

# 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 17.06.2011 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

N.N.Gorskaya

Editorial advisory board

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), 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

«PUBLISHER  
«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

ST.PETERSBURG • 2013

**Volume 17 • № 2 • 2013**

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.Есяян, 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  
Н.Н.Горская

Редакционный совет

А.И.Гоженко (Одесса, Украина), К.Я.Гуревич (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 (Ганновер-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), 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  
«ЛЕВША. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2013

Том 17 • № 2 • 2013

## 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 «Роспечатать», 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](mailto:orishack@nephron.ru) Оришак Денис Константинович**

Корректор Л.Н.Агапова  
Переводчик И.А.Румянцева  
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 10.03.2013. Подписан в печать 29.04.2013. Формат бумаги 60x90<sup>1/8</sup>. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 8. Тираж 650 экз.

Адрес редакции: 197101, 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: [akulikova952@gmail.com](mailto:akulikova952@gmail.com); 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](mailto:levsha@levshaprint.ru)

© НЕФРОЛОГИЯ, 2013

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.

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(ФАКУЛЬТЕТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ)

**П Л А Н**

сертификационных циклов повышения квалификации педиатров  
по нефрологии «Актуальные вопросы педиатрической нефрологии» на 2013 год

Контингент слушателей: педиатры и педиатры-нефрологи поликлиник,  
нефрологических круглосуточных и дневных стационаров, центров.

Сроки проведения сертификационных циклов по педиатрической нефрологии ГБОУ ВПО СПбГПМУ
14.01 – 09.02.2013
14.01– 04.05.2013 (профессиональная переподготовка)
13.05 – 08.06.2013
09.09 – 05.10.2013
09.09 – 28.12.2013 (профессиональная переподготовка)
07.10 – 02.11.2013
01.11 – 14.12.2013

Индивидуальные курсы профессиональной переподготовки педиатров по нефрологии проводятся на базе нефрологического отделения клиники ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. Выдается диплом о профессиональной переподготовке педиатра по нефрологии.

**Заявки просим присылать:**

**194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, ГБОУ ВПО СПбГПМУ,**

**Деканат факультета, тел.: (812) 542-94-80**

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П. ПАВЛОВА**  
**РАСПИСАНИЕ ЦИКЛОВ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ  
НА КАФЕДРЕ НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА**  
**на 2013 год**

№	Наименование цикла и контингент слушателей	Сроки проведения, продолжительность	Адрес проведения цикла	ФИО куратора
1	ТУ <i>«Клиническая нефрология и диализ»</i> Врачи нефрологических и диализных отделений	21.01 – 02.03	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
2	ПП <i>«Нефрология»</i> Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	21.01 – 27.04	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
3	ТУ <i>«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»</i> Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	21.01 – 16.02	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
4	ТУ <i>«Клиническая нефрология и диализ»</i> Врачи нефрологических и диализных отделений	18.03 – 27.04	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
5	ПП <i>«Нефрология»</i> Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	18.03 – 22.06	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
6	ТУ <i>«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»</i> Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	18.03 – 13.04	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
7	ТУ <i>«Сестринское дело в нефрологии и диализе»</i> Медицинские сестры отделений нефрологии и диализа	20.05 – 08.06	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Асс. А.А. Яковенко
8	ТУ <i>«Клиническая нефрология и диализ»</i> Врачи нефрологических и диализных отделений	16.09 – 26.10	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
9	ПП <i>«Нефрология»</i> Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	16.09 – 21.12	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
10	ТУ <i>«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»</i> Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	16.09 – 12.10	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
11	ТУ <i>«Сестринское дело в нефрологии и диализе»</i> Медицинские сестры отделений нефрологии и диализа	25.11 – 14.12	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, 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, д. 17,  
кафедра нефрологии и диализа.

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

Тел/факс: 812-234-9191

E-mail: [essaian.ashot@gmail.com](mailto:essaian.ashot@gmail.com)

Профессор кафедры – **Каюков Иван Глебович**

Тел.: 812-346-3926

E-mail: [kaukov@nephrolog.ru](mailto:kaukov@nephrolog.ru)

Зав. учебной частью – доцент **Яковенко Александр Александрович**

Тел.: 812-234-5736

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

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

**ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

ЛОПЕС-НОВОЙА ДЖ. М., РОДРИГЕС-ПЕНА А.Б.,  
ОРТИС А., МАРТИНЕС-САЛДАГО К.,  
ЛОПЕС ЭРНАНДЕС Ф. ДЖ.  
Этиопатология хронической тубулярной,  
гломерулярной и реноваскулярной нефропатий:  
клинические аспекты

**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

ЗВЕРЕВ Я.Ф., БРЮХАНОВ В.М.  
Стресс эндоплазматического ретикулума глазами  
нефролога (сообщение II)

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ****Клинические исследования**

МОСОЯН М.С., АЛЬ-ШУКРИ С.Х., ЕСАЯН А.М.,  
РУМЯНЦЕВ А.Ш., ГАЛКИНА О.В., ИЛЬИН Д.М., КОРЗА С.В.  
NGAL – ранний биомаркер острого повреждения почек  
после резекции почки и нефрэктомии

ВАСИЛЬЕВА И.А., ДОБРОНРАВОВ В.А., ПАНИНА И.Ю.,  
ТРОФИМЕНКО И.И., СМИРНОВ А.В.

Качество жизни больных на различных стадиях  
хронической болезни почек

ПИКАЛОВА Н.Н., МОВЧАН Е.А., ТОВ Н.Л.,  
ГАЛКИНА Е.В., ГОЛОВКОВА Н.А.

Качество жизни и клинично-лабораторная характери-  
стика реципиентов почечного трансплантата

ВАТАЗИН А.В., КРУГЛОВ Е.Е., АСТАХОВ П.В.,  
ЗУЛЬКАРНАЕВ А.Б., ФЕДУЛКИНА В.А.

Бактериальные инфекции и долгосрочные результаты  
трансплантации почки

ОСКОЛКОВ С.А., ЖМУРОВ В.А., ДИЗЕР С.А.,  
ЖМУРОВ Д.В., СИНЯЕВ Е.А., ЯРКОВА В.Г.

Клинично-лабораторные проявления хронического  
пиелонефрита на фоне нефролитиаза, сочетающегося  
с артериальной гипертензией

**Экспериментальные исследования**

ГОЖЕНКО А.И., ФИЛИПЕЦ Н.Д.  
Нефротропные эффекты при активации аденозинтри-  
фосфатчувствительных калиевых каналов в зависимо-  
сти от функционального состояния почек крыс

ВЕТРЯКОВ О.В., БЫКОВ В.Н., ЮДИН М.А.

Изучение влияния вазопростана, лозартана и антиок-  
сидантной рецептуры на течение острого повреждения  
почек при отравлении крыс этиленгликолем

**ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ****Актуальные проблемы урологии**

МОСОЯН М.С., АЛЬ-ШУКРИ С.Х., ИЛЬИН Д.М., ЕРШОВ Е.В.  
Первый опыт применения нового зажима для откры-  
той резекции среднего сегмента почки в условиях  
регионарной ишемии как альтернатива классической  
клиновидной резекции

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., ГОРБАЧЕВ М.И., ГОЛОЩАПОВ Е.Т.  
Значение исследования белка Тамма-Горсфалла  
у больных с билатеральным рецидивирующим  
нефролитиазом

Примечание главного редактора журнала «Нефрология»  
К ВОПРОСУ О ТЕРМИНОЛОГИИ В НЕФРОЛОГИИ

**LEADING ARTICLE**

9 LÓPEZ-NOVOA J.M., RODRÍGUEZ-PEÑA A.B.,  
ORTIZ A., MARTÍNEZ-SALGADO C.,  
LÓPEZ HERNÁNDEZ F.J.  
Etiopathology of chronic tubular, glomerular and  
renovascular nephropathies:  
Clinical implications

**REVIEWS AND LECTURES**

39 ZVEREV Ya.F., BRYUHANOV V.M.  
Endoplasmic reticulum stress in terms of nephrologist  
(message II)

**ORIGINAL ARTICLES****Clinical investigations**

55 MOSOYAN M.S., AL-SHUKRI S.Kh., YESAYAN A.M.,  
RUMYANTSEV A.Sh., GALKINA O.V., ILIN D.M., KORZA S.V.  
NGAL – is the early marker of acute kidney injury after  
radical and partial nephrectomy

60 VASILIEVA I.A., DOBRONRAVOV V.A., PANINA I.Yu.,  
TROFIMENKO I.I., SMIRNOV A.V.  
Quality of life in patients with different stages of chronic  
kidney disease

67 PIKALOVA N.N., MOVCHAN E.A., TOV N.L.,  
GALKINA E.V., GOLOVKOVA N.A.  
The relationship of quality of life and clinical and  
laboratory characteristics of renal transplant recipients

75 VATAZIN A.V., KRUGLOV E.E., ASTAKHOV P.V.,  
ZULKARNAYEV A.B., FEDULKINA V.A.  
Bacterial infections and long term results of renal  
transplantation

81 OSKOLKOV S.A., ZHMUROV V.A., DIZER S.A.,  
ZHMUROV D.V., SINYAEV YE.A., YARKOVA V.G.  
Clinical and laboratory manifestations of chronic  
pyelonephritis associated with nephrolithiasis with  
arterial hypertension

**Experimental investigations**

87 GOZHENKO A.I., FILIPETS N.D.  
The renotropic effects of adenosine triphosphate-  
sensitive potassium channel activation depending on  
the functional state of kidneys in rats

91 VETRYAKOV O.V., BYKOV V.N., YUDIN M.A.  
The study of the Vasoprostan, Losartan and  
Antioxidative formulation effects on the course of acute  
kidney injury in rats exposed to ethylene glycol

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

98 MOSOYAN M.S., AL-SHUKRI S.Kh., ILIN D.M., ERSHOV E.V.  
The first experience of novel clamp to perform open  
partial nephrectomy under regional ischemia for the  
tumors localized in the middle part of the kidney as a  
good alternative for the traditional method

101 AL-SHUKRI S.H., GORBACHEV M.I., GOLOSCHAPOV E.T.  
The value of studies of tamm-horsfall protein in patients  
with bilateral recurrent nephrolithiasis

104 Notice of chief editor of “Nephrology” magazine  
TOWARDS QUESTION ABOUT TERMINOLOGY IN  
NEPHROLOGY

© Лопес-Новой Дж. М., Родригес-Пена А.Б., Ортис А., Мартинес-Салдаго К., Лопес Эрнандес Ф.Дж., 2013  
УДК 616.61-02

*Дж. М. Лопес-Новой*<sup>3,5</sup>, *А.Б. Родригес-Пена*<sup>4</sup>, *А. Ортис*<sup>5,6</sup>,  
*К. Мартинес-Салдаго*<sup>1,2,3,6</sup>, *Ф. Дж. Лопес Эрнандес*<sup>1,2,3,6</sup>

## ЭТИОПАТОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТУБУЛЯРНОЙ, ГЛОМЕРУЛЯРНОЙ И РЕНОВАСКУЛЯРНОЙ НЕФРОПАТИЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

*J.M. López-Novoa, A.B. Rodríguez-Peña, A. Ortiz, C. Martínez-Salgado,  
F.J. López Hernández*

## ETIOPATHOLOGY OF CHRONIC TUBULAR, GLOMERULAR AND RENOVASCULAR NEPHROPATHIES: CLINICAL IMPLICATIONS

<sup>1</sup>Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León (IECSCYL), Soria, Spain; <sup>2</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain; <sup>3</sup>Unidad de Fisiopatología Renal y Cardiovascular. Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Salamanca, Spain; <sup>4</sup>National Institutes of Health, Bethesda MD, USA; <sup>5</sup>Renal and Vascular Research Laboratory, IIS-Fundación Jiménez Díaz and Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain; <sup>6</sup>Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica, Fundación Iñigo Álvarez de Toledo, Madrid, Spain.

### РЕФЕРАТ

Хроническая болезнь почек (ХБП) включает в себя группу патологических состояний, при которых стойко снижена экскреторная функция почек. Большинство из них, хотя и не все формы ХБП, представляют собой прогрессирующие и необратимые патологические процессы, которые начинаются незаметно (без явного снижения функции), протекают с развитием нарушения функции почек и завершаются терминальной почечной недостаточностью. На последнем этапе появляется необходимость выполнения трансплантации почки или проведения диализа (т.е. заместительной почечной терапии, ЗПТ) для предотвращения летального исхода, обусловленного неспособностью почек обеспечить очищение крови и поддержание водно-электролитного баланса. Во всем мире около 1,5 млн человек нуждаются в ЗПТ, причем число новых случаев ХБП значительно возросло за последние десятилетия. Ведущими причинами терминальной почечной недостаточности являются сахарный диабет и артериальная гипертензия, хотя аутоиммунные заболевания, атеросклеротическое поражение почек, ряд инфекционных заболеваний, медикаменты, токсины, обструкция мочевыводящих путей, генетические нарушения и другие повреждающие факторы могут инициировать развитие ХБП, вызывая повреждение гломерул, канальцев, сосудов и интерстиция почки. Во всех случаях при ХБП, в конечном итоге, поражаются все указанные выше структуры, что приводит к появлению одинаковых изменений вне зависимости от этиологии основного заболевания. В этом обзоре с помощью комплексного подхода описывается патофизиологический процесс тубулоинтерстициальных, гломерулярных и реноваскулярных заболеваний, акцентируется внимание на ключевых клеточных и молекулярных процессах. Далее проводится анализ основных механизмов формирования сходных изменений, исследуется патофизиологический сценарий прогрессирования разных по этиологии заболеваний. В завершении обсуждаются клинические проявления, перспективы экспериментальных исследований и терапии.

