активной составляющей импеданса. Реактивная компонента (X) определяется емкостными свойствами стимулируемой ткани, в частности, емкостью биологических мембран [8, 10].

Многочисленными исследованиями установлено, что эти параметры взаимосвязаны со структурой и функциональным состоянием исследуемого биологического объекта, а следовательно, обладают высокими информативными возможностями [11, 12].

Цель работы: провести БИА паренхимы почки в условиях острой и хронической почечной недостаточности и сопоставить полученные данные с морфологической картиной исследуемой патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 36 крысах обоего пола массой 180–250 г в соответствии с правилами гуманного отношения к животным, методическими рекомендациями по их выведению из опыта и эвтаназии, регламентированными «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приказ МЗ СССР № 775 от 12.08.1977 г.) и положениями Хельсинской Декларации ВОЗ (1997).

Экспериментальных животных разделили на 3 группы. 1-я группа ($n=11$) состояла из интактных крыс и служила контролем. 2-я группа ($n=13$) – животные с глицероловой моделью острой почечной недостаточности (ОПН), которую воспроизводили по методу G. Greven [2]. Для моделирования ОПН крыс выдерживали 24 ч без пищи, после чего внутримышечно вводили 50% водный раствор глицерола в дозе 10 мл/кг. На 7-е сутки проводили БИА,

и брали почки на морфологическое исследование. Оценка биофизических и морфологических изменений при формировании хронической почечной недостаточности (ХПН) была выполнена в третьей группе крыс ($n=12$) через 2 мес после введения им глицерола.

Измерение импеданса производили под эфирным наркозом через лапоротомный доступ. Путем последовательного введения игольчатых электродов из инертного металла [7] в корковый, а затем и мозговой слой почечной паренхимы проводили БИА на частоте тока 2 кГц и 20 кГц в области средней части, нижнего и верхнего полюсов органа. Затем вычисляли среднее значение импеданса для каждой частоты.

Биоимпедансный анализ паренхимы почки проводили на оригинальном аппарате – БИМ-II, разработанном в Смоленской государственной медицинской академии [14,15].

После измерения импеданса животных декапитировали и забирали почки на морфологическое исследование. Материал фиксировали 10% раствором нейтрального формалина, заливали в парафин, приготавливали ультратонкие срезы и окрашивали гематоксилином и эозином.

Математическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью методов вариационной статистики, используя непараметрические критерии (критерии Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 2–3 ч после введения глицерола отмечалось резкое угнетение общего состояния экспериментальных животных: снижалась их двигательная активность, они слабо реагировали на внешние воздействия, отказывались от еды. Такое состояние сохранялось до конца 1-х суток. В дальнейшем состояние животных улучшалось, они становились активными, появлялся интерес к пище.

На 7-е сутки эксперимента при БИА почечной паренхимы у крыс по сравнению с контролем выявлено статистически достоверное снижение импеданса коркового слоя почки на частоте измерения 2 кГц – с $5,1\pm 0,24$ до $3,8\pm 0,15$ кОм ($p<0,05$) и на частоте 20 кГц – с $2,6\pm 0,08$ до $1,99\pm 0,05$ кОм ($p<0,05$). При анализе исследуемых показателей в мозговом слое значимых изменений выявлено не было. Причем импеданс коркового слоя был достоверно выше мозгового на обеих частотах измерения (табл. 1).

Морфологическая картина паренхимы почки

Таблица 1

Изменения импеданса паренхимы почки при токсическом поражении глицеролом

Группа	Показатели импеданса на частоте 2 кГц (кОм), $\bar{X} \pm m$		Показатели импеданса на частоте 20 кГц (кОм), $\bar{X} \pm m$	
	Корковый слой	Мозговой слой	Корковый слой	Мозговой слой
1-я (контроль)	5,1±0,24°	3,34±0,24	2,6±0,08°	1,7±0,05
2-я (7 сут после введения глицерола)	3,8±0,15*	2,9±0,26	1,99±0,05*	1,56±0,09
3-я (2 мес после введения глицерола)	3,44±0,14*	2,69±0,01	1,97±0,06*	1,65±0,04

Примечание. Различия достоверны при $p < 0,05$; * по сравнению с импедансом контрольной группы, ° между корковым и мозговым слоем в пределах одной группы.

характеризовалась истонченной корой со сниженным количеством (от 3 до 10 в поле зрения) мелких до 70 мкм в диаметре клубочков с полупустыми капиллярами, часть из которых была некротизирована с распадом эндотелия и спадением просвета микрососудов. Наблюдались признаки внутрисосудистого гемолиза эритроцитов без образования нитей фибрина и тромбов и выраженной белковой дистрофии эпителия канальцев нефрона на разных уровнях.

Спустя 2 мес после моделирования почечной недостаточности импеданс коркового слоя на обеих частотах измерения оставался сниженным по сравнению с контролем и составлял 3,44±0,14 кОм на частоте 2 кГц и 1,97±0,06 кОм на 20 кГц. Относительно 7-х суток наблюдения изучаемые показатели достоверно не изменились.

Морфологическое строение почек отличалось в этот период неравномерным расположением клубочков в коре, численность которых изменялась от 5 до 18 в зависимости от поля зрения (в среднем около 10–12), причем многие были заметно увеличены до 150–200 мкм в диаметре. Микрососудистое русло характеризовалось полнокровием с наличием довольно крупных экстравазатов. Наблюдались многочисленные мелкие очаговые лимфоцитарные инфильтраты.

Нами также было рассчитано отношение импеданса коркового (Z_K) и мозгового (Z_M) слоев на обеих частотах – коэффициент $P = Z_K / Z_M$ (табл. 2).

Важно отметить, что во всех исследуемых группах значение коэффициента P достоверно не зависело от частоты, на которой производилось измерение. Выявлено значимое различие данного

показателя между контрольной группой 1,57±0,07 (2 кГц), 1,56±0,06 (20 кГц) и животными 3-й группы 1,3±0,07 (2 кГц), 1,2±0,05 (20 кГц) соответственно ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов эксперимента показывает, что наиболее выраженные изменения полного электрического сопротивления и морфологической структуры наблюдались в корковом слое почечной паренхимы в течение всего срока наблюдения. Обращает на себя внимание, что через 2 мес наблюдения достоверно снижался рассчитанный нами коэффициент P . Таким образом, хронический процесс в отличие от острого характеризуется не только уменьшением абсолютных показателей импеданса паренхимы почки, но и относительных.

Полученные данные свидетельствуют о значительных морфологических и биофизических нарушениях в почках вследствие их токсического поражения. Обращает на себя внимание связь импедансометрических показателей с морфофункциональными изменениями почечной паренхимы. Предложенная нами методика позволяет проводить измерения импеданса в любой зоне исследуемого органа, что открывает новые возможности применения биоимпедансного анализа в нефрологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Измерение импеданса почечной паренхимы может быть одним из дополнительных методов диагностики почечной недостаточности, однако необходимо провести дополнительные исследования по поиску надежных критериев, применимых в условиях клиники.

Таблица 2

Расчетные показатели коэффициента P

Группа	P (2 кГц), $\bar{X} \pm m$	P (20 кГц), $\bar{X} \pm m$
1-я (контроль)	1,57±0,07	1,56±0,06
2-я (7 сут после введения глицерола)	1,41±0,11	1,34±0,09
3-я (2 мес после введения глицерола)	1,3±0,07*	1,2±0,05*

Примечание. Различия достоверны при $p < 0,05$; * по сравнению с контрольной группой.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Нечаев ЭА, Раевский АК, Савицкий ГГ. Синдром длительного сдавливания. Медицина, М., 1993; 23-46
2. Носкова АП. Влияние фуросемида и маннитола на выживаемость крыс при острой почечной недостаточности. В: Лебедев АА. Фармакологическая регуляция функции почек. Куйбышев, 1981; 40-44

3. Тарабаренко НВ, Онищенко НА, Балкаров АГ и др. Использование перфторана в реперфузионном периоде для профилактики острой недостаточности почечного трансплантата. В: Иваницкий ГР, Мороза ВВ, ред. *Перфторорганические соединения в биологии и медицине: Сб. науч. тр.* ОНТИ ПНЦ РАН, Пушкино, 2001; 146-151
4. Томилина НА, Подкорытова ОЛ. Острая почечная недостаточность. *Нефрология и диализ* 2009; (1): 4-20
5. Ермоленко ВМ, Николаев АЮ. *Острая почечная недостаточность: руководство.* ГЭОТАР-Медиа, М., 2010; 130-145
6. Швецов МА, Шилов ЕВ. Значение пункционной биопсии почки в нефрологии. *Врач* 2002; (6): 29-31
7. Леонов СД. Биоимпедансометрия – перспективный метод диагностики заболеваний внутренних органов. *Молодежь в науке: проблемы и перспективы: сб. материалов межрегионального съезда молодых ученых России.* ЛГТУ, Липецк, 2008; 180
8. Ремизов АН. *Медицинская и биологическая физика.* Высшая школа, М., 1999; 320-345
9. Хасцаев БД. Импедансный метод в медико-биологических исследованиях и его приборное оснащение. *Мед техника* 1996; (3): 34-40
10. Торнуев ЮВ, Хачатрян РГ, Хачатрян АП и др. *Электрический импеданс биологических тканей.* ВЗПИ, М., 1990; 19-20
11. Леонов СД. *Комплексная оценка функциональной активности ауто трансплантатов селезенки у крыс.* Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2008; 4-5
12. Хачатрян АП. *Клинико-патологические аспекты электроимпедансометрии.* Дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 1992; 34-39
13. Пат. 2318435 РФ, МПК А 61 В 5/053. Электрод для проведения биоимпедансометрии. Смородинов АВ, Леонов СД. – № 2006138746/14; заявл. 02.11.2006; опубл. 10.03.2008. Бюл. № 7;4
14. Образцов СА, Троицкий ЮВ, Леонов СД. Устройство измерения импеданса биологических тканей. *Радиоэлектроника, электротехника и энергетика. Четырнадцатая международная научно-техническая конференция студентов и аспирантов. Тезисы докладов в 3-х т.* Издательский дом МЭИ, М., 2008; 255-256
15. Пат. 2366360 РФ, МПК А 61 В 5/053. Устройство для измерения импеданса биологических тканей. Образцов СА, Леонов СД, Троицкий ЮВ, Федоров ГН. – № 2008110270/14; заявл. 17.03.2008; опубл. 10.09.2009. Бюл. № 25, 4-8

Поступила в редакцию 03.02.2011 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.

© С.Х.Аль-Шукри, И.В.Кузьмин, А.Г.Борискин, М.Н.Слесаревская, С.Л.Кыркунова, 2011
УДК 615.62:612.135]-08

*С.Х. Аль-Шукри¹, И.В. Кузьмин¹, А.Г. Борискин¹, М.Н. Слесаревская¹,
С.Л. Кыркунова¹*

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

S.H. Al-Shukri, I.V. Kuzmin, A.G. Boriskin, M.N. Slesarevskaya, S.L. Kyrkunova

CORRECTION OF MICROCIRCULATORY DISORDERS IN PATIENTS WITH OVERACTIVE BLADDER

¹Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И. П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить эффективность использования вазоактивных препаратов в комплексном лечении женщин с гиперактивностью мочевого пузыря (ГАМП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено лечение ГАМП у 150 женщин. Помимо стандартной антихолинергической терапии, части пациентов, отметившей недостаточную эффективность лечения, был дополнительно назначен корректор микроциркуляции. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Проведенные исследования показали высокую эффективность совместного назначения антихолинергических и вазоактивных препаратов для лечения ГАМП. Проведенная терапия привела к существенному снижению выраженности симптоматики ГАМП. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Недостаточная эффективность М-холинолитической терапии ГАМП обусловлена нарушением кровотока в стенке мочевого пузыря у таких больных. Является целесообразным включение вазоактивных препаратов в комплексную терапию ГАМП.

Ключевые слова: гиперактивность мочевого пузыря, внутрипузырная ультразвуковая доплерография, микроциркуляция, пентоксифиллин.

ABSTRACT

THE AIM. To study the efficiency of use vasoactive drugs in complex treatment of women with overactive bladder (OAB). **PATIENTS AND METHODS.** 150 women with OAB were treated. In addition to standard anticholinergic therapy, some patients, noted a lack of efficacy of treatment, was additionally appointed corrector of microcirculation. **RESULTS.** Studies have shown high efficiency of the joint appointment of anticholinergic and vasoactive drugs for the treatment of OAB. Conducted therapy resulted in a significant reduction in severity of symptoms of OAB. **CONCLUSION.** Lack of efficacy of M-cholinergic OAB therapy was due to impaired blood flow in the wall of the bladder in such patients. It seems appropriate an inclusion of vasoactive drugs in complex therapy of OAB.

Key words: overactive bladder, intravesical ultrasound Doppler, microcirculation, pentoxifylline.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперактивность мочевого пузыря (ГАМП), часто осложняющаяся недержанием мочи, имеет место у 10–30% взрослых [1, 2]. Ее значимость обусловлена не только высокой частотой, но и негативным влиянием на качество жизни и социальную адаптацию пациентов. К настоящему времени накоплен большой клинический опыт в диагностике и лечении расстройств мочеиспускания при ГАМП. С каждым годом появляются всё новые данные о причинах и механизмах ГАМП, что диктует необходимость соответствующей коррекции имеющихся и разработки новых методов лечения.

Изучение патогенеза ГАМП показало, что адек-

ватное функционирование детрузора и вообще стенки мочевого пузыря непосредственно зависит от состояния кровотока в нем и энергетического метаболизма [3, 4]. Нарушения микроциркуляции в стенке мочевого пузыря развиваются вследствие склеротических изменений, гормональных нарушений, атеросклеротических поражений сосудов малого таза [5–7]. Согласно результатам экспериментальных и клинических исследований, ишемия стенки мочевого пузыря приводит к морфологическим изменениям детрузора и уротелия, приводящим, в свою очередь, к поражению интрамуральных нервов и денервации детрузора [8, 9]. Несмотря на важность проблемы, на сегодняшний день недостаточно данных относительно особенностей кровотока в мочевом пузыре у больных с ГАМП и связи параметров кровотока с симптоматикой за-

Борискин А.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул.Л.Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Нефрокорпус, тел.: (812) 234-19-54, факс: (812) 234-19-54. E-mail: flounder@mail.ru

болевания. Установлено, что применение внутрипузырной ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) позволяет выявить нарушения микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с ГАМП. Известно также, что степень нарушения микроциркуляции, по данным УЗДГ, коррелирует с выраженностью симптоматики заболевания [10, 11].

Основным направлением лечения больных с ГАМП в настоящее время является антихолинэргическая терапия [12, 13, 14]. Однако, несмотря на значительное количество используемых М-холиноблокаторов, эффективность их применения, вероятность последующего рецидивирования заболевания, а также частота и тяжесть побочных проявлений от их применения заставляют вести поиск более эффективных и безопасных методов лечения. В этой связи представляется перспективным исследование возможности использования вазоактивных препаратов для коррекции ишемии в стенке мочевого пузыря, как одного из основных факторов патогенеза ГАМП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу настоящего исследования положены результаты обследования и лечения 150 женщин с симптомами ГАМП, проведенных в урологической клинике Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова в период с 2006 по 2008 г. Средний возраст больных составил $55,3 \pm 2,9$ года и варьировал в диапазоне от 18 до 83 лет. В группу сравнения были включены 32 женщины без признаков ГАМП сопоставимого возраста. Всем больным перед включением в группу наблюдения проводили комплексное урологическое обследование для исключения какой-либо другой патологии, которая могла влиять на функцию нижних мочевых путей. При отсутствии таких заболеваний мы включали пациентов в настоящее исследование. Критериями не включения в настоящее исследование являлись:

- нейрогенная природа расстройств мочеиспускания;
- наличие значимого нарушения эвакуаторной функции мочевого пузыря;
- хирургические вмешательства на тазовых органах менее чем за 6 мес до включения в исследование;
- наличие обострения инфекционно-воспалительных заболеваний нижних мочевых путей;
- опухоли мочевого пузыря и уретры в настоящее время или в анамнезе;
- наличие камней в мочевом пузыре и мочеотнике, интерстициальный цистит, дивертикулы мочевого пузыря;

- наличие мочепузырного свища;
- проведение лучевой терапии в настоящее время или в анамнезе;
- любые внутрипузырные процедуры менее чем за 6 мес до включения в исследование;
- пациенты с постоянным катетером или требующие периодической катетеризации;
- прием лекарственных препаратов, влияющих на функцию нижних мочевых путей и суточный диурез, и проведение немедикаментозной терапии ГАМП менее чем за 2 нед до включения в исследование;
- наличие полиурии по крайней мере в один из трех дней регистрации объема выделенной мочи в дневниках мочеиспускания;
- пациенты, которые не в состоянии самостоятельно заполнять дневник мочеиспускания и анкету качества жизни.

Всем больным проводили сбор анамнеза и жалоб заболевания, физикальное обследование, ультразвуковое определение количества остаточной мочи, лабораторные исследования крови (гематологический и биохимический анализы) и мочи (общий анализ). Все пациенты заполняли дневник мочеиспускания, где регистрировали частоту мочеиспускания, императивных позывов и ургентного недержания мочи (НМ) в дневное и ночное время на протяжении 3 сут, а также суточный диурез. Физикальное обследование больных включало в себя оценку состояния тазового дна: состояние и чувствительность кожи промежности, тонус перианальных и перивагинальных мышц, наличие пролапса тазовых органов, а также оценку периферических рефлексов.

Оценку кровотока в мочевом пузыре проводили методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии (УЗДГ). Исследование выполняли с помощью высокочастотного ультразвукового доплера «Минимакс-Допплер-К» (Россия) с помощью внутрипузырного ультразвукового датчика с частотой 10 МГц в области мочепузырного треугольника. Использование данного датчика позволяло оценить состояние кровотока на глубине до 40 мм [15]. Исследование проводили при наполнении мочевого пузыря до 100 мл по результатам ультразвукового исследования.

Во время УЗДГ определяли значения линейной и объемной скорости кровотока отдельно для артериального, венозного и капиллярного кровотока. Показатели, характеризующие линейную скорость кровотока, включали максимальную систолическую скорость по кривой максимальной скорости (V_s), максимальную систолическую скорость по кривой средней скорости (V_{as}), среднюю скорость по кри-

Таблица 1
Выраженность симптомов ГАМП по данным дневников мочеиспускания (n=150)

Показатель (суммарно за 3 сут)	Среднее значение, $\bar{X} \pm m$
Количество мочеиспусканий	35,9 $\pm$ 2,5
Количество ночных мочеиспусканий	7,0 $\pm$ 1,2
Количество императивных позывов в дневное время	10,3 $\pm$ 1,5
Количество императивных позывов в ночное время	2,1 $\pm$ 0,1
Количество эпизодов ургентного НМ в дневное время	3,1 $\pm$ 0,3
Количество эпизодов ургентного НМ в ночное время	0,5 $\pm$ 0,1

вой максимальной скорости (V_m) и среднюю скорость по кривой средней скорости (V_{am}). К показателям, характеризующим объемную скорость кровотока, относились максимальная объемная систолическая скорость по кривой средней скорости (Q_{as}) и средняя объемная систолическая скорость по кривой средней скорости (Q_{am}). Показатели линейной скорости кровотока выражались в см/с, объемной скорости кровотока – в мл/с. На основе полученных при УЗДГ данных рассчитывали индекс периферического сопротивления (ИПС):

$$\text{ИПС} = (V_s - V_d) / V_s [16].$$

Для решения поставленных в настоящей работе задач была разработана формализованная карта обследования больных, которая в последующем была трансформирована в электронную базу данных.

Для научной систематизации, обобщения, обработки и анализа материалов исследования были использованы ряд общеупотребительных статистических методов параметрической и непараметрической статистики [17–19].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 приведены данные дневников мочеиспускания 150 пациентов, характеризующие основные параметры мочеиспускания.

Все пациенты в зависимости от степени тяжести симптоматики ГАМП были разделены на три группы: с легкой, умеренной и тяжелой степенью выраженности симптомов в соответствии с системой оценки тяжести симптомов ГАМП, разработанной на кафедре урологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова [20].

$$S = 2 \times A + B + 1^*, \text{ где:}$$

S – оценка тяжести симптоматики ГАМП в баллах;

A – частота мочеиспускания за 3 сут;

B – частота императивных позывов за 3 сут,

* – прибавляется 1 балл, если у пациента имеется ургентное НМ.

I (легкая) степень тяжести симптоматики ГАМП диагностируется при 62 баллах и менее, II (умеренная) степень тяжести – от 63 до 80 баллов, III (тяжелая) степень тяжести – при более чем 80 баллах.

В табл. 2 представлено распределение больных с ГАМП по степени тяжести симптомов.

Доля пациентов с легкой степенью тяжести составила 22%, с умеренной степенью тяжести – 28%. Доля же пациентов с тяжелой степенью проявления симптоматики составила половину от общего числа обследованных больных с ГАМП.

После сбора жалоб, учета факторов анамнеза, оценки физических данных, определения параметров линейного и объемного кровотока в стенке мочевого пузыря всем пациентам с ГАМП (n=150) был назначен солифенацин в дозе 5 мг/сут на 4 нед. Далее пациенты были разделены в зависимости от наличия или отсутствия эффекта от антихолинергической терапии. Выбор срока оценки эффективности лечения в 4 нед был обусловлен тем, что при отсутствии положительной динамики в этот период продолжение изолированной антихолинергической терапии нецелесообразно [2, 20]. Таким образом, всем пациентам было предложено оценить эффективность проведенной терапии, выбрав один из четырех предложенных вариантов ответов – высокая, средняя, низкая эффективность или же отсутствие эффекта от проведенной терапии [20]. Результаты субъективной оценки лечения 150 пациентов представлены на рисунке.

К концу 4 нед лечения высокую и среднюю

Таблица 2
Распределение больных с ГАМП по степени тяжести симптомов (n=150)

Степень тяжести симптомов ГАМП	Количество больных	Средняя сумма баллов, $\bar{X} \pm m$
I (легкая)	33 (22,0%)	58,84 $\pm$ 3,66
II (умеренная)	42 (28,0%)	72,65 $\pm$ 6,97
III (тяжелая)	75 (50,0%)	105,38 $\pm$ 9,70

высокая эффективность	72 (48,0%)
средняя эффективность	35 (23,3%)
низкая эффективность	35 (23,3%)
отсутствие эффекта	16 (10,3%)

Оценка эффективности назначения солифенацина в дозе 5 мг/сут по истечении 4 нед.

Таблица 3

Изменение степени тяжести симптоматики ГАМП в группах с удовлетворительной и неудовлетворительной эффективностью изолированной антихолинергической терапии (n=150), $\bar{X} \pm m$

Степень тяжести симптомов ГАМП в баллах	Средний балл до лечения	Средний балл после 4-недельного курса	P
1-я группа (n=107)	82±6,9	65±3,9	0,032
2-я группа (n=43)	90±7,1	83±5,6	0,426
P	0,861	0,019	

эффективность лечения отметили 71,3% больных, в то время как 28,7% пациентов указали на недостаточный эффект (низкая эффективность или отсутствие эффективности).

На основании оценки больными эффективности лечения ГАМП все больные (n=150) были разделены на 2 лечебные группы. В 1-ю группу вошли 107 пациента (71,3%), указавшие на высокую или среднюю эффективность проводимой терапии, а во 2-ю – 43 пациента (28,7%), отметивших недостаточную эффективность лечения.

В табл. 3 представлено изменение степени тяжести симптоматики ГАМП в соответствии с системой оценки тяжести симптомов ГАМП [20] в группах с достаточной и недостаточной эффективностью после 4-недельного курса терапии солифенацином в дозе 5 мг/сут.

Средний балл оценки тяжести симптомов

ГАМП до лечения достоверно не отличался у пациентов обеих групп (P=0,861). У пациентов, отметивших достаточную эффективность проведенной холинолитической терапии (1-я группа), выявлено достоверное уменьшение степени тяжести симптоматики ГАМП в баллах (P<0,032). У пациентов с недостаточной эффективностью терапии подобного изменения не отмечено (P=0,426).

После разделения всех больных на 2 лечебные группы на основании оценки эффективности 4-недельного курса солифенацина в дозе 5 мг/сут был проведен ретроспективный анализ результатов исследования кровотока в стенке мочевого пузыря.

В табл. 4 приведены результаты исследования артериального отдела микроциркуляторного русла стенки мочевого пузыря у больных 2 лечебных групп с ГАМП по сравнению с контрольной группой здоровых женщин.

При анализе результатов УЗДГ артериального отдела микроциркуляторного русла стенки мочевого пузыря у пациентов, отметивших недостаточную эффективность стандартной холинолитической терапии, максимальная систолическая скорость по кривой максимальной скорости оказалась достоверно ниже по сравнению с пациентами 1-й лечебной группы и с женщинами контрольной группы (P<0,0001 и P<0,0001 соответственно). При этом у пациентов 1-й лечебной группы по сравнению со здоровыми женщинами достоверных различий данного показателя выявлено не было (P=0,161). Также

отмечено достоверное уменьшение показателя средней скорости по кривой максимальной скорости при сравнении 2-й лечебной группы с пациентами 1-й лечебной группы и женщинами контрольной группы (P<0,044 и P<0,007 соответственно). При этом у пациентов 1-й лечебной группы по сравнению со здоровыми женщинами достоверных различий данного показателя выявлено не было (P=0,574). При статистическом анализе остальных показателей артериального отдела микроциркуляторного русла стенки мочевого пузыря достоверных различий между пациентами лечебных групп и группы контроля не выявлено.

В табл. 5 приведены ре-

Состояние артериального кровотока в мочевом пузыре у больных 2 лечебных групп и группы контроля, $\bar{X} \pm m$

Таблица 4

Показатели	Группа контроля (n=32)	1-я группа (n=107)	2-я группа (n=43)	P
Vs, мм/с	19,4±1,5	16,2±1,2	9,6±0,9	1/2=0,161; 2/3=0,0001; 1/3=0,0001
Vas, мм/с	4,7±0,3	4,4±0,3	4,3±0,3	1/2=0,590; 2/3=0,889; 1/3=0,696
Vm, мм/с	9,4±0,9	8,7±0,7	6,4±0,6	1/2=0,574; 2/3=0,044; 1/3=0,007
Vam, мм/с	1,8±0,3	1,6±0,1	1,5±0,1	1/2=0,394; 2/3=0,545; 1/3=0,262
Qas, мл/с	2,0±0,2	1,9±0,2	1,9±0,2	1/2=0,787; 2/3=0,545; 1/3=0,999
Qam, мл/с	0,9±0,1	0,8±0,1	0,7±0,1	1/2=0,541; 2/3=0,545; 1/3=0,167
ИПС	0,8±0,1	0,7±0,1	0,6±0,1	1/2=0,590; 2/3=0,546; 1/3=0,166

Состояние венозного кровотока в мочевом пузыре у больных 2-х лечебных групп и группы контроля, $\bar{X} \pm m$

Таблица 5

Показатели	Группа контроля (n=32)	1-я группа (n=107)	2-я группа (n=43)	P
Vs, мм/с	11,7±1,4	9,8±1,1	7,8±0,8	1/2=0,364; 2/3=0,256; 1/3=0,011
Vas, мм/с	2,7±0,2	2,5±0,2	2,1±0,1	1/2=0,590; 2/3=0,201; 1/3=0,004
Vm, мм/с	7,0±0,6	6,5±0,5	4,7±0,3	1/2=0,596; 2/3=0,023; 1/3=0,0003
Vam, мм/с	1,8±0,1	1,6±0,1	1,1±0,1	1/2=0,282; 2/3=0,003; 1/3=0,0001
Qas, мл/с	1,2±0,2	1,1±0,1	1,1±0,1	1/2=0,628; 2/3=0,999; 1/3=0,624
Qam, мл/с	0,6±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	1/2=0,590; 2/3=0,999; 1/3=0,487
ИПС	0,7±0,1	0,7±0,1	0,7±0,1	1/2=0,999; 2/3=0,999; 1/3=0,999

Состояние капиллярного кровотока в мочевом пузыре у больных 2 лечебных групп и группы контроля, $\bar{X} \pm m$

Показатели	Группа контроля (n=32)	1-я группа (n=107)	2-я группа (n=43)	P
Vs, мм/с	5,8±0,3	5,5±0,1	4,8±0,1	1/2=0,219; 2/3=0,0001; 1/3=0,0006
Vas, мм/с	1,7±0,2	1,6±0,1	1,2±0,1	1/2=0,600; 2/3=0,019; 1/3=0,017
Vm, мм/с	2,8±0,3	2,5±0,2	1,8±0,1	1/2=0,442; 2/3=0,026; 1/3=0,0006
Vam, мм/с	0,5±0,05	0,4±0,04	0,3±0,01	1/2=0,189; 2/3=0,001; 1/3=0,0001
Qas, мл/с	1,1±0,05	1,05±0,03	0,7±0,01	1/2=0,17; 2/3=0,0001; 1/3=0,0001
Qam, мл/с	0,2±0,02	0,2±0,01	0,2±0,01	1/2=0,999; 2/3=0,999; 1/3=0,999
ИПС	0,6±0,05	0,5±0,04	0,5±0,03	1/2=0,189; 2/3=0,999; 1/3=0,069

зультаты исследования венозного отдела микроциркуляторного русла стенки мочевого пузыря у больных 2 лечебных групп с ГАМП по сравнению с контрольной группой здоровых женщин.

По данным исследования состояния венозного кровотока у пациентов, отметивших недостаточную эффективность стандартной холинолитической терапии, все показатели линейного кровотока (максимальная систолическая скорость по кривой максимальной скорости, максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости, средняя скорость по кривой максимальной скорости, средняя скорость по кривой средней скорости) оказались достоверно ниже по сравнению с женщинами контрольной группы ($P < 0,011$, $P < 0,004$, $P < 0,0003$, $P < 0,0001$ соответственно). При этом у пациентов 1-й лечебной группы по сравнению со здоровыми женщинами достоверных различий вышеперечисленных показателей выявлено не было. При сравнении показателей венозного кровотока между пациентами 1-й и 2-й лечебной группы достоверные различия были выявлены по величине средней скорости по кривой максимальной скорости ($P < 0,023$) и по величине средней скорости по кривой средней скорости ($P < 0,003$). При анализе показателей объемного кровотока в венозном отделе микроциркуляторного русла стенки мочевого пузыря достоверных различий между пациентами лечебных групп и группы контроля не выявлено.

В табл. 6 приведены результаты исследования капиллярного отдела микроциркуляторного русла стенки мочевого пузыря у больных 2 лечебных групп с ГАМП по сравнению с контрольной группой здоровых женщин.

При анализе капиллярного кровотока у пациентов, отметивших недостаточную эффективность стандартной холинолитической терапии, все показатели линейного кровотока (максимальная систолическая скорость по кривой максимальной скорости, максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости, средняя скорость по кривой максимальной скорости, средняя скорость по кривой

вой средней скорости) оказались достоверно ниже по сравнению как с пациентками 1-й лечебной группы ($P < 0,0001$, $P < 0,019$, $P < 0,026$, $P < 0,001$ соответственно), так и с женщинами группы контроля ($P < 0,0006$, $P < 0,017$, $P < 0,0006$, $P < 0,0001$ соответственно). При этом у пациентов 1-й лечебной группы по сравнению со здоровыми

женщинами достоверных различий показателя линейного кровотока выявлено не было. При анализе показателей объемного кровотока в капиллярном отделе микроциркуляторного русла отмечено снижение максимальной объемной систолической скорости по кривой средней скорости у больных 2-й группы при сравнении как с пациентами 1-й лечебной группы ($P < 0,0001$), так и с женщинами группы контроля ($P < 0,0001$). При этом у пациентов 1-й лечебной группы по сравнению со здоровыми женщинами достоверных различий показателя линейного кровотока выявлено не было ($P = 0,17$). Не получено достоверных различий по средней объемной скорости по кривой средней скорости и индексу периферического сопротивления между всеми группами сравнения.

Таким образом, на основании ретроспективного анализа результатов исследования кровотока в стенке мочевого пузыря, оказалось, что пациенты, отметившие достаточную эффективность 4-недельного курса терапии солифнацином в дозе 5 мг/сут (1-я лечебная группа), не имели достоверного ухудшения показателей кровотока в артериальном, венозном и капиллярном звеньях микроциркуляторного русла, что позволило нам продолжить назначение солифенацина в дозе 5 мг/сут вплоть до истечения 12 нед терапии [21, 22]. В то же время у пациентов, отметивших недостаточную эффективность 4-недельного курса терапии солифнацином в дозе 5 мг/сут (2-я лечебная группа), было выявлено достоверное ухудшение показателей кровотока в артериальном, венозном и капиллярном звеньях микроциркуляторного русла по сравнению как с 1-й лечебной группой, так и с женщинами группы сравнения. Данный факт указал на целесообразность дополнения стандартной М-холинолитической терапии вазоактивным препаратом. [23]. В связи с чем все пациенты 2-й группы, начиная с 5-й недели лечения, получали комбинированную терапию солифенацином в дозе 5 мг/сут и корректором микроциркуляции – пентоксифиллином в дозе 200 мг/сут в течение 8 нед.

Таблица 7

**Изменение выраженности симптомов ГАМП у больных
2-й лечебной группы от начала назначения пентоксифиллина, $\bar{X} \pm m$**

Показатель	Недели лечения		
	0 (n=43)	4-я (n=43)	8-я (n=43)
Частота мочеиспускания, за 3 сут	36,2±2,4	27,6±1,9*(-23,8%)	25,9±1,8*(-28,5%)
Частота императивных позывов, за 3 сут	10,3±2,1	6,3±1,7(-38,8%)	5,1±1,4*(-50,5%)
Частота ургентного НМ, за 3 сут	3,4±0,7	2,0±0,6(-41,2%)	1,9±0,6(-44,1%)
Средний балл выраженности симптоматики	83,7±3,7	62,5±3,2*	57,9±2,0*

* Различие со значением показателя до лечения достоверно ($p < 0,05$).