**Ключевые слова:** нефропатия, хроническая болезнь почек, патогенез.

### ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) comprises a group of pathologies in which the renal excretory function is chronically compromised. Most, but not all, forms of CKD are progressive and irreversible, pathological syndromes that start silently (i.e. no functional alterations are evident), continue through renal dysfunction and ends up in renal failure. At this point, kidney transplant or dialysis (renal replacement therapy, RRT) becomes necessary to prevent death derived from the inability of the kidneys to cleanse the blood and achieve hydroelectrolytic balance. Worldwide, nearly 1.5 million people need RRT, and the incidence of CKD has increased significantly over the last decades. Diabetes and hypertension are among the leading causes of end stage renal disease, although autoimmunity, renal atherosclerosis, certain infections, drugs and toxins, obstruction of the urinary tract, genetic alterations, and other insults may initiate the disease by damaging the glomerular, tubular, vascular or interstitial compartments of the kidneys. In all cases, CKD eventually compromises all these structures and gives rise to a similar phenotype regardless of etiology. This review describes with an integrative approach the pathophysiological process of tubulointerstitial, glomerular and renovascular diseases, and makes emphasis on the key cellular and molecular events involved. It further analyses the key mechanisms leading to a merging phenotype and pathophysiological scenario as etiologically distinct diseases progress. Finally clinical implications and future experimental and therapeutic perspectives are discussed.

**Key words:** nephropathy, chronic kidney disease, хроническая болезнь почек, pathogenesis.

## ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК, ВВЕДЕНИЕ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

Понятие хронической болезни почек охватывает группу патологических состояний, при которых отмечается стойкое снижение экскреторной функции почек, обычно в результате повреждения почечных структур.

Большинство форм ХБП являются необратимыми и прогрессирующими. Повреждение почки включает:

- 1) потерю нефронов вследствие утраты клеток клубочков и канальцев;
- 2) фиброз как клубочков, так и канальцев;
- 3) поражение сосудов почки.

К ХБП приводят множество факторов, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, нефрит, воспалительные и инфильтративные заболевания, почечные и системные инфекционные процессы (например, стрептококковые инфекции, бактериальный эндокардит, вирус иммунодефицита человека – ВИЧ, гепатиты В и С и т.д.), поликистоз почек, аутоиммунные заболевания (например системная красная волчанка), гипоксия почки, травма, нефролитиаз и обструкция нижних мочевыводящих путей, химические токсины и другие. Повреждение почки, являющееся следствием любой из этих причин, с разной частотой приводит к хроническому, прогрессирующему и необратимому повреждению и к почечной дисфункции, которая, в конечном итоге, вызовет необходимость проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), т.е. диализа или трансплантации почки [1, 2].

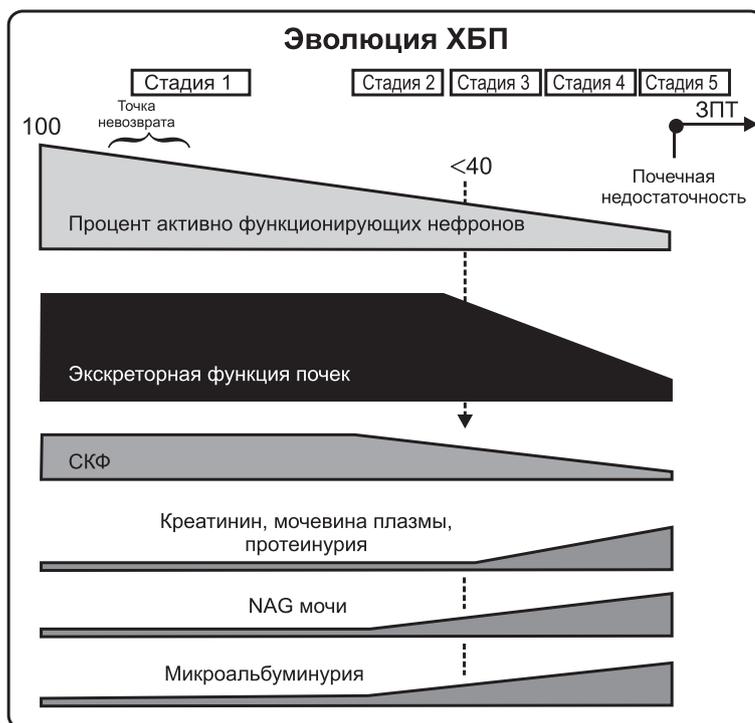


Рис. 1. Схематичное изображение ключевых патологических событий, таких как процент функционально активных нефронов, общая экскреторная функция почек и СКФ, а также показатели мочи и плазмы, связанные с течением ХБП. На рисунке показан приоритет появления этих элементов во взаимосвязи, как это бывает в большинстве случаев ХБП. Их появление, тем не менее, может отличаться от этого общего прототипа при специфических заболеваниях или в определенных случаях. Таким же образом наклон кривых увеличения или уменьшения также может отличаться. ЗПТ – заместительная почечная терапия, NAG – N-ацетил-β-глюкозаминидаза.

Вне зависимости от того, где началось повреждение (в клубочках, канальцах или сосудах), постоянное прогрессирование процесса приводит, в конечном итоге, к появлению общих гистологических и функциональных изменений, затрагивающих большинство структур почки, что ведет к развитию прогрессирующего и распространенного фиброза и гломерулосклероза. Раз начавшись, повреждение почки постепенно прогрессирует, причем даже в

Таблица 1

### Стадии ХБП, определенные Национальной почечной ассоциацией США, в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ, в мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела), и общие проявления на каждой стадии

Стадия	СКФ	Характерные симптомы
1	≥ 90*	-
2	60–90*	↑ паратиреоидного гормона, ↓ реабсорбция кальция в почках
3	30–59	Гипертрофия левого желудочка, анемия, вторичная по отношению к недостаточности эритропоэтина
4	15–29	↑ триглицеридов сыворотки, гиперфосфатемия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, утомляемость, тошнота, анорексия, боли в костях
5	< 15	Почечная недостаточность, выраженные симптомы уремии

\* ХБП определяется либо СКФ < 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, сохраняющаяся в течение 3 мес., либо как СКФ выше этих значений, но при наличии доказательств повреждения почек, например, в анализах крови или мочи (например протеинурия) или визуализирующими методами исследования. ↑ – увеличение, ↓ – уменьшение.

условиях отсутствия провоцирующего фактора. Учитывая наличие сходных проявлений, ХБП может быть диагностирована независимо от наличия или отсутствия данных о конкретном этиологическом факторе. Национальная почечная ассоциация США (The National Kidney Foundation – NKF) классифицирует ХБП на 5 стадий в соответствии с выраженностью почечной дисфункции, повреждения почки, симптоматологией и рекомендуемой терапией (табл. 1).

Поздние стадии (4 и особенно 5 – почечная недостаточность) приводят к серьезным социальным и экономическим последствиям [3–6]. На рис. 1 показано течение во времени ключевых патологических изменений (например, процент активно функционирующих нефронов, общая экскреторная функция и скорость клубочковой фильтрации – СКФ), а также маркёры плазмы и мочи в соответствии с их появлением на разных стадиях ХБП.

Термин «уремия» или «уремический синдром» относится к клиническим проявлениям ХБП, которые являются следствием неспособности почек адекватно очищать кровь от продуктов обмена. В результате токсические субстанции, обычно удаляемые с мочой, концентрируются в крови и вызывают прогрессирующую дисфункцию многих (фактически всех) тканей и органов, существенно ухудшая самочувствие, качество жизни и выживаемость пациентов. Например, повышенный уровень мочевой кислоты сыворотки, являющийся маркером снижения почечной функции, может влиять на частоту новых случаев снижения функции почек и скорость прогрессирования этого процесса [7, 8]. В недавнем исследовании, включившем 900 здоровых доноров крови с нормальным артериальным давлением, было показано, что высокие уровни мочевой кислоты сыворотки имели достоверную связь с более высокой вероятностью снижения СКФ [9]. Требуется дальнейшие клинические исследования с целью определения влияния терапии, снижающей концентрацию мочевой кислоты крови, на предотвращение развития ХБП. Необходимо отметить, что повреждение почки становится значительным еще до проявления нарушения ее функции. Объективные и субъективные симптомы уремии начинают появляться только тогда, когда утрачена функция, по крайней мере, двух третей от общего числа нефронов. До этого момента ХБП протекает бессимптомно. Это обусловлено способностью оставшихся нефронов гипертрофироваться и, тем самым, компенсировать функцию утраченных нефронов [10].

Динамика изменения СКФ во времени помогает в оценке скорости прогрессирования болезни

почек. Мониторирование течения ХБП также полезно в плане прогнозирования времени начала ЗПТ. Скорость прогрессирования имеет сильную зависимость от непосредственной причины ХБП, однако в связи с генетической гетерогенностью она также очень значительно варьирует у больных с ХБП одной и той же этиологии [2]. В целом тубулоинтерстициальные заболевания прогрессируют медленнее по сравнению с гломерулярными и также в сравнении с диабетической и гипертонической нефропатиями, поликистозом почек. Полный диагноз включает установление стадии ХБП, определение этиологии почечного заболевания и коморбидных состояний, а также оценку скорости прогрессирования ХБП [3–6].

Ключевым и все еще неясным остается вопрос: почему и благодаря каким механизмам постоянное повреждение почек или повторные обострения основного заболевания вначале вызывают обратимые изменения, как в случае острого повреждения, а в дальнейшем неотвратимо происходит хронизация процесса. Ответы на эти вопросы находятся за пределами горизонта наших знаний о патологии ХБП в настоящее время. Введение маркеров, позволяющих диагностировать патологию на ранних стадиях процесса и прогнозировать его течение, а также разработка эффективных, а не просто паллиативных или замедляющих прогрессирование болезни методов лечения, всецело зависят от ответа на эти, часто игнорируемые вопросы. Тем не менее, за последние десятилетия были накоплены знания о новых механизмах, в том числе молекулярных, обуславливающих развитие определенной патологии. Эти знания полезны для оптимизации существующих методов лечения и в разработке новых. Целью данного обзора является описание патофизиологических процессов, приводящих к тубулярным, интерстициальным, гломерулярным и реноваскулярным хроническим заболеваниям с акцентом на клеточные и молекулярные механизмы, которые являются общими для большинства вариантов ХБП вне зависимости от ее этиологии.

### ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Множество различных повреждений почек могут приводить к ХБП [2]. Патологический процесс может начинаться в канальцах и в интерстиции (тубулоинтерстициальные заболевания) в клубочках (гломерулярные заболевания), или даже в сосудистом русле почки (реноваскулярные заболевания) и являться результатом:

1) системных заболеваний, таких как сахарный диабет и артериальная гипертензия;

- 2) аутоиммунных процессов и реакции отторжения трансплантата почки;
- 3) действия лекарственных препаратов, токсинов и металлов;
- 4) инфекционных процессов;
- 5) механического повреждения;
- 6) ишемии;
- 7) обструкции мочевыводящих путей;
- 8) первичных генетических аномалий;
- 9) неустановленных причин (идиопатических).

Целый ряд болезней, таких как генетически обусловленная поликистозная болезнь почек, поражают структуру почек и нарушают их функцию, в основном посредством неспецифических механизмов, что и приводят к развитию ХБП по неизвестным причинам.

Несколько десятилетий назад ведущей причиной ХБП был гломерулонефрит, обусловленный инфекционными заболеваниями. Широкое применение антибиотиков и улучшение санитарных условий вывели сахарный диабет и артериальную гипертензию на первое и второе место среди причин развития терминальной почечной недостаточности в развитых странах [11]. Фактически около 50% пациентов с терминальной почечной недостаточностью (в США) страдают сахарным диабетом [12]. По данным этого же источника примерно у 50–60% пациентов с ХБП имеет место артериальная гипертензия, и эти цифры достигают 90% у пациентов старше 65 лет. В сопоставимой общей популяции частота артериальной гипертензии составляет 11–13 и 50% соответственно. В общей сложности 70% случаев терминальной почечной недостаточности связаны с сахарным диабетом и артериальной гипертензией [13]. Недавно в результате широкомасштабных эпидемиологических исследований [14–16] было установлено, что ожирение является независимым фактором риска ХБП. Ассоциация ХБП и ожирения полностью не объясняется только лишь наличием связи ожирения с сахарным диабетом или артериальной гипертензией [17]. J.E. Hall и соавт. [18] описали прогрессивный рост частоты терминальной почечной недостаточности с 1980 годов, что совпало с ростом распространенности ожирения и уменьшением числа случаев артериальной гипертензии в популяции. Аналогично, J. Chen и соавт. [19] показали связь между метаболическим синдромом и риском развития хронической почечной недостаточности. Оба исследования подтверждают факт наличия зависимости между избыточной массой тела и болезнью почек, хотя прямой причинной связи между ожирением и ХБП всё ещё не найдено [20].

## ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Наличие генетической предрасположенности к почечной недостаточности подтверждается более высокой (в 3–9 раз) вероятностью развития терминальной почечной недостаточности у пациентов с семейной историей ХБП по сравнению с общей популяцией [21]. Вместе с тем, трудно определить, обусловлен ли этот факт специфической предрасположенностью к повреждению почек или следствием других коморбидных состояний, имеющих поли- и олигогенные варианты наследования, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет или атеросклероз. Это наблюдение положило начало поиску генов предрасположенности к развитию нефропатий.

За исключением моногенных болезней (например поликистозная болезнь почек) [22], генетические исследования, базирующиеся на количественном анализе характеристик локусов и анализе на уровне пар нуклеотидов, не позволили показать достоверную связь определенного генного полиморфизма с большинством форм ХБП. У людей была установлена ассоциация между рядом малых полигенных ген-генных взаимодействий и специфическими вариантами ХБП разной этиологии, такими как диабетическая нефропатия при сахарном диабете 2-го типа [23]. На хромосомах 3q, 10q и 18q были идентифицированы ряд локусов, связанных с развитием диабетических нефропатий, а на хромосоме 10q – также и для развития недиабетических нефропатий [24]. Недавно было показано, что полиморфизм гена MYN9 в основном ответствен за повышенный риск развития ВИЧ-ассоциированной нефропатии, гипертонической, диабетической и недиабетической нефропатий у афроамериканцев [25–27]. За последнее десятилетие были обнаружены ряд мутаций, связанных с фокальным и сегментарным гломерулосклерозом: 1) два полиморфизма апополипротеина L1 (APOL1) были связаны с ХБП у выходцев из Африки [28] и 2) генетические изменения 5 протеинов, экспрессированных подоцитами, а именно: подоцина (ген NPHS2) [29, 30], инвертированного формина (ген INF) [31], катионного канала с транзиторным рецепторным потенциалом, подсемейства C, член 6 (ген TRPC6) [32], протеина, ассоциированного с CD2 (ген CD2AP) [32], и альфа-актинина 4 (ген ACTN4) [32].

В ходе генетического обследования крыс, предрасположенных к повреждению почек, скрещенных с более устойчивыми особями, было выявлено наличие 15 локусов, связанных с болезнью почек [33], три из которых совпадали с участками,

обнаруженными у пациентов с моногенным сегментарным гломерулосклерозом, болезнью почек индейцев Пима и у афро- и белых американцев с нарушением клиренса креатинина [34, 35]. Эти исследования выдвигают на первый план потенциальную прогностическую значимость (у моделей экспериментальных животных) обнаружения генов, ассоциированных с ХБП. Тем не менее, другие генетические детерминанты, выявляемые у людей и отсутствующие у большинства экспериментальных животных, происхождение которых обусловлено межрасовой, межпопуляционной и индивидуальной генной гетерогенностью, позволяют с осторожностью оценивать данные, полученные на моделях животных. Например, в ряде работ была продемонстрирована зависимость частоты болезни почек от человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) у популяций людей, обследованных на наличие диабетической нефропатии [36, 37] или мембранозного гломерулонефрита [38].

#### ТУБУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Термины тубулярные заболевания, тубулоинтерстициальные заболевания, тубулоинтерстициальные нефриты и тубулоинтерстициальные нефропатии относятся к гетерогенному кругу изменений, которые вначале поражают как корковые, так и мозговые канальцы, и интерстиций и вторично – другие структуры почки, такие как клубочки [39]. Канальцы являются главным компонентом почечной паренхимы, и в случае заболевания почек на их долю приходится большая часть повреждения [39]. Тем не менее, почечный интерстиций также играет важную роль в развитии тубулоинтерстициальных нефропатий, ввиду того, что их патогенез связан с этим компартментом, и его поражение способствует снижению функции почек [40]. Интерстиций образован межклеточным каркасом, поддерживаемым внеклеточным матриксом и базальными мембранами, в которых располагаются несколько типов клеток. Помимо клеток, формирующих кровеносные и лимфатические сосуды, включая капиллярные перicyты, здесь также обнаруживаются постоянно присутствующие и проникающие сюда клетки иммунной системы (такие как лейкоциты, включая макрофаги). Наконец, часть тубулярного интерстиция формируют фибробласты, а в случае патологических состояний – миофибробласты. Первичные тубулоинтерстициальные заболевания [41] являются идиопатическими, генетическими или обусловлены: 1) химическим действием токсинов и лекарственных препаратов, накапливающихся в канальцах и индуцирующих апоптоз

или некроз эпителиальных клеток канальцев; 2) инфекционным процессом и воспалением тубулоинтерстиция вследствие рефлюкса/хронического пиелонефрита или других причин; 3) повышенным внутриканальцевым давлением, индуцированным механическим сдавлением, в свою очередь являющимся следствием обструкции нижних мочевыводящих путей, обусловленной нефролитиазом, простатитом, фиброзом или ретроперитонеальным опухолевым процессом и 4) отторжением трансплантата вследствие иммунного ответа. Во многих случаях причина заболевания остаётся неизвестной. Функция почек прогрессивно ухудшается в связи с нарушением канальцевой секреции и реабсорбции, активацией тубулярных клеток с привлечением медиаторов воспаления, прогрессирующей потерей канальцев и фиброзированием ткани и, в конечном итоге, повреждением других структур почки (например клубочков).

Независимо от конкретного этиологического фактора, характерными отличительными чертами тубулоинтерстициальных заболеваний являются атрофия канальцев, фиброз интерстиция и клеточная инфильтрация, приводящие к значительному увеличению объёма интерстиция [42, 43]. На ранних стадиях клубочковая фильтрация изменяется незначительно, и основным проявлением тубулоинтерстициальных нефропатий является канальцевая дисфункция [39, 44]. В противоположность гломерулярным заболеваниям, в случае патологии канальцев артериальная гипертензия появляется позже и только после значительного снижения СКФ [45–47]. Поражение проксимальных канальцев индуцирует бикарбонатурию,  $\beta$ 2-микроглобулинурию, глюкозурию и аминокацидурию. Изменения в дистальных канальцах вызывают канальцевый ацидоз, гиперкалиемию и потерю натрия [48]. Структурные изменения мозгового слоя являются причиной нефрогенного несахарного диабета, клинически проявляющегося полиурией и никтурией [49].

Тубулоинтерстициальные заболевания можно рассматривать как постоянную воспалительную реакцию, не соответствующую нормальным защитным и репаративным процессам [50]. Иммунный ответ включает распознавание антигена, интегративную фазу и ликвидацию антигена. Эта реакция обеспечивается сложным, объединённым и координированным участием клеток тубулярного эпителия, интерстициальных и инфильтрирующих клеток. Медиаторами этого процесса являются хемотактические, провоспалительные, вазоактивные, фиброгенные, апоптотические и стимулирующие

рост цитокины и аутокоиды, высвобождаемые клетками – участниками процесса, а также гиперэкспрессия специфических рецепторов к этим молекулам и антигенных и адгезивных поверхностных маркеров на клетках-мишенях [51–55]. Последовательность патологических событий в течение тубулоинтерстициального фиброза начинается с инициального повреждения, которое активирует воспалительные и репаративные механизмы в почках, и завершается стадией фиброза, вызывающей прогрессирующую деструкцию ткани (рис. 2). Эти процессы описаны в следующих разделах.

### НАЧАЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ И АКТИВАЦИЯ КЛЕТОК

В результате поражения тубулярных структур повреждающим фактором запускаются процессы, выполняющие вначале восстановительные функции, но, в конечном итоге, они начинают играть негативную роль, формируется порочный круг, приводящий к интерстициальному фиброзу и тканевой деструкции. В зависимости от этиологиче-

ского фактора наблюдаются некроз, апоптоз либо и некроз в сочетании с апоптозом эпителиальных клеток канальцев. При инициации восстановления развивается воспалительный ответ, клетки канальцев пролиферируют с тем, чтобы заместить погибшие клетки. По непонятным причинам под действием неустановленных факторов процесс восстановления (в этой и последующих фазах, см. ниже) теряет адекватную регуляцию и принимает необратимое аутоагрессивное (деструктивное) течение, которое для дальнейшей прогрессии уже не требует наличия первичного повреждающего фактора.

Интерстициальный фиброз развивается вследствие нерегулируемого процесса фиброгенеза, изначально направленного на восстановления нормальной тканевой структуры, поддерживаемой внеклеточным матриксом и базальными мембранами [56]. Довольно рано интерстициальный фиброз начинает играть ведущую роль в патологическом процессе, вызывая образование рубцовой ткани в интерстиции и зоне эпителия (вместо восстано-

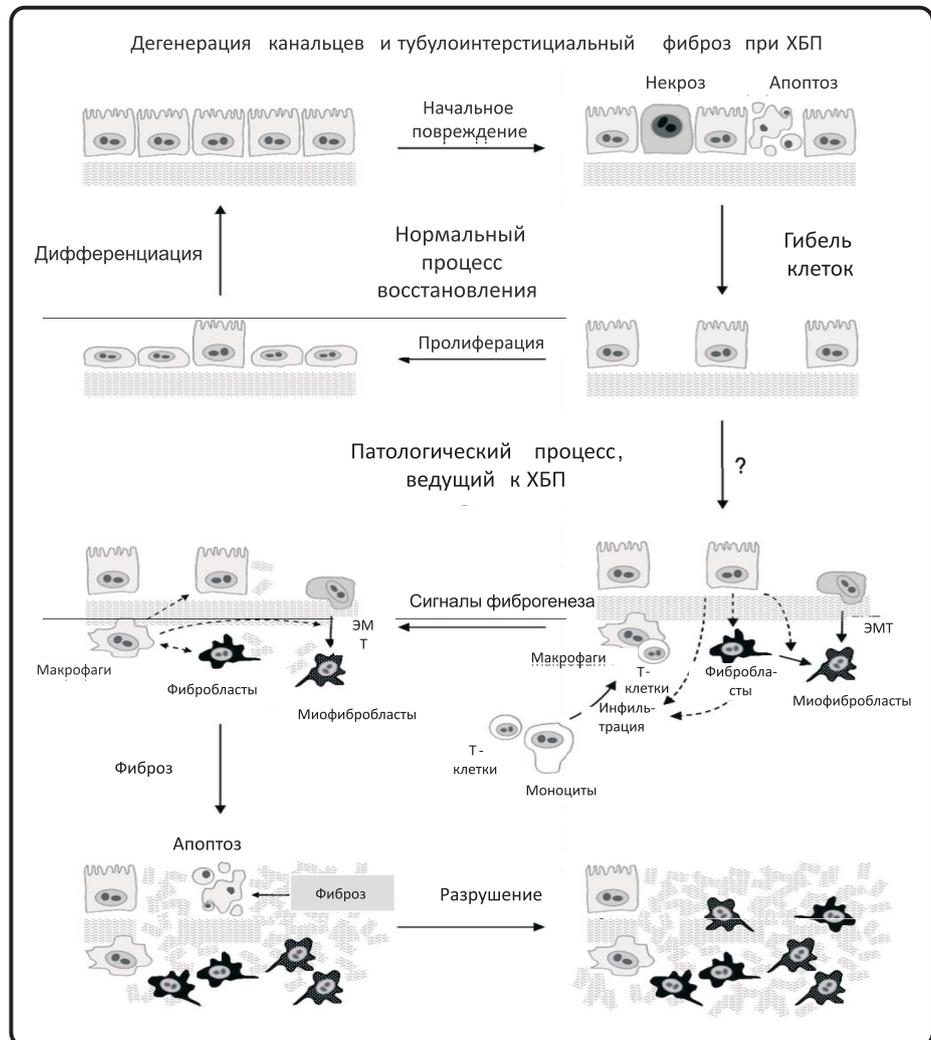


Рис. 2. Схематическое изображение патологического процесса дегенерации канальцев и тубулоинтерстициального фиброза, характеризующих тубулоинтерстициальные заболевания, а также поздние стадии гломерулярных и реноваскулярных заболеваний, приводящих к ХБП (заимствованно из ссылок [87] и [291]). ЭМТ – эпителиально-мезенхимальная трансформация.

**Основные известные молекулы-медиаторы, участвующие в патофизиологическом процессе дегенерации канальцев и интерстициального фиброза, сгруппированные в соответствии с их наиболее важными эффектами**

Эндогенные активаторы	Происхождение	FBR& EMT	INF	TD	ISCH	Ссылки
<b>1. Фиброз и EMT</b>						
TGF-β	TC, F, MF, P, IG	X				EMT [252, 253]; секреция профибротического MCP-1 [254] и CTGF [255]. Фиброз: ↑ компонентов ECM и PAI, и ↓ MMPs [51, 104–106]
EGF	P, UF	X				EMT [256]
FGF	P, UF	X				EMT [234]; фиброз [87, 257–259]
PDGF	P, RC	X				Трансформация фибробластов в миофибробласты [87], пролиферация миофибробластов [260]
CTGF	TC	X		X		EMT, фиброз, апоптоз [255, 261, 262]
SPARC	TC, F, MF	X				Уменьшение клеточной адгезии и пролиферации, активация TGF-β и коллагена-1, синтез фибронектина [98, 263]
Тромбоспондин	TC, F, MF	X				Активация TGF-β [99]
Декорин и бигликан	TC, F, MF	X				Накопление bFGF и TGF-β [101, 102]
Коллаген 1	F, MF, TC	X				EMT [264]
PAI-1	TC, F, MF	X				EMC аккумуляция и фиброз [265]
TIMP-1	TC, F, MF	X				Фиброз? [87, 108]
<b>2. Воспаление</b>						
Комплемент: C3 и C4	P, TC	X	X			Воспаление и фиброз [266–269]
MCP-1	TC, P, IG	X	X			Клеточная инфильтрация, фиброз [72, 74, 254]
ICAM-1/VCAM-1	EC, TC		X			На EC: диапедез и инфильтрация [271, 272]
Гиалуроновая кислота	TC, F, MF		X			Воспаление, MCP-1 и секреция молекул адгезии [97, 98]
<b>3. Канальцевое повреждение</b>						
Перегрузка протеинами	UF			X		Активация клеток канальцев [65] и высвобождение ET-1 [273], ANG-2 [274] MCP-1 и RANTES [275]
Комплемент: C5b-9	P	X		X		Канальцевое повреждение и фиброз [276]
TNF-α, INF-γ, Tweak	iWBC	X	X	X		Воспаление, гибель клеток, активация фибробластов и миофибробластов [277–279]
<b>4. Ишемия</b>						
Эндотелин-1	TC	X			X	Вазоконстрикция и ишемия [273, 280]; ↑ компонентов EMC и TGF-β [87]
RAS	EC, TC, P				X	Вазоконстрикция, ишемия и секреция TGF-β [87, 281–284]
ADMA	Плазма	X			X	Вазоконстрикция [67]
Эндогенные ингибиторы	Происхождение	FBR&EMT	INF	TD	ISCH	Ссылки
<b>1. Фиброз и EMT</b>						
Коллаген 4	F, MF, TC	X				Подавление EMT [285]
MMP-2 и 9	TC	X				Деградация коллагена 4 [286]
HGF	P	X				Подавление EMT и фиброз [287–290]
BMP-7	P, TC?	X				Подавление EMT и фиброз [285]

Примечание. ADMA – асимметричный диметиларгинин, EC – эндотелиальные клетки, F – фибробласты, IG – воспаление в клубочке, iWBC – инфильтрирующие лейкоциты, MF – миофибробласты, P – плазма, RC – клетки почки (неуточнённые), TC – клетки канальцев, UF – гломерулярный ультрафильтрат, FBR – фиброз, EMT – эпителиально-мезенхимальная трансформация, INF – интерстициальный фиброз, TD – дистрофия канальцев, ISCH – ишемия.