Проведен анализ результатов назначения комбинированной терапии антихолинергическим и вазоактивным препаратами для лечения больных с ГАМП.

В табл. 7 показана динамика выраженности симптомов ГАМП у больных 2-й лечебной группы, получавших комбинированную терапию солифенацином в дозе 5 мг/сут и пентоксифиллином в дозе 400 мг/сутки на протяжении 8 нед.

В процессе комбинированного лечения отмечено достоверное снижение частоты мочеиспускания на 23,8% к концу 4-й недели комбинированной терапии. Достоверное уменьшение частоты мочеиспусканий продолжилось и в дальнейшем, и к концу курса составило 28,5%. В то же время частота императивных позывов достоверно снизилась лишь к концу 8-й недели комбинированной терапии, тогда как после 4-й недели различие было недостоверным. Наблюдалось и уменьшение частоты встречаемости ургентного НМ, однако эти различия были недостоверны. Также отмечено снижение среднего балла выраженности симптоматики ГАМП с 83,7 до 57,9 баллов, что соответствует уменьшению на 31% по отношению к исходным данным. Наиболее выраженная положительная динамика имела место в первые 4 нед лечения – на этот период приходится большая часть уменьшения частоты любого из симптомов ГАМП.

После окончания курса комбинированной терапии с использованием корректора микроциркуляции всем пациентам 2-й лечебной группы (n=43) повторно было выполнено исследование кровотока в стенке мочевого пузыря.

В табл. 8 показано изменение показателей кровотока у больных 2-й лечебной группы в артериальном, венозном и капиллярном звене микроциркуляторного русла стенки мочевого пузыря после окончания 12-недельного курса комбинированной терапии с использованием пентоксифиллина по сравнению с исходными данными (n=43).

На фоне комбинированной терапии солифенацином в дозе 5 мг/сут и пентоксифиллином в дозе 400 мг/сут у пациентов 2-й лечебной группы отмечалось достоверное нарастание максимальной систолической скорости по кривой максимальной скорости и средней скорости по кривой максимальной скорости ($P < 0,0001$ и $P < 0,008$ соответственно) в артериальном звене микроциркуляторного русла. Остальные показатели артериального кровотока достоверно не отличались до и после лечения. Все показатели, характеризующие венозный кровоток в стенке мочевого пузыря, достоверно не отличались до и после лечения. В капиллярном звене микроциркуляторного русла все показатели линейного кровотока (максимальная систолическая скорость по кривой максимальной скорости, максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости, средняя скорость по кривой максимальной скорости, средняя скорость по кривой средней скорости) достоверно улучшились по сравнению с аналогичными показателями до начала лечения ($P < 0,002$, $P < 0,018$, $P < 0,003$ и $P < 0,0002$, соответствен-

Таблица 8

**Динамика показателей кровотока в мочевом пузыре
у больных 2-й лечебной группы (n=43) до лечения (0 нед) и после 12-недельного курса комбинированной терапии с использованием пентоксифиллина, $\bar{X} \pm m$**

Показатели	Артериальный кровоток		Венозный кровоток		Капиллярный кровоток	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Vs, мм/с	9,6±0,9	19,4±1,5*	7,8±0,8	8,2±0,8	4,8±0,1	5,8±0,3*
Vas, мм/с	4,3±0,3	4,7±0,3	2,1±0,1	2,3±0,1	1,2±0,1	1,7±0,2*
Vm, мм/с	6,4±0,6	9,4±0,9*	4,7±0,3	5,2±0,3	1,8±0,1	2,8±0,3*
Vam, мм/с	1,5±0,1	1,8±0,3	1,1±0,1	1,3±0,1	0,3±0,01	0,5±0,05*
Qas, мл/с	1,9±0,2	2,0±0,2	1,1±0,1	1,4±0,2	0,7±0,01	1,1±0,05*
Qam, мл/с	0,7±0,1	0,9±0,1	0,5±0,1	0,7±0,1	0,2±0,01	0,2±0,02
ИПС	0,6±0,1	0,8±0,1	0,7±0,1	0,9±0,1	0,5±0,03	0,6±0,05

* Различие со значением показателя до лечения достоверно ($p < 0,05$).

но). При анализе показателей объемного кровотока в капиллярном отделе микроциркуляторного русла на фоне лечения отмечено повышение максимальной объемной систолической скорости по кривой средней скорости ($P < 0,0001$). Не получено достоверных различий по средней объемной скорости по кривой средней скорости и индексу периферического сопротивления до и после лечения.

Переносимость применения солифенацина в дозе 5 мг/сут в комбинации с пентоксифиллином в дозе 400 мг/сут была удовлетворительной. Из-за развития побочных эффектов ни один пациент не прекратил лечения досрочно. Наиболее часто пациенты жаловались на сухость во рту (7 человек, 16,2%), тошноту (5 человек, 11,6%), ощущение жара на лице – 4 человека (9,3%). 3 (6,9%) пациента указали на наличие головной боли. Реже отмечены другие побочные эффекты. На наличие запоров указали 2 (4,6%) пациента. По 1 (2,3%) больному отметили рвоту, метеоризм, диарею и нарушение четкости зрения. Ни у одного больного не было побочных эффектов тяжелой степени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали высокую эффективность совместного назначения антихолинэргических и вазоактивных препаратов для лечения ГАМП. Проведенная терапия привела к существенному снижению выраженности симптоматики ГАМП. Побочные эффекты лечения были незначительными и прекращать терапию из-за их наличия не пришлось ни у одной из участниц исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Недостаточная эффективность М-холинолитической терапии ГАМП обусловлена нарушением кровотока в стенке мочевого пузыря у таких больных.

2. Является целесообразным включение вазоактивных препаратов в комплексную терапию ГАМП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пушкарь ДЮ. Гиперактивный мочевой пузырь. Материалы пленума правления Рос. о-ва урологов. Тюмень 2005; 283-306
2. Lee SR, Kim HJ, Kim A, Kim JH. Overactive bladder is not only overactive but also hypersensitive. *Urology* 2010; 75 (5): 1053-1059
3. Hunskaar S, Arnold EP, Burgio K et al. Epidemiology and natural history of urinary incontinence. In: Abrams P. et al., eds. *Incontinence: 2nd International consultation on incontinence*. Monte Carlo (Monaco) 2002; 167-201
4. Azadzi KM, Radisavljevic ZM, Golabek T et al. Oxidative modification of mitochondrial integrity and nerve fiber density in the ischemic overactive bladder. *J Urol* 2010; 183 (1): 362-369
5. Гаджиева ЗК. Функциональное состояние нижних мо-

чевых путей и методы коррекции нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001; 23.

6. Балан ВЕ, Анкирская АС, Есесидзе ЗТ, Муравьева ВВ. Патогенез атрофического циститрита и различные виды недержания мочи у женщин в климактерии. *Consilium medicum* 2001; 3 (7): 326-331

7. Yoshida M, Masunaga K, Inadome A et al. The effects of atherosclerosis-induced chronic ischemia on bladder function in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Abstr. of 35th Annu. Meet. of Int. Continence Soc.* Montreal, 2005; Abstr. № 238.

8. Brading A, Pessina F, Esposito L, Symes S. Effects of metabolic stress and ischaemia on the bladder, and the relationship with bladder overactivity. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2004; 215: 84-92

9. Liang CC, Tseng LH, Ko YS, Lee TH. Expression of nerve growth factor immunoreactivity and messenger RNA in ischemic urinary bladder. *NeuroUrol Urodyn* 2010; 29 (3): 512-516

10. Кузьмин ИВ, Борискин АГ, Слесаревская МН, Лукина ЕЕ. Состояние микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у больных с гиперактивностью мочевого пузыря. *Нефрология* 2008; 12 (2): 70-74

11. Аль-Шукри СХ, Кузьмин ИВ, Слесаревская МН, Борискин АГ. Оценка и значение нарушений кровотока в стенке мочевого пузыря у женщин с гиперактивностью мочевого пузыря. В: Глыбочко ПВ, ред. *Фундаментальные исследования в уронефрологии: Материалы Российской научной конференции с международным участием (14-16.05.2009)*. Изд-во СГМУ, Саратов, 2009; 305

12. Chapple C. The contemporary pharmacological management of overactive bladder. *BJOG* 2006; 113 [Suppl 2]: 19-28

13. Nabi G, Cody JD, Ellis G et al. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18 (4): CD003781

14. Yokoyama O. Pharmacological and genetic analysis of mechanisms underlying detrusor overactivity in rats. *NeuroUrol Urodyn* 2010; 29 (1): 107-111

15. Гирина МБ, Морозова ЕА. Перспективы развития ультразвуковой высокочастотной доплеровской флоуметрии. Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике: Материалы науч.-практ. конф. СПб., 2004; 17-24

16. Козлов ВА, Артюшенко НК, Шалак ОВ и др. Ультразвуковая доплерография в оценке состояния гемодинамики в тканях шеи, лица и полости рта в норме и при некоторых патологических состояниях. СПб. Минимакс, 2000; 5-31

17. Пеккер ЯС, Фокин ВА. Анализ и обработка медико-биологической информации. Учеб. пособие. Изд-во ТПУ, Томск, 2002; 7-120

18. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М., Практика, 1999; 5-459

19. Юнкеров ВИ, Григорьев СГ. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. ВМедА., СПб., 2002; 4-267

20. Кузьмин ИВ. Патогенез, клиническое течение и лечение гиперактивности мочевого пузыря : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2007; 18.

21. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004; 93 (3): 303-310

22. Abrams P, Swift S. Solifenacin is effective for the treatment of OAB dry patients: a pooled analysis. *Eur Urol* 2005; 48 (3): 483-487

23. Juan YS, Chuang SM, Kogan BA et al. Effect of ischemia/reperfusion on bladder nerve and detrusor cell damage. *Int Urol Nephrol* 2009; 41 (3): 513-521

Поступила в редакцию 20.01.2011 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.

© С.Л.Кыркунова, 2011
УДК 616-008.222-055.2]-08

С.Л. Кыркунова¹

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН СО СМЕШАННЫМ НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ

S.L. Kyrkunova

EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF COMBINED TREATMENT OF WOMEN WITH MIXED URINARY INCONTINENCE

¹Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью исследования явилась оценка эффективности комбинированного лечения женщин со смешанным недержанием мочи. При этом изучали возможность и целесообразность совместного применения антихолинергического препарата солифенацина и метода биологической обратной связи (БОС), а также их использования по отдельности у этой категории больных. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В основу данной работы положены результаты комплексного урологического обследования и лечения 347 женщин, страдающих различными формами нарушения мочеиспускания в возрасте от 18 до 90 лет. Среди наблюдаемых больных у 120 женщин выявлено смешанное недержание мочи, у 137 – изолированное ургентное недержание мочи, а у 90 пациентов наблюдали симптомы гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП) без недержания мочи. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности солифенацина в лечении женщин, страдающих как ургентным недержанием мочи, так и смешанным недержанием мочи. Эффективность лечения существенно повышало применение адаптированного авторами к данной категории больных метода БОС. Доказана также возможность использования метода БОС в форме монотерапии у больных с низкой эффективностью или неудовлетворительной переносимостью антихолинергической медикаментозной терапии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Включение метода БОС в состав комбинированного лечения повышало эффективность антихолинергической терапии у женщин со смешанным недержанием мочи, а также у пациентов с ургентным недержанием мочи и симптомами ГАМП без недержания мочи.

Ключевые слова: смешанное недержание мочи, гиперактивность мочевого пузыря, метод биологической обратной связи, опущение тазового дна.

ABSTRACT

THE AIM. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of combined treatment of women with mixed urine incontinence. In this case, examine the possibility and feasibility of joint use of an anticholinergic drug solifenacin and biofeedback method (BFB) and its separate use in this category patient. **PATIENTS AND METHODS.** The basis of this work the results of a comprehensive urological examination and treatment of 347 women suffering from various forms of disorders of urinary system in age from 18 to 90 years. Among the patients observed in 120 women revealed a mixed urinary incontinence, in 137 – an isolated urge incontinence, while 90 patients have symptoms of overactive bladder (OAB) with no urinary incontinence. **RESULTS.** The findings suggest that high performance solifenacin in the treatment of women suffering as urgent urinary incontinence and mixed urinary incontinence. Efficacy of treatment greatly increased the use of adapted by the authors in this category of patients the method of biofeedback. Also proved the possibility of using biofeedback in the form of monotherapy in patients with low efficiency or poor tolerability of anticholinergic drug therapy. **CONCLUSION.** The inclusion of biofeedback technique in the combined treatment increased the effectiveness of anticholinergic therapy in women with mixed incontinence, as well as patients with urgent incontinence and symptoms of OAB without incontinence.

Key words: mixed incontinence, overactive bladder, biofeedback, pelvic floor prolapse.

ВВЕДЕНИЕ

Повышение эффективности лечения женщин со смешанным недержанием мочи в настоящее время является одной из актуальных проблем урологии. Это связано как с существенным ухудшением качества жизни и социально-бытовой адаптации таких пациентов, так и с большой распространенностью смешанного недержания мочи. По частоте смешанное

недержание мочи опережает такие заболевания, как бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца, язва желудка и двенадцатиперстной кишки [1, 2]. Так, частота смешанного недержания мочи у женщин в возрасте от 30 до 60 лет и его распространенность 20%, а у возрастной группы старше 60 лет достигает почти 50% [3, 4]. Весьма важно, что у больных старшего возраста повышается не только частота, но и тяжесть симптомов смешанного недержания мочи [5, 6]. Значимую роль в клинической картине заболе-

Кыркунова С.Л. 197227, Санкт-Петербург, пр. Испытателей, 8-1.
Тел.: +79500083395. E-mail: dr_slk@mail.ru

вания играет пролапс гениталий, частота встречаемости которого у женщин со смешанным недержанием мочи достигает 75% [7, 8]. Проблема выбора методов лечения у больных со смешанным недержанием мочи находится на стыке разных специальностей – урологии, неврологии, гинекологии и до конца не решена. Подавляющее большинство публикаций о консервативном лечении смешанного недержания мочи посвящены медикаментозному лечению таких больных антихолинергическими препаратами [3]. В последние годы многие авторы указывают на новый антихолинергический препарат «Солифенацин» как на наиболее эффективный в лечении женщин со смешанным недержанием мочи [9–16]. Помимо препаратов с холинолитической активностью, рекомендуют ингибиторы обратного захвата серотонина [17], заместительную гормональную терапию [18], альфа-адреноблокаторы [19].

В ряде исследований была изучена эффективность немедикаментозной терапии со *смешанным недержанием мочи*. Так, Т.М. Johnson и соавт. [20] показали эффективность поведенческой терапии при лечении 197 женщин с уродинамически подтвержденной гиперактивностью детрузора, проявляющейся ургентным недержанием мочи или смешанным недержанием мочи с преобладанием ургентного компонента.

С.Х. Аль-Шукри и И.В. Кузьмин показали эффективность применения метода БОС в лечении больных с недержанием мочи [21, 22] и указали на перспективность сочетанного назначения антихолинергической терапии и метода БОС [23–25].

Некоторые авторы настаивают на ведущей роли упражнений для тазового дна в лечении женщин с умеренными проявлениями смешанного или стрессового недержания мочи [26–28]. Данный подход согласуется с результатами исследования И.Ф. Козаченко (2004), указавших на высокую частоту рецидивов недержания мочи после оперативного лечения [29].

Таким образом, несмотря на множество публикаций, посвященных лечению женщин со *смешанным недержанием мочи*, единая точка зрения на выбор тактики лечения таких больных отсутствует. Это определяет актуальность поставленной нами в настоящем исследовании задачи: найти место сочетанной медикаментозной и немедикаментозной терапии у женщин со *смешанным недержанием мочи*.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на кафедре урологии СПбГМУ в период с 2002 по 2010 г. В его основу положены результаты комплексного урологического обследования и лечения 347 женщин, стра-

дающих различными формами расстройств мочеиспускания. Средний возраст больных составил $53,4 \pm 0,7$ года и находился в диапазоне от 18 до 90 лет. Все пациенты вели дневник мочеиспускания, отмечая частоту мочеиспускания, императивных позывов и ургентного недержания мочи. Для объективизации оценки выраженности симптомов пациенток просили заполнять дневники в течение 3 сут.

Производилась оценка наличия пролапса тазовых органов, состояния и чувствительности кожи промежности, тонуса перинеальных и перивагинальных мышц. Выраженность пролапса тазовых органов классифицировали от I до IV степени. Всего опущение тазового дна и степень опущения тазовых органов была выявлена у 172 женщин, из которых I степень – у 59, II степень – у 64, III степень – у 44 и у 4 больных выявили пролапс гениталий IV степени.

Всем пациентам выполняли комплексное урологическое обследование, включавшее в себя уродинамические исследования. Мы не включали в исследование пациентов с подозрением на нейрогенную природу расстройств мочеиспускания, полиурией, рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей, камнями мочевых путей, подозрением на опухоли мочевого пузыря, интерстициальный цистит, а также получающих какие-либо виды медикаментозного или немедикаментозного лечения, влияющих на мочеиспускание. С целью исключения неврологических нарушений проводили исследования анального, бульбокавернозного и кожно-анального рефлексов.

Результаты проведенного обследования позволили диагностировать смешанное *недержание мочи* у 120 женщин, ургентное недержание мочи – у 137 пациентов, а у 90 больных выявили ГАМП без недержания мочи.

Обработку и анализ материалов исследования проводили с использованием ряда общеупотребительных статистических методов.

Один из методов лечения пациенток – метод биологической обратной связи (БОС) или тренировка тазовых мышц с использованием метода биологической обратной связи. Метод БОС был разработан на кафедре урологии СПбГМУ авторами настоящего исследования. За основу была взята методика Кегеля [31, 32], модифицированная для более глубокой проработки уретрального сфинктера. Каждая женщина во время тренировки выполняла 30 сокращений по 20 с (втягивание и удержание мышц промежности) и 30 коротких, сильных втягиваний анального сфинктера. Этим достигалось наиболее эффективное укрепление

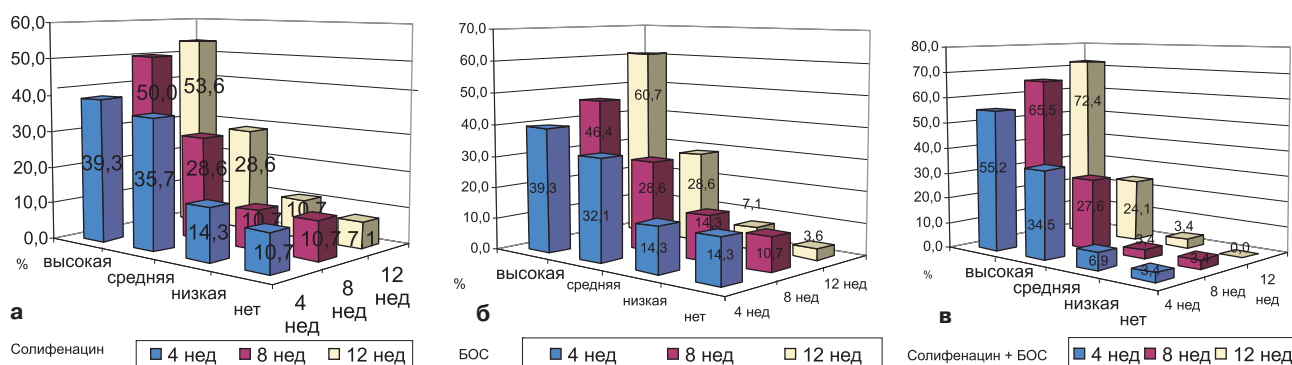


Рис. 1 (а-в). Сравнительная оценка пациентами эффективности лечения смешанного недержания мочи различными методами (в %). Высокая – высокая степень оценки эффективности пациентами; средняя – средняя степень оценки эффективности пациентами; низкая – низкая степень оценки эффективности пациентами; нет – отсутствие эффективности при оценке пациентами; Солифенадин – лечение солифенадином; БОС – лечение методом биологической обратной связи; Солифенадин + БОС – лечение комбинированным методом.

уретрального сфинктера и подтягивание мышц тазового дна.

Обратная связь происходила с помощью регистрации электрической активности мышц таза с аппаратом «Митон-03» с использованием вагинального электромиографического датчика, при этом на экран монитора выводилась кривая сокращений тазовых мышц. Пациентка, глядя на кривую, регулировала (усиливала либо ослабляла) интенсивность и продолжительность сокращения в соответствии с рекомендацией врача.

Таким образом формировалась привычка более правильного выполнения упражнений для тазовых мышц. Для проведения лечения из пациенток с ургентной формой недержания мочи была выделена группа женщин с клинически определяемым опущением тазового дна и тазовых органов II–IV ст (n=75), так как по нашему мнению это является фактором риска развития стрессового компонента смешанного недержания мочи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования наглядно представлены на рис. 1–5.

Из тех пациентов, кто в анамнезе уже прохо-

дил курс лечения антихолинергическими препаратами с низкой выраженностью эффекта или плохой переносимостью, была сформирована группа (n=25) для лечения методом БОС (такой же критерий использовался у женщин со смешанным недержанием мочи). Оставшиеся 50 пациенток проходили лечение солифенадином (n=24) и комбинированным методом (n=26).

Пациенты с ургентным недержанием мочи без опущения тазового дна (n=62) были разделены на 2 группы по 31 пациентке, одна из которых лечилась солифенадином, а другая – комбинированным методом, однако закончить лечение и произвести его оценку удалось соответственно 25 и 24 пациенткам. Метод БОС в данной группе женщин не использовался в силу неадекватности показаний при данной форме ГАМП.

Из обследованных 120 женщин со смешанной формой недержания мочи удалось провести лечение и оценить его результаты у 85 пациенток, разделенных на 3 группы: лечение солифенадином (n=28), методом БОС (n=28) и комбинированным методом (n=29).

Солифенадин применялся на протяжении 12 нед в дозировке по 5 мг ежедневно у 3 групп. В первую

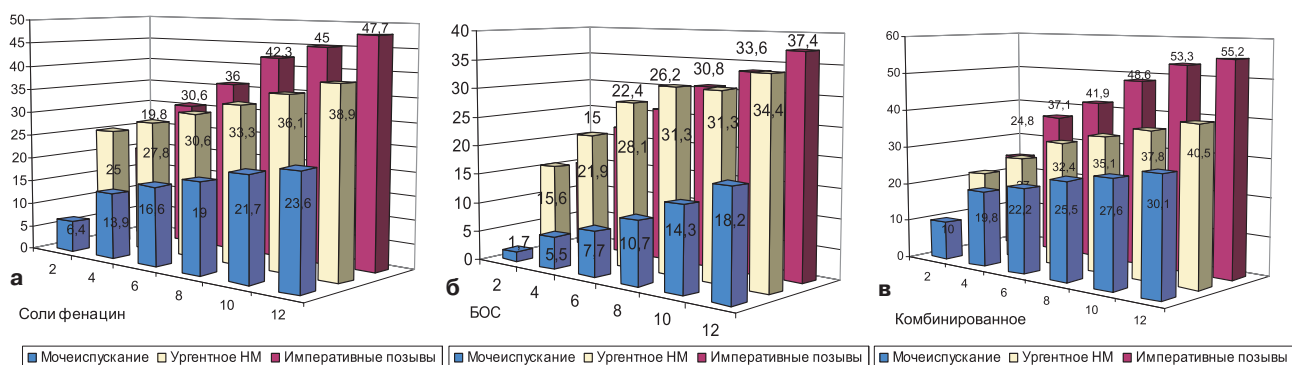


Рис. 2 (а-в). Сравнительная динамика уменьшения частоты симптомов ГАМП при смешанном недержании мочи за 12 нед (в %).

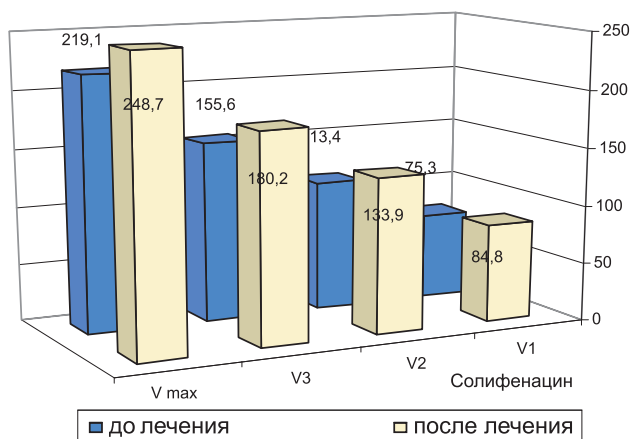


Рис. 3. Сравнительная динамика цистометрических показателей при лечении смешанного недержания мочи солифенацином (объем).

Здесь и на рис. 4, 5; V1 – объем мочи в мочевом пузыре при первом позыве на мочеиспускание; V2 – объем мочи в мочевом пузыре при обычном позыве на мочеиспускание; V3 – объем мочи в мочевом пузыре при сильном позыве на мочеиспускание; Vmax – максимальная емкость мочевого пузыря.

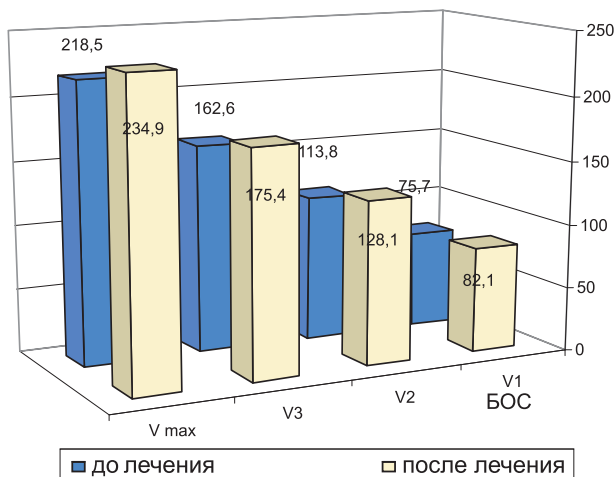


Рис. 4. Сравнительная динамика цистометрических показателей при лечении смешанного недержания мочи методом БОС (объем).

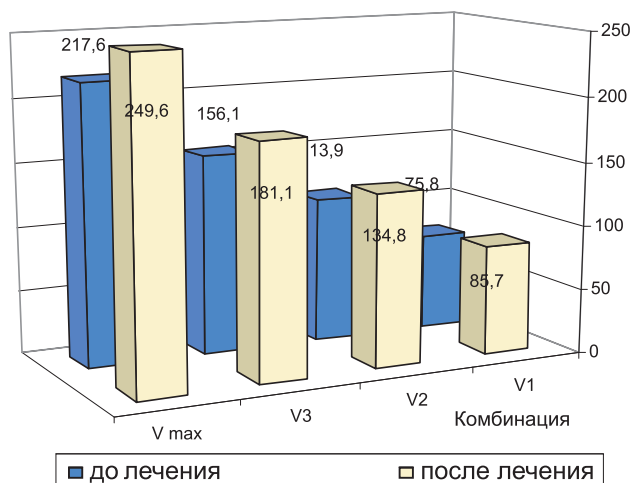


Рис. 5. Сравнительная динамика цистометрических показателей при лечении смешанного недержания мочи комбинированным методом (объем).

(n=25) вошли пациентки с недержанием мочи в ургентной форме, во вторую (n=28) – женщины со смешанным недержанием мочи, третью (n=24) составили пациентки, у которых ургентная форма недержания мочи сопровождается клинически определяемым опущением тазового дна в отсутствие стрессового компонента. В связи тем, что главной целью применения БОС у больных ГАМП является коррекция стрессового компонента недержания мочи, основными группами для изучения эффективности лечения стали пациенты со смешанным недержанием мочи (n=28) и с ургентным недержанием мочи и сопутствующим опущением тазового дна II–IV степени (n=25).

Комбинированное лечение солифенацином в сочетании с методом БОС было назначено 79 пациентам, разделенным на 3 группы. В первую (n=24) вошли женщины с ургентным недержанием мочи, во вторую (n=29) – пациенты со смешанной формой ГАМП, третью группу (n=26) составили больные с ургентным недержанием мочи и сопутствующим опущением тазового дна. Продолжительность лечения составила, как и у других групп исследования, 12 нед. Эффективность лечения оценивалась по субъективной оценке лечения самими пациентами (см. рис. 1) и объективным критериям – снижению выраженности клинических симптомов ГАМП (см. рис. 2) и показателям уродинамических обследований (см. рис. 3–5).

В результате исследования получены данные, свидетельствующие о высокой эффективности солифенацина в лечении женщин, страдающих как ургентной, так и смешанной формой ГАМП. Особенно высокие показатели эффективности удалось получить, сочетая медикаментозное лечение с разработанной авторской методикой БОС. Применение метода БОС в форме монотерапии при непереносимости или резистентности фармакологического лечения также имеет положительный эффект, однако он наименее выражен по сравнению с лечением солифенацином и комбинированным методом.

Применение комбинированного метода лечения у пациенток с опущением тазового дна II–IV степени при ургентном недержании мочи приносит лучшие результаты по сравнению с монотерапией солифенацином, что указывает на влияние опущения тазового дна в формировании стрессового компонента недержания мочи и важность его диагностики даже при отсутствии клинически определяемого стрессового недержания мочи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование, в целом, подтвердило правильность тенденции поиска оптимальной тактики ле-

чения женщин со смешанным недержанием мочи в комбинации фармакологических и немедикаментозных методов, а также эффективность разработанного метода БОС. Комбинация метода БОС с курсовым приемом солифенацина показала наибольшую эффективность у данной группы пациентов и с успехом используется в клинической практике на кафедре урологии СПбГМУ. Вместе с тем, лечение комбинированным методом группы пациенток с ургентным недержанием мочи с сопутствующим опущением тазового дна показало лучшие результаты по сравнению с монотерапией солифенацином, тогда как результаты лечения этими методами в группе женщин с ургентным недержанием мочи без опущения тазового дна отличаются незначительно. Это свидетельствует о важности определения опущения тазового дна, его влияния на характер течения ГАМП и выбор метода лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинически определяемое смешанное недержание мочи, в отличие от других форм ГАМП, среди обследованных 347 женщин впервые встретилось только после 30 лет, достигая наиболее высоких показателей встречаемости в возрастных группах с 40 до 60 лет. Соответственно именно в этих возрастных группах врачам-урологам необходимо обратить внимание на своевременное выявление как ургентного, так и стрессового компонента ГАМП и подбора адекватной терапии.

Результаты монотерапии солифенацином курсом 12 нед в дозировке 5 мг ежедневно показали достоверное улучшение ($p < 0.05$) частоты мочеиспускания, императивных позывов и ургентного недержания мочи у группы женщин со смешанным недержанием мочи, ургентным недержанием мочи и ургентным недержанием мочи с опущением тазового дна, из показателей уродинамики достоверно улучшилась только максимальная емкость мочевого пузыря, высокоэффективным лечение назвали 72% женщин с ургентным недержанием мочи, 52,6% – со смешанным недержанием мочи и 54,2% – с ургентным недержанием мочи и опущением тазового дна. Применение метода БОС в форме монотерапии осуществлялось у пациенток с наличием противопоказаний к фармакотерапии или низкой ее эффективностью в анамнезе и только у женщин при смешанном недержании мочи и ургентном недержании мочи с опущением тазового дна. По результатам достоверные различия выявлены только для уменьшения частоты мочеиспусканий. Динамика уродинамических исследований в целом положительна, но не достигла уровня достоверности. Высокоэффективным лечение назвали 60,7%

пациенток (смешанное недержание мочи) и 44% ургентное недержание мочи с опущением тазового дна).