ния эпителиальных клеток канальцев), и индуцируя последующие повреждение и деструкцию ткани посредством апоптоза и фенотипической трансдифференциации эпителиальных клеток канальцев.

Эпителиальные клетки канальцев отвечают на начальное повреждение посредством: 1) пролиферации или 2) дедифференциации через про-

цесс, подобный эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), позволяющий им мигрировать, пролиферировать и, в конечном итоге, повторно дифференцироваться [57, 58]. Процесс ЭМТ клеток канальцев в фибробласты является неустановленным механизмом фиброза. Он также часто признаётся важным способствующим фи-

брозу фактором [59–61], хотя эта концепция по-прежнему оспаривается (см. обсуждение в [62]). Более того, в случае фиброза, наблюдаемого при переходе острого повреждения почек в ХБП, было показано, что миофибробласты в большинстве своём происходят из фибробластов и перитцитов, а не из эпителиальных клеток канальцев [63, 64]. Как уже было ранее прокомментировано, асимметричный процесс восстановления открывает путь процессу фиброза, медиаторами которого являются активированные резидентные фибробласты [42], миофибробласты, образовавшиеся вследствие эпителиально-мезенхимальной трансформации [57], и секреция: 1) цитокинов, привлекающих мононуклеарные клетки; 2) факторов роста, стимулирующих интерстициальные фибробласты и 3) провоспалительных и профибротических молекул, стимулирующих синтез как базальной мембраны, так и протеинов межклеточного матрик-

са тубулоинтерстиция, таких как коллагены I и IV типов, фибронектин и ламинин [65, 66].

Критические события (повреждающие факторы), действующие на клетки эпителия канальцев, индуцируют раннее накопление и депонирование компонентов межклеточного матрикса в интерстиции. Апикальная стимуляция оказывает влияние на эпителий посредством механического и химического действия гломерулярного ультрафильтрата вследствие повышения СКФ в отдельных оставшихся нефронах, в свою очередь вызывающего увеличение фильтрации протеинов, хемокинов, липидов и белков крови [65].

Базолатеральная стимуляция является результатом действия мононуклеарных клеток, а также гипоксии и ишемии, которые развиваются в ответ на потерю постгломерулярных капилляров. На моделях животных с ХБП была продемонстрирована потеря перитубулярных капилляров, связанная с

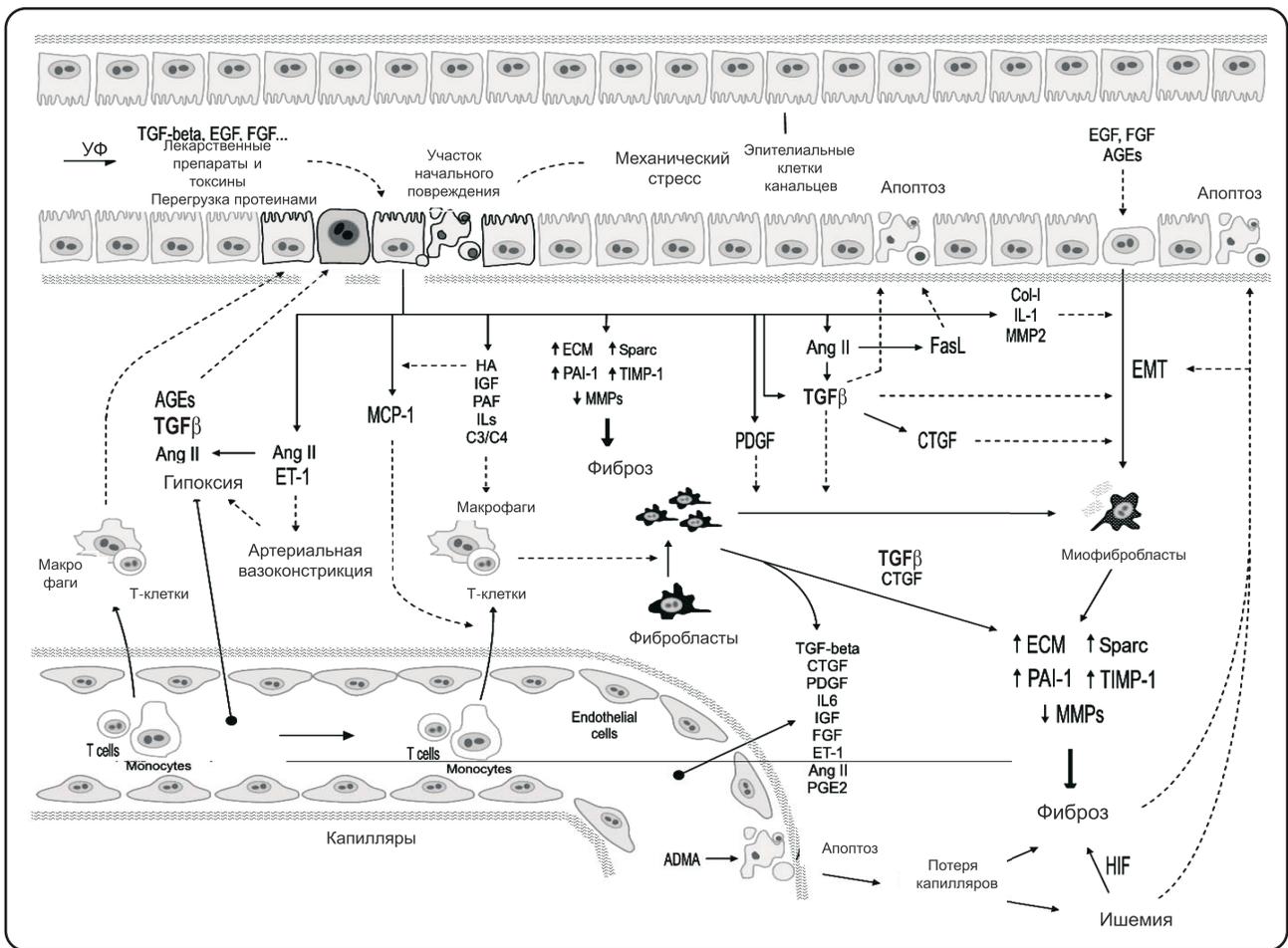


Рис. 3. Внеклеточные медиаторы и эффекторы тубулоинтерстициальных патологических событий при ХБП. УФ – ультрафильтрат, С3 и С4 – факторы 3 и 4 компонента, ADMA – асимметричный диметиларгинин, HA – гиалуриновая кислота, AGEs – конечные продукты гликирования, TGFβ – трансформирующий фактор роста β, Ang II – ангиотензин 2, ET-1 – эндотелин 1, IGF – инсулиноподобный фактор роста, PAF – фактор активации тромбоцитов, ILs – интерлейкины, ECM – экстрацеллюлярный матрикс, Sparg – секреторный кислый протеин, богатый цистеином, PDGF – фактор роста тромбоцитов, CTGF – соединительнотканый фактор роста, EMT – эпителиально-мезенхимальная трансформация, EGF – эпителиальный фактор роста, IL-6 – интерлейкин 6, PGE2 – простагландин E2.

тубулоинтерстициальной ишемией и фиброзом [67]. Было высказано мнение, что потеря капилляров является результатом ингибирования синтеза NO, поскольку гидролиз асимметричного диметиларгинина (ADMA) – ингибитора эндогенной NO-синтазы с помощью экзогенной диметиларгинин диметиламиногидролазы уменьшал потерю капилляров и повреждение почки [67]. И действительно, процесс потери капилляров является патологическим механизмом, ассоциированным с прогрессированием ХБП и потерей нефронов [68]. Известны ряд медиаторов, принимающих участие в этих процессах в канальцах, данные о них суммированы в табл. 2 (см. также рис. 3).

Инфильтрирующие клетки, заполняющие эндотелий перитубулярных капилляров [69] или пролиферирующие резидентные макрофаги [70], главным образом, влияют на прогрессирование повреждения паренхимы почек при ХБП [50]. Хемоаттрактанты, которые секретируются из базолатеральной мембраны повреждённых клеток канальцев или проникают через стенку канальца из люминального фильтрата, привлекают клетки воспаления (моноциты и лимфоциты) и индуцируют пролиферацию фибробластов. Этот процесс, в свою очередь, потенцирует порочный круг воспаления и фиброгенеза [71].

Специфически активированные клетки канальцев в ответ на перегрузку протеинами синтезируют хемоаттрактант цитокин MCP-1 [72]. Так, продукция тубулярного MCP-1 была документирована у пациентов с ХБП [73] и на моделях животных [74]. Источником MCP-1 может также являться гломерулярный ультрафильтрат, содержащий белок, который поступает из плазмы и повреждённых клубочков. Важно отметить, что у мышей с ХБП и недостаточностью MCP-1 отмечается более умеренное воспаление интерстиция и большая продолжительность жизни по сравнению с контрольными животными [74]. Накопление моноцитов в интерстиции и активация резидентных макрофагов усиливают воспаление и диapedез лимфоцитов [69] и способствуют прогрессированию повреждения, являясь источником профибротических факторов [50].

Повреждение активирует почечные фибробласты, которые пролиферируют в ответ на многие факторы, выделяемые тубулярными клетками, лейкоцитами и самими фибробластами, и является важным источником патологических фиброгенных компонентов межклеточного матрикса, таких как коллагены и фибронектин [42, 61, 75, 76]. Эти молекулы включают цитокины и факторы роста,

такие как трансформирующий фактор роста бета 1 ( $TGF\beta_1$ ), MCP-1, фактор роста соединительной ткани (CTGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста, выделяемый тромбоцитами (PDGF), фактор, активирующий тромбоциты (PAF); интерлейкины (ILs) 1, 4 и 6, и вазоактивные молекулы (напр. ангиотензин II и эндотелин-1), а также молекулы взаимодействия клеток межклеточного матрикса (например, интегрин, гиалуроновая кислота) ([65]; табл. 2; рис. 3).

В большинстве форм ХБП число миофибробластов интерстиция увеличено и тесно коррелирует со степенью фиброза интерстиция [77, 78]. Активированные миофибробласты представляют собой гистологический маркер прогноза прогрессирования заболевания почек [79, 80]. Миофибробласты являются главным источником избытка межклеточного матрикса в случае фибротических нефропатий [51].

Миофибробласты могут образовываться путем трансдифференциации фибробластов, эпителиальных клеток канальцев, перицитов сосудов и макрофагов [57, 81, 82].

В больной почке миофибробласты аккумулируются вокруг повреждённых канальцев и артериол. Медиаторами облитерации микрососудов, индуцированной фиброзом и вазоконстрикцией, являются вазоактивные факторы (например, ангиотензин II и эндотелин-1), которые вызывают ишемию, изменения гемодинамики в клубочках и последующую продукцию ангиотензина II. Каждое из указанных изменений усиливает фиброгенез и поддерживает повреждение [83, 84] с накоплением  $TGF\beta_1$  и PDGF [85, 86].

### ФИБРОЗ

В патологических условиях, возникающих при ХБП, повреждённая ткань почки замещается рубцовоподобной субстанцией, характеризующейся избыточным накоплением межклеточного матрикса и прогрессирующим фиброзом. Фиброз является следствием: 1) повышенного синтеза и высвобождения протеинов матрикса из клеток канальцев, фибробластов и, главным образом, миофибробластов и 2) сниженной деградацией компонентов межклеточного матрикса [87, 88]. В ходе прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза отмечается высокий уровень пролиферации фибробластов, их дифференциации в миофибробласты и нарушение гомеостаза межклеточного матрикса [42].

Несмотря на то, что в исследованиях заживления ран была описана антифибротическая роль макрофагов, обусловленная их участием в расщеплении депонированного межклеточного матрикса посред-

ством фагоцитоза [89], в большинстве краткосрочных исследований была выявлена связь количества инфильтрирующих макрофагов с объёмом фиброза и со степенью почечной дисфункции [рассмотрено в обзоре [90]], что подтверждает этиологическую роль этих клеток в патогенезе повреждения почки. Более того, снижение аккумуляции макрофагов в случае экспериментальной обструктивной нефропатии сопровождалось усилением фиброза интерстиция почки и профибротической активности [91]. В ходе долговременных исследований была обнаружена реципрокная связь между этими двумя параметрами и поставлены ряд вопросов, касающихся функции инфильтрирующих клеток [92]. Таким образом, макрофаги, возможно, оказывают двойной эффект: кратковременный профибротический и довременный репаративный.

Участок повреждения интерстиция в фиброзированной почке выполнен избыточным количеством составных компонентов интерстициального матрикса (например, коллагена I, III, V, VII, XV, фибронектина), в нормальных условиях присутствующих только в тубулярных базальных мембранах (коллаген IV, ламинин), и протеинами, синтезированными *de novo* (тенасцин, определённые изоформы фибронектина и цепи ламинина) [93].

Фибронектин, обладающий хемоаттрактантными и адгезивными свойствами для привлечения фибробластов и депонирования других компонентов межклеточного матрикса [94], является одним из первых протеинов межклеточного матрикса, накапливающихся в ответ на инициальное повреждение. В процессах воспаления и фиброгенеза источниками фибронектина являются фибробласты, макрофаги, клетки канальцев и мезангия [95, 96]. Другими активно вырабатываемыми компонентами интерстиция фиброзных почек являются гиалуроновая кислота [97, 98], секретруемый кислый протеин, богатый цистеином (SPARC; [98]), тромбоспондин [99, 100], декорин и бигликан [101, 102] (см. табл. 2 и рис. 3).

Причиной развития определённых типов ХБП являются выраженные изменения активности почечной коллагеназы с незначительным или полным отсутствием изменений синтеза коллагена. Почечный фиброз у экспериментальных мышей с обструкцией мочеточника также является следствием сниженной коллагенолитической активности [103].

В повреждённых почках повышение активации TGF- $\beta$  также способствует блокированию нормального гомеостатического равновесия межклеточного матрикса путём снижения экспрессии детерминированных MMPs и активации экспрессии

ингибитора MMPs – ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1; [51, [104–106])). Также в случае прогрессирующей ХБП клетками почки активно синтезируется TIMP-1, эндогенный тканевой ингибитор MMPs, его экспрессию стимулирует действие: TGF $\beta$ , TGF $\alpha$ , эпителиального фактора роста (EGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), фактора некроза опухолей альфа (TNF $\alpha$ ), интерлейкинов 1 и 6, онкостатина M, эндотоксина, и тромбина [87]. Тем не менее, его роль противоречива, поскольку у мышей с индуцированным повреждением почек и недостаточностью TIMP-1 не выявляются значимые отличия выраженности интерстициального фиброза [87, 108].

### ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ТКАНИ

Гистологическим признаком прогрессирования ХБП является атрофия канальцев [109]. Эффектами избыточного накопления межклеточного матрикса, а также распространения воспалительного процесса на внеклеточное пространство являются деструкция паренхимы почек и снижение их функции [109]. Потеря клеток канальцев происходит в течение деструктивной фазы, как следствие апоптоза, персистирующей эпителиально-мезенхимальной трансформации (с неустановленным способствующим фактором) и рубцевания интерстиция [110]. На этой стадии несбалансированный фиброгенез также может способствовать гибели клеток канальцев. Фиброз интерстиция ухудшает снабжение кислородом клеток канальцев и интерстиция, что активизирует процесс апоптоза [111].

Значимым эффектором апоптоза является FAS-инициированный внешний путь [112]. В сущности, сниженная экспрессия апоптоз-медиаторного рецептора FAS и эндогенного агониста лиганда FAS (FasL) уменьшает апоптоз эпителиальных клеток канальцев в модели диабетической нефропатии *in vivo* [113].

Вместе с тем, в нормальных условиях многие типы эпителиальных клеток, включая эпителиальные клетки канальцев почки, рефрактерны к апоптозу, индуцированному стимуляцией FAS [114]. Неадекватное объединение FAS и изменённый баланс внутриклеточных про- и антиапоптотических модуляторов могут объяснить недостаточную чувствительности к FAS [115, 116]. Специфически передача сигнала на уровне сигнального комплекса, индуцирующего гибель (DISC), сформированного вокруг FAS при стимуляции рецептора, обусловлена базальной экспрессией протеина-ингибитора, подобного домену смерти превращающего энзима, сходного и ИЛ-1, и ассоциированного с FAS (FLIP),

который является эндогенным ингибитором DISC [117]. Антисенс FLIP или терапия циклогексимидом, которая также существенно уменьшает уровень FLIP-клеток, заставляет рефрактерные фибробласты подвергаться апоптозу при стимуляции FAS. Соответственно необходима первичная стимуляция для придания чувствительности эпителиальным клеткам канальцев к FAS-опосредованному апоптозу, что наблюдается при ХБП.

TGF $\beta$  оказывает влияние на апоптоз клеток канальцев *in vivo*, что было продемонстрировано на крысах с обструкцией мочеточника, когда после терапии анти-TGF $\beta_1$  антителами было отмечено уменьшение апоптоза [86–118]. Учитывая центральную роль TGF $\beta$  в развитии ХБП, он является хорошим кандидатом для стимуляции клеток канальцев к FAS-индуцированному апоптозу. Другим веществом, обладающим способностью повышать чувствительность к FAS-индуцированному апоптозу, является ангиотензин II. *In vivo* ингибирование действия ангиотензина II приводит к выраженному уменьшению повреждения, связанного с ХБП, включая апоптоз эпителиальных клеток канальцев [119]. *In vitro* ангиотензин II индуцирует апоптоз эпителиальных клеток проксимальных канальцев почек крыс, причем этот эффект опосредован синтезом TGF $\beta$ , сопровождаемым активацией генов клеточной смерти Fas и FasL [120].

В этих условиях действие на эпителиальные клетки канальцев нейтрализующими антителами анти-TGF $\beta$  частично ингибирует, а терапия антителами анти-FasL выражено подавляет ангиотензин II-индуцированный апоптоз. Ил-1 и гипоксия также вызывают усиление экспрессии FAS в клетках канальцев [121–123]. Совсем недавно было показано, что изолированная тубулярная гиперэкспрессия TGF $\beta$  у мышей вызывала массивную пролиферацию перитубулярных клеток, распространённый фиброз и фокальную потерю нефронов, ассоциированных с дедифференциацией и аутофагией клеток канальцев [124], хотя роль аутофагии в гибели клеток канальцев необходимо ещё доказать в последующих исследованиях.

Взаимовлияние этих и других факторов требует последующего исследования с тем, чтобы достичь понимания начала апоптоза в клетках канальцев в течение ХБП [125]. Кроме того, ангиотензин II в физиологических условиях является регулятором функции клеток почки, включая клетки канальцев [126]. Причиной этой двойственности может быть тот факт, что межклеточное взаимодействие и взаимодействие между клетками и межклеточным матриксом, а равно и специфические гуморальные

детерминанты, участвуя в различных патофизиологических событиях, оказывают воздействие на эффект ангиотензина II и на судьбу и функцию клеток. Например, collagen discoidin domain receptor I принимает участие в выживании клеток канальцев почки собак Madin-Darby (MDCK) [127]. Также избыточное отложение коллагена I и фибронектина может изменять чувствительность клеток к апоптозу [128].

Гипотетически, для индуцирования апоптоза ангиотензином II (и другим медиаторам) *in vivo*, необходимы ряд условий, таких как изменение гуморального состава и нарушение гомеостаза межклеточного матрикса, вызванное фиброгенезом. Возможно, этому способствует персистенция ангиотензина II. Наконец, ишемия также может напрямую индуцировать либо повышать чувствительность тубулярных клеток к апоптозу и некрозу [129, 130], или косвенно – посредством стимуляции фиброгенеза.

И действительно, в культуре клеток канальцев в условиях гипоксии снижается активность MMP и увеличивается общее содержание коллагена [131]. Также на примере экспериментальной ХБП было показано, что фактор, индуцирующий гипоксию (HIF), способствовал развитию фиброза [132, 133]. В патологических условиях фиброз также поражает сосудистую систему почки, уменьшая просвет отдельных сосудов, а также перитубулярных капилляров в области поперечного среза [134]. На рис. 3 изображён прототип тубулоинтерстиция, на котором отмечены наиболее важные внеклеточные медиаторы ключевых патологических событий.

#### ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ БОЛЕЗНИ

Гломерулопатии представляют собой заболевания почек, при которых происходит поражение структуры и функции клубочков. Первичные гломерулопатии включают воспалительные гломерулярные заболевания (гломерулонефриты) и невоспалительные гломерулопатии [135]. Причиной вторичных гломерулопатий являются первичные тубулоинтерстициальные и реноваскулярные заболевания, способствующие прогрессированию повреждения [95]. Первичные воспалительные и невоспалительные состояния дают начало нефритическому и нефротическому синдромам соответственно [135]. Сахарный диабет, артериальная гипертензия и гломерулонефриты являются основными причинами хронической почечной недостаточности и гломерулярных заболеваний [136].

Причинами воспалительных гломерулярных заболеваний являются: 1) системные и почечные

инфекционные процессы; 2) фокальные и сегментарные гломерулонефриты; 3) повреждение гломерулярной базальной мембраны в связи с отложением иммунных депозитов в стенке капилляров (люпус-нефрит, мембранопротрофирующий гломерулонефрит), накопления комплексов IgA в клубочке (IgA-нефропатия) и др.; 4) гломерулонефрит при васкулитах.

Гломерулонефрит подразумевает воспаление клубочков. В этом повреждении участвует как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ, задействующие циркулирующие и *in situ* сформированные иммунные комплексы, систему комплемента [138], которые, в свою очередь, имеют тенденцию накапливаться в компонентах фильтрационного барьера и нарушать его структуру. Основным последствием гломерулонефрита является нефритический синдром, характеризующийся гематурией и протеинурией (обусловленных изменениями гломерулярного фильтрационного барьера), а также снижением гломерулярной фильтрации, олигурией и артериальной гипертензией, причиной которой является задержка жидкости [139]. Дополнительные отличительные признаки гломерулонефрита представлены активацией и пролиферацией мезангиальных [135] и эндотелиальных [140] клеток, которые способствуют развитию фиброза и формированию участков склероза, обычно наблюдаемых в повреждённых клубочках.

Невоспалительные гломерулярные заболевания включают метаболические и системные заболевания, химически или механически вызывающих повреждение клубочка, к ним относятся сахарный диабет и артериальная гипертензия, токсическое и опухолевое поражение почек. Невоспалительные гломерулярные заболевания также включают идиопатическую мембранозную нефропатию, поскольку, хотя её причиной и является иммунное поражение подоцитов, воспаление клубочка неочевидно, по крайней мере, на начальных этапах. Сахарный диабет является ведущей причиной ХБП и терминальной почечной недостаточности в развитых странах, на его долю приходится 20–40% от всех пациентов с этой патологией [141]. Другая важная причина невоспалительных гломерулярных заболеваний – персистирующая артериальная гипертензия, в результате которой происходит патологическое ремоделирование капилляров клубочка в ответ на повышение перфузионного давления и физический стресс. Хотя ауторегуляция почечного кровотока защищает почки от артериальной гипертензии, эта защита недостаточно эффективна и медленно, но неуклонно сходит на нет [142].

Основным клиническим синдромом невоспалительных гломерулопатий является нефротический синдром, представленный выраженной протеинурией (>3 г/день), гипоальбуминемией, отёками, гиперлипидемией и липидурией [139], сниженной или даже нормальной гломерулярной фильтрацией. В противоположность нефритическому синдрому нефротический синдром протекает без гематурии. Вместе с тем, необходимо отметить, что даже невоспалительные гломерулопатии протекают с развитием воспаления почки, которое является ключевым механизмом прогрессирования и важной мишенью терапевтического воздействия [143]. Отличие от воспалительных нефропатий состоит в том, что воспаление вторично по отношению к первичному повреждению.

#### ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ПОСЛЕДСТВИЯ ГЛОМЕРУЛЯРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Спектр гломерулярных патогенетических механизмов также широк, как и спектр первичных гломерулопатий. Существует зависимость от этиологии, течения специфических гломерулярных заболеваний со специфическим комплексом гистопатологических изменений, включающими фокальный и сегментарный склероз, диффузный склероз, мезангиальную, мембранозную и эндокапиллярную пролиферацию, мембранозные изменения и иммунные депозиты, формирование полулуний, тромботическую микроангиопатию, васкулит и др.

Отдельное гломерулярное заболевание может иметь различные гистопатологические характеристики (паттерны). Например, диабетическая нефропатия недавно была классифицирована на 4 класса:

1) класс 1 характеризуется изолированным утолщением гломерулярной базальной мембраны и только незначительными, неспецифическими изменениями при световой микроскопии;

2) класс 2, при котором наблюдается умеренная (IIa) или выраженная (IIb) мезангиальная экспансия без нодулярного склероза или глобального гломерулосклероза более чем в 50% клубочков;

3) класс 3, когда выявляются нодулярный склероз или поражения Kimmelstiel–Wilson по крайней мере в одном клубочке с узелками увеличенного мезангиального матрикса, но без изменений, описанных в классе 4;

4) класс 4 или выраженный диабетический гломерулосклероз, характеризуется глобальным гломерулосклерозом более 50% клубочков, а также наличием последующих клинических или пато-

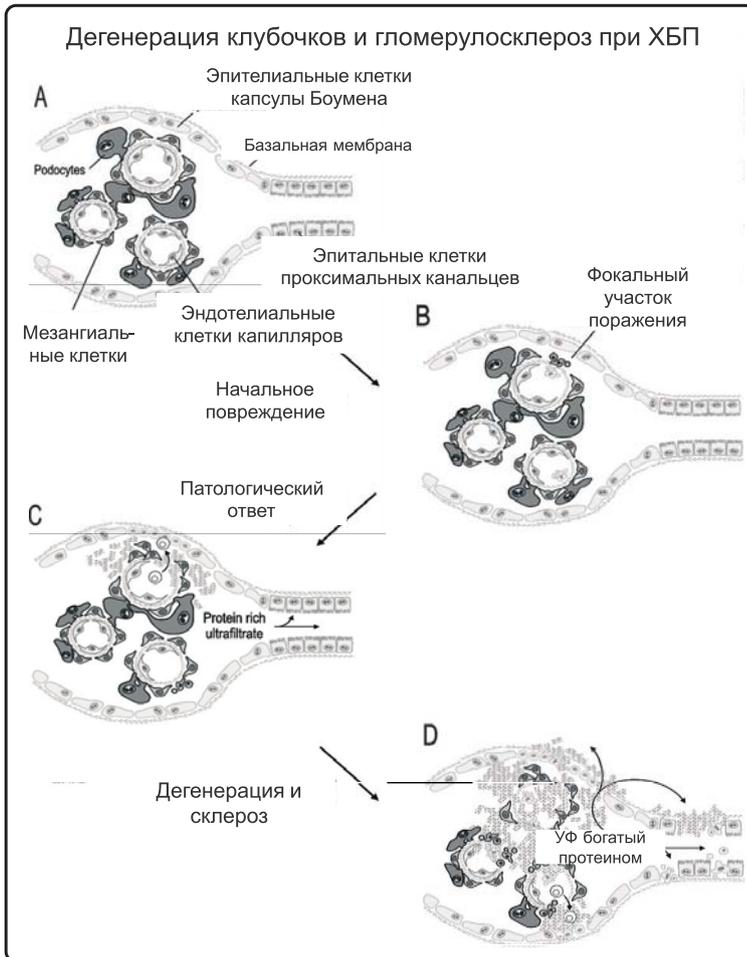


Рис. 4. Схематическое изображение типичного патологического процесса дегенерации клубочков и склероза при гломерулярных заболеваниях. А – структура нормального нефрона, представленная капсулой Боумена, связанной с клубочком капилляров, главным образом состоящим из эпителиальных и мезангиальных клеток, подоцитов и базальной мембраны. Изображен также самый проксимальный сегмент канальца. В – первичное воздействие неустановленной природы вызывает формирование участка повреждения, что ведет к потере подоцитов и активации воспалительного ответа, вовлекающего циркулирующие и резидентные клетки иммунной системы. С – патологический ответ, заменяющий нормальный процесс восстановления, в основном представлен пролиферацией мезангиальных клеток и эпителиальных клеток капсулы Боумена, выходом из сосудистого русла и пролиферацией лимфоцитов, фиброзом и потерей подоцитов. Мембраны становятся более проницаемыми для протеинов. Д – фиброз вызывает распространяющееся повреждение клубочка, индуцируя апоптоз эпителиальных клеток и заполняя области, оставшихся после погибших клеток, все это вызывает образование связей между капсулой Боумена и интерстицием, посредством чего ультрафильтрат, богатый протеинами, поступает в другие зоны клубочка и канальцев и вновь вызывает повреждение.