Комбинированная терапия солифенацином в сочетании с методом БОС показала наибольшую эффективность. Частота мочеиспускания у женщин с ургентным недержанием мочи, смешанным недержанием мочи и ургентным недержанием мочи с опущением тазового дна показывала высокодостоверное снижение ($p < 0,01$) уже к 6-й и 8-й неделе соответственно. Максимальная емкость мочевого пузыря у всех трех групп лечения и объем мочи в мочевом пузыре при обычном позыве на мочеиспускание у женщин со смешанным недержанием мочи достоверно ($p < 0,05$) повышались к 12-й неделе. Высокоэффективным комбинированное лечение назвали 72,4% женщин со смешанным недержанием мочи, 62,5% – с ургентным недержанием мочи и 65,4% – с ургентным недержанием мочи и опущением тазового дна.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Краснопольский ВИ, Буянова СН, Попов АА и др. Диагностика типов недержания мочи у женщин при пролапсе гениталий. *Вестн Рос Ассоц. Акуш-гин* 1997; (4): 70-72
2. Аполихина ИА. Современные аспекты клинической эпидемиологии недержания мочи у женщин. 5-я Всероссийская конференция «Расстройства мочеиспускания у женщин»: Тез. докл. М., 2006: 23-25
3. Балан ВЕ, Ермакова ЕИ. Смешанная форма недержания мочи: патогенез, диагностика и методы лечения. remedium.ru/drugs/detail.php?ID=25062&SHOWALL_1=1, 23.04.2009
4. Hampel C, Weinhold D, Benken N et al. Prevalence and Natural History of Female Incontinence. *Eur Urol* 1997; 32 [suppl 2]: 3–12
5. Аль-Шукри СХ, Кузьмин ИВ. Оценка степени тяжести симптоматики у больных с гиперактивностью мочевого пузыря. *Урология* 2008; (6): 37-40
6. Кузьмин ИВ, Амдий РЭ, Аль-Шукри СХ. Комплексное лечение больных с нестабильностью детрузора. *Новые лекарства и новости фармакотерапии: научно-информационный журнал* 2002; 2 (4): 29-30
7. Петрова ВД. Диагностика и оценка эффективности лечения недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1989
8. McGuire EJ, Fitzpatrick CC, Wan J et al. Clinical assessment of urethral sphincter function. *J Urol* 1993; 150 (5 Pt 1): 1452-1454
9. Hatanaka T, Ukai M, Ohtake A et al. In vitro tissue selectivity profile of solifenacin succinate (YM905) for urinary bladder over salivary gland in rats and monkeys. *International Continence Society Meeting*, Florence, Italy 2003; Abstract 312
10. Ikeda K, Kobayashi S, Suzuki M et al. M3 receptor antagonism by the novel antimuscarinic agent solifenacin in the urinary bladder and salivary gland. *Naun-Schmied Arch Pharmacol* 2002; 366: 97-103
11. Ohtake A, Hatanaka T, Ikeda K et al. In vivo bladder selectivity profile of solifenacin succinate (YM905) over salivary gland in mice and rats. *International Continence Society Meeting*. Florence, Italy 2003; Abstract 297
12. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M, Ridder A. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int*, 2004, 93: 303-310

13. Abrams P, Swift S. Solifenacin is effective for the treatment of OAB dry patients: a pooled analysis. *Eur Urol* 2005; 48(3): 483-487
14. Staskin DR, Te AE. Short- and long-term efficacy of solifenacin treatment in patients with symptoms of mixed urinary incontinence. *BJU Int* 2006; 97(6): 1256-1261
15. Аполихина ИА, Железнякова АИ. Современные возможности фармакотерапии гиперактивного мочевого пузыря, http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/06_06/72.shtml, 10.02.2010
16. Аль-Шукри СХ, Кузьмин ИВ. Солифенацин в лечении больных с гиперактивным мочевым пузырем. *Урология* 2007; (3): 19
17. Athanasopoulos A, Perimenis P. Pharmacotherapy of urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20(4): 475-482
18. Балан ВЕ, Есесидзе ЗТ, Гаджиева ЗК. Принципы заместительной гормонотерапии урогенитальных расстройств. *Consilium medicum* 2001; 3 (7): 332-338
19. Вишневский ЕЛ, Джерибальди ОА. Лечение гиперактивного мочевого пузыря у детей альфа-адреноблокатором кардурой Пленум Всерос. о-ва урологов: Тез. докл. Тюмень, 2005: 371
20. Johnson TM 2nd, Burgio KL, Redden DT et al. Effects of behavioral and drug therapy on nocturia in older incontinent women. *J Am Geriatrics Soc* 2005; 53 (5): 846-850
21. Аль-Шукри СХ, Кузьмин ИВ. Метод биологической обратной связи в лечении больных с недержанием мочи. *Урология* 1999; (5): 44-47
22. Аль-Шукри СХ, Кузьмин ИВ. *Гиперактивность детрузора и urgentное недержание мочи: Пособие для врачей*. СПб., 2001; 40
23. Аль-Шукри СХ, Кузьмин ИВ, Амдий РЭ, Плужникова СЛ. Возможности консервативного лечения женщин со стрессовым лечением мочи. *Пленум правления Российского о-ва урологов: Материалы*. М., 2001: 74-75
24. Аль-Шукри СХ, Кузьмин ИВ, Плужникова СЛ, Борискин АГ. Немедикаментозное лечение гиперактивности мочевого пузыря при смешанном недержании мочи у женщин. *Нефрология* 2007; 11 (1): 100-102
25. Кузьмин ИВ, Амдий РЭ, Аль-Шукри СХ. Комплексное лечение больных с нестабильностью детрузора. *Новые лекарства и новости фармакотерапии: научно-информационный журнал* 2002; 2, (4): 29-30
26. Казеко НН, Лернер ГЯ, Мариупольский АА и др. Консервативная терапия смешанной формы недержания мочи у женщин. *Науч вестн Тюмен мед акад* 2002; (4): 61-62
27. Казеко НН, Лернер ГЯ, Мариупольский АА и др. Консервативная терапия смешанной формы недержания мочи у женщин: диагностика, лечение, результаты. *2-я Рос. науч. практ. конф.* СПб, 2001; 32
28. Di Benedetto P, Coidessa A, Floris S. Rationale of pelvic floor muscles training in women with urinary incontinence. *Minerva Ginecologica* 2008; 60(6): 529-541
29. Козаченко ИФ. *Малоинвазивные операции при хирургическом лечении стрессового недержания мочи у гинекологических больных*. Дис. ... канд. мед. наук. М.: 2004
30. Смешанная форма недержания мочи: патогенез, диагностика и методы лечения, http://www.remedium.ru/drugs/doctor/gynaecology/detail.php?ID=25062&PAGEN_1=2, 26.07.2010
31. Kegel AH. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *Am J Obstet Gynecol* 1948; 56(2): 238-248
31. Kegel AH. Physiologic treatment of poor tone and function of the genital muscles and urinary stress incontinence. *West J Surg* 1949; (57):527-535

Поступила в редакцию 27.12.2010 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.

© И.В.Ивашченко, Г.Ф.Кутушева, Н.Д.Савенкова, 2011
УДК 616.61-008.6-08]:618

И.В. Иващенко¹, Г.Ф. Кутушева¹, Н.Д. Савенкова²

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ПАЦИЕНТОК С ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ПОЛУЧАВШИХ ТЕРАПИЮ ПРЕДНИЗОЛОНОМ И ЦИТОСТАТИКАМИ

I.V. Ivashchenko, G.F. Kutusheva, N.D. Savenkova

REPRODUCTIVE HEALTH OF PATIENTS WITH HORMONE SENSITIVE NEPHROTIC SYNDROME WITH PREDNISOLONE AND CYTOSTATICS TREATMENT

¹Кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии, ²кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить влияние глюкокортикоидной и цитостатической терапии на формирование репродуктивной системы девочек и репродуктивный статус женщин с нефротическим синдромом с минимальными изменениями. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Изучено репродуктивное здоровье у 30 пациенток с нефротическим синдромом с минимальными изменениями (НСМИ) в возрасте от 14 до 35 лет, получавших глюкокортикоидную (ГКТ) и цитостатическую терапию (ЦТ). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Оценка показала, что последовательность развития вторичных половых признаков не нарушена у 30 пациенток. Общий балл полового развития (по Л.Г. Тумилович) в группе пациенток с НСМИ составил $11,92 \pm 0,4$ – половое развитие соответствует возрасту. Среди 28 пациенток, обследованных в стойкой ремиссии в течение 2–33 лет, регулярный менструальный цикл отмечен в 100%. У пациенток с НСМИ в 1 случае отмечено нарушение менструального цикла на фоне длительной глюкокортикоидной терапии, и в 2 случаях отмечено нарушение менструального цикла по типу опсоменореи на фоне цитостатической терапии. Из 21 пациентки фертильного возраста со стойкой ремиссией НСМИ у 8 зарегистрированы нормально протекавшие беременности и роды, завершившиеся рождением живых доношенных детей при отсутствии обострений нефротического синдрома. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение глюкокортикоидной терапии при гормоночувствительном НС в нейтральном периоде не приводит к существенным нарушениям полового развития и менструальной функции. У женщин фертильного возраста со стойкой ремиссией НС, получавших глюкокортикоидную и цитостатическую терапию в детском возрасте, зарегистрированы нормально протекавшие беременности и роды, рождение живых доношенных детей при отсутствии рецидивов НС.

Ключевые слова: гормоночувствительный нефротический синдром, репродуктивная функция, менструальный цикл, половое развитие.

ABSTRACT

THE AIM. Assess the impact of glucocorticoid and cytostatic therapy on the formation of the reproductive system in girls and reproductive status of women with the nephrotic syndrome with minimal changes (NSMC). **PATIENTS AND METHODS.** The reproductive health in 30 patients with NSMC in age from 14 to 35 years, who received glucocorticoid (GPC) and cytostatic therapy (CS) were discussed. **RESULTS.** The evaluation showed that the sequence of development of secondary sexual characteristics is not impaired in 30 patients. A total score of sexual development (according L.G. Tumilovich) in the group of patients with NSMC was $11,92 \pm 0,4$ - sexual development appropriate to the age. Among the 28 patients who were examined in stable remission for 2-33 years, regular menstrual cycles occurred in 100%. In patients with NSMC in 1 case observed disruption of the menstrual cycle on a background of prolonged GPC and in 2 cases mentioned menstrual disorders by type opsomenoreya against cytostatic therapy. Of the 21 patients of childbearing age with a stable remission NSMC, 8 reported normal ran through pregnancy and childbirth, culminating in the birth of live full-term infants with no relapse of nephrotic syndrome. **CONCLUSION.** The use of GPC in hormone sensitive NS in a neutral period does not lead to violations of sexual development and menstrual function. In women of childbearing age with a stable remission of the National Assembly, received GPC and CS therapy in childhood, are registered properly flowed pregnancy and childbirth, the birth of live full-term infants with no recurrence of the National Assembly.

Key words: steroid-sensitive nephrotic syndrome, reproductive function, menstrual cycle, sexual development.

ВВЕДЕНИЕ

Нефротический синдром (НС) с минимальными изменениями (НСМИ) (синонимы: гормоночув-

Савенкова Н.Д. E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru

ствительный НС, идиопатический НС, гломерулярная болезнь с минимальными изменениями, болезнь минимальных изменений), преобладающий в структуре нефротического синдрома у детей, характе-

ризуется: началом заболевания с 1 до 7 лет в 80–86%, с 7 до 14 лет – в 20–14%, чаще у мальчиков (2:1), с клиническими проявлениями аллергии и сенсибилизацией к аллергенам (60–75%), симптомокомплексом чистого НС (протеинурия 1г/м²/сут или 40мг/м²/ч, гипоальбуминемия менее 25 г/л, диспротеинемия, гиперлипидемия 2 а, б типов, отеки); отсутствием гематурии, артериальной гипертензии и нарушения функции почек; гормоночувствительностью; минимальными изменениями, определяемыми при светооптической и электронной микроскопии; исходом после первоначальной преднизолонотерапии в ремиссию без рецидивов (20–30%), рецидивирующим и часто рецидивирующим течением (70–80%); благоприятным прогнозом в большинстве случаев с исходом в выздоровление [1–6]. Диагноз НСМИ ставится в типичных случаях у детей с 1 года до 14 лет на основании чистого нефротического синдрома (без гематурии, артериальной гипертензии), сохранной функции почек, гормоночувствительности, не прибегая к биопсии почек [1, 4, 6, 7]. НСМИ характеризуется в дебюте гормоночувствительностью в 95–99% (нормализация анализов мочи в течение 4 нед преднизолонотерапии, в среднем на 9–11-й день), гормонорезистентностью в 1–5%, в 70–80% рецидивирующим и часто рецидивирующим течением с развитием стероидной зависимости и токсичности [6–9].

В настоящее время применяют стандартизированные схемы преднизолонотерапии дебюта, преднизолонотерапии и цитостатикотерапии рецидивирующего и часто рецидивирующего, гормонозависимого и со стероидной токсичностью НСМИ у детей [1, 2, 4–9]. Глюкокортикоидные и алкилирующие цитостатические препараты оказывают негативное влияние на функциональное состояние гипогонадно-гонадной системы, репродуктивную функцию у детей с НСМИ [10–13]. Опубликованы единичные сообщения о половом, гормональном статусе девочек с хроническим гломерулонефритом, получавших глюкокортикоидную и цитостатическую терапию [11, 12].

В связи с этим актуальным представляется исследование репродуктивной функции пациенток, получавших глюкокортикоиды и цитостатики в программах лечения гормоночувствительного и гормонозависимого нефротического синдрома.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Изучено репродуктивное здоровье у 30 пациенток с нефротическим синдромом с минимальными изменениями (НСМИ) в возрасте от 14 до 35 лет, получавших глюкокортикоидную (ГКТ) и цитостатическую терапию (ЦТ). Из 30 пациенток

обследовано 9 пациенток в возрасте 14–17 лет, 21 пациентка в возрасте 18–35 лет. На момент катамнеза у 28 пациенток констатирована ремиссия и у 2 женщин – рецидив нефротического синдрома.

Диагностика НСМИ проводилась по международным стандартам [1, 2]. Согласно рекомендациям APN (Arbeitsgemeinschaft für Paediatric Nephrology), ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children) и большинства отечественных школ педиатров-нефрологов, диагноз нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей 1–14 лет ставился на основании чистого нефротического синдрома, сохранной функции почек, гормоночувствительности, не прибегая к биопсии почек [1, 2, 4–8].

Рецидивирующее течение НСМИ у детей определяли при возникновении менее 2 рецидивов в 6 мес, часто рецидивирующее – при развитии 2 и более рецидивов в 6 мес или 3 и более рецидивов в 1 год [1, 2, 4–9].

Гормоночувствительность констатировали у детей с НСМИ при нормализации анализов мочи в течение 4–8 нед (в среднем на 9–10-й день глюкокортикоидной терапии) [1, 2, 4–9].

Гормонозависимость констатировали у детей с НСМИ при возникновении 2 рецидивов во время лечения, при снижении или в течение 2 нед после отмены глюкокортикоидов [1, 2, 4–8].

Оценка репродуктивного статуса проводилась на основании нескольких показателей. Развитие репродуктивной системы оценивалось в соответствии со сроками, последовательностью полового созревания и по степени выраженности вторичных половых признаков. Оценивалось половое развитие у пациенток по критериям J.M. Tanner (1962) [14]. Уровень биологического развития девочек определялся по половой формуле Ма, Р, Ах и началу менархе, балл полового развития рассчитывался по методике Л.Г. Тумилович (1975) [15]. Изучался характер менструальной функции пациенток с НС до глюкокортикоидной и цитостатической терапии, во время и после терапии. Фертильность устанавливали по течению беременности и родов, оценивалось состояние здоровья новорожденных (весоростовые показатели, оценка по шкале Апгар). Пациенткам проведено обследование органов малого таза методом ультразвуковой диагностики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Давность от начала заболевания НСМИ у пациенток к моменту катамнеза составила 10–33 года. Из 30 пациенток с НСМИ заболели в нейтральном периоде (с 1 года до 7 лет) 26 (86,67%), в

препубертатном периоде (с 7 лет до наступления менархе) – 2 (6,67%), в пубертатном периоде (после менархе) – 2 (6,67%).

Лечение дебюта НСМИ из 30 детей с НСМИ у 27 проводилось глюкокортикоидными гормонами в стандартизированной максимальной дозе 2 мг/кг/сут или 60 мг/м²/сут, продолжительностью 4–6 нед, реже 8 нед. Снижение максимальной дозы проводилось до стандартизированной 40 мг/м²/48 ч (через день), продолжительностью 4–6 нед, реже 8 нед, общий курс 8–12 нед. У 3 из 30 пациенток продолжительность первоначальной терапии преднизолоном составляла 6 мес у двоих, 2 года у одной.

В результате первоначальной глюкокортикоидной терапии отмечены полная клинико-лабораторная ремиссия у 3 из 30 пациенток (10%), рецидивирующее и часто рецидивирующее течение у 27 (90%). Развитие стероидной зависимости и стероидной токсичности (синдром Иценко–Кушинга, ожирение, стероидная энцефалопатия, стероидная катаракта) у 7 из 27 (25,93%) пациенток с рецидивирующим и часто рецидивирующим течением НСМИ, что явилось показанием для назначения комбинированной глюкокортикоидной и цитостатической терапии хлорбутином (у 5), циклоспорином после курса хлорбутина (у 1), циклофосфаном (у 1).

Хлорбутин 6 пациенткам назначался в дозе 0,15–0,2 мг/кг/сут (реже 0,3–0,4 мг/кг/сут) продолжительностью 2–3 мес (реже 6 мес), в комбинации с преднизолоном в альтернирующем режиме, одной из них в возрасте 14 лет назначили терапию ингибиторами кальцинейрина (циклоспорином А) после терапии хлорбутином. Эндоксан (циклофосфан) назначен одной пациентке с часто рецидивирующим, со стероидной токсичностью НС в режиме стандартных доз 2,5 мг/кг/сут – 4 мес в препубертатном периоде. Достигнута стойкая клинико-лабораторная ремиссия после цитостатической терапии у 6 пациенток с НС.

При оценке последовательности развития вторичных половых признаков у 30 пациенток с НС не установлено нарушений в 100% случаев. Общий балл полового развития (по Л.Г. Тумилович) у 30 пациенток с НСМИ составил $11,92 \pm 0,4$, что свидетельствует о соответствующем возрасту половом развитии.

Анализ оценки менструальной функции показал нарушение менструального цикла у 3 из 30 пациенток с НСМИ: у 1 пациентки 15 лет по типу опсоменореи (менструальный цикл 40 дней) на фоне приема циклоспорина (в течение 3 мес) с восстановлением регулярного менструального цикла после

Структура патологии 11 беременностей у 8 пациенток с НСМИ

Патология беременности	Число случаев
Гестационный пиелонефрит в 24 нед	1
Угроза выкидыша на сроке 20 нед	1
Легкая преэклампсия	1
Патологическая прибавка массы тела	4
Анемия I степени	2

отмены цитостатика; у 1 пациентки 15 лет, получавшей преднизолон с 14-летнего возраста, нарушение менструального цикла по типу маточного кровотечения пубертатного периода (менархе – после начала преднизолонотерапии); у 1 пациентки отсутствие менструаций в течение 3 мес в возрасте 16 лет на фоне лечения хлорбутином с восстановлением регулярного менструального цикла после отмены препарата.

У 28 девочек и женщин, обследованных в стойкой ремиссии НС от 2 до 33 лет, установлен регулярный менструальный цикл в 100%, со средней длительностью менструации 5 дней, средней продолжительностью менструального цикла 29 дней.

Фертильность в отдаленном анамнезе у женщин репродуктивного возраста (18–35 лет) с НСМИ оценена по течению беременности и родов, здоровью новорожденных (весовые показатели, оценка по шкале Апгар).

Наступление беременности, срочные роды с рождением живых детей констатированы у 8 из 21 женщины репродуктивного возраста, из них у 3 пациенток 2 беременности завершились рождением живых детей. Возраст женщин к моменту рождения ребенка составлял $24,64 \pm 3,80$ года.

Анализ течения 11 беременностей у 8 пациенток (таблица) показал у всех отсутствие обострения нефротического синдрома при беременности и родах. В 11 случаях у женщин зарегистрированы срочные роды. Родоразрешение через естественные родовые пути произошло в 10 случаях родов из 11, путем кесарева сечения в одном случае (клинически узкий таз). Родились 5 мальчиков, 6 девочек, масса тела новорожденных находилась в пределах от 2880 до 3700 г и составляла в среднем $3393,64 \pm 240,30$ г, длина тела новорожденных от 48 до 53 см и составляла в среднем $51,27 \pm 1,62$ см.

На момент анамнеза у 11 детей, рожденных от 8 матерей с нефротическим синдромом, в детском возрасте получавших глюкокортикоидную и цитостатическую терапию, отклонений в физическом развитии, врожденных заболеваний, в том числе заболеваний органов мочевой системы не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили результаты оценки репродуктивной функции у 30 пациенток с НСМИ, заболевших в нейтральном периоде (86,67%), препубертатном (6,67%), пубертатном (6,67%), получавших глюкокортикоидную и цитостатическую терапию. Установлен соответствующий возрасту балл полового развития по J.M. Tanner у 30 пациенток с НСМИ.

Следует отметить, что в современной отечественной литературе нам не встретилось публикаций, посвященных комплексному обследованию состояния репродуктивной системы пациенток с НСМИ (половое развитие, менструальная функция, фертильность), заболевших и получавших в детском возрасте глюкокортикоидные и цитостатические препараты.

Полученные нами данные показывают, что применение преднизолонотерапии пациенткам с НСМИ в нейтральном, препубертатном, пубертатном возрасте не приводит к нарушению полового развития и физиологических сроков менархе. Но при преднизолонотерапии в подростковом возрасте выявлено нарушение менструального цикла по типу маточного кровотечения пубертатного периода у 1 пациентки. На этот факт обращала внимание Л.Б. Жидко [11]. Е.О.Калиничева доказала, что назначение глюкокортикоидных препаратов в начальный период полового созревания может задерживать физиологические сроки появления менархе [10]. Сравнивать полученные данные по половому развитию и менструальной функции пациенток с рецидивирующим и часто рецидивирующим НСМИ, получавших преднизолонотерапию, с результатами Л.Б.Жидко [11] трудно, потому что в ее исследовании проанализированы пациентки с НС при хроническом гломерулонефрите.

Применение алкилирующего цитостатика (хлорбутина) в лечении НСМИ в пубертатном периоде (в возрасте 16 лет) привело к временной аменорее в течение 3 мес на фоне приема цитостатика, с восстановлением регулярного менструального цикла после отмены препарата. У 1 пациентки 15 лет отмечалось нарушение менструального цикла по типу опсоменореи (менструальный цикл 40 дней) на фоне приема циклоспорина (в течение 3 мес), с восстановлением регулярного менструального цикла после отмены цитостатика. Наши результаты соответствуют данным [10], свидетельствующим о том, что прием алкилирующих цитостатиков при часто рецидивирующем НСМИ у девочек в пубертате может привести к временной аменорее.

В нашем наблюдении у 8 женщин фертильного

возраста зарегистрированы 11 нормально протекавших беременностей и родов, завершившихся рождением живых доношенных детей при отсутствии обострений нефротического синдрома (см. таблицу).

Анализ течения беременности и родов у женщин с НСМИ фертильного возраста, имеющих сохранную функцию почек и стойкую ремиссию, позволил прийти к заключению, что прогноз для матери и плода благоприятный. У женщин фертильного возраста с НСМИ, получавших глюкокортикоидную терапию в нейтральном периоде и препубертате, способность к зачатию сохранна, отмечено благополучное вынашивание беременности и рождение живых доношенных детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение глюкокортикоидной терапии при гормоночувствительном НС в нейтральном периоде не приводит к нарушению полового развития девочек. У пациенток с гормоночувствительным НС, получавших глюкокортикоидную и цитостатическую терапию, установлено соответствующее возрасту половое развитие.

У 30 пациенток с гормоночувствительным НС не выявлено значимых нарушений менструальной функции (в сроках появления менархе, регулярности менструального цикла).

У женщин фертильного возраста со стойкой ремиссией НС, получавших глюкокортикоидную и цитостатическую терапию в детском возрасте, зарегистрированы нормально протекавшие беременности и роды, рождение живых доношенных детей при отсутствии рецидивов НС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. Minimal change nephrotic syndrome: long prednisone versus standard prednisone therapy. (Abst.). *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 60
2. International study of kidney disease in children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13:159-165
3. Churg J, Sobin LH. *Renal disease (classification and atlas of glomerular disease)*. Igaku-Shoin, Tokyo-New York, 1982; 359
4. International study of kidney disease in children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; 4: 561-564
5. Игнатова МС, Шатохина ОВ. *Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей. Руководство для врачей*. МИА, М., 2009; 304
6. Савенкова НД, Папаян АВ. *Нефротический синдром в практике педиатра*. Эскулап, СПб., 1999; 256
7. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей*. Левша, СПб., 2008; 600
8. Brodehl J. Conventional therapy for idiopathic nephrotic

syndrome in children. *Clin Nephrol* 1991; 35(1): 8-15

9. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in children. Clinical aspects. In: Avner ED, Harmor WE, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*, sixth ed. Berlin, 2009; Vol. 1: 667-702

10. Калиничева ЕО. Функциональная активность гипофизарно-гонадной системы и гипофизарно-надпочечниковой системы у детей с гломерулонефритом. Автореф дис. ... канд. мед. наук. Л., 1988; 17

11. Калиничева ЕО, Папаян АВ. Функциональная активность гипофизарно-гонадной и гипофизарно-надпочечниковой систем у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями. / *Конгресс педиатров-нефрологов России. Материалы*. 1996; 113-121

12. Жидко ЛБ. Физическое и половое развитие девочек

с нефротическим синдромом при длительной кортикостероидной терапии (катамнестическое проспективное исследование). Автореф дис. ... канд. мед. наук. Минск, 2002; 20

13. Байко СВ. Физическое и половое развитие мальчиков, длительно получавших глюкокортикоиды по поводу хронических гломерулонефритов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 2006; 20

14. Tanner JM. *Growth at adolescence*, 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford – Edinburgh, 1962

15. Тумилович ЛГ, Сальникова ГП, Дзюба ГИ. Оценка степени полового развития девочек. *Акушерство и гинекология* 1975; (3): 54-56

Поступила в редакцию 04.02.2011 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.

© А.Л.Арьев, Н.А.Овсянникова, Г.Т.Арьева, 2011
УДК 616.61+616.1+616.831]:613.98

А.Л. Арьев¹, Н.А. Овсянникова¹, Г.Т. Арьева¹

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ СИСТЕМ ЕДИНЫ (ВЗГЛЯД ГЕРИАТРА)

A.L. Ariev, N.A. Ovsyannikova, G.T. Arieva

THE RISK FACTORS OF DEVELOPMENT AND PROGRESSING OF THE PATHOLOGY OF KIDNEYS, CARDIOVASCULAR AND CEREBROVASCULAR SYSTEMS ARE UNIFORM (VIEWS OF THE GERIATRITION)

¹Кафедра геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Россия

РЕФЕРАТ

Анализ литературы свидетельствует о единых патогенетических механизмах развития и прогрессирования патологии почек и сердечно-сосудистой системы, включая цереброваскулярные заболевания; о совокупности параллельно протекающих патофизиологических процессов в церебральной, ренальной и кардиальной системах организма. При сравнительном анализе факторов риска выявляются общие для всех перечисленных систем механизмы развития и прогрессирования заболевания, т.е. факторы риска цереброваскулярных заболеваний одновременно являются и факторами риска сердечно-сосудистых болезней и хронической болезни почек. Наряду с введением понятий «кардиоренальный континуум», «хроническая болезнь почек», оправдано появление наднозологического нового понятия – «цереброкардиоренальный синдром», или «цереброкардиоренальный континуум». Введение этого понятия предопределяет необходимость междисциплинарного подхода к гериатрическим пациентам.

Ключевые слова: факторы риска, сердечно-сосудистая система, головной мозг, кардиоренальный континуум, хроническая болезнь почек, гериатрические пациенты.

ABSTRACT

The literature analysis testifies the uniform pathogenetic mechanisms of development and progressing of the pathology of kidneys and cardiovascular system, including the cerebrovascular diseases; about set in parallel proceeding pathophysiological processes in brain, kidney and heart. At the comparative analysis of the risk factors the general come to light for all listed systems mechanisms of development and disease progressing, i.e. risk factors cerebrovascular diseases simultaneously are also risk factors of the cardiovascular illnesses and chronic kidney disease. The conclusion that, along with introduction of concepts «cardiorenal continuum», «chronic kidney disease», defensible is occurrence of the overnosological new concept – «cerebrocardiorenal syndrome» or «cerebrocardiorenal continuum» becomes. Introduction of this concept predetermines necessity of the interdisciplinary approach under the authority of geriatric patients.

Key words: risk factors, cardiovascular system, kidneys, brain, cardiorenal continuum, chronic kidneys disease, geriatric patients.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирают столько людей, сколько от ССЗ. По оценкам, в 2004 году от ССЗ умерло 17,1 млн человек, что составило 29% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,2 млн человек умерло от ишемической болезни сердца и 5,7 млн человек – в результате инсульта. К 2030 г. около 23,6 млн человек умрет от ССЗ, главным образом, от болезней сердца и инсульта, которые, по прогнозам, останутся единственными основными причинами смерти.

Делая акцент на ССЗ, зачастую меньше внимания уделяется патологии почек. В то время как по данным крупных популяционных регистров распространенность хронической болезни почек (ХБП) составляет не менее 10%, достигая 20% и более у отдельных категорий лиц (пожилые, сахарный диабет 2-го типа). Для сравнения: хроническая сердечная недостаточность встречается у 1% населения, бронхиальная астма – у 5% взрослого населения, сахарный диабет – у 4–10%, артериальная гипертензия – у 20–25%. При этом есть основания полагать, что истинная распространенность и заболеваемость хронической болезнью почек недооценена.

К сожалению, до настоящего времени в лите-

Арьев А.Л. 193015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; МАПО,
E-mail: ariev_al@mail.ru

ратуре практически нет описаний распространенности сочетанной патологии сердца, головного мозга и почек, особенно когда речь идет о людях пожилого и старческого возраста.

Хорошо известно, что гериатрический пациент существенно отличается от пациентов более молодого возраста, в первую очередь, своей мультиорганной и мультисистемной патологией.

В среднем у человека старше 60 лет имеются одновременно от 4 до 6 патологий и чаще всего это сочетание патологии сердца, головного мозга, периферических сосудов и почек. Гериатрический пациент не может рассматриваться как только кардиологический или нефрологический, или неврологический больной. В данном случае подход к такому больному должен быть мультидисциплинарным. И прогноз у таких пациентов будет напрямую связан с своевременным установлением факторов риска развития и прогрессирования или ранним установлением клинически значимых поражений сердечно-сосудистой, цереброваскулярной систем и почек. В таком контексте до настоящего времени такого подхода в ведении гериатрического пациента не было. А ведь факторы риска развития и прогрессирования цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, а также болезней почек едины, что, в некоторой степени, облегчает профилактику данных патологий.

Концепция факторов риска. Идеологической основой профилактики цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, а также болезней почек является концепция факторов риска. Согласно определению, приведенному Н. А. Мухиным и В. С. Моисеевым [1], под факторами риска (ФР) понимаются ряд моментов внешней и внутренней среды, которые: ассоциированы с большой частотой возникновения заболеваний, по данным одномоментных популяционных исследований; увеличивают риск развития заболеваний, по данным проспективных популяционных исследований; их устранение или коррекция способствует снижению риска развития заболевания или предупреждению обострений.

В последние десятилетия накоплен огромный фактический материал, отражающий зависимость заболеваемости от разных эндогенных и экзогенных факторов, принимающих прямое или косвенное участие в патогенезе вышеуказанных заболеваний.

По современным представлениям, ФР – это потенциально опасные для здоровья особенности поведенческого, биологического, экологического, генетического, социального характера окружающей среды, повышающие вероятность развития

заболеваний, их прогрессирования и неблагоприятного исхода [2].

При сравнительном анализе ФР выявляются общие для церебральной, сердечно-сосудистой и ренальной систем механизмы развития и прогрессирования заболеваний.

Понятие «фактор риска» предполагает прогностическую роль признанных в качестве таких факторов признаков. Однако, как отмечает В. Б. Симоненко [2], колоссальный массив сведений о ФР, накопленный исследователями за последние 50 лет, не привел к решению основной задачи профилактики – снижению заболеваемости.

ФР принято подразделять на немодифицируемые (неустраняемые) и потенциально модифицируемые (устраняемые). Это разделение важно для целей профилактики [3, 4].

К первой группе ФР (немодифицируемым) относят *возраст* («Именно возраст является самым сильным и независимым фактором риска...», В.А. Холин), пол, расовые и этнические особенности, наследственность, масса тела при рождении, социально-экономический статус; ко второй — артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, микроальбуминурия, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, инфекции, курение. По данным экспертов ВОЗ, на такие модифицируемые ФР, как АГ, гиперхолестеринемия, ожирение, курение, употребление алкоголя, малоподвижный образ жизни, приходится 75,6% потенциального риска развития инфаркта миокарда и инсульта [5].

Согласно исследованию, проведенному в Фремингеме (США), наличие одного ФР увеличивает число случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 2 раза, комбинация двух ФР – в 4 раза, трех ФР – в 8 раз по сравнению с контрольной группой лиц, не имеющих таких факторов [6].

Немодифицируемые ФР, на которые невозможно повлиять, всё же должны учитываться в практике любого практикующего врача, и особенно врача-гериатра, в единстве с потенциально модифицируемыми факторами. Потенциально модифицируемые ФР оказывают более заметное влияние на формирование предрасположенности к цереброваскулярным, сердечно-сосудистым заболеваниям и хронической болезни почек в общей популяции. Контроль устранимых ФР позволяет значительно отдалить, а в ряде случаев – полностью предупредить развитие тяжелых форм заболеваний. В любом случае, возможность управления ФР так или иначе является ключевым в замедлении процессов старения организма и препятствии развития преждевременного старения в целом.

Артериальная гипертензия. Ведущим ФР

развития и прогрессирования ишемической болезни сердца, мозга и почек является АГ. Актуальность проблемы АГ связана, прежде всего, с ее распространенностью, которая носит эпидемический характер. По данным крупных российских эпидемиологических исследований (ЭПОХА-АГ, ЭПОХА-ХСН), этот показатель составляет почти 40%. Контроль АД остается неудовлетворительным: только 59% женщин и 37% мужчин знают о существовании у них АГ, лечатся только 46% женщин и 21% мужчин, но целевые значения АД достигаются лишь у 17,5% женщин и 5,7% мужчин. Как известно, при неадекватном контроле АД значительно повышается частота возникновения цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний.

Длительно существующая АГ приводит к прогрессированию заболеваний и увеличивает риск смертности. Она может вызывать изменения в эндотелиальных клетках и тем самым провоцирует нарушения микроциркуляции при хронической ишемии головного мозга.

Значение АГ как ФР всех перечисленных заболеваний очевидно и сохраняется, несмотря на современные возможности антигипертензивной терапии.

Не только тяжелая, неконтролируемая гипертензия может приводить к развитию гломерулосклероза и смерти больных от почечной недостаточности, как это традиционно было принято считать. Формирование гипертонической нефропатии начинается уже при АГ I стадии. Развивается нарастающий глобальный нефросклероз с вовлечением как структур клубочка, так и тубулоинтерстиция, дополняемый дезадаптивной перестройкой внутрипочечного сосудистого русла, главным образом на территории микроциркуляторного русла [7]. Умеренное снижение функции почек, соответствующее III стадии ХБП, отмечается у 13–30% больных с адекватно контролируемой эссенциальной гипертензией [8, 9]. Даже так называемое «высоконормальное АД» ассоциировано с повышенным риском формирования ХБП [8].

Прогрессирование гипертонической нефропатии значительно ускоряется при длительном существовании АГ, отсутствии или неадекватности антигипертензивной терапии и особенно при сопутствующих обменных нарушениях: ожирении, инсулинорезистентности и СД II типа [7].