логических доказательств, определяющих связь гломерулосклероза с диабетической нефропатией [144].

В большинстве вариантов ХБП рано или поздно изменяет селективность и проницаемость гломерулярного фильтрационного барьера, гломерулярные структуры коллабируют, подвергаются склерозу и рубцеванию или даже физически отделяются от канальца, снижаются гломерулярный кровоток и фильтрация [145] (рис. 4).

Пролиферация мезангиальных клеток и гломерулосклероз также являются распространенными отличительными чертами большинства установленных гломерулопатий [136, 146, 147].

Мезангиальная пролиферация часто воспринимается как инициальный адаптивный ответ, который, в конечном итоге, трансформируется в патологический процесс. Другая характерная черта многих гломерулопатий и центральное событие протеинурических нефропатий – повреждение подоцитов [146, 147]. Вовлечение подоцитов в патологический процесс, главным образом, происходит ввиду: 1) подоцитопении, обусловленной апоптозом подоцитов и ЕМТ; или 2) слиянием

ножковых отростков подоцитов и изменениями динамики подоцитов [146, 148, 149]. Существует мнение, что подоцитопения является причиной либо способствует адгезии капилляров клубочка к капсуле Боумена в участках базальной мембраны, лишенной подоцитов. Эти участки адгезии образуют промежутки в париетальном эпителии, что, в свою очередь, открывает путь эктопической фильтрации из капсулы Боумена в парагломерулярное и интерстициальное пространства, которая может распространиться за пределы клубочка и также инициировать тубулоинтерстициальное повреждение [150].

Гломерулярные эндотелиальные клетки также являются первичными мишенями повреждения с исходом в гломерулопатии и ХБП. Они будут рассмотрены в секции 4, наряду с другими реноваскулярными заболеваниями. Помимо тромботической микроангиопатии, гломерулоvasкулярные заболевания включают атеросклеротическую микроэмболию, васкулит микрососудов, диабетическую нефропатию, мембранопролиферативный и постинфекционный гломерулонефриты, люпус нефрит, а также наследственное заболевание – се-

мейный гемолитико-уремический синдром. Также гемодинамическое повреждение является важным компонентом в развитии гломерулосклероза и прогрессирования гломерулярного повреждения в большинстве форм ХБП. Гиперфилтрация, гломерулярная гипертензия, расширение гломерул и воспаление отмечаются после действия первичного фактора, обуславливающего различные изменения в гломерулах, которые активируют и даже повреждают мезангиальные и эндотелиальные клетки [151].

У пациентов с гломерулонефритом в ходе прогрессирования заболевания накапливается гломерулярный межклеточный матрикс [152]. Как и в здоровых почках в случае умеренно выраженного гломерулонефритического повреждения не обнаруживаются коллаген I и III типов [152]. Прогрессирующее повреждение почки коррелирует с увеличением содержания в мезангии коллагена IV и VI типов, ламинина и фибронектина. Наконец, на поздних стадиях гломерулонефрита постепенно снижается содержание коллагена IV типа ламинина и фибронектина, наряду с увеличением фокальной экспрессии коллагена I и III типов. Параллельно с развитием склероза также отмечается апоптоз гломерулярных клеток, межклеточный матрикс прогрессивно заполняет участки, освобожденные после гибели клеток [153].

Воспаление играет центральную роль в прогрессировании многих, если не всех форм ХБП. В клубочке воспаление оказывает различные эффекты, которые усиливают повреждение и напрямую способствуют уменьшению гломерулярной фильтрации. Возможно, изначально воспаление активируется как механизм восстановления в ответ на повреждение клеток и тканей. Однако в результате действия неустановленных патологических событий персистирующее воспаление трансформируется в порочный круг прогрессирования и деструкции. В сущности, воспаление стимулирует многие типы клеток почки к выработке цитокинов, которые, с одной стороны, напрямую повреждают сами клетки почек и с другой – интенсифицируют процесс воспаления.

#### КЛЕТКИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕДИАТОРЫ

Мезангиальные клетки представляют собой сократительные гломерулярные перициты, которые играют основную роль в регуляции почечного кровотока и СКФ. Также им принадлежит ключевая роль в генезе хронических гломерулярных заболеваний. Пролиферация мезангиальных клеток является распространённой чертой, характерной

для течения инициальной фазы многих хронических гломерулярных заболеваний, включая IgA-нефропатию, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, люпус-нефрит и диабетическую нефропатию [154].

По данным многочисленных экспериментальных моделей гломерулярного повреждения, установлено, что пролиферация мезангиальных клеток часто ассоциирована с депонированием межклеточного матрикса в мезангии и, таким образом, предшествует процессам фиброза и гломерулосклероза. Действительно, снижение пролиферации мезангиальных клеток в моделях гломерулярных заболеваний уменьшало депонирование межклеточного матрикса, фиброз и гломерулосклероз [154]. Таким образом, существует мнение о том, что пролиферирующие мезангиальные клетки являются центральным источником продукции межклеточного матрикса и, соответственно, причиной как фокального, так и диффузного гломерулосклероза [155, 156].

Развитие фиброза, являясь механизмом повреждения почек при гломерулопатиях, представляет собой финальный общий путь, в котором начальное повреждение клубочков запускает каскад процессов, включающих раннюю воспалительную фазу, за которой следует фиброгенез в клубочках и тубулоинтерстиции почек [93]. Ряд цитокинов, факторов роста и протеинов системы комплемента посредством активации путей, связанных с нуклеарным фактором NF-κB, инициируют повреждение, потенцируя мезангиальные клетки к высвобождению хемотаксических факторов [157]. Как уже сообщалось ранее, ангиотензин II является одним из главных эффекторов, задействованных в активации резидентных клеток в случае патологического процесса в почке [126].

Введение ангиотензина II индуцирует выраженное почечное повреждение в клубочках, тубулоинтерстиции и системе почечных сосудов, которое ассоциировано с пролиферацией клеток, лейкоцитарной инфильтрацией, интерстициальным фиброзом и модуляцией фенотипа мезангиальных клеток [158]. В короткий срок ангиотензин II, действуя на мезангиальные клетки, индуцирует повышение уровней содержания кальция и инозитолфосфата в цитозоле, синтез простагландинов и клеточное сокращение, в отдалённый период времени он также индуцирует процессы пролиферации и гипертрофии, потенцирует продукцию межклеточного матрикса [159].

Медиаторами этих эффектов являются аутокринные факторы, высвобождаемые в результате

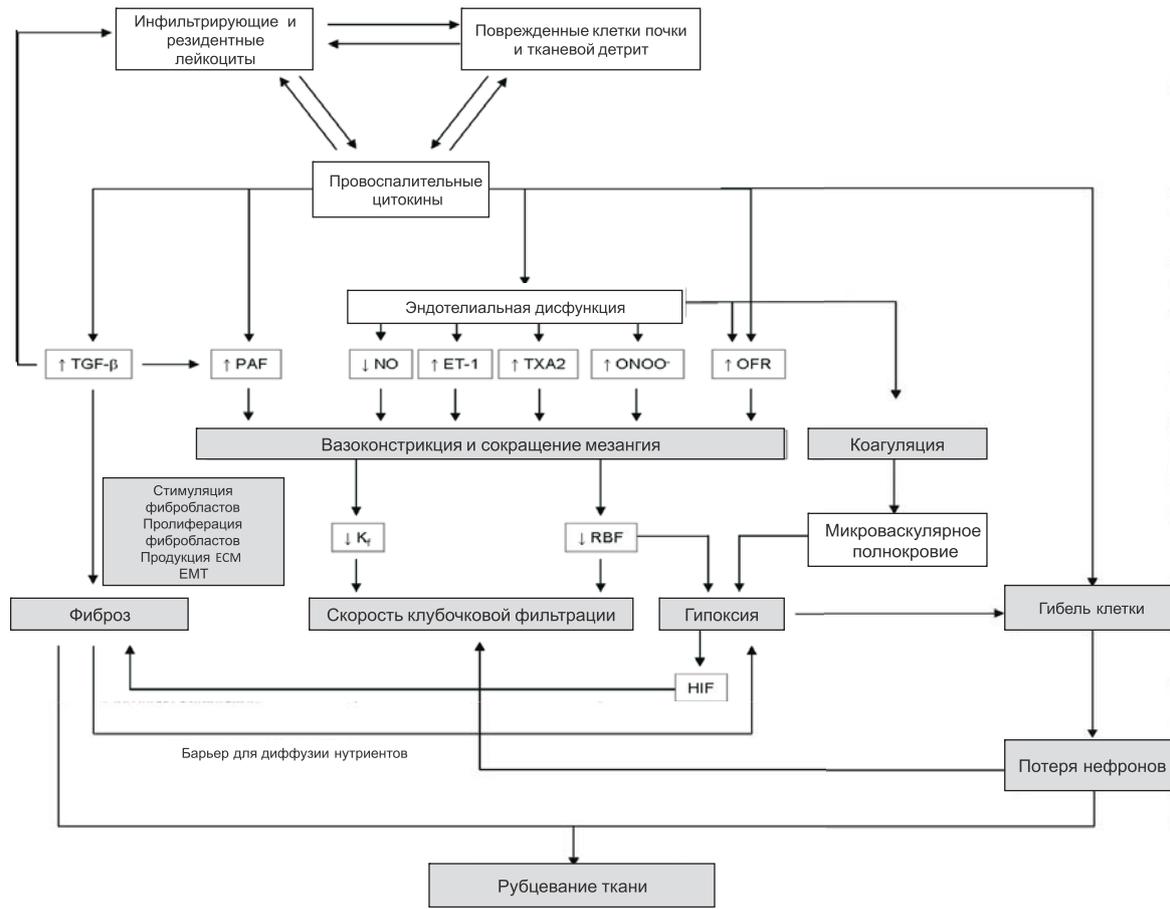


Рис. 5. Гломерулярные эффекты воспаления. ET-1 – эндотелин 1, HIF – фактор, индуцируемый гипоксией, Kf – коэффициент ультрафильтрации, OFR – свободные радикалы кислорода, PAF – фактор активации тромбоцитов, RBF – почечный кровоток, TGF-β – трансформирующий фактор роста β, TXA2 – тромбоксан A2.

действия ангиотензина II, одним из которых является TGFβ<sub>1</sub> [86,136,160]. TGFβ вызывает пролиферацию мезангиальных клеток напрямую и посредством действия PDGF [161]. PDGF представляет собой важный медиатор мезангиальной пролиферации, а HGF противодействует ему [162]. Дополнительно установлена связь ряда патогенных молекул с процессом развития гломерулосклероза, включая эндотелин [163] и активные формы кислорода [164]; выявлено их участие в процессе индуцированной ангиотензином II гипертрофии мезангиальных клеток [165].

Резидентные клетки клубочка и циркулирующие клетки воспаления, включая нейтрофилы, тромбоциты и макрофаги, являются медиаторами воспалительных реакций, обуславливающих появление участков гломерулярного поражения [135, 166, 167]. Привлечённые клетки воспаления усиливают фибротический и пролиферативный ответ мезангиальных клеток [168], а также экспрессию маркера EMT альфа-SMA [169], продукцию компонентов внеклеточного матрикса [155, 170], высвобождение цитокинов и факторов роста [171]. Как уже было

объяснено при обсуждении тубулоинтерстициальных заболеваний, провоспалительные цитокины, включая TNF-альфа, ИЛ-1 и другие интерлейкины, интерферон гамма, tweak и другие, принимают участие в паракринных реакциях, которые, в свою очередь, приводят к следующему (рис. 5):

1) прямому повреждению и гибели клеток [172, 173].

2) стимуляции выработки TGFβ клетками почки [174] и фиброзу [175, 176].

3) вазоконстрикции сосудов почки, которая, уменьшая почечный кровоток, приводит к двум последствиям: с одной стороны, снижает гломерулярную фильтрацию и с другой – может вызывать дефицит кислорода и гипоксию при определённых обстоятельствах. Гипоксия увеличивает гибель клеток и активирует высвобождение HIF, который способствует фиброзу [131–133].

Кроме того, гипоксия снижает запасы АТФ клеток и, таким образом, может способствовать некрозу клеток [177], который далее активирует развитие иммунного ответа. Вазоконстрикция также может развиваться вследствие эндотелиальной дисфункции

и оксидативного стресса [178–180], либо являться результатом высвобождения подоцитами, эндотелиальными и мезангиальными клетками факторов вазоконстрикции, таких как эндотелин 1, фактор, активирующий тромбоциты (PAF) [181–184];

4) микрососудистому полнокровию в результате эндотелиальной дисфункции и aberrантной коагуляции, способствующих развитию гипоксии [185, 186];

5) сокращению мезангия [181–184], вызывающему уменьшение гломерулярной фильтрации и коэффициента ультрафильтрации [187].

Пролиферирующие париетальные эпителиальные клетки капсулы Боумена вовлечены в процесс развития ФСГС и экстракапиллярной пролиферации. Долгое время пролиферирующие париетальные клетки считались своего рода пассивными участниками процесса развития ХБП. В последние годы, по данным ряда исследований, было установлено, что, пролиферируя при различных гломерулярных заболеваниях, они вырабатывают компоненты межклеточного матрикса, способствуя фиброзу, адгезии гломерулярных капилляров к капсуле Боумена [188, 189] и коллапсу клубочков. Кроме того, после активации эти клетки экспрессируют множество факторов роста, хемокины, цитокины и их рецепторы [рассмотрено в 190].

Наконец, значению подоцитов в развитии гломерулопатий сегодня уделяется всё больше внимания, существует мнение об их ключевой роли в патологическом процессе, которая является следствием как генетических, так и приобретённых изменений. Установлена связь потери подоцитов, не обладающих способностью к постнатальной пролиферации, с прогрессированием гломерулярных заболеваний, вплоть до гломерулосклероза [191]. Подоциты представляют собой специализированные перициты, расположенные вокруг капилляров клубочка и способствующие формированию уникальных характеристик гломерулярного фильтрационного барьера [148, 192].

В случае приобретённых человеческих протеинурических гломерулопатий, таких как диабетическая нефропатия, нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ), ФСГС и мембранозная нефропатия, в целом, по данным электронной микроскопии, наблюдается слияние ножковых отростков подоцитов и исчезновение щелевых диафрагм; указанные гломерулопатии, таким образом, считаются болезнями повреждения подоцитов (подоцитопатиями) [148, 193]. Ряд экспериментальных моделей, таких как пиромидиновая аминокликозидная нефропатия у крыс и адриамициновая нефропатия у мышей, при кото-

рых развивается массивная протеинурия, похожая на человеческую болезнь минимальных изменений, обеспечили глубинное понимание причин и взаимосвязей клеточных и межклеточных механизмов болезни повреждения подоцитов.

Дисфункция подоцитов приводит к прогрессирующей почечной недостаточности. Во первых, повреждение подоцитов вызывает протеинурию. Устойчивая протеинурия приводит к повреждению тубулоинтерстиция и, в конечном итоге, завершается почечной недостаточностью [194]. Во вторых, повреждение подоцитов нарушает структуру и функцию мезангия. В случае анти-Thy 1-гломерулонефрита индукция минимального повреждения подоцитов после назначения PAN приводила к необратимой альтерации мезангия [195].

Также при анти-Thy1-гломерулонефрите в подоцитах повышается экспрессия протеина b1, богатого цистеином (Cugb1)-потенциального ангиогенного протеина, принадлежащего к CCN семейству матрикс ассоциированных секреторируемых протеинов [196].

Cugb1 ингибирует миграцию мезангиальных клеток, предполагается, что этот протеин может играть роль модулятора в ограничении мезангиальной активации. Таким образом, подоциты секретируют различные гуморальные факторы, которые осуществляют регуляцию структуры и функции мезангия; уменьшение количества подоцитов может повлечь за собой ухудшение функции и пролиферацию мезангия, экспансию матрикса.

К примеру, ангиотензин II и высокие концентрации глюкозы увеличивают выработку подоцитами TGFβ<sub>1</sub> [197] и VEGF [198]. Известно, что обе эти молекулы воздействуют на мезангиальные клетки [199]. В третьих, утрата подоцитов или отделение их от гломерулярной базальной мембраны приводит к гломерулосклерозу [200]. В случае человеческой диабетической нефропатии и IgA-нефропатии сниженное количество подоцитов сильно коррелирует с плохим прогнозом [201, 202]. Эти данные указывают на то, что повреждение подоцитов является ключевым моментом не только в случае подоцит-специфических заболеваний, таких как нефротический синдром с минимальными изменениями и ФСГС, но также и в подоцит-неспецифических заболеваниях, при IgA-нефропатии и диабетической нефропатии.

#### РЕНОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Реноваскулярные заболевания включают в себя группу прогрессирующих состояний, вызывающих повреждение почек и нарушение их

функции в результате сужения или окклюзии кровеносных сосудов почки. По данным базы данных США (the U.S. Renal Data System) [203], причиной приблизительно одной трети всех случаев терминальной почечной недостаточности являются реноваскулярные заболевания. Реноваскулярные заболевания обычно проявляются как микроангиопатии, хотя потенциальными этиологическими факторами также могут быть окклюзия почечной артерии, тромбоз почечных вен, эмболия атеросклеротическими массами. Этот термин в большинстве случаев используется для описания заболеваний, поражающих почечные артерии, поскольку блокада вен почки встречается довольно редко. Реноваскулярные заболевания поражают главные почечные артерии и их ветви (стеноз) либо микрососудистое русло (тромбоэмболическая микроангиопатия) и приводят, в конечном итоге, к ХБП. Атеросклероз является причиной 70–90% случаев стеноза почечных артерий и главной патологической находкой у пациентов старше 50 лет [204, 205], тогда как причина большинства остальных случаев стеноза – фибромускулярная дисплазия.

Последняя представляет собой группу идиопатических фибротических состояний, главным образом поражающих медию, но также и интиму, и адвентициальные слои сосудов мелкого калибра. Наиболее часто данные состояния встречаются у женщин среднего возраста. Необычными причинами стеноза являются внешняя компрессия (например опухолью), частичная окклюзия в области шва после трансплантации почки, нефроангиосклероз (повреждение в результате артериальной гипертензии), диабетическая нефропатия (в сосудах малого калибра), тромбоэмболия, эмболия атеросклеротическими массами, расслоение аорты и почечной артерии, васкулит почечных артерий, травма, нейрофиброматоз, облитерирующий тромбоангиит и склеродермия [206, 207].

Вероятным исходом является ХБП, хотя гипоперфузия в результате стеноза не является синонимом почечного заболевания. Удивительно, что стеноз, обусловленный фибромаскулярной дисплазией, редко провоцирует повреждение почек, несмотря на то, что индуцирует изменения внутривисцеральной гемодинамики и активирует прессорные механизмы. Напротив, атеросклеротический стеноз более часто приводит к ХБП. Даже умеренный стеноз, хотя и реже, чем выраженный, может явиться причиной ХБП. Вероятность развития ХБП, ассоциированной с атеросклеротическим стенозом, увеличивается в зависимости от степени

выраженности и длительности окклюзии, а также от наличия коморбидных факторов [208].

Как объясняется в последующих параграфах, реноваскулярные заболевания могут прямо вызывать изменение структуры и функции почек посредством: 1) инициированного атеросклерозом оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и воспаления, приводящего к фиброзу и снижению фильтрации; 2) создания условий для гипоперфузии и, как следствие, ишемии, компрометирующей функцию клубочков и канальцев; 3) косвенного влияния в результате развития артериальной гипертензии.

#### АТЕРОСКЛЕРОЗ И ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Следствием атеросклероза почечных артерий являются два основных эффекта, совместно и независимо друг от друга вызывающих нарушение функции почек. С одной стороны, в сосудах, поражённых атеросклерозом, имеет место повышенная выработка реактивных форм кислорода (ROS), которые приводят к оксидативному стрессу. Оксидативный стресс влечёт за собой два основных последствия: 1) эндотелиальную дисфункцию и 2) воспаление. С другой стороны – массивные атеросклеротические бляшки могут, преодолевая механизмы ауторегуляции, снижать почечный кровоток (во всей почке или отдельных областях), тем самым вызывая выраженное уменьшение клубочковой фильтрации (рис. 6) [209, 210].

Даже в условиях отсутствия значимой обструкции эндотелиальная дисфункция и воспаление также могут вызывать снижение клубочковой фильтрации. Эндотелиальная дисфункция является причиной вазоконстрикции и, как следствие, уменьшения фильтрации. Воспаление индуцирует активацию клеток клубочков и канальцев и выработку ими вазоактивных молекул, таких как фактор, активирующий тромбоциты, эндотелин-1, и также вызывает активацию PAC [143]. Указанные медиаторы являются инициаторами процессов: вазоконстрикции и сокращения мезангия (которые снижают коэффициент ультрафильтрации, Kf), что приводит к уменьшению гломерулярной фильтрации и, в ряде случаев, к гибели клеток, способствующей потере нефронов.

Увеличение выработки реактивных форм кислорода в условиях таких патологических состояний, как артериальная гипертензия и атеросклероз, наиболее часто является следствием активации ренин-ангиотензиновой системы и НАД(Ф)Н-оксидазы [211–213]. A.R. Chade и соавт. [214] показали *in vivo* в экспериментальной модели реноваскулярно-

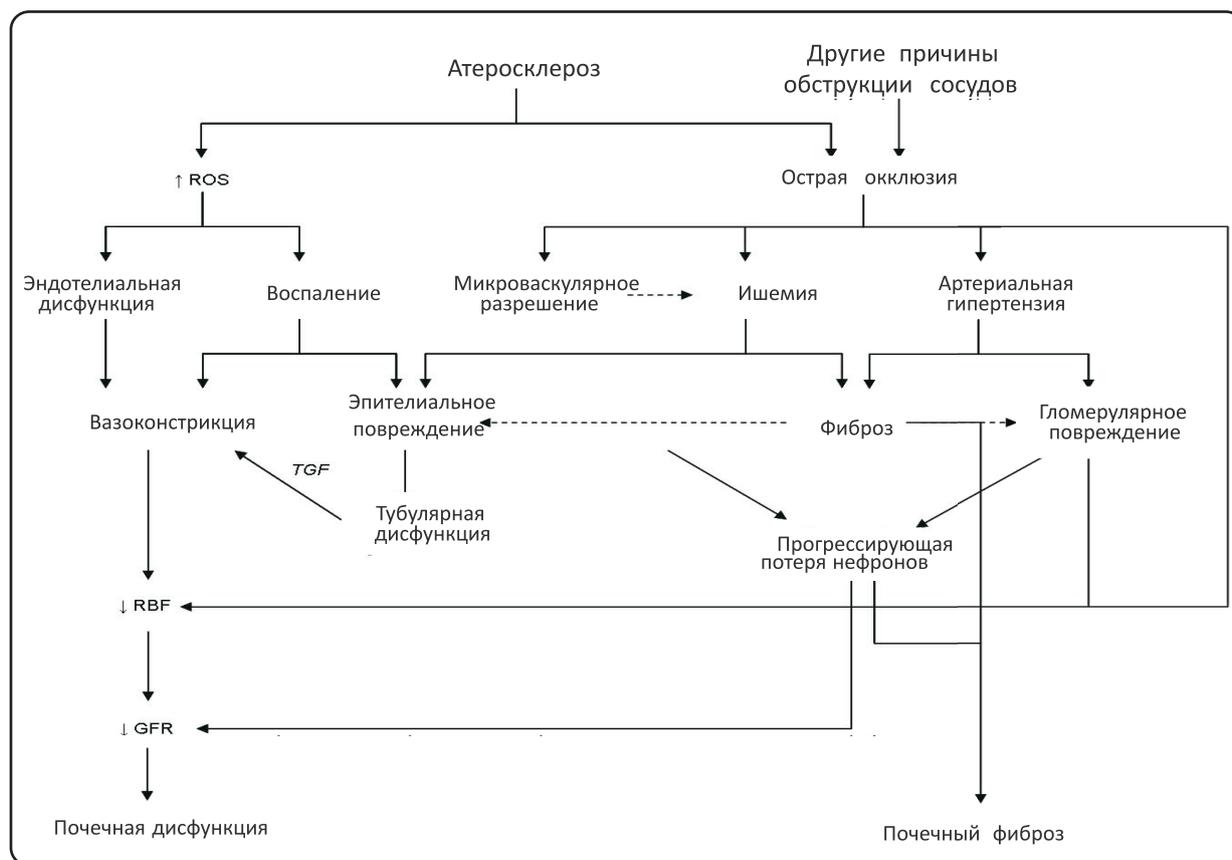


Рис. 6. Иницирующие механизмы при реноваскулярных нефропатиях. GFR – скорость клубочковой фильтрации, RBF – почечный кровоток, ROS – реактивные радикалы кислорода, TGF – тубулогломерулярная обратная связь.

го заболевания, что системная активность ренина плазмы не была увеличена, поэтому предположена активация РАС в почке со стенозом артерии. Также складывается впечатление о том, что индуцированная ангиотензином II продукция реактивных форм кислорода задействует цепной механизм, что приводит к пролонгации их выработки [211]. Постоянное наличие оксидативного стресса играет существенную роль в патогенезе повреждения почки и реноваскулярных заболеваний [214], также не вызывает сомнения тот факт, что оксидативный стресс способствует развитию реноваскулярной артериальной гипертензии [215].

Реактивные формы кислорода могут вызывать вазоконстрикцию и модулировать функцию микрососудов почки [216], способствуя, тем самым, увеличению тонуса и чувствительности почечных сосудов, которые, в свою очередь, индуцированы действием других вазоконстрикторов, таких как ангиотензин-II и эндотелин-1. Более того, супероксид-анион и оксид азота (NO) могут взаимодействовать друг с другом, что снижает доступность NO и в связи с образованием пероксинитрита, ухудшает функцию внутрипочечных сосудов и клубочков [213, 216].