Ухудшение функционального состояния почек при АГ связано с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза [10]. Показано, в частности, что с увеличением дисфункции почек и длительности АГ при ХБП возрастает угнетение сосудодвигатель-

ной и нитроксидпродуцирующей функций эндотелия, что проявляется снижением показателей, характеризующих эндотелийзависимую вазодилатацию, суммарную NO-активность и индекс реактивности эндотелия [11]. Установлено также, что снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин у больных с АГ ассоциируется с отчетливым увеличением сердечно-сосудистых осложнений [12].

Нормализация повышенного АД у больных с ХБП является одним из основных факторов, препятствующих прогрессированию ИБС, гипертрофии левого желудочка и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако известно, что избыточное снижение АД пациентам с АГ повышает риск смерти от сердечно-сосудистых причин. К тому же, вследствие того, что кровоснабжение миокарда по коронарным сосудам происходит во время диастолы сердца, снижение диастолического АД (ДАД) у больных с ИБС ниже критических значений может способствовать увеличению риска коронарных событий и развитию инфаркта миокарда [13].

АГ относится к факторам риска, имеющим первостепенное значение в развитии сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии [14–16].

Еще в 1970–1980 гг. было убедительно показано [6], что опасность ишемического инсульта у больных с АГ в 4 раза выше, чем у нормотензивных пациентов. При этом нет критического уровня кровяного давления, при котором возрастает количество инфарктов мозга, но любой подъем АД приводит к увеличению их частоты. В связи с тем, что изолированная систолическая гипертензия ассоциируется с увеличением числа инфарктов мозга, W.B. Kannel и соавт. [6] выделили систолическое АД (САД) в качестве независимого ФР для инсульта. Позднее эпидемиологические исследования доказали, что лечение АГ, в частности изолированной систолической гипертензии, уменьшает заболеваемость и смертность от инсульта в старости [17]. Было установлено также, что подъем ДАД на 5 мм рт. ст. увеличивает риск ИБС на 21%, а инсульта — на 34% [18].

Приведенные результаты исследований свидетельствуют о том, что агрессивная антигипертензивная терапия больных с ХБП III–V стадии, направленная на эффективную нефропротекцию, сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и повышением смертности от сердечно-сосудистых причин.

Дислипидемия. Дислипидемия играет важную роль в возникновении ишемических заболеваний головного мозга и сердца. Это касается развития как острых, так и хронических нарушений мозго-

вого и коронарного кровообращения. Также нарушение липидного обмена приводит к снижению функции почек.

Нарушения обмена липопротеидов, в том числе гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, усиливают опасность развития атеросклероза и тромбозов, а следовательно, нарушений коронарной, церебральной и почечной гемодинамики, особенно при наличии других синергично действующих ФР [19].

Отмечается, что у пациентов с окклюзионными заболеваниями ветвей дуги аорты и сочетанными поражениями других сосудистых бассейнов, часто приводящими к развитию цереброваскулярной патологии, имеются выраженные нарушения обмена белков и липопротеидов, свободнорадикального перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма, гемокоагуляции и гемореологии, центральной и регионарной гемодинамики. Эти нарушения имеют между собой устойчивые корреляционные связи, которые с прогрессированием атеросклероза сердечно-сосудистой системы становятся более высокими [20].

Дислипидемия предрасполагает к ХБП и способствует ее прогрессированию [21]. Первоочередной мишенью избытка атерогенных фракций холестерина (липопротеидов низкой и очень низкой плотности) являются эндотелий почечных клубочков, а также мезангиоциты и эпителиоциты проксимальных канальцев. Дислипидемия способствует атеросклеротическому поражению почечных сосудов и непосредственно почечной ткани с формированием особого варианта фокально-сегментарного гломерулосклероза – так называемой липопротеидной гломерулопатии [7].

Уже на ранних стадиях ХБП у больных изменяются показатели липидограммы и развивается вазомоторная дисфункция эндотелия, что в сочетании с ФР (АГ, повышение индекса массы тела и др.) способствует развитию доклинической фазы атеросклероза [22, 23].

У пациентов с ХБП без клинических признаков сердечно-сосудистой патологии при помощи фармакологических проб с вазоактивными веществами выявлена недостаточная вазодилатация в сосудах микроциркуляторного русла кожи, расположенных дистантно от почек, что свидетельствует о системном нарушении вазодилататорных реакций [24]. Более выраженные нарушения механизмов эндотелийзависимой вазодилатации имели место у больных с инструментальными признаками атеросклеротического поражения сонных артерий. Учитывая универсальность механизмов регуляции тонуса капилляров, авторы обоснованно

предполагают, что аналогичные изменения в регуляции тонуса у обследованных пациентов с ХБП имеются и в других сосудистых бассейнах, в том числе внутриорганных, что может свидетельствовать о возникновении сердечно-сосудистых расстройств у больных с ХБП задолго до появления клинической симптоматики.

Сахарный диабет. Наличие сахарного диабета (СД) провоцирует более быстрое прогрессирование атеросклероза. Следствием этого является прогрессирование цереброваскулярных, сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП.

Повышенный риск развития инсульта у больных с СД II типа в значительной степени связан с альбуминурией [25]. СД, как фактор риска развития тяжелых нарушений мозгового кровообращения, особенно значим для женщин, у которых при уровне глюкозы в крови > 160 мг/л инсульт развивается вдвое чаще, чем у мужчин [26].

Нарушения углеводного обмена играют роль в развитии ХБП уже на стадии инсулинорезистентности; СД II типа – один из главных факторов риска ХБП в общей популяции. Диабетическое поражение почек можно предотвратить или, по крайней мере, стабилизировать при достижении строгого контроля гликемии и ассоциированных ФР (АГ, нарушения обмена липопротеидов) [7].

Диабетическая нефропатия является одной из ведущих причин терминальной почечной недостаточности [27]. Установлено позитивное влияние строгого гликемического контроля и «интенсивной» инсулинотерапии на уровни макро- и микроальбуминурии у больных с СД [28]. По данным Y. Ohkubo и соавт. [29], наблюдавших 110 пациентов с СД II типа, при режиме множественных инъекций инсулина у этих больных прогрессирование диабетической нефропатии отмечено в 6,6% случаев по сравнению с 28% при обычном режиме инсулинотерапии.

Метаболический синдром и ожирение. Метаболический синдром связан с высоким риском атеросклеротических заболеваний [30].

Ожирение, независимо от других стандартных ФР, увеличивает частоту смертности у мужчин и женщин моложе 50 лет, повышает относительный риск развития АГ, СД, гиперлипидемии [31].

По данным китайских исследователей [25], у больных с СД II типа без альбуминурии риск инсульта удваивается при индексе массы тела ≥ 24 кг/м² и пониженном содержании гемоглобина в крови (< 140 г/л).

Вероятность развития ХБП при наличии метаболического синдрома возрастает более чем в 3,5 раза; по мере увеличения числа сочетающихся между собой обменных нарушений нарастает риск

альбуминурии и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [7].

При метаболическом синдроме находит подтверждение гипотеза о возрастании частоты ХБП при сочетании нескольких ФР. Показано [32], что распространенность ХБП (СКФ < 60 мл/мин) в общей популяции при наличии одного ФР составляет 0,9%, если же присутствуют все пять компонентов метаболического синдрома (АГ, ИБС, ожирение, атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность), то частота ХБП увеличивается более чем в 10 раз – до 9,2%. Особенно существенно влияние метаболического синдрома на развитие ХБП в возрастной группе моложе 60 лет [33].

При длительном наблюдении было выявлено, что у молодых людей с АГ и СД даже при отсутствии специфической почечной патологии, значения индекса массы тела >25 кг/м² ассоциируются с увеличением риска развития терминальной почечной недостаточности [28]; риск особенно возрастает при повышенном потреблении соли [34].

При нарушении неэкскреторной функции почек в организме происходят биохимические сдвиги [4]. К ним относятся микроальбуминурия, хронический воспалительный стресс, оксидантный стресс, гипергомоцистеинемия.

Микроальбуминурия. Как известно, термином «микроальбуминурия» (МАУ) обозначается незначительная альбуминурия в пределах 30–300 мг/сут [35]. Ее распространенность среди условно здоровых лиц в общей популяции составляет 5–7%. МАУ представляет собой показатель эндотелиальной дисфункции, которая, в свою очередь, является причиной ускоренного атерогенеза и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и почечного фиброза [36]. МАУ – наиболее ранний и достаточно распространенный признак поражения гломерулярного барьера при сердечно-сосудистых заболеваниях и СД [37]. Ее развитие связано со всеми компонентами метаболического синдрома. Общепринятые градации альбуминурии с большой достоверностью характеризуют относительный риск ИБС у пациентов с АГ [38].

Даже МАУ низкой степени связана с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании PREVEND изучали риск развития АГ и СД II типа в общей популяции. Результаты проспективного наблюдения длительностью 4,2 года показали, что при альбуминурии 15–29 мг/сут вероятность возникновения указанных заболеваний в 1,5–2 раза выше по сравнению с людьми, у которых суточный уровень экскреции альбумина с мочой не превышает 15 мг. Обобщение результатов крупных популяционных исследований показало

повышение риска нежелательных кардиоваскулярных событий и смерти при МАУ выше 15 мг/сут.

При развитии ишемических изменений в головном мозге также развивается выраженная дисфункция эндотелия [39,40]. В ряде работ показано, что низкая СКФ и МАУ ассоциированы с повышенным риском развития инсульта [41,42]. Следовательно, МАУ является фактором прогрессирования не только ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний, но и цереброваскулярной патологии.

Исследование LIFE [43] показало, что у больных с ХБП и АГ с высокими исходными значениями МАУ риск инфарктов миокарда, инсультов и смерти от сердечно-сосудистых причин в 3–4 раза выше, чем у пациентов с ХБП, также страдающих АГ, но имеющих низкие начальные значения МАУ. Более того, в исследуемой группе больных (6 679 чел.) была выявлена тесная прямая корреляция между степенью снижения МАУ под влиянием длительной антигипертензивной терапии и положительной динамикой сердечно-сосудистой смертности. Упомянутая корреляция не зависела от возраста пациентов, анамнеза предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний или наличия у них СД.

В исследовании RENAAL проводили ретроспективную оценку связи сердечно-сосудистых исходов с динамикой альбуминурии у больных с СД II типа с выраженной ХБП. Обследованы 1513 пациентов, длительность наблюдения составила 3,4 года. Установлено, что у больных с высоким начальным уровнем потери белка с мочой (соотношение альбумин/креатинин мочи $\geq 3,0$ г/г) риск госпитализации по поводу обострения хронической сердечной недостаточности (ХСН) в 2,7 раза выше. Риск достижения первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, госпитализация в связи с ХСН или нестабильной стенокардией) в 1,92 раза выше по сравнению с пациентами, у которых был диагностирован относительно низкий начальный уровень альбуминурии (альбумин/креатинин мочи <1,5 г/г). Выявлено также, что двукратное снижение альбуминурии на 27% уменьшает число госпитализаций по поводу ХСН и на 18% снижает риск нестабильной стенокардии, ХСН, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин. Авторы пришли к выводу, что благоприятная динамика альбуминурии у больных с ХБП на фоне СД II типа является наиболее информативным и точным прогностическим показателем, указывающим на снижение вероятности сердечно-сосудистых осложнений.

Оксидативный стресс. Оксидативный (или окислительный) стресс — это повреждение тканей в результате избыточного образования свобод-

норадикальных окислительных компонентов и недостаточности механизмов антиоксидантной защиты. Оксидативный стресс является универсальным механизмом развития повреждения тканей организма. Он представляет собой важное патогенетическое звено развития самых разных состояний и болезней. Доказано, что оксидативный стресс и воспаление — взаимосвязанные процессы, которые индуцируют и усиливают друг друга, образуя замкнутый патогенетический круг [44, 45].

Оксидативный стресс наблюдается при терминальной почечной недостаточности и является важной причиной кардиоваскулярных и других ее осложнений [46]. Современные данные свидетельствуют о том, что оксидативный стресс выявляется уже на самых ранних стадиях развития ХБП, при этом он и ускоряет атерогенез, вызывает эндотелиальную дисфункцию и, следовательно, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы [44, 47].

В ряде работ показано, что маркеры воспаления (С-реактивный белок, *IL-6*, *TNF-α* и др.) имеют прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистой патологии [48]. Высокие уровни маркеров воспаления ассоциируются с плохим сердечно-сосудистым прогнозом у пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом [49]. В крупном многоцентровом исследовании MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) у больных при снижении СКФ < 60 мл/мин, т.е. уже на начальных стадиях ХБП, отмечали высокие значения С-реактивного белка. Относительный риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у них был в 1,73 раза выше, чем у лиц с сохранной СКФ и нормальным уровнем С-реактивного белка [50].

В головном мозге интенсивность окислительного метаболизма значительно выше, чем в других органах. Высокое содержание липидов в ткани мозга, низкая активность антиоксидантных систем повышают риск развития оксидативного стресса [51, 52].

Действие хорошо известных ФР дополняется появлением новых факторов [1]. Среди них особое место занимает гипергомоцистеинемия.

Гипергомоцистеинемия. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является результатом нарушений метаболизма серосодержащей аминокислоты гомоцистеина (ГЦ).

С 1990-х годов концентрация ГЦ плазмы признана независимым ФР развития атеросклероза [42]. Известно также, что ГГЦ является предиктором сердечно-сосудистой смертности в общей популяции [53]. В ряде исследований обнаружено,

что риск сердечно-сосудистых осложнений пропорционален степени повышения ГЦ плазмы в общей популяции [44, 53].

В популяции почечных больных ГГЦ также является значимым кардиоваскулярным ФР [55]. Вместе с тем, у больных с ХБП распространенность ГГЦ значительно превышает популяционную, даже при начальных стадиях дисфункции почек, а у больных, получающих заместительную почечную терапию, концентрация ГЦ может достигать очень высокого уровня [56].

По данным исследований, проведенных в Санкт-Петербурге с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии, концентрация общего ГЦ у здоровых доноров в возрасте 21–26 лет не превышала $6,2 \pm 1,7$ мкмоль/л, тогда как у больных с ИБС данный показатель составил в среднем $15,4 \pm 10,9$ мкмоль/л, а у пациентов с цереброваскулярной патологией — $12,3 \pm 7,0$ мкмоль/л [57]. Другое исследование, проведенное в том же регионе [36], показало, что значения ГЦ, превышающие нормальные (12 мкмоль/л), выявляются при СКФ > 60 мл/мин в 37,5% случаев, при СКФ от 30 до 59 мл/мин — в 65,4% случаев, а при СКФ < 30 мл/мин ГГЦ наблюдалась у 90, 2% больных. Подобные взаимосвязи снижения СКФ и повышения уровня ГЦ в плазме крови наблюдали и другие авторы [58].

Распространенность и выраженность ГГЦ повышаются по мере прогрессирования ХБП. У лиц с начальными признаками дисфункции почек средний уровень ГЦ составил 12,6 мкмоль/л, при ХБП III стадии — 15,8 мкмоль/л, при IV–V стадии ХБП — 23,0 мкмоль/л, а у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, средний уровень ГЦ в плазме крови достигал 31,3 мкмоль/л, причем в этой группе больных лишь у 5,3% показатели содержания ГЦ в плазме крови были в пределах нормы [36].

Повышение содержания ГЦ в плазме крови, достигающее при ХБП высоких значений, является одним из важных механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии [59], в особенности у больных с дисфункцией почек. В то же время, ГГЦ рассматривается как самостоятельный потенциальный ФР развития и прогрессирования ХБП. Таким образом, нарушение метаболизма ГЦ является одним из механизмов, позволяющих объяснить взаимообусловленность и параллелизм развития и прогрессирования цереброваскулярной, сердечно-сосудистой патологии и ХБП.

Курение. Курение ассоциировано с нарушением различных метаболических процессов, в том

числе увеличивает в плазме уровень свободных жирных кислот, глюкозы, липопротеинов очень низкой плотности, снижает уровень липопротеинов высокой плотности [19].

Табакокурение играет роль фактора прогрессирования как на начальных этапах ХБП, индуцируя дисфункцию клубочкового эпителия с последующим ростом экскреции альбумина и уменьшением СКФ, так и при стойком ухудшении функции почек [7].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что курение является ФР снижения СКФ и развития МАУ [60]. Негативное влияние курения на почки особенно выражено у лиц с повышенным АД [61]. Установлено [62], что у курящих пациентов с коронарной болезнью сердца без признаков первичной почечной патологии уровень СКФ достоверно ниже в сравнении с некурящими.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существуют единые патогенетические механизмы развития и прогрессирования патологии почек (ХБП) и сердечно-сосудистой системы, включая цереброваскулярные заболевания. При сравнительном анализе факторов риска выявляются общие для всех перечисленных систем механизмы развития и прогрессирования заболевания, т.е. факторы риска цереброваскулярных заболеваний одновременно являются и факторами риска сердечно-сосудистых болезней и ХБП.

Возможность управления ФР является ключевым в замедлении процессов старения организма и препятствии развития преждевременного старения в целом.

Таким образом, оправданным является выделение наднозологического понятия «цереброкардиоренальный синдром». Такой подход предопределяет и обосновывает необходимость междисциплинарного подхода в ведении, в первую очередь, гериатрических пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мухин НА, Моисеев ВС. *Профилактика внутренних болезней*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2009
2. Симоненко ВБ, Широков ЕА. *Превентивная кардионеврология*. Фолиант, СПб., 2008
3. Волженин ВЕ, Шоломов ИИ, Волженина ЖН. Анализ предикторов снижения мозгового кровотока при кардиальных и цереброваскулярных заболеваниях. В: *Кардионеврология: Тр. I Нац. Конгр.* М., 2008; 87–93
4. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек. *Нефрология* 2008; 12(1): 7–13
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937–952

6. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL et al. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke: The Framingham study. *JAMA* 1981; 245(12): 1225–1229
7. Шилов ЕМ. Хроническая болезнь почек. *Тер арх* 2007; 79(6): 75–78
8. 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(11): 2934–2941
9. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(2): 218–225
10. Mann JF. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: implications for the use of ACE inhibitors. *Presse Med* 2005; 34(18): 1303–1308
11. Тюкина АК, Игонин ВА, Иванов ВА, Фисун АЯ. Сосудодвигательная и нитрооксидпродуцирующая функции эндотелия при ишемической болезни почек у больных с артериальной гипертензией. *Воен-мед журн* 2008; 329(2): 63
12. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Chronic kidney disease and global cardiovascular risk in essential hypertension. *Minerva Med* 2004; 95(5): 375–383
13. Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Чуб СВ. Легкая дисфункция почек у больных с эссенциальной гипертензией: клинические проявления и лекарственная терапия. *Нефрология* 2004; 8(3): 15–21
14. Бехтерева НА. *Комплексная оценка состояния гемостаза, центральной и мозговой гемодинамики у больных гипертонической болезнью*. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов. гос. мед. ун-т, Ростов н/Д, 2003
15. Варакин ЮЯ, Горностаева ГВ, Кравченко МА, Ощепкова ЕВ. Низок ли риск инсульта при «мягкой» артериальной гипертензии? В: *Кардионеврология: Тр. I Нац. Конгр.* М., 2008; 171–199
16. Скворцова ВИ, Соколов КВ, Шамалов НА. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные заболевания: Обзор. *Журн. неврол и психиатр* 2006; 106(11): 57–65
17. Hulley SB, Furberg CD, Gurland B et al. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone. *Am J Cardiol* 1985; 56(15): 913–920
18. McMahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Pt. 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335(8692): 765–774
19. McBride PE, Underbakke G. Dyslipidemia. In: Taylor R et al., eds. *Family medicine: principles and practice*, 4th ed. NY, 1994; 494–501
20. Глыбочко ПВ, Востриков ЯШ, Свистунов АА. *Гомеостаз и функции жизненно важных органов у больных мультифокальным атеросклерозом в процессе комплексного лечения*. Приволж. кн. изд-во, Саратов, 2003
21. Muntner P, Coresh J, Smith JC et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000; 58(1): 293–301
22. Смирнов АВ. Дислипидемии и проблемы нефропротекции. *Нефрология* 2002; 6(2): 8–14
23. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ, Кучер АГ. *Хроническая болезнь почек: определение, классификация, диагностика*. Изд-во СПбГМУ, СПб., 2007
24. Панина ИЮ, Румянцев АШ, Меншуткина МА и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек: Обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2007; 11(4): 28–46
25. Yang X, So WY, Ma RC et al. Thresholds of risk factors for ischemic stroke in type 2 diabetic patients with and without albuminuria: a non-linear approach. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110(7): 701–709
26. Millican C, McDowell F, Easton JD. *Stroke*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1987
27. Добронравов ВА. Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы. *Нефрология* 2002; 6(1): 16–22

28. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144(1): 21–28
29. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6 year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(2): 103–117
30. Оганов РГ. Сочетание компонентов метаболического синдрома связано с высоким риском атеросклеротических заболеваний. *Кардиоваскулярная тер и профилактика* 2004; (1): 56–59
31. Heffron WA. *Obesity*. In: Taylor R et al., eds. Family medicine: principles and practice 4th ed. NY, 1994; 424–429
32. Chen J, Muntner P, Hamm LL et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Int Med* 2004; 140(3): 167–174
33. Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2006; 69(2): 369–374
34. Krikken JA, Lely AT, Bakker SJ, Navis G. The effect of a shift in sodium intake on renal hemodynamics is determined by body mass index in healthy young men. *Kidney Int* 2007; 71(3): 260–265
35. Смирнов АВ, Петрищев НН, Панина ИЮ. и др. Скорость клубочковой фильтрации – показатель функционального состояния эндотелия на ранних стадиях развития хронической болезни почек. *Тер арх* 2007; 79(6): 25–30
36. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Голубев РВ. и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология* 2005; 9(2): 48–52
37. Stuveling EM, Bakker SJ, Hillege HL et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(3): 497–508
38. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S et al. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(8): 1992–1997
39. McQueen MJ, Lonn E, Gerstein HC et al. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study and its consequences. *Scand J Clin Lab Invest (Suppl)* 2005; 240: 143–156
40. Wada M, Nagasawa H, Kurita K et al. Microalbuminuria is a risk factor for cerebral small vessel disease in community-based elderly subjects. *J Neurol Sci* 2007; 255(1–2): 27–34
41. Hojs Fabjan T, Hojs R, Tetickovic E, Pecovnik Balon B. Ischaemic stroke — impact of renal dysfunction on in-hospital mortality. *Eur J Neurol* 2007; 14(12): 1351–1356
42. Szczudlik A, Turaj W, Siowik A, Strojny J. Microalbuminuria and hyperthermia independently predict long-term mortality in acute ischemic stroke patients. *Acta Neurol Scand* 2003; 107(2): 96–101
43. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H et al. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006; 24(4): 775–781
44. Тугушева ФА, Зубина ИМ, Митрофанова ОВ. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек: Обзор лит. *Нефрология* 2007; 11(3): 29–47
45. Horl WH, Cohen JJ, Harrington JT et al. Atherosclerosis and uremic retention solutes. *Kidney Int* 2004; 66(4): 1719–1731
46. Vaziri ND. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences. *Seminars Nephrol* 2004; 24(5): 469–473
47. Zalba G, Fortuoco A, Dñez J. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(10): 2686–2690
48. Pai JK, Pischon T, Ma J et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *New Engl J Med* 2004; 351(25): 2599–2610
49. Owen WF, Lowrie EG. C reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54(2): 627–636
50. Menon V, Greene T, Wang X et al. C reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(2): 766–772
51. Bemeur C, Sainte-Marie L, Montgomery J. Increased oxidative stress during hyperglycemic cerebral ischemia. *Neurochem Int* 2007; 50(7–8): 890–904
52. Wong CH, Crack PJ. Modulation of neuro-inflammation and vascular response by oxidative stress following cerebral ischemia-reperfusion injury. *Curr Med Chem* 2008; 15(1): 1–14
53. Vollset SE, Refsum H, Tverdal A et al. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(1): 130–136
54. Черкас ЮВ, Денисенко АД. Определение содержания гомоцистеина в плазме крови человека методом ионохроматографии. *Клин лаб диагностика* 2001; (5): 35–37
55. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C et al. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5 year follow-up of the Hoorn Study. *Circulation* 2000; 101(13): 1506–1511
56. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61(2): 609–614
57. Zhloba AA, Blashko EL. Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004; 800(1–2): 275–280
58. Bostom AG, Shemin D, Verhoef P et al. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients: A prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(11): 2554–2558
59. Болдырев АА. Новые направления в исследовании гипергомоцистеинемии как фактора риска сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний. В: *Кардионеврология: Тр. I Нац. Конгр.* М., 2008; 110–115
60. Orth SR, Hallan SI. 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* 2008; 3(1): 226–236
61. Warmoth L, Regalado MM, Simoni J et al. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension. *Am J Med Sci* 2005; 330(3): 111–119
62. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. *Нефрология* 2006; 10(1): 7–13

Поступила в редакцию 28.01.2011 г.
Принята в печать 09.02.2011 г.

УДК 616.61-082

Дорогие друзья и коллеги!

Считаю необходимым поздравить всех нас, наше профессиональное сообщество с первой небольшой победой (достижением) – восстановлением после долгого перерыва должности главного специалиста МЗСР по нефрологии (Приказ МЗСР от 19.10.10). Это была сложная работа на разных уровнях власти и управления здравоохранением, в которой приняли участие многие из нас (Общественный форум в г. Коломне, слушания в Комиссии по здравоохранению и социальной политике Совета Федерации, обсуждение проблемы в МЗСР, дискуссия в прессе). Но это – всего лишь первый шаг, дающий шанс создать единую систему нефрологической помощи в рамках проводимой в России реформы здравоохранения. Чтобы не упустить свой шанс – с самого начала требуется объединение усилий всех трех нефрологических обществ.

Из имеющихся данных и мнений коллег-экспертов вырисовываются (можно представить) масштабы и глубина проблемы, за решение которой мы беремся. Несмотря на определенное развитие диализной службы и медленное увеличение числа мест заместительной почечной терапии (по данным РДО в 2008 г. – 142 на 1 млн населения, что в 5 раз меньше, чем Европе, в 10 – чем в США и 20 – чем в Японии), приходит в упадок (сокращается) «консервативная» нефрологическая помощь – закрываются отделения, снижается число коек, нет прироста числа специалистов.

Одна из причин – отсутствие официальной статистики о распространенности и летальности от почечных заболеваний, скрывающее от законодателей и организаторов здравоохранения истинные масштабы проблемы – создающее ложное представление о малой значимости почечной патологии по сравнению с ведущей в существующей модели здравоохранения – сердечно-сосудистой. Между тем в США «нефриты» среди причин смерти в 2000 г. заняли 9-е место, общая распространенность хронической болезни почек (СКФ < 60 мл/мин с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф) – 10% (что соответственно в России может составить до 14 млн человек). Отсутствуют также точные данные о материальных и кадровых ресурсах нефрологической службы – количестве и видах ЛПУ, оказывающих нефрологическую помощь, числе врачей-нефрологов.

Первым важным этапом по воссозданию единой нефрологической службы России стало Рабочее Совещание в рамках VII съезда НОНР (21.10.10), в Резолюции которого намечены первоочередные меры.

Разработан и помещен на сайт МЗСЗ для анализа и обсуждения Приказ МЗСР о «Порядке оказания нефрологической помощи...». На очереди – разработка и утверждение «Стандартов» и «Национальных рекомендаций» по важнейшим проблемам нефрологии, для подготовки каждого из документов будут созданы «Рабочие группы» из числа ведущих экспертов. После общественного обсуждения и доработки указанные документы будут утверждаться на конференциях, пленумах или съездах наших научных профессиональных Обществ.

Главный внештатный специалист нефролог МЗСР РФ,
зав.кафедрой нефрологии и ГД Первого МГМУ,
профессор

Е.М.Шилов



Приказом министра здравоохранения и социального развития Т.А. Голиковой от 19 октября 2010 г. главным специалистом-нефрологом Минздравсоцразвития Российской Федерации назначен Евгений Михайлович Шилов.

Шилов Е.М. (род. 22 октября 1949 г., Москва), доктор медицинских наук (1994 г.), профессор (2002 г.), заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (2001 г.), вице-президент Научного общества нефрологов России (2010 г.). Ученик Е.М. Тареева, И.Е. Тареевой.

Окончил в 1973 г. лечебный факультет I ММИ им. И.М. Сеченова. С этого времени работает в I ММИ (ММА, Первый МГМУ) им. И.М. Сеченова: ординатор клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней (1973–1975 гг.), аспирант академической группы академика РАМН Е.М. Тареева (1975–1978 гг.), младший (1978–1981 гг.), старший (1981–1995 гг.), ведущий (1995–2001 гг.) научный сотрудник лаборатории, а затем Отдела нефрологии научно-исследовательского центра ММА и одновременно (1995–2001 гг.) профессор кафедры нефрологии. С 2001 г. – заведующий кафедрой не-

фрологии и гемодиализа факультета послевузовского профессионального образования врачей ММА.

Е.М. Шилов – один из пионеров отечественной экспериментальной иммунонефрологии, автор исследований, посвященных изучению механизмов развития иммуновоспалительных и сосудистых заболеваний почек, разработке, обоснованию и оценке клинической эффективности программ иммуносупрессивной терапии гломерулонефритов, в том числе при системных заболеваниях (системная красная волчанка, васкулиты). В 1994 г. защитил докторскую диссертацию «Иммунодепрессивная терапия активных форм нефрита (клинико-экспериментальное исследование)», в которой, исходя из выявленных различий влияния глюкокортикостероидов и циклофосфамида (ЦФА) на процессы отложения коллагена в ткани почки, экспериментально обосновал терапию сверхвысокими дозами ЦФА, до настоящего времени широко применяемую во всех нефрологических центрах нашей страны.

Сегодня по руководством Е.М. Шилова на кафедре нефрологии Первого МГМУ сформированы новые научные направления: исследование различных аспектов (в том числе генетических), сосудистых нефропатий, в первую очередь, тромботических микроангиопатий, изучение особенностей поражения почек при метаболическом синдроме, эпидемиологические исследования в области хронической болезни почек. Е.М. Шилов – автор более 200 научных работ, в том числе 2 монографий и 3 руководств по нефрологии. Под редакцией Евгения Михайловича впервые в отечественной практике выпущен учебник «Нефрология» для системы послевузовской профессиональной подготовки врачей. Под руководством Е.М. Шилова защищены 3 докторских и 15 кандидатских диссертаций.

Е.М. Шилов состоял членом президиума Научного общества нефрологов России, а в 2010 г. избран вице-президентом НОНР; член Координационного совета Российского диализного общества (РДО), входит в состав редколлегии журналов «Нефрология и диализ», «Нефрология», «Клиническая нефрология».

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕЩАНИЯ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ «ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В РОССИИ» В РАМКАХ РАБОТЫ VII СЪЕЗДА НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА НЕФРОЛОГОВ РОССИИ

Участники Совещания выражают серьезную озабоченность по поводу **отставания развития нефрологической помощи в РФ и ее ограниченной доступности для значительной части населения** (в том числе детского), а также **недостаточной обеспеченности населения РФ специализированной (гемодиализ, перитонеальный диализ) и высокотехнологичной нефрологической помощью, в связи с чем считают неотложной задачей – создание единой системы оказания помощи нефрологическим больным** в рамках новой модели здравоохранения, предусмотренной концепцией развития здравоохранения на 2010–2020 годы, проекта Закона об охране здоровья граждан РФ и новых правовых основ («Порядка оказания нефрологической помощи», медицинских «Стандартов»).

Участники Совещания постановили – для повышения уровня оказания помощи больным нефрологического профиля и совершенствования организации нефрологической службы РФ считать первоочередными мерами:

1. Координацию и согласованность действий трех нефрологических обществ РФ (Научного общества нефрологов России, Российского диализного общества и Творческой ассоциации детских нефрологов).

2. Ходатайствовать перед Министерством здравоохранения и социального развития о:

- скорейшем рассмотрении и утверждении приказа о «Порядке оказания медицинской помощи больным с заболеваниями почек»;

- о принятии медико-экономических «Стандартов» по оказанию помощи больным нефрологического профиля, в том числе по лечению заболеваний почек в функционально-компенсированной стадии, а также лечению гемодиализом и перитонеальным диализом;

- о рассмотрении вопроса о включении в перечень ЖВНЛС лекарственных препаратов, жизненно необходимых для больных с хроническими болезнями почек, направленных на профилактику тяжелых, нередко фатальных кардиоваскулярных осложнений и нарушений минерального обмена (цинакальцет, парикальцитол, эритропоэтины пролонгированного действия – активаторы эритропоэза), а также новых иммуносупрессантов, необходимых для удлинения сроков функционирования трансплантированной почки (эверолимус, сиролимус).

3. Составление базы данных кадрового состава нефрологической службы в субъектах РФ, а также медицинских учреждений любой подчиненности, оказывающих специализированную и высокотехнологичную нефрологическую помощь.

4. Содействовать восстановлению института главных специалистов по нефрологии/диализу в субъектах РФ, а также в крупных городах.

5. Разработка методологии создания региональных регистров больных ХБП и содействие организации таких регистров в субъектах РФ.

6. Ходатайствовать перед Минздравсоцразвития и Минобразования РФ об организации системы подготовки специалистов по нефрологии и повышения уровня знаний в области нефрологии врачей первичного звена и смежных специалистов (кардиологов, терапевтов, эндокринологов и др.), а также о внесении изменений в стандарты обучения по специальности «Нефрология».

7. Инициировать обсуждения в Минздравсоцразвития, Государственной Думе и Общественной Палате вопроса о подготовке Национального проекта «Нефрология».

Список участников Совещания:

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 1. Мухин Н.А. | 10. Шутов А.М. |
| 2. Томилина Н.А. | 11. Козловская Л.В. |
| 3. Шилов Е.М. | 12. Хасабов Н.Н. |
| 4. Смирнов А.В. | 13. Вялкова А.А. |
| 5. Добронравов В.А. | 14. Шутов Е.В. |
| 6. Навасардян А.С. | 15. Шилов В.Ю. |
| 7. Батюшин М.М. | 16. Земченков А.Ю. |
| 8. Гуревич К.Я. | |
| 9. Суслов В.П. | |

УДК 616.61-036.12:616.71]-07-084-08

«Этот переведенный документ предоставлен Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) с помощью профессора Владимира Добронравова и доктора Ирины Трофименко / Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова в качестве информационной поддержки глобального сообщества. Это неофициальный перевод официального документа **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)**, расположенного на сайте <http://www.kdigo.org>, © copyright KDIGO 25 июня 2009. Это перевод опубликован с разрешения и в соответствии с условиями, определенными Политикой Перевода KDIGO. KDIGO не принимает на себя ответственность за любые содержащиеся здесь ошибки. В случае разногласий, официальной версией для разъяснений является оригинальный, англоязычный документ».

«This translated document is provided by Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), courtesy of Prof. Vladimir Dobronravov and Dr. Irina Trofimenko / Saint-Petersburg Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia, as an informational service to the global community.

This is an unofficial translation of the official document, **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)**, located at <http://www.kdigo.org>, © copyright KDIGO 25. June 2009.

This translation is published with acknowledgement of and in agreement with terms specified in the KDIGO Translation Policy.

KDIGO assumes no responsibility for any errors contained herein. In case of disputes, the authoritative version of the specification is the original, English document».



ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ KDIGO ПО ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ХБП-МКН)

Краткое изложение рекомендаций

Дата публикации документа
25 июня 2009

ОГРАНИЧЕНИЕ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

РАЗДЕЛ I: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Данные клинические практические рекомендации основаны на имеющейся информации, доступной к марту 2009 г., включая последний поиск по обновлению литературы в декабре 2009 г. Данные рекомендации предназначены для обеспечения информацией и помощи в принятии решения. Они не предназначены для определения стандарта помощи, их не следует ни толковать как единственно правильные, ни интерпретировать как единственный в своем роде курс ведения пациентов.

Различия в практических подходах будут неизбежно и соответственно возникать, когда клиницист принимает во внимание потребности конкретного пациента, имеющиеся ресурсы и определенные ограничения, свойственные тому или иному учреждению или типу практической деятельности. Каждый, кто занимается профессиональной медицинской деятельностью и использует эти рекомендации, несет ответственность за оценку уместности их использования в условиях каждой конкретной клинической ситуации. Рекомендации для исследований, содержащиеся в этом документе, общие и не подразумевают специального протокола.

РАЗДЕЛ II: ИНФОРМАЦИОННАЯ ОТКРЫТОСТЬ

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) –прилагает все усилия, чтобы избежать любого фактического или реально возможного конфликта интересов, который может возникать в результате внешних отношений или персональных, профессиональных, или деловых интересов членов Рабочей Группы.

От всех Членов Рабочей Группы требуется заполнить, подписать и предоставить информацию и подтверждающую форму, показывающие все те отношения, которые могли бы быть восприняты как фактический или предполагаемый конфликт интересов. Этот документ ежегодно обновляется, а информация подвергается соответствующей коррекции. Вся представленная информация публикуется в полном виде в конце данного документа в разделе Биографической и Информационной Открытости Членов Рабочей Группы и хранится в файле административного офиса KDIGO.

Любая ссылка на этот документ должна использовать следующий формат: 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 International 2009; 76 (Suppl 113): S1–S130.

ЧЛЕНЫ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Сопредседатели рабочей группы

Sharon M Moe, MD, FASN, FAHA, FACP,
Indiana University School of Medicine,
Roudebush VA Medical Center,
Indianapolis, IN, USA

Tilman B Drueke, MD, FRCP,
Hopital Necker,
Universiter Paris 5
Paris, France

Рабочая группа

Geoffrey A Block, MD,
Denver Nephrologists, PC,
Denver, CO, USA

Alison M MacLeod, MBChB, MD, FRCP,
University of Aberdeen,
Aberdeen, Scotland, UK

Jorge B Cannata-And1ra, MD, PhD,
Hospital Universitario Central de Asturias,
Universidad de Oviedo,
Oviedo, Spain

Linda McCann, RD, CSR, LD,
Satellite Healthcare,
Mountain View, CA, USA

Grahame J Elder, MB, BS, PhD, FRACP,
Westmead Hospital,
Sydney, Australia

Peter A McCullough, MD, MPH, FACC,
FACP, FCCP, FAHA,
William Beaumont Hospital,
Royal Oak, MI, USA

Masafumi Fukagawa, MD, PhD, FASN
Kobe University School of Medicine,
Kobe, Japan

Susan M Ott, MD,
University of Washington Medical Center,
Seattle, WA, USA

Vanda Jorgetti, MD, PhD,
University of Saõ Paulo School of Medicine,
Sao Paulo, Brazil

Angela Yee-Moon Wang, MD, PhD, FRCP,
Queen Mary Hospital,
University of Hong Kong,
Hong Kong

Markus Ketteler, MD,
Nephrologische Klink,
Coburg, Germany

Joser R Weisinger, MD, FACP,
Universidad Central de Venezuela,
Caracas, Venezuela &
Baptist Health South Florida,

Craig B Langman, MD,
Northwestern University,
Feinberg School of Medicine,
Children's Memorial Hospital,
Chicago, IL, USA

Miami, Florida, USA
David C Wheeler, MD, FRCP,
University College London Medical School,
London, UK

Adeera Levin, MD, FRCPC,
St Paul Hospital,
University of British Columbia,
Vancouver, British Columbia, Canada

Группа рецензирования доказательной базы

Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation,
Tufts Medical Center, Boston, MA, USA:

Katrin Uhlig, MD, MS, Project Director; Director, Guideline Development

Ranjani Moorthi, MD, MPH, MS, Assistant Project Director

Amy Earley, BS, Project Coordinator

Rebecca Persson, BA, Research Assistant

Кроме того, поддержку и руководство обеспечивали:

Ethan Balk, MD, MPH, Director, Evidence Based Medicine

Joseph Lau, MD, Methods Consultant

АББРЕВИАТУРЫ И АКРОНИМЫ

25(ОН)D	25-гидроксиколекальциферол
МПК	минеральная плотность кости
Ca x P	кальций-фосфатное произведение
ХБП	хроническая болезнь почек
ХБП-МКН	костные и минеральные (минеральные и костные) нарушения при хронической болезни почек
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ГД	гемодиализ
ГПТ	гиперпаратиреодизм (гиперпаратиреоз)
иПТГ	интактный паратиреоидный гормон
KDIGO	kidney Disease: Improving Global Outcomes (болезнь почек: улучшение глобальных исходов)
N	число пациентов/ наблюдений
ПД	перитонеальный диализ
ПТГ	паратиреоидный гормон

СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Стадия	Описание	СКФ (мл/мин per 1,73m ²)	Примечания
1	Повреждение почек с N или ↑СКФ	≥90	1–5Т у реципиентов
2	Повреждение почек с незначительным ↓ СКФ	60–89	почечного трансплантата
3	Умеренное ↓ СКФ	30–59	
4	Тяжелое ↓ СКФ	15–29	5D если на диализе
5	Почечная недостаточность	<15 (или диализ)	(ГД или ПД)

ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ↑ – увеличение; ↓ – снижение.

ТЕРМИНОЛОГИЯ И ОПИСАНИЕ ГРАДАЦИЙ РЕКОМЕНДАЦИЙ
РУКОВОДСТВА

Каждая глава содержит рекомендации, классифицированные как **уровень 1** или **уровень 2**, и качество подтверждающих доказательств **A, B, C** или **D**, как показано ниже. Кроме того, Рабочая Группа могла также приводить данные, для которых уровень доказательности не классифицирован (см. главу 2 полной оригинальной версии руководства, раздел об утверждениях не классифицированным уровнем доказательности).

Классификация уровня рекомендаций

Степень	Значение		
	Пациенты	Клиницисты	Действие
Уровень 1 «Мы рекомендуем»	Большинство людей в данной ситуации предпочли бы рекомендуемые действия и небольшая часть – нет	Рекомендуемый образ действий следует назначать большинству пациентов	Рекомендация может быть применена в качестве практического действия в большинстве ситуаций
Уровень 2 «Мы предлагаем»	Большинство людей в данной ситуации предпочли бы рекомендуемые действия, но многие – нет	Для разных пациентов могут быть выбраны разные подходы. Каждому пациенту необходимо помочь в выработке решения по ведению, в соответствии с его или ее интересами и предпочтениями	Данные рекомендации, вероятно, требуют обсуждения, с привлечением заинтересованных лиц, прежде чем смогут быть определены практические действия

Уровень доказательности рекомендаций

Уровень	Характеристика уровня доказательности	Значение
A	Высокий	Мы уверены, что реальный эффект близок к ожидаемому эффекту
B	Умеренный	Вероятно, что реальный эффект близок к ожидаемому, но есть возможность того, что он существенно отличается
C	Низкий	Реальный эффект может существенно отличаться от ожидаемого эффекта
D	Очень низкий	Оценка эффекта слишком ненадежна и часто будет далека от действительности

РЕЗЮМЕ

Рекомендации KDIGO 2009 по лечению минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (ХБП–МКН) предназначены для помощи практическим врачам, оказывающим помощь взрослым и детям с ХБП 3–5 стадий, а также находящимся на хроническом диализе или имеющим почечный трансплантат. Руководство содержит рекомендации по оценке и лечению нарушений ХБП–МКН. Эта концепция ХБП–МКН основана на ранее проведенной конференции KDIGO по достижению консенсуса. К рассматриваемым исследованиям были отнесены те, которые имеют отношение к выявлению и мониторингу лабораторных, костных и сердечно-сосудистых нарушений. Рассматриваемое лечение касается подходов к терапии гиперфосфатемии, гиперпаратиреоза и болезни костей у пациентов со стадиями ХБП 3–5D и 1–5T. Процесс разработки руководства следовал подходу, основанному на доказательствах, а рекомендации по терапии основаны на систематических обзорах исследований, относящихся к данной проблеме. Рекомендации по проведению исследований использовали доказательства, основанные на диагностической точности или оценке риска, и косвенно связывали это с вероятным улучшением исходов для пациентов, в результате улучшения выявления, оценки и лечения болезни. Критическую оценку качества доказательности и силы рекомендаций проводили в соответствии с GRADE подходом (Степень Разработки, Оценки и Апробации Рекомендации). Когда тому или иному вопросу не было посвящено системного литературного обзора, использовали утверждение о неклассифицированном уровне доказательности. Обсуждены ограничения в доказательной базе, особенно недостаток клинических исследований с определенными исходами, и представлены предложения для будущих исследований.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ**Глава 3.1. Диагностика ХБП–МКН: биохимические нарушения**

3.1.1. Мы рекомендуем мониторинг сывороточных уровней кальция, фосфата, ПТГ и активности щелочной фосфатазы (ЩФ), начиная с ХБП 3 стадии (1C). У детей мы предлагаем начинать такое мониторирование с ХБП 2 стадии (2D).

3.1.2. У пациентов с ХБП 3–5D стадиями целесообразно основывать частоту мониторирования сывороточного уровня кальция, фосфора и паратгормона (ПТГ) на наличии и выраженности нарушений, а также темпах прогрессирования ХБП (уровень доказательности не классифицирован).

Целесообразными могут быть следующие интервалы мониторирования:

- При ХБП 3 стадии: для кальция и фосфата сыворотки каждые 6–12 мес; и для ПТГ – основываясь на его начальном уровне и темпах прогрессирования ХБП.
- При ХБП 4 стадии: для кальция и фосфата сыворотки – каждые 3–6 мес; и для ПТГ – каждые 6–12 мес.
- При ХБП 5 стадии, включая 5D: для кальция и фосфата сыворотки – каждые 1–3 мес, и для ПТГ – каждые 3–6 мес.

- При ХБП 4–5D стадий: уровень активности щелочной фосфатазы – каждые 12 месяцев, или чаще при наличии повышенного уровня ПТГ (см. главу 3.2).

У пациентов с ХБП, получающих лечение по поводу ХБП–МКН, либо у кого обнаружены биохимические нарушения, целесообразно увеличить частоту измерений для мониторингирования их трендов, эффективности терапии и побочных эффектов (уровень доказательности не классифицирован).

3.1.3. Мы предлагаем, чтобы у пациентов с ХБП 3–5D стадий было возможным измерение уровня 25(ОН)D (кальцидиола), с частотой повторных измерений, определяемой начальным уровнем и проводимой терапией (2C). При коррекции дефицита и недостаточности витамина D мы предлагаем использовать лечебные стратегии, рекомендуемые для общей популяции (2C).

3.1.4. У пациентов с ХБП 3–5D стадий мы рекомендуем, чтобы решение о лечении скорее базировалось на тенденциях биохимических изменений, принимая во внимание все доступные подходы к оценке ХБП–МКН, нежели на единичном лабораторном показателе (1C).

3.1.5. У пациентов с ХБП 3–5D стадий для клинических решений мы предлагаем предпочтительное использование индивидуальных уровней кальция и фосфата сыворотки, оцениваемых одновременно, нежели математического обобщения в виде кальций-фосфатного произведения ($Ca \times P$) (2D).

3.1.6. Мы рекомендуем, чтобы клинические лаборатории в отчетах по лабораторным тестам у пациентов с ХБП 3–5D стадий информировали клиницистов о реально используемом в данный момент методе определения и сообщали о любом изменении методов, вида исходной пробы (сыворотка или плазма) и особенностях подготовки пробы для обеспечения надлежащей интерпретации биохимических данных (1B).

Глава 3.2: Диагностика ХБП–МКН: кости

3.2.1. У пациентов с ХБП 3–5D стадий целесообразно выполнять биопсию кости в различных ситуациях, включая, но, не ограничиваясь, следующим: необъяснимые переломы, стойкие боли в костях, необъяснимая гиперкальциемия, необъяснимая гипофосфатемия, возможная алюминиевая интоксикация, а также перед началом лечения бифосфонатами у пациентов с ХБП–МКН (уровень доказательности не классифицирован).

3.2.2. У пациентов с ХБП 3–5D стадий с признаками ХБП–МКН мы предлагаем не проводить рутинное тестирование МПК, так как у них, в отличие от общей популяции, МПК не предсказывает риск переломов, а также МПК не предсказывает тип почечной остеодистрофии (2B).

3.2.3. У пациентов с ХБП 3–5D стадий мы предлагаем использование измерения ПТГ сыворотки или костно-специфичной щелочной фосфатазы для оценки заболевания кости, поскольку заметно повышенные или сниженные их значения предсказывают лежащий в основе костный обмен (2B).

3.2.4. У больных с ХБП 3–5D стадий мы предлагаем не измерять рутинно маркеры синтеза коллагена (такие как C-концевой пропептид проколлагена I типа) или его распада (такие как поперечно-связанный телопептид коллагена I типа, cross-laps, пиридинолин или деоксипиридинолин), образующиеся в результате обмена кости (2C).

3.2.5. Мы рекомендуем, что у детей до 2 лет с ХБП 2–5D стадий следует измерять длину тела, по крайней мере, ежеквартально, в то время как у детей более старшего возраста с ХБП 2–5 D стадий линейный рост следует оценивать, по крайней мере, ежегодно (1B).

Глава 3.3. Диагноз ХБП–МКН: сосудистая кальцификация

3.3.1. Мы предлагаем, чтобы у пациентов с ХБП 3–5D стадий была возможность использования латеральной абдоминальной рентгенографии для обнаружения наличия или отсутствия сосудистой кальцификации, а эхокардиографии – для определения наличия или отсутствия клапанной кальцификации, как разумных альтернатив визуализации, основанной на компьютерной томографии (2C).

3.3.2. Мы предлагаем считать пациентов с ХБП 3–5D стадий с наличием сосудистой/клапанной кальцификации как имеющих наиболее высокий сердечно-сосудистый риск (2A). Целесообразно учитывать данную информацию для определения тактики ведения ХБП–МКН (уровень доказательности не классифицирован).

Глава 4.1. Лечение ХБП–МКН, направленное на снижение высокого уровня фосфата сыворотки и поддержание уровня кальция сыворотки

4.1.1. У пациентов с ХБП 3–5 стадий мы предлагаем поддерживать фосфор сыворотки на нормальном уровне (2C). У пациентов с ХБП 5D стадии мы предлагаем снижать повышенный уровень фосфата в направлении нормальных значений (2C).

4.1.2. У пациентов с ХБП 3–5D стадий мы предлагаем поддерживать кальций сыворотки на нормальном уровне (2D).

4.1.3. У пациентов с ХБП 5D стадии мы предлагаем использовать диализат с концентрацией кальция 1,25–1,5 ммоль/л (2,5 и 3,0 мЭкв/л) (2D).

4.1.4. У пациентов с ХБП 3–5 стадий (2D) и 5D стадии (2B) мы предлагаем использовать фосфатсвязывающие препараты для лечения гиперфосфатемии. При выборе фосфатсвязывающего препарата целесообразно принимать во внимание стадию ХБП, наличие других проявлений ХБП–МКН, сопутствующую терапию и профиль побочных эффектов (уровень доказательности не классифицирован).

4.1.5. У пациентов с ХБП 3–5D стадий и гиперфосфатемией, в случае персистирующей или периодической гиперкальциемии, мы рекомендуем сокращение дозы кальций-содержащих фосфатсвязывающих препаратов и/или дозы кальцитриола или аналогов витамина D (1B). Мы предлагаем сокращение дозы кальций-содержащих фосфатсвязывающих препаратов у пациентов с ХБП 3–5D стадий и гиперфосфатемией при наличии кальцификации артерий (2C), и/или адинамической болезни костей (2C), и/или в случае постоянно низкого уровня ПТГ сыворотки (2C).

4.1.6. У пациентов с ХБП 3–5D стадий мы рекомендуем избегать длительного применения алюминийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов, и у пациентов с ХБП 5D стадией избегать загрязнения диализата алюминием для предотвращения алюминиевой интоксикации (1C).

4.1.7. Пациентам с ХБП 3–5D стадий при лечении гиперфосфатемии мы предлагаем ограничение потребления фосфата с пищей отдельно или в сочетании с другими видами терапии (2D).

4.1.8. У пациентов с ХБП 5D стадии при лечении персистирующей гиперфосфатемии мы предлагаем увеличение выведения фосфата на диализе (2C).

Глава 4.2: Лечение патологических уровней ПТГ при ХБП–МКН

4.2.1. У пациентов с ХБП 3–5 стадий, не находящихся на диализе, оптимальный уровень ПТГ не известен. Однако мы предлагаем у пациентов с уровнем интактного ПТГ (иПТГ) выше верхней границы нормы для данного метода, в первую очередь, оценивать наличие гиперфосфатемии, гипокальциемии и дефицита витамина D (2C).

Целесообразно корректировать эти нарушения одним из или всеми нижеследующими методами: уменьшением потребления фосфатов с пищей и назначением фосфатсвязывающих препаратов, суппlementацией кальция и/или нативным витамином D (уровень доказательности не классифицирован).

4.2.2. У пациентов с ХБП 3–5 стадий, не находящихся на диализе, у которых сывороточный ПТГ прогрессивно нарастает и остается постоянно выше верхней границы нормы для данного метода определения, несмотря на коррекцию модифицируемых факторов, мы предлагаем терапию кальцитриолом или аналогами витамина D (2C).

4.2.3. У пациентов с ХБП 5D стадии мы предлагаем поддерживать уровень иПТГ примерно в интервале 2-9-кратного превышения верхней границы нормы для данного метода (2C). Мы предлагаем, чтобы наличие выраженных отклонений уровня ПТГ в любую сторону внутри указанного диапазона побуждало к началу или изменению терапии во избежание прогрессирования до значений, выходящих за пределы указанного интервала (2C).

4.2.4. У пациентов с ХБП 5D стадии и увеличенным или повышающимся ПТГ мы предлагаем использовать кальцитриол или аналоги витамина D, или кальцимитетики, или комбинацию кальцимитетиков с кальцитриолом или аналогами витамина D для снижения уровня ПТГ (2B).

- Целесообразно, чтобы первоначальный выбор препарата для лечения повышенного ПТГ базировался на уровнях кальция и фосфата сыворотки, а также на других проявлениях ХБП–МКН (уровень доказательности не классифицирован).

- Целесообразно подбирать дозу кальция или несодержащих кальций фосфатсвязывающих препаратов таким образом, чтобы лечение, направленное на контроль ПТГ, не нарушало уровень кальция и фосфата (уровень доказательности не классифицирован).

- Мы рекомендуем снижать дозу или отменять кальцитриол, или другой стерол витамина D у пациентов с гиперкальциемией (1B).
 - Мы предлагаем снижать дозу или отменять кальцитриол, или другой стерол витамина D у пациентов с гиперфосфатемией (2D).
 - Мы предлагаем уменьшать дозу кальцимитетиков или отменять их у пациентов с гипокальциемией в зависимости от её тяжести, сопутствующей терапии и клинических симптомов (2D).
 - Мы предлагаем уменьшать или отменять прием кальцитриола, аналогов витамина D и/или кальцимитетиков, если уровень интактного ПТГ падает в два раза ниже верхней границы нормы для данного метода его определения (2C).
- 4.2.5. Пациентам с ХБП 3–5D стадий с тяжелым гиперпаратиреозом (ГПТ), которые не ответили на медикаментозную/фармакологическую терапию, мы предлагаем выполнять паратиреоидэктомию (2B).

Глава 4.3: Лечение костей бисфосфонатами, другими препаратами для терапии остеопороза и гормоном роста

- 4.3.1. Пациентам с ХБП 1–2 стадий с остеопорозом и/или высоким риском переломов, по критериям Всемирной организации здравоохранения, мы рекомендуем лечение такое же, как для общей популяции (1A).
- 4.3.2. Пациентам с ХБП 3 стадии с уровнем ПТГ в пределах нормальных значений и остеопорозом и/или высоким риском переломов, по критериям Всемирной организации здравоохранения, мы предлагаем лечение такое же, как для общей популяции (2B).
- 4.3.3. У пациентов с ХБП 3 стадии с биохимическими изменениями вследствие ХБП–МКН и низкой МПК и/или патологическими переломами мы предлагаем, чтобы при выборе лечения учитывались выраженность и обратимость биохимических нарушений и прогрессирования ХБП, с обсуждением выполнения биопсии кости (2D).
- 4.3.4. У пациентов с ХБП 4–5D стадий с биохимическими нарушениями вследствие ХБП–МКН и низкой МПК и/или патологическими переломами мы предлагаем проведение дополнительного обследования с биопсией кости до назначения терапии антирезорбтивными препаратами (2C).
- 4.3.5. У детей и подростков с ХБП 2–5D стадий и сопутствующим отставанием в росте, при желании дополнительного роста, мы рекомендуем лечение рекомбинантным человеческим гормоном роста, после разрешения вопросов, связанных с дефицитом питания и биохимическими нарушениями вследствие ХБП–МКН (1A).

Глава 5: Оценка и лечение болезни костей после трансплантации почки

- 5.1. У пациентов в раннем посттрансплантационном периоде мы рекомендуем измерение сывороточного кальция и фосфата, по крайней мере, еженедельно, до стабилизации (1B).
- 5.2. У пациентов по прошествии раннего периода после трансплантации почки, частоту мониторингов сывороточного кальция, фосфата и ПТГ целесообразно основывать на наличии и степени выраженности нарушений, а также скорости прогрессирования ХБП (уровень доказательности не классифицирован).
- Целесообразными интервалами мониторингования могут быть:
- При ХБП 1–3Т стадий, для сывороточного кальция и фосфата – каждые 6–12 мес; и для ПТГ – однократно, с последующими интервалами между измерениями в зависимости от начального уровня и прогрессирования ХБП.
 - При ХБП 4Т стадии для сывороточного кальция и фосфата – каждые 3–6 мес; и для ПТГ – каждые 6–12 мес.
 - При ХБП 5Т стадии для сывороточного кальция и фосфата – каждые 1–3 мес; и для ПТГ – каждые 3–6 мес.
 - При ХБП 3–5Т стадий измерение щелочной фосфатазы ежегодно или чаще, при наличии повышенного ПТГ (см. главу 3.2).
 - У пациентов с ХБП, получающих терапию по поводу ХБП–МКН, или у тех, у кого выявлены биохимические нарушения, целесообразно увеличить частоту измерений для контроля эффективности и побочных эффектов терапии (уровень доказательности не классифицирован). Целесообразно проводить

лечение этих нарушений так же, как у пациентов с ХБП 3–5 стадий (уровень доказательности не классифицирован) (см. главы 4.1 и 4.2).

5.3. Мы предлагаем, чтобы у пациентов с ХБП 1–5Т стадий было возможным измерение уровня 25(ОН)D (кальцидиола) с частотой повторных измерений в зависимости от его исходного уровня и терапии (2C).

5.4. У пациентов с ХБП 1–5Т стадий мы предлагаем корректировать дефицит и недостаточность витамина D при помощи терапевтических стратегий, рекомендуемых для общей популяции (2C).

5.5. У пациентов с расчетным уровнем скорости клубочковой фильтрации не меньше чем 30 мл/мин на 1,73 м², если они получают кортикостероиды или имеют другие факторы риска остеопороза для общей популяции, мы предлагаем измерять МПК в первые 3 мес после трансплантации почки (2D).

5.6. У пациентов в первые 12 мес после трансплантации почки, с расчетным уровнем СКФ не меньше чем 30 мл/мин на 1,73 м² и низкой МПК, мы предлагаем рассматривать возможность лечения витамином D, кальцитриолом/альфакальцидолом или бисфосфонатами (2D).

- Мы предлагаем, что наличие ХБП–МКН, на которые указывают отклонения уровней кальция, фосфата, ПТГ, щелочной фосфатазы и 25(ОН)D, должно оказывать влияние на выбор терапии (2C).

- Целесообразно обсуждать биопсию кости для определения тактики лечения, особенно до использования бисфосфонатов, из-за высокой частоты развития адинамической болезни костей (уровень доказательности не классифицирован).

- Данные о тактике терапии после первых 12 мес недостаточны.

5.7. У пациентов с ХБП 4–5Т стадий мы предлагаем не проводить рутинное измерение МПК, так как МПК не является предиктором риска возникновения переломов, как и в общей популяции, и не определяет тип болезни костей после трансплантации почки (2B).

5.8. У пациентов с ХБП 4–5Т стадий с известной низкой МПК мы предлагаем такое же лечение, как у пациентов с ХБП 4–5 стадий, не получающих диализ, как это детализировано в главах 4.1. и 4.2. (2C).

Russian Translation

Irina Trofimenko, MD, Associate Professor of Medicine, Saint-Petersburg Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Vladimir Dobronravov, MD, Professor of Medicine, Saint-Petersburg Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

© В.А.Добронравов, М.С.Храброва, В.Г.Сиповский, М.А.Шабунин, А.В.Смирнов, 2011
УДК 616.13-002:577.112]:616.61

*В.А. Добронравов^{1,2}, М.С. Храброва¹, В.Г. Сиповский², М.А. Шабунин¹,
А.В. Смирнов^{1,2}*

ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ГИПОКОМПЛЕМЕНТЕМИЧЕСКОМ УРТИКАРНОМ ВАСКУЛИТЕ (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)

V.A. Dobronravov, M.S. Khrabrova, V.G. Sipovsky, M.A. Shabunin, A.V. Smirnov

KIDNEY INJURIES IN HYPOCOMPLEMENTEMIC URTICARIAL VASCULITIS (CLINICAL CASES)

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

РЕФЕРАТ

Впервые в отечественной нефрологической периодике в статье детально описаны клинические наблюдения поражения почек при гипокомплементемическом уртикарном васкулите. Также обсуждены практические подходы к диагностике.

Ключевые слова: гипокомплементемический уртикарный васкулит, кожный лейкоцитокластический васкулит, анти-C1q, поражения почек, гломерулонефрит.

ABSTRACT

Clinical cases of hypocomplementemic urticarial vasculitis with kidney injury are presented in this article for the first time in russian nephrological literature. Practical aspects of diagnostics are discussed as well.

Key words: hypocomplementemic urticarial vasculitis, cutaneous leukocytoclastic vasculitis, antiC1q, kidney injuries, glomerulonephritis.

Гипокомплементемический уртикарный васкулит (ГУВ) относится к довольно редко выявляемым заболеваниям, отчасти вследствие недостаточной настороженности практикующих врачей – дерматологов, ревматологов, нефрологов. ГУВ относится к васкулитам мелких сосудов с закономерным вовлечением почек в патологический процесс. Вместе с тем, публикаций с подобной тематикой в отечественных периодических изданиях, касающихся вопросов нефрологии, мы не обнаружили и сочли необходимым подготовить описание нескольких случаев этого заболевания в дополнение к обзору литературы В.А. Добронравова, опубликованному в этом номере журнала.

Случай 1. Пациентка К., 57 лет

История заболевания. В 2003 г. в возрасте 50 лет впервые отметила появление уртикарной сыпи на коже лица, волосистой части головы, шеи, зоны декольте с выраженным зудом, безболезненной, сохраняющейся в течение 2–3 дней, оставляющей после себя очаги гиперпигментации. Суставной синдром отсутствовал, повы-

шения температуры тела, эритемы по типу «бабочки» не было. Обследована дерматологом. При иммунологическом обследовании выявлен нормальный уровень ревматоидного фактора (РФ), повышение антинуклеарного фактора (АНФ) – 1: 2560. Биопсию кожного лоскута не выполняли. В общем анализе мочи – без патологии. Диагностирована диссеминированная красная волчанка. Обсуждался диагноз СКВ. Назначена терапия плаквенилом в течение года без эффекта. В 2004 году обследуется у ревматолога с тем же диагнозом. К терапии присоединен преднизолон в дозе 30 мг, на фоне чего отмечен незамедлительный регресс высыпаний, доза преднизолона быстро снижена до полной отмены. Высыпания не рецидивировали. Анализы мочи пациентки не контролировались.

Через 5 лет от первого появления уртикарий, в 2008 г., рецидив зудящих высыпаний на голове, шее, появились и нарастали отеки нижних конечностей, слабость, снижение массы тела, тошнота. При обследовании в начале 2009 г. впервые зарегистрированы в общем анализе мочи протеинурия до 3 г/л, эритроцитурия 12–15 в поле зрения, в биохимическом анализе крови умеренная азотемия – креатинин сыворотки – 0,129 ммоль/л, анемия – гемоглобин 92 г/л.

В мае 2009 г. пациентка поступила в клинику нефрологии с жалобами на длительные, до нескольких дней, уртикарные высыпания на коже лица, волосистой части головы, шеи, зоны декольте, сопровождающиеся выра-

Добронравов В.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17. Кафедра пропедевтики внутренних болезней Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, Россия.

женным зудом, безболезненные, оставляющие после очаги гиперпигментации; отеки нижних конечностей максимально до колена; повышение АД до 180/110 мм рт.ст.; одышку при умеренной физической нагрузке; общую слабость; тошноту; снижение массы тела. Изменений объема, цвета мочи пациентка не отмечала. Каких-либо жалоб со стороны суставов, органов ЖКТ, легких, органов зрения и слуха не предъявляла.

Объективные данные: рост 164 см, масса тела 70 кг, индекс массы тела (ИМТ) 26 кг/м²; кожные покровы бледные, уртикарные высыпания на лице, шеи, волосистой части головы, зоне декольте, очаги гиперпигментации на тех же участках кожи; симметричные отеки нижних конечностей до колена. АД 160/100 мм рт.ст. В остальном без значительных отклонений.

Лабораторные исследования: гемоглобин – 93 г/л, лейкоциты – $3,8 \times 10^9$ /л, эозинофилы – $0,015 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 145×10^9 /л, СОЭ – 8 мм/ч; билирубин, печеночные трансаминазы, щелочная фосфатаза, фибриноген, С-реактивный белок, калий, натрий сыворотки в пределах нормальных значений. Лабораторно подтвержден нефротический синдром: общий белок – 41 г/л, альбумин – 23 г/л, холестерин – 7,7 ммоль/л, суточная потеря белка (СПБ) – 7 г/сут. В биохимическом анализе крови: креатинин – 0,3 ммоль/л, мочевины – 18 ммоль/л. СКФ (MDRD) – 13,7 мл/мин.

В общем анализе мочи протеинурия 5,4 г/л, эритроциты 8–10 частично измененные в поле зрения, гиалиновые цилиндры 3–5 в поле зрения.

Иммунологические исследования выявили гипокомплементемию: С3 – 0,446 г/л (норма от 0,790 до 1,520 г/л), С4 – 0,119 г/л (норма от 0,160 до 0,380 г/л). Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), антитела (АТ) к двуспиральной ДНК, АТ классов IgG, IgM к кардиолипину, АТ к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), АНФ в пределах нормы. РФ 1:40, антитела к С1q фракции комплемента (Анти-С1q) – 2,4 U/ml.

При **биопсии кожи** (рис. 1) выявлены периваскулярные лейкоцитарные инфильтраты, в составе которых сегментоядерные нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, плазмциты; признаки лейкоцитоклазии и отека соединительной ткани; участки фибриноидного набухания. Иммуногистохимически отложения IgM (3+), С3 (2+), IgG (2+) в микрососудах.

Биопсия почки. При светооптическом исследовании почечного биоптата: из 36 клубочков 21 клубочек полностью склерозирован, сегментарный склероз в 8 клубочках, 2 клубочка с фиброзно-клеточными полулуниями (рис. 2А); умеренная мезангиальная пролиферация, незначительная эндокапиллярная пролиферация, умеренное расширение мезангиального матрикса, сегментарное утолщение базальных мембран, линейные фуксинофильные отложения по базальной мембране. В отдельных клубочках отмечается лобулярный рисунок. Со стороны канальцев незначительная зернистая, умеренная гиалиновокапельная дистрофия канальцев, незначительное пенистое перерождение, умеренная атрофия канальцев. В интерстиции значительный диффузный фиброз, умеренные отек и клеточная (лимфоцитарная, сегментоядерная, макрофагальная) инфильтрация интерстиция. В сосудах умеренный эластофиброз, периваскулярный склероз, незначительное количество лейкоцитов в просвете

микрососудов, с признаками адгезии и пенетрации стенки микрососудов. Выявлены депозиты IgM (1+), С3 (2+), ламбда (2+) в мезангии; IgA (3+), IgM (2+), IgG (1+), С3 (1+), ламбда (2+), С1q (1+) в эпителии канальцев. Таким образом, имеют место признаки мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита (МПГН) с выраженным глобальным и сегментарным склерозом, фиброзно-клеточными полулуниями и диффузным интерстициальным фиброзом.

Терапия и проспективное наблюдение. Учитывая клинические и морфологические признаки активности васкулита, проведена терапия глюкокортикостероидами (метилпреднизолон 1000 мг трижды внутривенно, затем преднизолон *per os* 1 мг/кг в течение 2 мес со снижением до поддерживающей дозы 7,5 мг/сут в сочетании с циклофосфамидом 800 мг внутривенно 1 раз в месяц, суммарно 3,2 г), на фоне чего отмечен регресс уртикарных высыпаний, через полгода регресс нефротического синдрома (СПБ – 3,2 г/сут, альбумин сыворотки – 33 г/л). На фоне частичной клинической ремиссии в течение двух лет наблюдения функция почек остается на уровне ХБП V стадии (СКФ 14 мл/мин – 2011 г.), в связи с чем планируется начало заместительной почечной терапии.

Случай 2. Пациентка Р., 60 лет

История заболевания. В 2001 г., в возрасте 50 лет, впервые появление уртикарных высыпаний на различных участках кожи, сопровождающихся зудом, болезненностью, продолжительностью более 24 ч, впервые повышение АД до 220/120 мм рт.ст. при обычных цифрах АД 140/80 мм рт.ст., артралгии в тазобедренных и коленных суставах без признаков артрита, субфебрилитет, отеки голеней и лица, изменение цвета мочи – «мясные помои». При обращении к врачу состояние расценено как аллергическая реакция на неизвестный пищевой аллерген, хотя до 50 лет о наличии аллергии на что-либо пациентка не знала. Проводилась терапия антигистаминными препаратами без эффекта, затем ГКС внутривенно с эффектом в виде регресса высыпаний. Общий анализ мочи на тот момент не выполняли. В дальнейшем пациентка неоднократно была осмотрена дерматологами в связи с постоянно рецидивирующими высыпаниями, которые были расценены как проявления поливалентной аллергии, хотя тесты со всеми возможными аллергенами были проведены и оказались отрицательными.

После ОРВИ в 2002 г. пациентка поступает в нефрологическое отделение с рецидивом болезненных, зудящих, не проходящих в течение суток уртикарных высыпаний на коже лица, зоне декольте; отеками голеней. Субфебрилитета, суставного синдрома, симптомов поражения со стороны других органов и систем на тот момент не было.

Лабораторно. Поражение почек было представлено картиной выраженной протеинурии (9 г/сут), макрогематурией, артериальной гипертензией, нефротическим синдромом. Креатинин сыворотки составлял в это время 0,2 ммоль/л [СКФ (MDRD) – 28 мл/мин]. В клиническом анализе крови гемоглобин 101 г/л, эритроциты $3,38 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $7,9 \times 10^9$ /л, эозинофилы $2,4 \times 10^9$ /л, СОЭ – 5 мм/ч.

Иммунологические исследования: АНФ, АТ к двуспиральной ДНК, РФ, ЦИК, IgE – в пределах нормы. Ла-

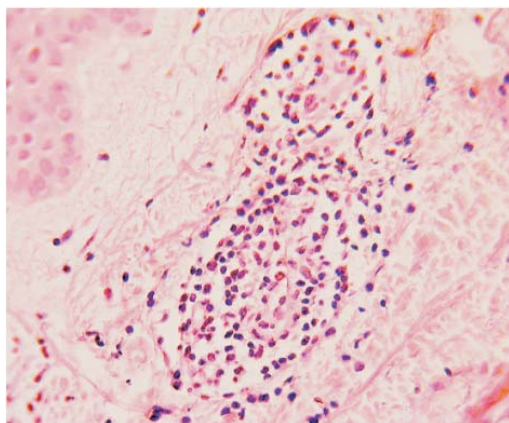


Рис. 1. Лейкоцитокластический васкулит кожи (случай 1, пациентка К.). Микрофотограмма микрососудов папиллярного слоя собственно дермы. В стенках артерий мелкого калибра выявляются нарушение структуры сосудистой стенки, пенетрация, формирование периваскулярных лейкоцитарных инфильтратов (сегментоядерные нейтрофилы, макрофаги, плазмоциты) с признаками лейкоцитоклазии. Периваскулярный отек соединительной ткани с участками фибриноидного набухания. Окраска гематоксилином-эозином, ув. $\times 150$.

бораторно выявлено снижение С3 и С4 фракций комплемента: С3 – 0,379 г/л, С4 – 0,036 г/л; а также повышение анти-С1q до 15,3 U/ml.

При **биопсии кожи** в исследованном фрагменте признаки васкулита мелких артерий в фазе экссудативного воспаления, в некоторых артериях мелкого калибра периваскулярный отек со скоплением лейкоцитов, включая макрофаги и сегментоядерные нейтрофилы. При иммунофлюоресценции: в микрососудах кожи гранулярные отложения IgM (1+), IgG (2+), IgA (2+), C1q (2+).

Выполнена **биопсия почки** (рис. 2Б). По данным светоптического исследования: из 16 выявленных клубочков 3 склерозированы полностью, в 7 выраженный сегментарный склероз с грубыми сращениями зон склероза с капсулой, в 5 клубочках формирующиеся фиброзные полулуния. В сохранившихся клубочках гиперцеллюлярность, утолщение и местами удвоение мембран. Фуксинофильные отложения четко не определяются. Со стороны канальцев их деформация, суб- и атрофия, выраженная зернистая и гиалиново-капельная дистрофия сохранившихся. В просвете перитубулярных капилляров – лейкоциты, в том числе сегментоядерные, с признаками адгезии к стенке сосудов. Выраженный склероз стро-

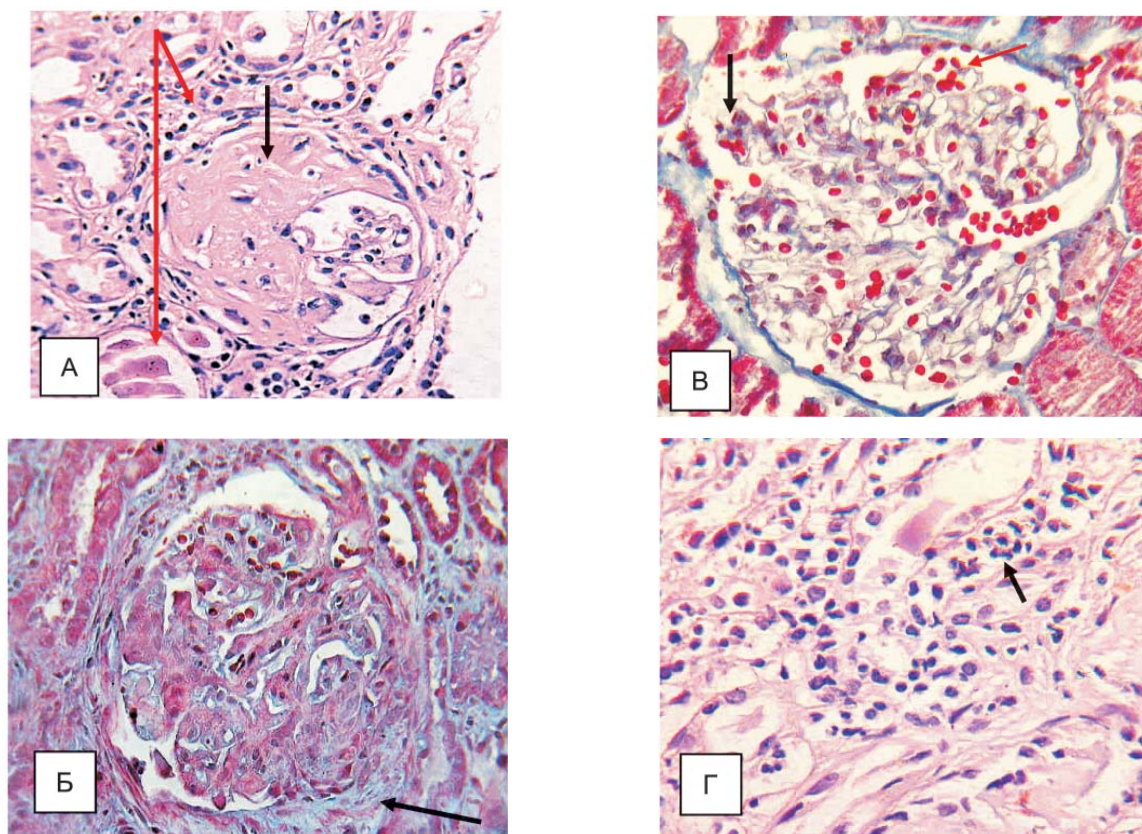


Рис. 2. Морфологические варианты поражения почек при ГУВ. **А.** Случай 1. МПГН с полулуниями. Фиброзное полулуние со сдавлением капиллярных петель (черная стрелка). Гиалиновые цилиндры в просвете канальцев, умеренная атрофия эпителия канальцев и склероз интерстиция (красная стрелка). **Б.** Случай 2. МПГН с полулуниями. В клубочке умеренная гиперцеллюлярность мезангиального матрикса, утолщение и местами удвоение базальных мембран. Фуксинофильные отложения в мезангии и базальных мембранах. Формирующийся лобулярный рисунок. Капсула утолщена в зоне сращения с капиллярными петлями за счет фиброзных изменений и реакции мезенхимальных клеток (черная стрелка), сужение просвета капилляров. **В.** Случай 3. Фокально-сегментарный мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит. Сегментарное расширение мезангиального матрикса с незначительной гиперклеточностью (черная стрелка). Увеличение размеров клубочка и диапедез эритроцитов в просвет капсулы Боумена (красная стрелка). **Г.** Случай 4. Признаки очагового васкулита микрососудов интерстиция. Перитубулярные сосуды с признаками адгезии и диапедеза лейкоцитов (черная стрелка), отек перитубулярной стромы, атрофия и субатрофия канальцев с увеличением и уменьшением в размерах их просвета.

Окраска: а, в, г – гематоксилином-эозином; б – трихромальная окраска по Массону. Ув.: а–в – 200; г – 150.

мы. Иммуноморфологически субэпителиальные крупногранулярные депозиты IgG (2+), C3(2+), IgM (1+), C1q (1+). В интерстициальной ткани почки крупногранулярные отложения IgG (2+), IgM (2+), IgA (1+), C3 (1+).

Верифицирован МПГН с глобальным и сегментарным склерозом клубочков, выраженными экстракапиллярными изменениями, тубулоинтерстициальным склерозом.

Терапия и проспективное наблюдение. После получения данных нефробиопсии (2002 г.) терапия ГКС 45 мг/сут в течение 9 мес с постепенным снижением дозы. На этом фоне снижение протеинурии до 6 г/сут, полный регресс высыпаний. Однако усугубилось течение артериальной гипертензии; эпизод обострения Herpes Zoster, что явилось причиной постепенной отмены ГКС.

За период с 2002 по 2005 г. пациентка наблюдалась в клинике. Сохранялись протеинурия нефротического уровня, микрогематурия, рецидивировали уртикарные высыпания, постепенно нарастала азотемия. В мае 2005 г. протеинурия до 5 г/сут, азотемия с прогрессией до креатинемии 0,456 ммоль/л, СКФ (MDRD) – 9 мл/мин. В октябре 2005 г. начал хронический гемодиализ (ГД). За время ГД периодически рецидивы уртикарных высыпаний, купирующихся короткими курсами ГКС.

Случай 3. Пациентка Ф., 62 года

История заболевания. С 1990 г. (41 год) отмечает отеки на ногах, на лице, появление гиперемии, отека локтевых суставов, скованности мелких суставов кистей продолжительностью до 3 ч, однако, за медицинской помощью не обращалась. При амбулаторном обследовании в 1993 г. в общем анализе мочи протеинурия 0,05 г/л, микрогематурия. Обследуется в клинике нефрологии. Подтверждено наличие протеинурии до 0,18 г/л в разовом анализе мочи, микрогематурии до 70 в поле зрения. Функция почек на тот момент: креатинин сыворотки 0,09 ммоль/л; клиренс креатинина 50 мл/мин, СКФ (MDRD) – 62 мл/мин. В клиническом анализе крови без особенностей (гемоглобин – 142 г/л, эритроциты – $4,5 \times 10^{12}/л$, тромбоциты – $288 \times 10^9/л$, лейкоциты – $6,1 \times 10^9/л$, СОЭ – 5 мм/ч). Дифференциальная диагностика суставного синдрома не была проведена. Далее в период с 1993 по 1999 г. у нефролога пациентка не наблюдалась. Однако известно, что в 1995 г. дебют уртикарных высыпаний на коже лица, верхних конечностей, сопровождающихся зудом, болезненностью, проходящих в течение 24 ч, оставляющих очаги гиперпигментации. По поводу высыпаний не обследовалась. Также сохраняется суставной синдром в виде гиперемии и отека локтевых, лучезапястных суставов, скованности мелких суставов кистей; артериальная гипертензия без адекватной коррекции, осложнившаяся в 1995 г. развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в вертебробазилярном бассейне с развитием левостороннего гемипареза с последующим восстановлением.

В 2000 г. после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции микрогематурия до 30 в поле зрения, протеинурия в разовом анализе мочи максимально до 6,5 г/л, эритроцитурия до 20 в поле зрения. По данным УЗИ почки, нормальных размеров, паренхима не изменена. Креатинин – 0,11 ммоль/л, клиренс креатинина 28 мл/мин, СКФ (MDRD) – 48 мл/мин. В клиническом ана-

лизе крови НВ – 137 г/л, эритроциты – $4,2 \times 10^{12}/л$, тромбоциты – $210 \times 10^9/л$, СОЭ – 6 мм/ч. Назначенную нефропротективную терапию пациентка на тот момент самостоятельно отменила. За период 2000–2009 г. обследуется у ревматолога на предмет суставного синдрома в связи с усилением болей в суставах. Проводится иммунологическое обследование в 2008 г.: повышение РФ до 296 МЕ/мл, АНФ, АТ к двуспиральной ДНК, антитела к циклическому цитрулиновому пептиду, АТ IgG, IgM к кардиолипину отрицательные. Рентгенологически данных за ревматоидный артрит не получено. Суставной синдром рассматривался в рамках «полиостеоартроза». По поводу высыпаний неоднократно обращалась к дерматологу. Были установлены различные диагнозы, в том числе застойная эритема, вульгарный псориаз, дерматит, назначаемая терапия без эффекта.

Сопутствующая патология представлена ИБС, стенокардией напряжения II функционального класса, осложнившихся развитием острого инфаркта миокарда в области заднебоковой стенки неизвестной давности, а также сахарным диабетом 2-го типа, компенсированным диетой. С 2007 г. постоянная гипотензивная терапия с эффектом.

В октябре 2009 г. пациентка вновь поступает в клинику с жалобами на боли, отечность в коленных суставах с усилением болей при нагрузке, также боли, отечность, скованность до 3 ч в мелких суставах кистей, субфебрилитет, уртикарные высыпания на коже конечностей, волосистой части головы, сопровождающиеся зудом, проходящие достаточно быстро (в течение 24 ч), оставляющие очаги гиперпигментации. Жалоб со стороны других органов и систем пациентка не предъявляла.

Лабораторно. В общем анализе мочи протеинурия 2,4 г/л, микрогематурия до 20 в поле зрения, в остальном без изменений. В клиническом анализе крови гемоглобин 134 г/л, эритроциты – $4,1 \times 10^{12}/л$, тромбоциты – $205 \times 10^9/л$, лейкоциты – $5,5 \times 10^9/л$, СОЭ – 6 мм/ч. По данным КФО креатинин – 0,094 ммоль/л, клиренс креатинина – 37 мл/мин, СКФ (MDRD) – 57 мл/мин. Суточная протеинурия – 2,67 г/сут. В биохимическом анализе крови холестерин – 6,78 ммоль/л, общий белок – 76 г/л, альбумин – 41 г/л, в остальном без существенных отклонений. Маркеры вирусных гепатитов отрицательные. УЗИ показало почки обычных размеров, паренхима не изменена. Рентгенологически признаки деформирующего артроза мелких суставов кистей.

Иммунологическое обследование: РФ 1:80; АНФ 1:80; анти-C1q – 16,8 u/ml; ANCA – отрицательные. Фракции комплемента в пределах нормы, C3 – 1,09 г/л, C4 – 0,269 г/л.

Выполнена **биопсия кожи**, по данным светооптического исследования которой выявлен периваскулярный отек в артериях мелкого калибра со скоплением лейкоцитов, включая макрофаги и лимфоциты (продуктивный тип воспалительной реакции).

По данным нефробиопсии (рис. 2В) при светооптическом исследовании 13 клубочков, из которых 1 полностью склерозирован, умеренные фокально-сегментарная мезангиальная пролиферация и расширение мезангиальной матрикса. В канальцах незначительная зернистая, умеренная гиалиновокапельная дистрофия. При иммунофлюоресцентной микроскопии отложения IgM (1+),

СЗ (2+), фибриногена (2+) по стенкам сосудов. Таким образом, почечная патология представлена фокально-сегментарным мезангиопролиферативным гломерулонефритом в сочетании с сосудистой депозицией иммунных комплексов.

Терапия и проспективное наблюдение. С 2009 г. до осени 2010 г. пациентка получала нефропротективную терапию. Осенью рецидив уртикарных высыпаний на коже лица, верхних конечностей. При обследовании сохранялась микрогематурия до 100 в поле зрения, СПБ – 0,9 г/сут, СКФ (MDRD) – 66 мл/мин, креатинин – 0,08 ммоль/л. В клиническом анализе крови без патологических изменений. Иммунологические показатели на прежнем уровне. В связи с активностью васкулита проведен короткий курс терапии ГКС 0,5 мг/кг/сут со снижением в течение 2 нед до поддерживающей дозы 5 мг/сут. Через 4 нед после достижения поддерживающей дозы преднизолона СПБ – 5 г/сут, СКФ на прежнем уровне, отмечаются эпизоды микрогематурии. ХБП на уровне IIIa стадии.

Случай 4. Пациентка П., 46 лет

История заболевания. Пациентка наблюдается в клинике с 1992 г. с диагнозом хронический гломерулонефрит, когда впервые выявлены изменения в общем анализе мочи: протеинурия до 1 г/л, микрогематурия, а также повышение цифр АД до 140/90 мм рт.ст. Функция почек на тот момент сохранна: СКФ (MDRD) – 83 мл/мин. В клиническом анализе крови без существенных отклонений. В 1994 г. осложнение аборта, выполненного на ранних сроках по социальным показаниям, в виде инфицирования остатков плодного яйца и развития сепсиса, анемии (гемоглобин 90 г/л), ухудшения функции почек (нарастание креатинина до 0,22 ммоль/л), нарастания протеинурии до 1,8 г/сут, артериальной гипертензии (АД 160/100 мм рт.ст.). Также в 1994 г. впервые появление кожных высыпаний бледно-розового цвета круглой формы, не зудящих, на коже голени, которые были расценены на тот момент как анулярная эритема. Терапия сепсиса включала антибиотики широкого спектра действия, сеансы гемосорбции, на фоне чего нормализация функции почек, уровня гемоглобина, нормализация АД, регресс высыпаний. В 2006 г. при очередном обследовании зарегистрирована азотемия: креатинин – 0,186 ммоль/л. СКФ (MDRD) – 25,4 мл/мин. При УЗИ регистрируются незначительные уменьшение размеров почек и повышение эхогенности паренхимы до I степени. Нефробиопсию не выполняли. Назначена нефропротективная терапия. В 2007 г. на фоне приема пероральных контрацептивов развитие ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии, затем спустя 1 мес ОНМК по ишемическому типу в вертебробазилярном бассейне. Тогда же появление сопровождающихся зудом болезненных уртикарных высыпаний на коже голени, бедер, поясницы. При иммунологическом обследовании РФ, АНФ, АТ к двуспиральной ДНК отрицательные. Зарегистрировано повышение АТ к кардиолипину IgG до 66,3 U/ml, АТ к кардиолипину IgM в пределах нормы (2,34 U/ml). Диагностирован антифосфолипидный синдром. Отменены контрацептивы, назначен варфарин под контролем МНО. В феврале 2008 г. установлен аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, корригируемый в последующем тироксином.

В июле 2008 г. пациентка обследуется в нефрологическом отделении с жалобами на уртикарную сыпь, от-

мечаемую на предплечьях, в области шеи, поясницы, сопровождающуюся зудом, умеренно болезненную и медленно разрешающуюся, оставляющую очаги гиперпигментации, расцененную дерматологом как бляшечная экзема; появление болей в мелких суставах рук без их отека, скованности и гиперемии; артериальную гипертензию до 160/100 мм рт.ст. Жалоб со стороны дыхательной системы, ЖКТ, органов зрения и слуха не было. При физикальном обследовании, за исключением уртикарных высыпаний, без каких-либо особенностей. ИМТ 24,5 кг/м².

Лабораторно. При обследовании гемоглобин – 95 г/л, эритроциты – $3,9 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 249×10^9 /л, лейкоциты – $8,6 \times 10^9$ /л; креатинин – 0,187 ммоль/л; СКФ (MDRD) – 40 мл/мин; суточная протеинурия – 0,34 г/сут; общий белок – 70 г/л. В остальном без существенных отклонений.

Иммунологическое обследование: ANCA, АТ к двуспиральной ДНК, АТ к кардиолипину IgG, IgM в пределах нормы; АТ к β_2 -гликопротеину – 101,7 U/ml (N <10 U/ml), АНФ 1:640 (при норме <1:40). Выявлена гипокомплементемия: С3 – 0,673 г/л; С4 – 0,113 г/л анти-С1q 6,4 U/ml.

По данным **биопсии кожи** в сосудах мелкого калибра, преимущественно в венах, отмечаются периваскулярный отек и дезорганизация соединительной ткани, лейкоцитарная инфильтрация, формирующая периваскулярные муфты. В состав лейкоцитарных инфильтратов входят макрофаги, лимфоциты, эозинофилы, плазмочиты. Иммунофлюоресцентное исследование: в капиллярах собственной пластики и собственно кожи IgG (2+) и лямбда цепей (1+), в подлежащей соединительной ткани вокруг сосудов мелкого калибра отмечается отложение IgA (2+), IgM (1+), фибриногена (1+), IgG (3+), C1q (2+), С3 (2+).

Биопсия почки (рис. 2Г). В срезах получен только мозговой слой. По данным световой микроскопии, отмечается выраженный заместительный диффузно-очаговый склероз: разрастание грубой и тонко волокнистой соединительной ткани, склерозирование тубулярного компонента с участками атрофии и субатрофии канальцев. В интерстиции отмечается умеренно выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация. В то же время имеют место признаки васкулита: в просвете микрососудов тубулоинтерстиция, преимущественно в венах, отмечаются очаговые скопления лейкоцитов с признаками лейкодиapedеза и адгезии к эндотелию.

Регистрируемые уртикарные высыпания на коже, артралгии с преимущественным вовлечением мелких суставов рук, хронический нефритический синдром, иммунологические сдвиги (гипокомплементемия, повышенный титр антител к β_2 -гликопротеину), признаки воспаления микрососудов по данным биопсий кожи и почки позволили диагностировать гипокомплементемический васкулит в сочетании с вторичным АФС (см. обсуждение).

Терапия и проспективное наблюдение. В 2009 г. проведена пульс-терапия ГКС 500 мг №3 внутривенно с последующим переходом на пероральный прием с постепенным снижением дозы до поддерживающей. На фоне терапии уртикарные высыпания регрессировали. В течение года продолжено наблюдение за функцией почек, которая остается на уровне ХБП IV стадии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В каждом из вышеописанных случаев диагноз ГУВ установлен на основании клинических крите-

риев, впервые предложенных H.R. Schwartz et al. [1] в 1982 г. (табл. 1). У всех были типичные кожные изменения, анти-C1q и гломерулярное поражение почек (табл. 3). Следует обратить внимание на то, что ни в одном из случаев не был своевременно заподозрен иммунокомплексный механизм развития уртикарий, которые неправильно распознавались консультирующими врачами (включая дерматологов) чаще как кожные аллергические реакции I типа, даже несмотря на нормальный уровень IgE крови (как в случае 2), а также как «анулярная эритема», «дерматит», «псориаз» и пр. Вместе с тем, правильная клиническая дифференциальная диагностика кожных изменений при ГУВ не представляет существенных сложностей и позволяет быстро установить диагноз кожного васкулита (табл. 2). Во всех случаях была проведена биопсия элементов кожной сыпи, и при морфологическом исследовании выявлены типичные проявления сосудистого воспаления с лейкоцитоклазией и явными депозитами иммунных комплексов при иммунофлуоресценции (см. рис. 1). Такой метод быстрый, не требующий существенных затрат и выполнимый в амбулаторных условиях, следует считать оптимальным для первичной диагностики и дифференциальной диагностики ГУВ.

К основным клиническим диагностическим критериям относят подтверждение низкого уровня комплемента в циркуляции, что также частично отражает и суть заболевания – активацию классического пути, как один из ведущих механизмов иммунокомплексного воспаления [2, 3]. В данной серии в 3 случаях из 4 выявлено существенное снижение C3-, C4-фракций комплемента. В одном из случаев (случай 3) в период установления диагноза уровень C3–C4 был нормальным, несмотря на отчетливые клинические симптомы ГУВ, включая дополнительные системные проявления в виде полиартрита и ангиоэдем. При этом известно, что активность комплемента в ходе течения ГУВ может существенно варьировать с тенденцией к нормализации при спонтанном или индуцированном лечением регрессе симптоматики (уртикарий). В случае 3 в момент диагностики кожные проявления были в состоянии субремиссии.

Известны клинические наблюдения о том, что больные с кожным уртикарным васкулитом могут быть подразделены на две группы по статусу сывороточного комплемента – с нормальным его уровнем и снижением [4]. Неудивительно, что, в целом, течение заболевания более тяжелое при снижении комплемента, поскольку активация его классического пути подразумевает большую выраженность иммунокомплексного повреждения

сосудов [2, 3]. С другой стороны следует понимать, что первичная сущность заболевания заключается в снижении клиренса клеток, подвергающихся апоптозу, с нарушением толерантности и образованием аутоантител к C1q-компоненту комплемента, связанному с его клеточным рецептором [цит. по 5]. Эти патологические процессы происходят на уровне ткани и могут вызывать локальную альтерацию (в том числе иммунокомплексную) вне зависимости от системного состояния комплемента. Наблюдая именно такую ситуацию в случае 3, авторы предполагают, что можно выделить субтип или стадию ГУВ с нормокомплементемией, несмотря на наличие анти-C1q. В таких случаях можно прогнозировать менее выраженное органное повреждение, в первую очередь, на уровне почек, к которым рассматриваемое заболевание проявляется ярко выраженный «тропизм». В частности, следует считать менее вероятным развитие одной из наиболее тяжелых форм гломерулопатий – МПГН, как патологического состояния, отчетливо опосредуемого активацией классического пути [6].

Именно такую ситуацию наблюдали в случае 3, при которой проявления кожного васкулита были не столь яркими, как в остальных случаях, а изменения в почках классифицированы как фокально-сегментарный мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит. При этом, в капиллярах клубочка депозиция C3 была весьма отчетливой, а морфологические (экстравазация эритроцитов в клубочке) и клинические (гематурия) нарушения проницаемости стенки гломерулярных сосудов – существенны.

Напротив, в случаях 1 и 2 с низким содержанием C3, C4 на фоне анти-C1q отмечено развитие более тяжелой формы поражения клубочков – МПГН с быстрым присоединением терминальной почечной недостаточности (ТПН). Повреждения клубочков у этих больных, очевидно, в значительной степени усугубляется параллельным развитием васкулита почечных сосудов с фокальными очаговыми некрозами гломерулярных сосудов, формированием полулуний и морфологическими признаками иммунологического процесса в микрососудах интерстиция. Интересно, что иммуноморфологически у этих пациентов обнаруживали депозиты C1q в почке и в коже.

Следует подчеркнуть, что во всех случаях были выявлены аутоантитела к C1q-компоненту комплемента, которые играют центральную роль в патогенезе ГУВ. С учетом современных представлений о роли анти-C1q в этиопатогенезе ГУВ, которые не были известны в далеком 1982 г. [1], авторы публикации полагают, что данный имму-

Таблица 1

Отличия от уртикарий при ГУВ от аллергии

Критерии дифференциального диагноза	ГУВ	Кожная аллергия
Провоцирующие факторы	-	Конкретный аллерген
IgE сыворотки крови	Норма	Повышен
Патогенез	Гиперчувствительность 3-го типа	Гиперчувствительность 1-го типа
Гистология	Лейкоцитокластический васкулит нейтрофильный периваскулярный инфильтрат	Отек дермы без лейкоцитоклазии Периваскулярный инфильтрат лимфоцитарно-эозинофильный
Иммунофлюоресценция	Ig, компоненты комплемента	-
Зуд	+	++
Болезненность	+	-
Продолжительность	> 24 ч	< 24 ч
Гиперпигментация	+	-
Диаскопия высыпного элемента	Темно-красное/коричневое пятно в центре элемента (признак повреждения сосуда)	Без признаков повреждения сосуда
Эффект антигистаминных препаратов	-	+

нологический маркер должен считаться одним из главных критериев, наряду с морфологическим доказательством лейкоцитокластического васкулита в коже. Вместе с тем, анти-C1q нельзя использовать для скрининга ГУВ, поскольку они могут выявляться и у небольшой пропорции здоровых лиц [7].

Если в дальнейшем накопление клинических и экспериментальных сведений о данном заболевании подтвердит предположения авторов о необязательности критерия гипокомплементемии, то термин «васкулит с антителами к C1q» будет более уместным для обозначения этой иммунокомплекс-

ной патологии. Связи между уровнем анти-C1q и клиническими проявлениями болезни не прослеживается, однако, малое число наблюдений не позволяет более определенно высказываться на этот счет.

Особого обсуждения требует случай 4, который клинически демонстрирует некое пограничное состояние между идиопатическим ГУВ и СКВ. Известно, что течение ГУВ может трансформироваться в классическую СКВ [4], что неудивительно и может объясняться с точки зрения текущих представлений о патогенезе этих заболеваний [цит. по 5]. Дело в том, что первичные нарушения многочисленных регуляторных функций C1q на фоне образования анти-C1q могут приводить к дальнейшему замедлению поглощения апоптотического материала, увеличению его экспозиции с нарушением толерантности и образованием более широкого спектра аутоантител к различным, в том числе ядерным структурам.

У пациентки П., помимо типичных проявлений ГУВ (снижения C3, C4, анти-C1q), обнаружено значительное повышение титра антинуклеарных и антифосфолипидных антител при отсутствии таковых к двуспиральной ДНК, что и позволяет рассматривать данный случай как промежуточное состояние между ГУВ и СКВ. С этих же позиций можно объяснить транзиторный характер и спонтанную нормализацию антител к кардиолипину и β_2 – гликопротеину, которую мы объясняем развитием вто-

Таблица 2

**Диагностические критерии ГУВ
(с модификациями по [1])****Главные критерии**

Уртикарные высыпания продолжительностью более 6 мес

Гипокомплементемия

Дополнительные критерии

Лейкоцитокластический васкулит

Артралгии и артриты

Увеит/эписклерит

Гломерулонефрит

Абдоминальные боли

Повышение титра анти-C1q

Критерии исключения

Криоглобулинемия (криокрит >1%)

Антитела к двуспиральной ДНК

HSV/HBV/HIV

Дефицит C1-эстеразы

Наследственный дефицит комплемента

Таблица 3

Клинические данные на момент выполнения морфологического исследования и исходы

Клинические данные	Случай 1	Случай 2	Случай 3	Случай 4
Уртикарии продолжительностью более 6 мес	+	+	+	+
Лейкоцитарный кожный васкулит	+	+	+	+
Морфологический вариант поражения почек	МПГН с полулуниями	МПГН с полулуниями	Фокально-сегментарный мезангиально-пролиферативный	Склероз интерстиция с признаками васкулита сосудов микроциркуляции
артралгии	-	+	+	+
Гипокомplementемия				
С3 (< 0,75 г/л)	С3 – 0,446	С3 – 0,379	С3 – 1,09	С3 – 0,673
С4 (< 0,15 г/л)	С4 – 0,119	С4 – 0,036	С4 – 0,269	С4 – 0,113
Анти-С1q U/ml	2,4	15,3	16,8	6,4
АНФ (<1:40)	<1:40	<1:40	1:80	1:640
АТ к двуспиральной ДНК	Норма	Норма	Норма	Норма
Криокрит, %	Норма	Норма	Норма	Норма
АТ к кардиолипину IgG (10<N<30 U/ml)	Норма	Норма	Норма	66
АТ к кардиолипину IgM (N<10 U/ml)	Норма	Норма	Норма	Норма
АТ к β_2 гликопротеину (N<10 U/ml)	Норма	Норма	Норма	101
СКФ, мл/мин на момент биопсии	14	20	57	40
при наблюдении	14 (24 мес)	ГД с 2005 г.	66 (12 мес)	40 (25 мес)

ричного антифосфолипидного синдрома (АФС). Отчасти подобного рода предположения подтверждаются связью динамики антифосфолипидных антител с регрессом клинических и иммунологических проявлений ГУВ. Вместе с тем, появление дополнительных аутоантител при ГУВ предполагает более тяжелое течение болезни и увеличение сосудистых рисков. Вероятно, наличие таких состояний дает основание некоторым авторам утверждать, что ГУВ является одной из форм СКВ [8]. К сожалению, при биопсии почки в образец ткани попал только мозговой слой с одним склерозированным клубочком, поэтому морфология гломеруллопатии осталась неизвестной. Исследование интерстициальных пространств позволило выявить наличие признаков васкулита микрососудов и его исходов в виде умеренного диффузного склероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные случаи указывают на то, что течение ГУВ может сопровождаться тяжелым течением с быстрым прогрессированием дисфункции почек. Высокие темпы развития гломерулярного и интерстициального фиброза могут быть объяснены наложением иммунокомплексной гломеруллопатии и васкулита. Своевремен-

ная диагностика ГУВ, а также детальная оценка изменений в почках, включая морфологическую диагностику, являются критически важными для улучшения прогноза этой категории больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc* 1982;57:231–238
2. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344:1058–1066
3. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344:1140–1144
4. Davis MD, Daoud MS, Kirby B, Gibson LE, Rogers RS. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(6 Pt 1):899-905
5. Добронравов В.А. Гипокомplementемический уртикарный васкулит: введение в клинику и иммунологию. *Нефрология* 2011; 15(1): 17-26
6. Alchi B, Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2010;25(8):1409-1418
7. Siegert CE, Daha MR, Swaak AJ, Van Der Voort EA, Breedveld FC. The relationship between serum titers of autoantibodies to C1q and age in the general population and in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;67:204–209
8. Trendelenburg M, Courvoisier S, Spaeth PJ et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis or systemic lupus erythematosus? *Am J Kidney Dis* 1999;34:745–751

Поступила в редакцию 08.02.2011 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.

© Р.Т.Науэль, О.А.Детерева, И.Г.Каюков, В.А.Добронравов, Ю.А.Никогосян, Л.Н.Куколева, А.В.Смирнов, 2011
УДК 616.61-036.12:616.611

*Р.Т. Науэль¹, О.А. Детерева², И.Г. Каюков^{2,3}, В.А. Добронравов^{1,2},
Ю.А. Никогосян², Л.Н. Куколева², А.В. Смирнов^{1,2}*

К ПРОБЛЕМЕ ОЦЕНКИ ВЕЛИЧИНЫ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

*R.T. Naue, O.A. Degtereva, I.G. Kayukov, V.A. Dobronravov, A.G. Kucher,
Yu.A. Nikogosyan, L.N. Kukoleva, A.V. Smirnov*

TO THE PROBLEM OF THE ESTIMATION OF THE GLOMERULAR FILTRATION RATE AT PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ²Научно-исследовательский институт нефрологии, ³кафедра нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ было сравнение величин скорости клубочковой фильтрации (СКФ), полученных с помощью референтного метода (плазматический клиренс ^{99m}Tc -ДТПА – СКФ_{ДТПА}) с результатами определения данного параметра по клиренсу эндогенного креатинина (C_{Cr}), уравнениям МСQ (рСКФ_{МСQ}), СКД–ЕП (рСКФ_{ЕП}), MDRD₇ (рСКФ_{MDRD}) и формуле D.W. Cockcroft, M.H. Gault (C_{CG}) у больных с хронической болезнью почек (ХБП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 98 пациентов с ХБП со значениями рСКФ_{MDRD} ≥ 90 (n=18); $\geq 60 < 90$ (n=30); $\geq 30 < 60$ (n=33) и < 30 (n=17) мл/мин/1,73 м². У всех определены показатели, указанные выше. Все пациенты были жителями Санкт-Петербурга и принадлежали к европеоидной расе. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Во всей группе среднее значение СКФ_{ДТПА} (71,9 $\pm$ 2,7) было достоверно ниже, чем C_{Cr} (84,3 $\pm$ 3,7; P<0,0001), рСКФ_{МСQ} (77,6 $\pm$ 3,5; P=0,006) и C_{CG} (78,2 $\pm$ 3,7; P=0,026), но значительно выше, чем рСКФ_{MDRD} (60,0 $\pm$ 2,7; P<0,0001) и рСКФ_{ЕП} (64,8 $\pm$ 2,8; P<0,0002). В общей группе отмечалась высоко достоверная прямая корреляция между СКФ_{ДТПА} и всеми остальными оценками СКФ (коэффициент линейной корреляции Пирсона от 0,67 до 0,82; P<0,0001 во всех случаях). В то же время в отдельных изученных диапазонах соответствие между СКФ_{ДТПА} и всеми остальными оценками СКФ оказалось не удовлетворительным. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные, указывают на необходимость разработки способов определения рСКФ, адаптированных к особенностям конкретной популяции.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, методы определения.

ABSTRACT

THE AIM. Comparison of values of the glomerular filtration rate (GFR), received by a referential method (a plasmatic clearance ^{99m}Tc -DTPA - GFR_{DTPA}) with results of determination of the given parameter on a creatinine clearance (C_{Cr}), to equations MCQ (eGFR_{MCQ}), CKD-EPI (eGFR_{EPI}), MDRD7 (eGFR_{MDRD}) and formula D.W. Cockcroft, M.H. Gault (C_{CG}) at patients of chronic kidney disease (CKD). **PATIENTS AND METHODS.** 98 patients with CKD with value eGFR_{MDRD} ≥ 90 (n=18); $\geq 60 < 90$ (n=30); $\geq 30 < 60$ (n=33) and < 30 (n=17) ml/min/1.73 m² are investigated. At all the parameters specified above are defined. All patients were inhabitants of St.-Petersburg (Russia) and belonged to Caucasian race. **RESULTS.** In whole group average value GFR_{DTPA} (71.9 $\pm$ 2.7) was significantly more low, than C_{Cr} (84.3 $\pm$ 3.7; P<0.0001), eGFR_{MCQ} (77.6 $\pm$ 3.5; P=0.006) and C_{CG} (78.2 $\pm$ 3.7; P=0.026), but significantly higher, than eGFR_{MDRD} (60.0 $\pm$ 2.7; P<0.0001) and eGFR_{EPI} (64.8 $\pm$ 2.8; P<0.0002). In the general group highly significant direct correlation between GFR_{DTPA} and all other estimations GFR (Pearson's linear correlation coefficient from 0.67 to 0.82; P<0.0001 in all cases) took place. At the same time in the separate studied ranges conformity between GFR_{DTPA} and all other estimations GFR has appeared not satisfactory. **CONCLUSION.** The obtained results, specifies in necessity of working out of ways of determination eGFR, adapted for features of concrete population.

Key words: chronic kidney disease, glomerular filtration rate, methods of the determination.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема оценки величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в современной медицине приобретает одно из ведущих мест. Актуальность этой проблемы, прежде всего, связана с тем, что в

медицинскую практику прочно вошло понятие хронической болезни почек (ХБП) [1–5]. Диагностика этого состояния во многом, а стратификация тяжести полностью определяется величиной СКФ. Понятно, что широкое использование концепции ХБП требует простых и надежных способов оценки СКФ. Для этого чаще всего предлагаются так называемые «расчетные» методы определения

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Толстого, д.17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, нефрокорпус, тел. (812) 346-39-26, E-mail: kaukov@nephrolog.ru

СКФ (рСКФ). Некоторые из них были разработаны задолго до создания концепции ХБП, например, определение клиренса креатинина по формуле D.W. Cockcroft, M.H. Gault [6], другие – сравнительно недавно. Как правило, эти способы не требуют сбора мочи и позволяют вычислять значения СКФ на основе величины концентрации сывороточного креатинина (Scr) и ряда других, сравнительно легко устанавливаемых параметров: рост, масса тела, возраст, пол, раса, концентрации альбумина и мочевины в сыворотке крови.

Из довольно большого набора методов определения рСКФ первоначально для стратификации тяжести СКФ предлагалось использовать различные модификации формул, выведенных в результате крупного мультицентрового исследования Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Наилучшее соответствие между истинной и «расчетной» СКФ обеспечивал так называемый седьмой вариант уравнений MDRD (MDRD₇) [7]. Для вычисления рСКФ по этой формуле из клинико-биохимических параметров, помимо уровня сывороточного креатинина, необходимо знание концентраций мочевины и альбумина в сыворотке крови. Однако наибольшее распространение получила предложенная несколько позже так называемая «краткая» формула MDRD, которая из лабораторных показателей требует только установления значений концентрации сывороточного креатинина [8]. По данным разработчиков, результаты оценки СКФ по этому уравнению практически не отличались от полученных по формуле MDRD₇.

Формулы MDRD начали широко применяться на практике. Однако по мере накопления данных восторги в отношении точности MDRD-способов оценки СКФ сильно поубавились. В основном возражения против этих методов сводятся к тому, что они занижают истинные значения СКФ, особенно при высоких значениях данного параметра [9–11].

В свою очередь, это приводит к гипердиагностике ХБП или, по крайней мере, к завышению ее стадии. Все это стало стимулом для создания новых подходов к определению рСКФ. Одним из них стал метод СКД-EPI [12]. По имеющимся сведениям оценки СКФ, полученные с помощью СКД-EPI, лучше соотносятся с данными, полученными референтными способами. В частности, они позволяют несколько снизить завышенную распространенность ХБП III стадии, которая возникает при использовании MDRD-методов [13].

Другим способом, приобретающим популярность, является так называемое «квадратичное уравнение клиники Мэйо» (Mayo Clinic Quadratic equation – MCQ) [14].

Значения рСКФ, полученные этим способом,

лучше соответствуют результатам референтных методов (в оригинале был использован почечный клиренс нерадиоактивного йоталамата при подкожном введении препарата [14]). Эффективность этого подхода получила ряд подтверждений. Например, было показано, что он позволяет прогнозировать дальнейшую динамику СКФ при ХБП у пациентов с сахарным диабетом [15].

Уравнения MDRD получены при обследовании представителей Северо-Американской популяции, поэтому они довольно плохо приложимы к представителям других рас или этносов. Например, известно, что у подавляющего большинства японцев значения СКФ оказываются ниже 90 мл/мин [16]. Все это побудило исследователей разных стран к поиску более адекватных конкретной популяции методов скрининга СКФ [6, 9–11].

Большинство расчетных методов оценки СКФ выведены при сопоставлении с неким эталоном, в качестве которого используются так называемые «референтные» способы измерения данного параметра. К ним относится почечный клиренс инулина, а также почечные и плазматические клиренсы комплексонов (этилендиаминопентаацетата – ЭДТА, диэтилентриаминопентаацетата – ДТПА) или рентгеновских контрастов (йоггосола и йоталамата) [17–20]. При этом, комплексоны практически всегда, а рентгеновские контрасты часто «метят» радионуклидами (⁵¹Cr-ЭДТА, ^{99m}Tc-ДТПА, ¹²⁵I-йоталамат). Такая процедура значительно облегчает определение концентраций этих соединений в биологических средах.

В разных странах доступны различные, меченные изотопами, гломерулотропные маркеры. Например, в США можно использовать ^{99m}Tc-ДТПА и ¹²⁵I-йоталамат, тогда как ⁵¹Cr-ЭДТА не применяется [17]. Напротив, в ряде стран Европы используются ⁵¹Cr-ЭДТА и ^{99m}Tc-ДТПА, но не ¹²⁵I-йоталамат. В России доступным радиоактивным маркером СКФ является ^{99m}Tc-ДТПА (^{99m}Tc -пентатех).

Целью исследования было сравнение величин скорости клубочковой фильтрации (СКФ), полученных с помощью референтного метода (плазматический клиренс ^{99m}Tc-ДТПА – СКФ_{ДТПА}) с результатами определения данного параметра по клиренсу эндогенного креатинина (C_{Cr}), уравнениям MCQ (рСКФ_{MCQ}), СКД-EPI (рСКФ_{EPI}), MDRD₇ (рСКФ_{MDRD}) и формуле D.W. Cockcroft, M.H. Gault (C_{CG}) у пациентов с различной степенью выраженности почечной дисфункции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 98 человек (мужчин – 39; женщин – 59) в возрасте от 18 до 76 лет. Все ис-

Таблица 1

Стратификация испытуемых по уровню рСКФ_{MDRD}

Группа	рСКФ _{MDRD}	Число наблюдений
Первая	≥ 90 мл/мин/1,73 м ²	18
Вторая	≥ 60 < 90 мл/мин/1,73 м ²	30
Третья	≥ 30 < 60 мл/мин/1,73 м ²	33
Четвертая	< 30 мл/мин/1,73 м ²	17
Всего	-	98

Таблица 2

Распределение испытуемых по основным нозологическим диагнозам

Диагноз	Число наблюдений
Гломерулопатии (различные морфологические формы)	23
Пиелонефрит и тубулоинтерстициальные повреждения почек	17
Пациенты с трансплантированной почкой	20
Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями	38
Всего	98

пытуемые были постоянными жителями Санкт-Петербурга (родились в нем или прожили не менее 10 лет) и принадлежали к европеоидной расе.

Исследования выполнялись при соблюдении положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине. На проведение работы было получено разрешение Этического комитета Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Кроме того, все пациенты давали Информированное Согласие на участие в исследовании.

Больные с нефротическим синдромом (НС) в разработку не включались.

Согласно классификации ХБП и значению оценки СКФ по формуле MDRD₇ пациенты были стратифицированы на четыре группы (табл. 1).

По основным нозологическим диагнозам пациенты распределились следующим образом (табл. 2).

У всех больных был определен C_{Cr} при суточном сборе мочи:

$$C_{Cr}, \text{ мл/мин/1,73 м}^2 = (D \times U_{Cr} \times 1,73) / (1440 \times Scr \times St) \quad (1),$$

где: D – диурез, мл; Scr – концентрация креатинина в сыворотке крови, ммоль/л; U_{Cr} – концентрация креатинина в моче, ммоль/л; 1440 – число минут в сутках; 1,73 – стандартная площадь поверхности тела человека, м²; St – площадь поверхности тела конкретного индивидуума, м².

При этом концентрации креатинина в сыворотке крови и моче определялись по реакции Яффе кинетическим методом с использованием стандар-

тных лабораторных автоанализаторов.

Значения клиренса креатинина приводились к стандартной площади поверхности тела (1,73 м²). Площадь поверхности тела конкретного индивидуума (St) рассчитывалась по формуле E. Gehan и S.L. George [21]:

$$St (\text{м}^2) = 0,0235 \times MT^{0,51456} \times PT^{0,42246} \quad (2),$$

где: MT – масса тела, кг; PT – рост, см.

Следующей суррогатной оценкой СКФ служила рСКФ, вычисленная по седьмому уравнению MDRD:

$$pСКФ_{MDRD}, \text{ мл/мин/1,73 м}^2 = 170 \times (Scr \times 0,0113)^{-0,999} \times B_3^{0,176} \times (Sur \times 2,8)^{-0,17} \times AL^{0,318} \times 0,762 \text{ ж} \quad (3),$$

где: Sur – концентрация мочевины в сыворотке крови, ммоль/л, AL – концентрация альбумина в сыворотке крови, г/дл; B₃ – возраст, годы; ж – принадлежность к женскому полу.

Расчетный клиренс креатинина (формула D.W. Cockcroft и M.H. Gault [6]) определялся как:

$$C_{CG}, \text{ мл/мин/1,73 м}^2 = [(140 - B_3) \times MT \times 1,73 / (72 \times Scr \times 0,0113 \times St)] \times 0,85 \text{ ж} \quad (4),$$

обозначения – см. формулы (1) – (3).

Формула для вычисления рСКФ_{MCQ} имела следующий вид:

$$pСКФ_{MCQ} = \exp. (1,911 + 5,249/Scr - 2,114/Scr^2 - [0,00686 \times B_3] - 0,205 \text{ ж}) \quad (5),$$

где: Scr, мг/дл. Остальные обозначения см. формулы (1) – (3).

Уравнения CKD-EPI для представителей европеоидной расы:

у женщин:

если Scr ≤ 62 мкмоль/л:

$$pСКФ_{EPI}, \text{ мл/мин/1,73 м}^2 = 144 \times Scr / 0,7^{-0,329} \times 0,993^{B_3} \quad (6);$$

если Scr > 62 мкмоль/л:

$$pСКФ_{EPI}, \text{ мл/мин/1,73 м}^2 = 144 \times Scr / 0,7^{-1,209} \times 0,993^{B_3} \quad (7);$$

у мужчин:

если Scr ≤ 80 мкмоль/л:

$$pСКФ_{EPI}, \text{ мл/мин/1,73 м}^2 = 141 \times Scr / 0,9^{-0,411} \times 0,993^{B_3} \quad (8);$$

если Scr > 80 мкмоль/л:

$$pСКФ_{EPI}, \text{ мл/мин/1,73 м}^2 = 141 \times Scr / 0,7^{-1,209} \times 0,993^{B_3} \quad (9),$$

Таблица 3

**Величины оценок СКФ при различных диапазонах данного параметра
(t-критерий Стьюдента для парных сравнений)**

Группа/достоверность	Оценки СКФ, мл/мин/м ² ($\bar{X} \pm m$)					
	C _{Cr1}	рСКФ _{MCQ2}	рСКФ _{EPI3}	рСКФ _{MDRD4}	C _{CG5}	СКФ _{ДТПА6}
Вся группа (n=98)	84,3±3,7	77,6±3,5	64,8±2,8	60,0±2,7	78,2±3,7	71,9±2,7
Достоверность различий	P₁₋₆<0,0001	P₂₋₆=0,006	P₃₋₆<0,0002	P₄₋₆<0,0001	P₅₋₆=0,026	-
рСКФ _{MDRD} ≥90, мл/мин/м ² (n=18)	125,5±5,6	122,6±3,2	107,0±2,0	101,5±2,2	121,6±8,1	99,9±5,3
Достоверность различий	P₁₋₆=0,002	P₂₋₆<0,001	P ₃₋₆ =0,192	P ₄₋₆ =0,768	P₅₋₆=0,04	-
рСКФ _{MDRD} ≥60<90, мл/мин/м ² (n=30)	103,2±4,6	97,0±2,3	77,1±2,1	72,6±1,4	93,9±3,7	86,6±3,4
Достоверность различий	P₁₋₆<0,001	P₂₋₆<0,002	P₃₋₆<0,002	P₄₋₆<0,001	P ₅₋₆ =0,143	-
рСКФ _{MDRD} ≥30<60, мл/мин/м ² (n=33)	67,2±3,9	59,5±3,6	49,8±2,3	43,8±1,4	61,6±4,1	60,5±2,9
Достоверность различий	P₁₋₆=0,04	P ₂₋₆ =0,773	P₃₋₆=0,0009	P₄₋₆<0,0001	P ₅₋₆ =0,793	-
рСКФ _{MDRD} <30, мл/мин/м ² (n=17)	40,5±2,0	30,5±1,4	27,8±1,0	25,5±0,95	36,5±1,7	38,2±1,5
Достоверность различий	P ₁₋₆ =0,360	P₂₋₆=0,0008	P₃₋₆<0,0001	P₄₋₆<0,0001	P ₅₋₆ =0,453	-

где Scr, мг/дл, остальные обозначения – см. формулы (1) – (3).

Методика определения СКФ по плазматическому клиренсу ^{99m}Tc-ДТПА заключалась в следующем. У испытуемого утром после легкого завтрака проводилась пункция периферической вены на предплечье и забиралась проба венозной крови объемом 5 мл. После чего пациенту болюсом вводилась доза ^{99m}Tc-ДТПА в перерасчете на радиоактивность 74 МБк. Через 2 и 4 ч после введения гломерулотропного маркера вновь забиралась пробы венозной крови объемом примерно 5 мл. Время введения препарата, первого и второго заборов проб крови фиксировалось с точностью до минуты. Образцы крови центрифугировались и полученные образцы плазмы крови подвергались радиометрическому анализу на спектрометре-радиометре гамма- и бета- излучений МКГБ 01 («Радек», Россия). Первая порция служила для определения фоновой радиоактивности плазмы. Расчет величины СКФ выполнялся автоматически на персональном компьютере, входящем в комплектацию спектрометра-радиометра, по оригинальным, специально разработанным для этой цели программам.

В основе расчетов лежала «однокамерная» («однокомпарментная», «моноэкспоненциальная») математическая модель клиренса. Непосредственное вычисление плазматического клиренса ^{99m}Tc-ДТПА (C_{ДТПА}), стандартизованного на площадь поверхности тела, проводилось по формуле [17]:

$$\text{СКФ}_{\text{ДТПА}}, \text{ мл/мин/1,73 м}^2 = [\text{Dln}(P_1/P_2) / (T_2 - T_1)] \times \exp\{[(T_1 \ln P_2) - (T_2 \ln P_1)] / (T_2 - T_1)\} \times 0,93 \times 1,73 / \text{Ст} \quad (10),$$

где: D – доза введенного тест-агента, T₁ – интервал времени от введения тест-агента до первого забора пробы венозной крови, P₁ – активность первого образца плазмы крови, T₂ – интервал времени от введения до второго забора пробы веноз-

ной крови, активность второго образца плазмы венозной крови.

Предварительный анализ показал, что характер статистического распределения всех оценок СКФ значимо не отличается от нормального (критерий Колмогорова–Смирнова). Поэтому все данные представлены как средняя арифметическая ± ошибка средней, а полученные результаты подвергались статистической обработке с помощью параметрических методов (t-критерий Стьюдента для парных сравнений и коэффициент линейной корреляции Пирсона).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ полученных результатов показал, что во всей выборке обследованных наибольшие средние значения оценок СКФ отмечены при использовании клиренса креатинина, наименьшие – при использовании формулы MDRD₇ (табл. 3). При этом средние значения C_{Cr}, рСКФ_{MCQ} и C_{CG} оказались значимо выше, чем СКФ_{ДТПА}, а рСКФ_{EPI} и рСКФ_{MDRD} – достоверно ниже (см. табл. 3). В первой группе испытуемых (рСКФ_{MDRD} ≥ 90 мл/мин/1,73 м²) величины СКФ_{ДТПА} были статистически существенно меньше, чем C_{Cr}, рСКФ_{MCQ} и C_{CG}, но достоверно не отличались от средних значений рСКФ_{EPI} и рСКФ_{MDRD} (см. табл. 3). При рСКФ_{MDRD} ≥ 60<90 мл/мин/1,73 м² (вторая группа) средние C_{Cr} и рСКФ_{MCQ} значимо превышали величины СКФ_{ДТПА}. Напротив, рСКФ_{EPI} и рСКФ_{MDRD} были достоверно ниже значений СКФ, полученных референтным методом, тогда как СКФ_{ДТПА} и C_{CG} существенно не различались между собой (см. табл. 3). В диапазоне рСКФ_{MDRD} ≥ 30<60 мл/мин/1,73 м² (третья группа) достоверно завышенную оценку СКФ давал клиренс креатинина, значимо заниженную – рСКФ_{EPI} и рСКФ_{MDRD}. Средние значения СКФ_{ДТПА}, рСКФ_{MCQ} и C_{CG} были практически идентичными (см. табл. 3). Наконец, при низких величинах СКФ (рСКФ_{MDRD} <30 мл/мин/1,73 м²) достоверно не раз-

Таблица 4

Коэффициенты линейной корреляции Пирсона между СКФ_{ДТПА} и оценками СКФ при различных диапазонах СКФ_{MDRD}

Группы	Коррелируемые показатели				
	C _{Cr}	рСКФ _{MCQ}	рСКФ _{EPI}	рСКФ _{MDRD}	C _{CG}
Группа в целом (n=98)	0,80	0,82	0,81	0,81	0,67
СКФ _{MDRD} ≥ 90 (n=18)	0,19	0,51	0,28	0,28	0,03
СКФ _{MDRD} ≥ 60<90 (n=30)	0,53	0,54	0,60	0,51	0,07
СКФ _{MDRD} ≥ 30<60 (n=33)	0,63	0,44	0,41	0,54	0,41
СКФ _{MDRD} <30 (n=17)	0,12	0,17	0,29	0,06	0,04

Примечание. Достоверные корреляции выделены жирным шрифтом.

личались между собой C_{Cr}, C_{CG} и СКФ_{ДТПА}. Остальные расчетные методы приводили к существенно заниженным оценкам СКФ (см. табл. 3).

Более наглядно взаимоотношения между различными оценками СКФ можно проследить на рис.1. Видно, что как в абсолютном (дельта СКФ = рСКФ_х – СКФ_{ДТПА}, мл/мин/1,73 м²), так и относительном (дельта СКФ = [(рСКФ_х – СКФ_{ДТПА}) × 100] / СКФ_{ДТПА}, %) выражении результаты определения этого параметра с помощью суррогатных методов в различных диапазонах СКФ плохо согласуются с величинами референтного способа. Причем один и тот же расчетный метод, например, рСКФ_{MCQ}, в разных интервалах значений СКФ может давать завышенные величины скорости клубочковой фильтрации (см. рис.1, Б, В), заниженные (см. рис.1, Д) или близкие к ее истинной величине (см. рис.1, Г).

По группе в целом выявлены достоверные корреляции между СКФ_{ДТПА} и остальными оценками скорости клубочковой фильтрации (табл. 4). В то же время, в отдельных изученных выборках достоверных стохастических связей между истинной СКФ и ее суррогатными величинами зачастую не наблюдалось (см. табл. 4). Здесь, правда, следует принять во внимание, что вычисление корреляций в каждом конкретном диапазоне почечной дисфункции, естественно, уменьшало число наблюдений. Этот фактор, безусловно, мог сыграть свою роль в оценке статистической значимости каждой конкретной корреляционной связи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимо признать, что результаты, полученные с помощью практически всех использованных суррогатных методов оценки СКФ, плохо соотносятся с данными референтного способа. Если принимать во внимание только сопоставления средних значений и корреляции по всей выборке обследованных пациентов, то можно предположить, что приемлемое соответствие с референтными данными обеспечивают рСКФ_{MCQ} и рСКФ_{EPI}. Первый из упомянутых способов завышает величины СКФ примерно на 6,9%, тогда как второй занижает ее

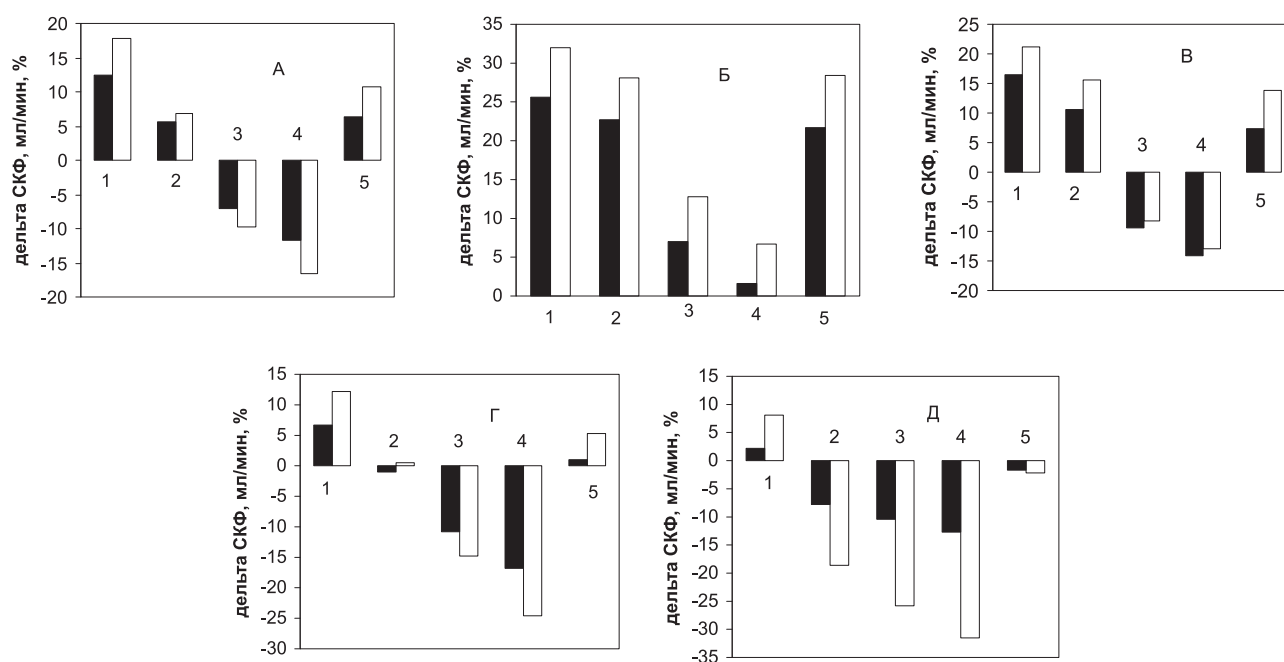


Рис.1. Разница (дельта СКФ) между значениями оценок СКФ и СКФ_{ДТПА} в абсолютном (темные столбцы) и относительном (светлые столбцы) выражении при различных диапазонах СКФ_{MDRD}. А – группа в целом (n=98); Б – СКФ_{MDRD} ≥ 90 (n=18); В – СКФ_{MDRD} ≥ 60<90 (n=30); Г – СКФ_{MDRD} ≥ 30<60 (n=33); Д – СКФ_{MDRD} <30 (n=17). 1 – дельта СКФ = C_{Cr} – СКФ_{ДТПА}; 2 – дельта СКФ = рСКФ_{MCQ} – СКФ_{ДТПА}; 3 – дельта СКФ = рСКФ_{EPI} – СКФ_{ДТПА}; 4 – дельта СКФ = рСКФ_{MDRD} – СКФ_{ДТПА}; 5 – дельта СКФ = рСКФ_{MDRD} – C_{CG}.

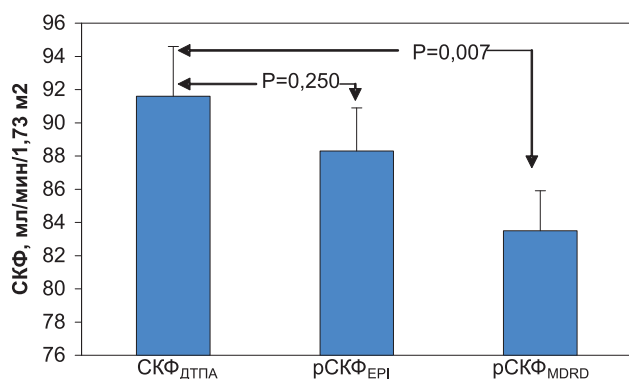


Рис. 2. Средние значения оценок СКФ при $\text{рСКФ}_{\text{МДРД}} \geq 60$ мл/мин/1,73 м² ($\bar{X} \pm m$; $n=48$; t-критерий Стьюдента для парных сравнений).

на 9,6% (см. рис. 1). При этом имеется высокая степень корреляции между каждым из них и СКФ_{ДТПА} (см. табл. 3). Однако предположение, даже принятое с изрядной натяжкой, о соответствии, хотя бы некоторых суррогатных методов референтному, оказывается неверным, если провести сопоставления в отдельных изученных диапазонах СКФ (см. табл. 3; рис. 1). Оценивая результаты таких сравнений, следует сделать оговорку. Наши данные, полученные в отношении диапазона высоких значений СКФ ($\text{рСКФ}_{\text{МДРД}} \geq 90$ мл/мин/1,73 м²), свидетельствует о том, что средние значения $\text{рСКФ}_{\text{МДРД}}$ и $\text{рСКФ}_{\text{ЕПИ}}$ достоверно не отличаются от величины СКФ_{ДТПА} (см. табл. 3). При этом не было выявлено значимых корреляций между этими параметрами и СКФ_{ДТПА}. Полученные данные не вполне согласуются с результатами ряда других исследований, в которых выявлено занижение величин СКФ при использовании MDRD-методов у здоровых людей или лиц с высокими значениями этого параметра [9–11]. Такие расхождения, на наш взгляд, могут быть связаны с рядом факторов: антропометрическими и расовыми особенностями популяции, различиями в характере питания и образе жизни; наконец, в методах определения креатинина в биологических средах. Кроме того, если сравнить значения $\text{рСКФ}_{\text{МДРД}}$ и $\text{рСКФ}_{\text{ЕПИ}}$ с величинами СКФ_{ДТПА} в объединенных субвыборках пациентов со значениями $\text{рСКФ}_{\text{МДРД}} \geq 60$ мл/мин/1,73 м², то окажется, что величины этой оценки будут достоверно ниже, чем результаты референтного метода (рис. 2). Это уже соответствует данным Y.-C. Ma и соавт. [10] и S. Hallan и соавт. [11], в которых занижение СКФ, вычисленной MDRD-методами, начинало проявляться с тех же значений этого параметра. Интересно также, что в диапазоне величин $\text{рСКФ}_{\text{МДРД}} \geq 60$ мл/мин/1,73 м² достоверных различий между $\text{рСКФ}_{\text{ЕПИ}}$ и СКФ_{ДТПА} выявлено не было (см. рис. 2). Кроме того, в этой ситуации стали прослеживаться зна-

чимые корреляционные связи между СКФ_{ДТПА} и $\text{рСКФ}_{\text{ЕПИ}}$ ($r=0,51$; $P<0,001$) или между СКФ_{ДТПА} и $\text{рСКФ}_{\text{МДРД}}$ ($r=0,46$; $P<0,001$).

Как бы не были интересны приведенные выше построения, они не могут воспрепятствовать основному выводу данной работы о неудовлетворительном соответствии результатов, полученных с помощью всех изученных суррогатных методов оценки СКФ, результатам референтного метода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У европеоидов, жителей Санкт-Петербурга величины СКФ, выведенные с помощью наиболее общепринятых суррогатных методов определения этого параметра, неудовлетворительно согласуются с результатами референтного способа. Полученные данные указывают на необходимость разработки способов определения рСКФ , адаптированных к особенностям конкретной популяции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 [Suppl 1]: S1-S266
2. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17
3. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
4. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67(6): 2089-20100
5. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ, Есаян АМ. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации. *Нефрология* 2007; 11(4): 7-17
6. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1): 31-41
7. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine; a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130(8): 461-470
8. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A0828
9. Ibrahim S, Rashid L, Darai M. Modification of diet in renal disease equation underestimates glomerular filtration rate in egyptian kidney donors. *Exp Clin Transplant* 2008; 6(2):144-148
10. Ma YC, Zuo L, Chen JH et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(10): 2937-2944
11. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(1): 84-93
12. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150: 604-612
13. Delanaye P, Cavalier E, Mariat C et al. MDRD or CKD-EPI study equations for estimating prevalence of stage 3 CKD in epidemiological studies: which difference? Is this difference relevant? *BMC Nephrol* 2010;11: 8. Published online 2010 June 1. doi: 10.1186/1471-2369-11-8

14. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141:929–937

15. Beauvieux MC, Le Moigne F, Lasseur C et al. New predictive equations improve monitoring of kidney function in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(8):1988-1994

16. Matsuo S, Imai E, Horio M et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53(6):982-992

17. Blaufox MD, Aurell M, Bubeck B et al. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on renal clearance. *J Nucl Med* 1996; 7(11): 1883-1890

18. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-2483

19. European Best Practice Guidelines, Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section I. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [suppl 7]; 7-15

20. Rodrigo E, de Francisco AL, Escallada R et al. Measurement of renal function in pre-ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61[suppl 80]: S11-S17

21. Gehan E, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep* 1970; 54: 225-235

Поступила в редакцию 18.01.2011 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.

© Н.Д.Савенкова, 2011
УДК 616.61:92 Папаян

Н.Д. Савенкова¹

ПАМЯТИ УЧИТЕЛЯ – ЗАСЛУЖЕННОГО ДЕЯТЕЛЯ НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПРОФЕССОРА АЛЬБЕРТА ВАЗГЕНОВИЧА ПАПАЯНА

N.D. Savenkova

IN MEMORY OF TEACHERS – HONOURED SCIENTIST OF RUSSIAN FEDERATION, PROFESSOR ALBERT VAZGENOVICH PAPAYAN

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

Ключевые слова: Папаян Альберт Вазгенович, о нем.

Keywords: Papayan Albert Vazgenovich, about him

4 февраля 2011 г. исполнилось бы 75 лет со дня рождения А.В. Папаяна (04.02.1936–10.08.2002) – выдающегося педиатра, ученого с мировым именем, академика Академии естественных наук Российской Федерации, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, проректора по международным связям с 1974 по 2000 г., заведующего кафедрой факультетской педиатрии с курсом нефрологии ФУВ и ПП ГОУ ВПО Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии.

По окончании Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ) с 1961 по 1963 г. А.В. Папаян работал в качестве врача-педиатра и преподавателя медицинского училища в городе Сыктывкаре. С 1963 по 1966 г. обучался в аспирантуре на кафедре госпитальной педиатрии ЛПМИ, возглавляемой академиком АМН СССР А.Ф. Туром. В 1966 г. А.В. Папаян блестяще защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Изучение свертывающей и антисвертывающей системы крови у здоровых детей и при некоторых заболеваниях системы крови» под руководством А.Ф. Тура и М.А. Котовицкой. За диссертацию Президиум АМН СССР присудил ему премию имени академика М.С. Маслова.

С 1966 по 1967 г. А.В. Папаян – младший научный сотрудник детской гематологической клиники



Альберт Вазгенович Папаян (1936–2002).

Ленинградского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови. В 1967 г. А.В. Папаян избран ассистентом, в 1969 г. – доцентом, с 1974 г. и до последних дней – бессменный заведующий кафедрой факультетской педиатрии ЛПМИ (в дальнейшем Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия – СПбГПМА).

Савенкова Н.Д. Санкт-Петербург, СПбГПМА, кафедра факультетской педиатрии. E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru



А.В.Папаян осматривает маленького пациента.

В 1974 г. А.В. Папаян защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Внутрисосудистое свертывание в патогенезе заболеваний почек у детей» при научном консультировании акад. А.Ф. Тура. Фундаментальное исследование А.В. Папаяна внесло существенный вклад в науку, определило приоритет нового научного направления в изучении системы гемостаза при заболеваниях почек у детей.

Кафедра факультетской педиатрии СПбГПМА под руководством проф. А.В. Папаяна (1974–2002 гг.) становится одной из ведущих педиатрических кафедр обучения студентов, клинических ординаторов и интернов, усовершенствования педиатров по нефрологии, научно- координационным, лечебно-консультативным центром Санкт-Петербурга, СЗФО по вопросам педиатрической нефрологии.

Проф. А.В. Папаян, являясь главным внештатным детским нефрологом Санкт-Петербурга (1974–2002 гг.), много сил и энергии отдал организации педиатрической нефрологической службы Санкт-Петербурга и становлению детской нефрологии в России.

Пожизненным профессиональным интересом ученого- исследователя и врача-педиатра Альберта Вазгеновича Папаяна стали нефрология, гематология, пульмонология, иммуногенетика.

Широкий профиль выдающегося ученого и клинициста А.В. Папаяна виден в его трудах. В 14 монографиях, главах в 14 руководствах, более чем в 360 публикациях отражены итоги напряженной и плодотворной профессиональной деятельности А.В. Папаяна как ученого, педагога, клинициста.

Под руководством проф. А.В. Папаяна подготовлены и защищены 62 диссертации кандидата медицинских наук, при научном консультировании 1 диссертация доктора медицинских наук по актуальным проблемам педиатрии.

Считаю за честь выполнить и защитить диссертацию кандидата медицинских наук под руководством и доктора медицинских наук при научном консультировании Альберта Вазгеновича Папаяна. Память о своем учителе храню в дорогих для меня воспоминаниях.

Проф. А.В. Папаяном создана и плодотворно работает петербургская педиатрическая нефрологическая школа, которая высоко профессиональна, получила всеобщее признание в стране и за рубежом. В настоящее время плодотворно работает молодое поколение его школы.

Педиатрическая школа А.В. Папаяна не просто профессиональна, но и школа жизни. Много молодых сердец, вступающих в профессиональную жизнь врача и ученого, обогрел его педагогический талант. Ученики признательны проф. А.В. Папаяну за щедро переданные знания и врачебный опыт, доброту и внимание, неоценимую помощь в научной работе, отеческое отношение. Ученики и последователи проф. А.В. Папаяна свято чтят память своего учителя, бережно сохраняют и продолжают лучшие традиции научной школы.

В 1996 г. учреждена «Ассоциация педиатров-нефрологов Северо-Запада России», проф. А.В. Папаян избран ее президентом. В 2003 г. ученики и последователи, представители 8 регионов России, учредили МОО «Ассоциация педиатров-нефрологов им. проф. А.В. Папаяна».

А.В. Папаян был высококвалифицированным клиницистом. Слава о знаменитом педиатре-нефрологе А.В. Папаяне шла по всей России. К А.В. Папаяну в клинику нефрологии СПбГПМА приезжали пациенты из различных уголков страны. А.В. Папаян проводил консультации в клинике СПбГПМА, детских больницах города, санаториях «Солнечное», «Восход».

А.В. Папаян являлся активным участником и организатором российских и международных конгрессов, конференций. Проф. А.В. Папаян с честью представлял отечественную науку в Международной Ассоциации педиатров-нефрологов и Всемирной Ассоциации нефрологов.

Мне выпала честь быть свидетелем блестящих выступлений Альберта Вазгеновича на конгрессах, съездах. Его лекции, доклады отличались научной новизной, ораторским мастерством, эмоциональностью, притягивали внимание зала, покоряли участников. Проф. А.В. Папаян был яркой личностью, всегда находился в центре внимания. Так удивительно сочетавшиеся в Альберте Вазгеновиче щедрость и богатство души, мужская красота, его неповторимое человеческое обаяние, неиссякаемая энергия и жизнелюбие, куль-

тура общения, энциклопедические знания восхищали, оставляя неизгладимый след.

Заслуги проф. А.В. Папаяна в деле развития отечественной педиатрии, подготовки научных и практических кадров были высоко оценены. В 1983 г. А.В. Папаян награжден «орденом Дружбы народов», в 1996 г. – избран член-корреспондентом и в 1998 г. – академиком РАЕН, в 1997 г. удостоен звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», в 2001 г. награжден серебряной медалью РАЕН «За развитие медицины и здравоохранения».

Заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, профессор А.В. Папаян – один из выдающихся и широко известнейших педиатров-нефрологов нашей страны. Традиции научной педиатрической и нефрологической школы проф. А.В. Папаяна бережно сохраняются и продолжают нами – его многочисленными учениками и последователями. Светлая память о прекрасном человеке, дорогом учителе – Альберте Вазгеновиче Папаяне навсегда останется в наших сердцах.

Поступила в редакцию 02.02. 2011 г.
Принята в печать 09.02.2011 г.

© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.152

ЮБИЛЕЙ

Анатолий Фомич Ямпольский (к 60-летию со дня рождения)

JUBILEE

Anatoly Fomich Yampolsky (to his 60th birthday)

8 февраля 2010 года исполнилось 60 лет доктору медицинских наук профессору Анатолию Фомичу Ямпольскому, бессменному руководителю Краснодарского краевого нефрологического центра – самого крупного нефрологического центра России, обеспечивающего полный цикл высококвалифицированной медицинской помощи нефрологическим больным.

Анатолий Фомич родился в г. Кременчуге, Полтавской области. Свой путь в медицине А.Ф. Ямпольский начал в 1974 году, когда окончил лечебный факультет Кубанского медицинского института имени Красной Армии.

В течение 28 лет имя Анатолия Фомича неотделимо связано с реаниматологией и нефрологией, которые стали делом его жизни. Проблемами заместительной почечной терапии на Кубани Анатолий Фомич стал заниматься с 1983, когда им было создано отделение «искусственная почка», преобразованное в 1988 году в краевой нефрологический центр, возглавляемый им по настоящее время.

В мае 1991 года Анатолий Фомич, впервые на Юге России успешно выполнил операцию аллотрансплантации донорской почки. В 1992 году впервые в Советском Союзе им создано специализированное нефрологическое отделение реанимации. Одним из первых в стране внедрил методы перитонеального диализа, альбуминового диализа. И сегодня Анатолий Фомич постоянно находится в поиске новых методов диагностики и лечения, внедряет и использует в клинической практике самые современные технологии лечения больных.

А.Ф. Ямпольский является талантливым клиницистом, требовательным и плодотворным ученым. Подготовленные им врачи сегодня руководят специализированными подразделениями ведущих клиник страны и регионов.

Профессор Ямпольский является автором более 80 научных работ. Научные и практические результаты профессиональной деятельности А.Ф. Ямпольского базируются на обширных знаниях и опыте, трудолюбии, целеустремленности и чрезвычайной требовательности к себе и окружающим. Своими



богатыми знаниями и опытом Анатолий Фомич охотно делится со своими учениками и коллегами.

За заслуги в области медицины Анатолию Фомичу присвоены звания заслуженный работник Кубани и заслуженный врач Российской Федерации. А.Ф. Ямпольский действительный член Европейских и Российских профессиональных ассоциаций, член Редакционного Совета журнала «Нефрология».

Поздравляя Анатолия Фомича с юбилейной датой, мы от всей души желаем ему доброго здоровья и успешной реализации новых творческих замыслов на благо больных и медицинской науки.

*Коллектив Краснодарского краевого
нефрологического центра.*

*Коллектив кафедры анестезиологии-
реаниматологии и трансфузиологии ФПК и
ППС Кубанского государственного
медицинского университета
Редакция журнала «Нефрология»*

Поступила в редакцию 02.02.2011 г.
Принята в печать 09.02.2011 г.

© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.044.7-022.015-08

КРУГЛЫЙ СТОЛ «ОЦЕНКА ТЕКУЩЕЙ ПРАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА. АЛГОРИТМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИНАКАЛЦЕТА»

ROUND TABLE «ASSESSMENT OF CURRENT PRACTICES OF TREATMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM. ALGORITHMS OF THE USE OF CINACALCET»

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, вторичный гиперпаратиреоз, лечение, кальцимитетики.

Key words: chronic kidney disease, secondary hyperparathyroidism, treatment, calcimimetics.

21 октября 2010 г. в Москве в рамках VII Съезда Научного общества нефрологов России состоялся **круглый стол «Оценка текущей практики лечения вГПТ. Алгоритмы применения цинакалцета»** под председательством **Е.М. Шилова и Н.А. Томилиной**. В заседании приняли участие ведущие нефрологи России: профессора Г.В. Волгина (Москва), К.Я. Гуревич (Санкт-Петербург), В.А. Добронравов (Санкт-Петербург), В.М. Ермоленко (Москва), Л.Я. Рожинская (Москва), А.В. Смирнов (Санкт-Петербург), доктора мед.наук А.М. Андрусев (Москва), Р.Н. Ведерникова (Москва), А.Ю. Земченков (Санкт-Петербург), О.Н. Котенко (Москва), В.Ю. Шило (Москва), Е.В. Шутов (Москва).

Программа круглого стола включала в себя обсуждение вопросов патогенеза вторичного гиперпаратиреоза (вГПТ) при хронической болезни почек (ХБП), его диагностики и алгоритмов лечения, а также разработку и внедрение национальных рекомендаций по минерально-костным нарушениям при хронической болезни почек.

В своем приветственном выступлении **Н.А. Томилина** озвучила актуальность проблемы и поделилась первым опытом применения цинакалцета для лечения пациентов с вГПТ в Москве. В ходе дискуссии была подчеркнута необходимость четкого определения показаний для назначения кальцимитетиков, строгого соблюдения инструкции по применению препаратов. Особую значимость приобретают требования к тщательному, своевременно и регулярно обследованию пациентов, получающих лечение цинакалцетом.

В.А. Добронравов отметил, что морфологическим субстратом прогрессирующего вГПТ является на начальных этапах диффузная гиперпла-

зия с последующей ее трансформацией в нодулярную форму. Снижение контроля за пролиферацией клеток ПЩЖ и продукцией ПТГ ассоциировано, в значительной степени, с параллельным снижением тканевой плотности рецептора кальцитриола (VDR) и Ca-чувствительного рецептора (CaSR). Вероятность эффективного контроля вГПТ значительно выше на ранних стадиях, когда при начальной гиперплазии паращитовидных желез (ПЩЖ) количество тех и других рецепторов – мишеней для двойного фармакологического воздействия – достаточно. Текущая неопределенность в подходах к фармакотерапии вГПТ, во многом, связана с отсутствием понимания как суммарного эффекта, так и сепаратного вклада каждого из этих 2 механизмов в контроль (ПТГ) и изменения ПЩЖ. Ряд имеющихся к настоящему времени экспериментальных данных проливают свет на эту проблему. При нокауте гена VDR (полным отсутствием его экспрессии), несмотря на резкое увеличение кальцитриола крови, развивается типичная клиническая картина вГПТ – увеличение ПТГ, гиперплазия ПЩЖ, снижение Ca, повышение фосфатов, рахит/остеомаляция, которая полностью обратима при супплекции Ca. вГПТ также развивается при нокауте 1 α -гидроксилазы (из-за прекращения образования кальцитриола). В этом случае введение 1,25D приводит к полному регрессу симптоматики, однако при этом частичный эффект достигается назначением Ca. Небезынтересны и данные моделей по инактивирующим мутациям CaSR, приводящим к его снижению или отсутствию, и клинически известным как семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (CaSR +/-) и неонатальная гиперкальциемия (CaSR -/-). В этих случаях нормальный, высокий (CaSR +/-) или даже резко

повышенный (CaSR —/—) уровень кальцитриола не препятствует развитию гиперплазии ПЩЖ. Дополнительный нокаут гена PTH в дополнении к нокауту CaSR в эксперименте не препятствует развитию гиперплазии ПЩЖ.

Таким образом, по мнению проф. В.А. Доббровского: **1) активация CaSR дает вклад в профилактику вГПТ в условиях дефицита 1,25D/VDR; 2) в условиях недостаточной активации CaSR или ее полного отсутствия действие кальцитриола на ПЩЖ ограничено или вовсе не проявляется. CaSR-активация, так же как и VDR-активация изменяет транскрипцию гена и синтез ПТГ. Кроме этого, активация CaSR блокирует высвобождение ПТГ из клеток ПЩЖ и снижает их пролиферацию. В свете трансляционной нефрологии эти данные позволяют заключить, что применение кальцимитетиков не должно ограничиваться запущенными случаями вГПТ, неконтролируемого кальцитриолом или D-аналогами. Улучшение результатов профилактики прогрессирования вГПТ в сравнении с тем, которые мы имеем сейчас, может быть достигнуто при достаточно раннем назначении лечения, основанном на синергизме эффектов активации CaSR и VDR.**

К.Я. Гуревич отметил необходимость дифференциального подхода к оценке состояния пациентов с вГПТ с целью определения дальнейшей тактики лечения. **Основаниями для медикаментозного вмешательства являются: 1) лабораторные признаки высокообменной остеодистрофии; 2) наличие признаков внекостной кальцификации; 3) высокий риск перелома костей.** Рекомендации KDIGO, в отличие от рекомендаций KDOQI, существенно расширили допустимый интервал ПТГ (до 2–9 верхних границ нормы здорового пациента, т.е. до 130–585 пг/мл), однако при этом подтвердили, что заметное изменение концентрации ПТГ в любом направлении в пределах указанного диапазона позволит начать или изменить режим лечения с целью предупреждения выхода показателей за указанный диапазон концентраций. Таким образом, рекомендации KDIGO в большей степени ориентированы на профилактику возникающих осложнений вГПТ, чем на их лечение.

Рекомендации KDIGO неопределенно перечисляют группы лекарственных препаратов для снижения концентрации ПТГ у больных с ХБП стадии VD и повышенным или повышающимся ПТГ, а именно: кальцитриол или аналоги витамина D, или кальцимитетики, или комбинацию кальцимитетиков и кальцитриола, или аналогов витамина D. Оче-

видно, что начальный выбор препарата для коррекции повышенного уровня ПТГ зависит от концентрации кальция и фосфора и других факторов. В свете вышеизложенного проф. К.Я. Гуревич привел убедительные данные в пользу эффективности кальцимитетиков для поддержания стабильных целевых значений лабораторных показателей — ПТГ, кальция и фосфора (исследования OPTIMA и ECHO), профилактики внекостной кальцификации (исследование ADVANCE), снижения частоты переломов (данные Cunnigham et al.). **Применение цинакалета обосновано при уровнях ПТГ более 300 пг/мл (а в отдельных случаях, и при ПТГ 150–300 пг/мл в качестве поддерживающей терапии).** В заключение проф. К.Я. Гуревич привел обоснованное мнение в пользу того, что **препараты витамина D показаны, в первую очередь, для коррекции дефицита витамина D, в то время как для коррекции вГПТ показаны кальцимитетики.**

В своем выступлении на тему «Обзор литературы по выживаемости пациентов с вГПТ: кальцимитетики» **В.Ю. Шило** проанализировал доступные в литературе данные по взаимосвязям между уровнем ПТГ и выживаемостью больных на заместительной терапии. В исследованиях, на которые опирались эксперты рекомендаций K/DOQI (2003), рост смертности наблюдался уже при уровне ПТГ более 300 пг/мл. В последующих когортных исследованиях не удавалось четко проследить независимое влияние ПТГ на выживаемость, пока его значения не приближались к 600 пг/мл и выше, что легло в основу недавно опубликованных рекомендаций KDIGO по минеральному метаболизму при ХБП, где рекомендуемый целевой диапазон безопасных значений ПТГ расширен до 2–9 норм. В.Ю. Шило обратил внимание присутствующих на недавно опубликованные данные К. Kalantar-Zadeh (2010), которому при помощи анализа эпидемиологических данных более 58 000 пациентов на диализе в модели, учитывающей изменения ПТГ по времени (time-dependent models), **удалось продемонстрировать увеличение смертности у пациентов с ПТГ 300–600 пг/мл по сравнению с референсной группой с ПТГ 150–300 пг/мл, причем этот эффект увеличения смертности в этой «серой» зоне был нарастающим.** Согласно рекомендациям KDIGO для решения вопроса о начале терапии вГПТ важны не столько абсолютные значения ПТГ, сколько тенденция, динамика этого показателя. Соединяя это воедино с анализом Kalantar-Zadeh, он рекомендовал начинать лечение вГПТ не тогда, когда заболевание приобретет тяжелое течение, а с ранних стадий вВГПТ, когда

уровень ПТГ еще находится в «серой зоне» 300–600 пг/мл. Переходя к обзору публикаций по влиянию кальцимиметиков на суррогатные маркеры нарушений минерального метаболизма, отдельные конечные точки и выживаемость больных, В.Ю. Шило пояснил, что сегодня имеется достаточно публикаций, позволяющих считать эффективность кальцимиметиков для достижения кратковременных целей (например, для снижения уровня ПТГ, сывороточного кальция и фосфора) доказанной. Сегодня вопрос стоит по-другому, в какой степени воздействуя на суррогатные маркеры вГПТ, мы можем добиться долговременных целей – влияния на конечные точки, выживаемость, смертность. Уже в регистрационных исследованиях 3-й фазы было продемонстрировано положительное влияние цинакальцета на снижение потребности в паратиреоидэктомиях, частоты переломов, снижения госпитализаций от сердечно-сосудистых заболеваний и некоторая тенденция к уменьшению смертности (анализ J. Cunningham, 2006). С позиций доказательной медицины продолжается большое контролируемое, рандомизированное исследование EVOLVE, в котором изучается влияние цинакальцета на выживаемость больных на гемодиализе. Очень важно, что в этом исследовании участвуют и Российские центры.

В заключение В.Ю. Шило подробно остановился на результатах только что опубликованного проспективного когортного исследования G. Block et al. (2010). В когорте из 19 180 пациентов с вГПТ, наблюдаемых на протяжении до 26 мес, примерно 6 000 пациентов получали цинакальцет, при этом обе группы получали в/в активные препараты витамина D. По результатам этого исследования **общая и сердечно-сосудистая выживаемость была достоверно выше в группе, получавшей кальцимиметик**, при этом величина эффекта повышалась в подгруппах с наиболее тяжелым вГПТ. Анализ Block позволяет высказать гипотезу, что **применение цинакальцета у пациентов с вГПТ на диализе приводит к улучшению их выживаемости, причем не только в группе с тяжелым вГПТ (свыше 600 пг/мл), но и при начальных стадиях заболевания, при ПТГ 300–600 пг/мл.**

В.Ю. Шило подчеркнул, что 1) **цинакальцет является препаратом выбора (первой линией терапии) у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением вГПТ в сочетании с гиперкальциемией**; 2) **у больных с кальцифилаксией цинакальцет является первой линией терапии**; 3) **у больных с начальным вГПТ цинакальцет не является препаратом первой линии**

терапии, однако может применяться при неуспехе или невозможности применения активных препаратов D, при этом предпочтительно сочетанное применение кальцимиметика и малой дозы активного D.

Л.Я. Рожинская поделилась личным опытом применения цинакальцета в клинической практике. В исследование были включены 25 пациентов с вГПТ на фоне терминальной ХБП, имеющих показания к паратиреоидэктомии. Все пациенты до назначения мимпары лечились альфакальцидолом (АК) в средней дозе 2,0 мкг в неделю без существенного эффекта, 70% продолжали прием АК. Начальная доза мимпары составила 30 мг в сутки, ежемесячно титровалась в зависимости от уровня Са и ПТГ. Длительность наблюдения составила 6 мес. В ходе исследования 3 пациента прекратили прием цинакальцета из-за побочных явлений (тошнота, рвота). У всех 22 пациентов, принимавших мимпару, было отмечено снижение уровня ПТГ > 30%, у 19 (86,4%) пациентов > 50% от исходного уровня. Средняя доза мимпары в течение 6 мес составила $73 \pm 16,2$ мг/сут. Субъективно уменьшились жалобы пациентов на боль в костях и суставах (у 100% пациентов), мышечную слабость (у 100%), кожный зуд (исчез у 94% пациентов), наличие подкожных уплотнений (у 100%). Достоверно улучшились лабораторные показатели, показатели минеральной плотности костной ткани, было отмечено уменьшение объема ПЩЖ.

С точки зрения проф. Л.Я. Рожинской, показаниями к лечению мимпарой вГПТ у пациентов с ХБП VД в реальной клинической практике являются: 1) неэффективность терапии альфакальцидолом и фосфатбиндерами; 2) невозможность применения адекватных доз указанных препаратов; 3) тенденция к гиперкальциемии (более 2,5 ммоль/л), увеличению СахР произведения (даже при ПТГ 300–500 пг/мл); 4) гиперплазия ПЩЖ; 5) ПТГ более 600 пг/мл при опыте традиционной терапии и более 800 пг/мл при первичной терапии.

В выводах своего выступления проф. Л.Я. Рожинская подчеркнула, что 1) **предварительные результаты свидетельствуют об эффективности мимпары в стабилизации проявлений вГПТ у пациентов с ХБП V ст**; 2) **у части пациентов без выраженной ренальной остеодистрофии возможно отказаться от проведения паратиреоидэктомии в пользу лечения мимпарой**; 3) **терапия мимпарой является методом выбора у больных с высоким операционным риском, рецидивом вГПТ.**

Г.В. Волгина поделилась московским опытом применения цинакальцета при вГПТ. Было отмечено

но, что кальцимитетики являются инновационными препаратами и обладают большим потенциалом по улучшению текущей практики в достижении целевых уровней минерального обмена и области благополучия уровня иПТГ. Применение цинакальцета (мимпары) требует выработки стратегии терапии при: 1) достижении целевого уровня ПТГ (поддерживающая, интермиттирующая терапия, применение минимальной дозы – 15 мг); 2) значительном снижении уровня ПТГ (отмена препарата и ее длительность); 3) уточнении причин возникновения синдрома «рикошета» на фоне постоянной дозы препарата, отмене/уменьшении дозы препарата (в связи с развитием нежелательных эффектов, прекращением приема в связи с отсутствием препарата, некомплаентностью пациента)

Применение цинакальцета (мимпары) позволяет: 1) достичь адекватной коррекции минерального метаболизма и области благополучия уровней иПТГ у большого количества пациентов; 2) эффективно снижать уровень иПТГ независимо от исходной тяжести ГПТ в комбинации с гибкими дозами витамина D; 3) контролировать тяжелый рецидивный ГПТ.

Р.Н. Ведерникова рассказала о первом опыте применения цинакальцета после трансплантации почки. Несмотря на то, что назначение мимпары формально по инструкции к препарату ограничено группой пациентов, получающих диализную терапию, применение у трансплантированных больных может быть необходимо при тяжелой неконтролируемой гиперкальциемии. Р.Н. Ведерникова убедительно обосновала показания к применению и безопасность назначения цинакальцета у этой категории больных.

В заключение круглого стола **главный нефролог МЗ и СР России проф. Е.М. Шилов** вновь отметил актуальность проблемы. ХБП является одной из ведущих причин заболеваемости и утра-

ты трудоспособности. В V стадии заболевание требует заместительной почечной терапии (диализа или трансплантации), потребляющей значительные ресурсы. Ведущим проявлением хронической болезни почек становится так называемые МКН–ХБП (минерально-костные нарушения при хронической болезни почек), развивающиеся, во многом, вследствие гиперпродукции ПТГ. МКН–ХБП приводит к развитию патологии костной ткани, внекостной кальцификации, потребности в паратиреоидэктомии, увеличению смертности, в том числе сердечно-сосудистой.

В Российской Федерации отсутствуют стандарты диагностики и лечения вторичного гиперпаратиреоза, и их разработка и утверждение должны стать приоритетом. Необходимо внести в медико-экономические стандарты плановое обследование больных с V стадией ХБП.

Современная терапия вторичного гиперпаратиреоза, основывающаяся на диагностированных лабораторных и функциональных нарушениях, должна включать в себя инновационные средства, в том числе препараты группы кальцимитетиков. Существующая доказательная база подтверждает эффективность препаратов этой группы в снижении частоты переломов костей и паратиреоидэктомий, кальцификации магистральных сосудов и клапанов сердца, что, безусловно, снизит сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у этой категории пациентов.

Несомненно, требуется разработка алгоритмов фармакотерапии вторичного гиперпаратиреоза. Было предложено **создать рабочую группу по разработке национального стандарта диагностики и лечения МКН–ХБП под непосредственным руководством проф. Е.М. Шилова**, при участии широкого круга специалистов, работающих в этой области.

Поступила в редакцию 17.01.2011 г.
Принята в печать 09.02.2011 г.

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, методы эфферентной терапии и т.д.). Кроме того, в каждом номере представлен раздел «Журнал в журнале», в котором публикуются сообщения по актуальным проблемам урологии, вопросам педиатрической нефрологии и гериатрической нефрологии.

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 по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)
- Материалы для последипломного образования по нефрологии
- Реклама.

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210х295 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. Однако каждый такой случай должен быть предварительно согласован с редакцией.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) текст статьи; 5) таблицы; 6) иллюстрации; 7) подписи к иллюстрациям; 8) библиографический список; 9) сведения об авторах.

Титульный лист должен содержать: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т. д. недопустимы.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и включать четыре обязательные рубрики: а) цель исследования; б) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); в) результаты; г) заключение. Объем реферата должен быть не более 200 – 250 слов. После реферата помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Рефераты обзоров, лекций, дискуссионных статей составляются в произвольной форме.

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

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 статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывайте производителя и страну.

Результаты. Их 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.

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приведенные в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например «Результаты и обсуждение») недопустимо!

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей может быть произвольной.

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 указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографию не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Таблицы. 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. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах (фотографии – на глянцевой бумаге). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации желательно продублировать в электронном виде в форматах *PCX, *TIF, *BMP, *JPG.

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте. Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов. Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный 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.

Библиографический список печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылка на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия (и) и инициалы автора (ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4-х человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «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 выходные данные ее. 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 – номер отечественного журнала (для иностранных журналов – № 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 обязательно.

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в рекомендованных Index Medicus.

В библиографическом описании диссертации или автореферата диссертации приводятся фамилия и инициалы автора, названия работы (курсивом), вид работы (диссертация, автореферат), указывается вид диссертации (докторская, кандидатская), область науки, по которой защищена диссертация, место и год защиты, после точки с запятой – страницы, на которые дается ссылка.

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.

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
2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 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
2. Davis LK, Angus RM, Calverley MA. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonare disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456-460
3. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2-5

ДИССЕРТАЦИИ И АВТОРЕФЕРАТЫ

1. Данилова ЕИ. *Клинико-микробиологическое обоснование применения пре- и пробиотиков в комплексной терапии хронического пиелонефрита у детей*: Дис. ...канд. мед. наук. Оренбург, 2006; 27-29

2. Дзеранов НК. *Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни*: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М., 1994; 57-59

СБОРНИКИ ТРУДОВ НАУЧНЫХ ФОРУМОВ

1. Трапезникова МФ, Дутов ВВ, Базаев ВВ и др. «Идеальное» дренирование верхних мочевых путей при лечении мочекаменной болезни. *Материалы Первого Российского конгресса по эндouroлогии* (Москва, 4-6 июня 2008). М., 2008; 265-266

Сведения об авторах включают: фамилию, имя, отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, полный почтовый адрес, номер телефона (с указанием кода города и, если статья представляется не из России, то и страны) каждого автора. Следует указать, с кем из авторов редакция и читатели

могут вести переписку и по возможности указать номер его факса и, в обязательном порядке, E-mail. Поскольку информация о контактном лице размещается в журнале, не рекомендуется указывать домашние адреса.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Редакция, если сочтет необходимым, 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.

Как правило, статьи, направленные в журнал публикуются в порядке поступления в Редакцию. **При прочих равных условиях подписчики имеют право на первоочередное размещение материалов.** В последнем случае к статье должна быть приложена копия квитанции о подписке на журнал.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Авторские гонорары журнал не выплачивает.

Авторы, являющиеся подписчиками журнала, имеют право на первоочередную публикацию при предоставлении копии квитанции о подписке.

Автор (авторы) материалов, представленных в журнал «Нефрология» для публикации, передают журналу на безвозмездной основе на неограниченный срок следующие права:

1. Право на воспроизведение (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение материалов) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать имя автора (авторов).
2. Право на распространение материалов любым способом.
3. Право на переработку материалов (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение изменений в материалы, не представляющих собой их переработку.
4. Право на публичное использование материалов и демонстрацию их в информационных, рекламных и прочих целях.
5. Право на доведение до всеобщего сведения.
6. Право переуступить на договорных условиях частично или полностью полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты автору (авторам) вознаграждения.
7. Автор (авторы) гарантирует, что материалы, права на использование которых переданы журналу, являются оригинальным произведением автора (авторов).
8. Автор (авторы) гарантирует, что данные материалы никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавались для воспроизведения и иного использования.
9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисключительной лицензии.
10. 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.
11. Территория, на которой допускается использование прав на материалы, не ограничена.

Направление автором (авторами) материалов в журнал «Нефрология» для публикации считается согласием автора (авторов) на передачу журналу прав, перечисленных выше.

Адрес редакции: 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Корпус 54, журнал «Нефрология»

Телефон: (812) 346-39-26; факс: (812) 234-91-91

E-mail: journal@nephrolog.ru; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:	ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:																								
НЕФРОЛОГИЯ НАИМЕНОВАНИЕ ИЗДАНИЯ																									
<table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12														
Куда ПОЧТОВЫЙ ИНДЕКС адрес																									
Кому ФАМИЛИЯ, ИНИЦИАЛЫ																									

Доставочная карточка на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:	ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:																								
НЕФРОЛОГИЯ НАИМЕНОВАНИЕ ИЗДАНИЯ																									
Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов																									
на 200 год по месяцам <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12														
Куда ПОЧТОВЫЙ ИНДЕКС адрес																									
Кому ФАМИЛИЯ, ИНИЦИАЛЫ Телефон:																									

	Абонемент на газету журнал		47959										
			индекс издания										
	НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:										
	наименование издания												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	Куда		почтовый индекс		адрес								
	Кому		фамилия, инициалы										

	Доставочная карточка на газету журнал		47959										
			индекс издания										
	НЕФРОЛОГИЯ												
	наименование издания												
	Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов										
	на 200 год по месяцам												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	Куда		почтовый индекс		адрес								
Кому		фамилия, инициалы		Телефон:									