Наконец, было показано, что антиоксиданты предотвращают повреждение почек и нарушение их функции в условиях атеросклероза и обструкции почечных артерий [214]. Все указанные факты позволяют высказать предположение о том, что в процессе нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации, наблюдаемой у пациентов с реноваскулярной артериальной гипертензией, по крайней мере отчасти принимает участие оксидативный стресс.

#### ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧКИ, ОБУСЛОВЛЕННОЕ ГИПОПЕРФУЗИЕЙ И ИШЕМИЕЙ

Выраженная окклюзия, снижающая почечный кровоток более чем на 60%, вызывают уменьшение перфузионного давления почек ниже порога ауторегуляции (<70–85 мм рт. ст.). Гипоперфузия почек развивается только в случае снижения перфузионного давления ниже порога ауторегуляции, что, в свою очередь, приводит к уменьшению почечного кровотока. Принято считать, что необходимым условием гипоперфузии является окклюзия 70–80% просвета почечной артерии, что носит название критического стеноза [217].

Указанное состояние индуцирует генерали-

зованную гипоперфузию тканей почки (иногда относимую к ишемии) и нарушение экскреторной функции, которые могут эволюционировать в фиброз (зачастую во вторичный ФСГС) и ХБП. Локализованная или распространённая тромбозом-обильная микроангиопатия, развиваясь на почве системного атеросклероза или косвенно вследствие атеросклеротического стеноза главной почечной артерии, также может явиться причиной появления цепи истинных ишемических изменений. Вместе с тем, острое уменьшение почечного кровотока совсем не обязательно приводит к повреждающей ишемии, но может явиться причиной обратимого, подобного гибернации функционального состояния, и в ряде случаев вызывать повреждение почек [208].

Необходимо помнить тот факт, что лишь 10% от общего количества кислорода, проходящего через почку, используется на нужды её метаболизма [218]. В этой ситуации осуществляется постоянная активация прессорных механизмов, что приводит к повышению системного артериального давления и, как следствие, к увеличению перфузионного давления для достижения, в конечном итоге, водного и электролитного баланса. Артериальная гипертензия ухудшает исходы течения стеноза почечной артерии [219]. В сущности уже описана комплексная взаимосвязь между стенозом почечной артерии, артериальной гипертензией и ХБП [220].

Выраженная гипоперфузия почки приводит к разрежению микрососудистого русла (MR), недостаточной выработке сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и фокальной или распространённой ишемии [221]. Складывается впечатление, что MR играет значительную роль в патогенезе реноваскулярной болезни почек, поскольку назначение экзогенного сосудистого эндотелиального фактора роста предотвращает MV и нарушение функции почек [221]. Ишемия также признаётся сильным повреждающим и фиброгенным стимулом, однако механизмы, приводящие к ХБП, всё ещё недостаточно ясны [208].

Было продемонстрировано, что фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), являясь проангиогенным и протективным медиатором, высвобождается ишемизированными клетками *in vivo*, в хронических патологических условиях усиливает почечный фиброз [222]. Наконец, была обнаружена связь между гипоперфузией и повреждением канальцев [223]. Уменьшение снабжения клетки кислородом и глюкозой лимитирует продукцию АТФ и напрямую вызывает либо является предрасполагающим фактором гибели клеток [224–226]. Гипоксия также

активирует экспрессию индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), которая, в свою очередь, приводит к возникновению оксидативного стресса, ингибирует синтез АТФ и активирует процесс апоптоза [227].

#### ПОВРЕЖДЕНИЕ ВСЛЕДСТВИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Артериальная гипертензия является перспективным фактором, индуцирующим повреждение почек в случае наличия стеноза почечной артерии [228]. Гипертоническая нефропатия представляет собой гломерулопатию, инициируемую повышением внутривенного давления, которое активирует и повреждает клетки клубочков, включая мезангиальные клетки, эпителиальные клетки и подоциты. Эти клетки продуцируют провоспалительные и вазоактивные медиаторы, которые способствуют повреждению и развитию фиброза, снижают почечный кровоток, Kf и гломерулярную фильтрацию [143] (см. рис. 6).

Изначально стресс, индуцированный артериальной гипертензией, активирует локальную PAC на уровне клубочков. Как и при большинстве других сердечно-сосудистых патологий было убедительно показано, что локальная PAC вовлечена в процесс повреждения и ремоделирования тканей. В модели гиперхолестеринемической реноваскулярной ХБП [229], а также в модели формирования коарктации аорты между обеими почечными артериями, патологически схожей с унилатеральным стенозом [230, 231], увеличивалась экспрессия почечных TGF $\beta$ , NF $\kappa$ B и других цитокинов. Указанные цитокины могут участвовать в процессах воспаления, фиброза и апоптоза, как описано для гломерулярных и канальцевых заболеваний в целом [208].

Стеноз почечной артерии может поражать одну или обе почки, что индуцирует цепь различных патологических событий (рис. 7).

Вариант одностороннего стеноза почечной артерии (как в случае унилатеральной нефроэктомии или у пациентов после трансплантации почки) схож с билатеральным стенозом. Дело в том, что во всех случаях PAC играет центральную роль в развитии компенсаторных реакций, включающих повышение системного артериального давления [232].

В случае билатерального стеноза или одностороннего стеноза единственной почки уменьшение перфузионного давления индуцирует быстрое высвобождение ренина, который, в свою очередь, вызывает увеличение образования почечного и системного ангиотензина II. Последний стимулирует выраженную системную и почечную вазо-

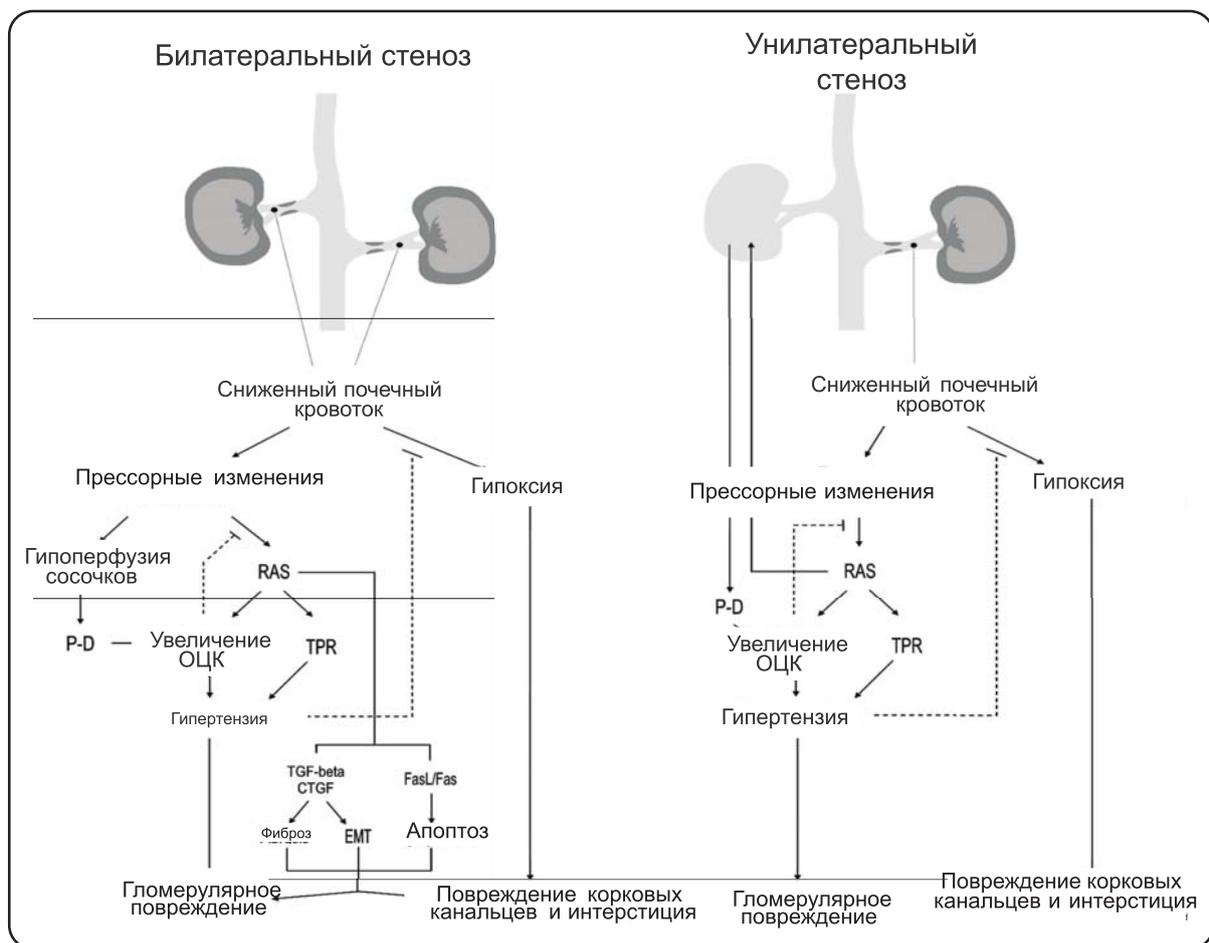


Рис. 7. Патофизиологические процессы, характеризующие хроническую фазу билатерального и унилатерального стеноза почечной артерии. В обоих случаях гипоксия, вызванная значительным уменьшением почечного кровотока, и гипертензивный ответ являются основными повреждающими механизмами (см. текст). RAS – ренин-ангиотензиновая система, TPR – общее периферическое сопротивление, P-D – давление–диурез, EMT – эпителиально-мезенхимальная трансформация.

констрикцию, увеличение реабсорбции натрия и воды в канальцах, что быстро приводит к развитию артериальной гипертензии. Необходимо отметить, что по прошествии нескольких дней высвобождение ренина в почке со стенозом артерии возвращается к нормальным значениям, и артериальная гипертензия становится зависимой от увеличения объёма внеклеточной жидкости (и крови) и независимой от RAS.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), таким образом, могут лишь предотвратить начало артериальной гипертензии и в дальнейшем не оказывают воздействия на артериальное давление. В случае ограничения натрия и воды артериальная гипертензия вновь становится ренин-зависимой [208, 232]. Существует мнение о том, что контроль артериального давления, опосредованный RAS, является промежуточным механизмом. Впоследствии прессорный натрийурез замещает другие механизмы контроля и даже инактивирует контроль, опосредованный RAS

[142] путём уменьшения высвобождения ренина [208, 232].

В случае унилатерального стеноза почечной артерии почка, как и при билатеральном стенозе, отвечает высвобождением ренина, выработкой ангиотензина II и артериальной гипертензией. При унилатеральном стенозе сохранение артериальной гипертензии зависит от постоянной активации RAS. Высокие уровни циркулирующего и почечного ангиотензина II становятся ещё выше [233], что, вероятно, устанавливает механизм прессорного натрийуреза–диуреза в почке, не поражённой стенозом, на более высокие уровни артериального давления, так что водный и электролитный баланс достигается уже на новом уровне артериального давления. В сущности, блокаторы RAS в этой модели (например ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента) ингибируют как начало, так и хронизацию артериальной гипертензии [207].

Заслуживает внимания тот факт, что ангиотензин II обладает возможностью поддержания арте-



Рис. 8. Патофизиологические события, связывающие повреждение клубочков и канальцев и ведущие к образованию общего фенотипа по мере прогрессирования ХБП.

риальной гипертензии в долгосрочной перспективе, что было продемонстрировано в экспериментальной модели у крыс с артериальной гипертензией, индуцированной постоянным назначением ангиотензина II [234]. В случае унилатерального стеноза (в экспериментальных моделях, например модели унилатерального стеноза Голдбатта—«две почки—одна клипса»—2П1К, и модели коарктации аорты между почечными артериями) в интактной почке также происходили структурные изменения [230, 231], возможно, в результате развившейся артериальной гипертензии или вследствие локальных или системных гуморальных изменений, являющихся компенсаторной реакцией. В самом деле, в модели 2П1К в контралатеральной почке по прошествии 3–5 нед после стеноза также увеличивалась экспрессия TGF $\beta$  [235].

#### ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Вне зависимости от конкретной причины патогенез ХБП характеризуется прогрессирующей утратой функции почек и избыточным накоплением внеклеточного матрикса в клубочках и интерстиции

канальцев [236]. Прогрессирование ХБП ассоциировано с появлением общего фибротического фенотипа, когда установить причину заболевания становится возможным только при анализе специфических морфологических характеристик при патоморфологическом исследовании почечных биоптатов.

Это происходит потому, что тубулоинтерстициальные заболевания, в конечном итоге, приводят к поражению клубочков, а в исходе гломерулярных заболеваний неизбежно возникает поражение тубулоинтерстиция. В обеих ситуациях происходит потеря нефронов и замещение их рубцово-подобной тканью, что прогрессивно снижает гломерулярную фильтрацию и ухудшает экскреторную функцию почек. Важно отметить, что выраженность морфологических изменений в почке и риск прогрессирования тесно коррелируют со степенью тяжести тубулоинтерстициального фиброза вне зависимости от этиологии [69].

Это позволяет предположить, что, по крайней мере, изначально поврежденные клубочки в меньшей степени влияют на экскреторную функцию, чем поврежденные канальцы. Поврежденные и

склерозированные клубочки могут сохранять определенный уровень фильтрационной функции, который, благодаря наличию резервных возможностей почки, оказывает меньшее воздействие на функцию почки в целом. Тем не менее, умеренное нарушение канальцевой реабсорбции может посредством механизма тубулогломерулярной обратной связи приводить к катастрофическому падению уровня клубочковой фильтрации, с тем, чтобы сохранить водно-электролитный баланс [237].

Более того, повреждённые канальцы могут претерпевать частичную или полную обструкцию тканевым детритом вследствие деструкции эпителия, что снижает или полностью останавливает фильтрацию (рис. 8).

Повреждённые канальцы продуцируют ряд про-фибротических и провоспалительных факторов, которые в патологических условиях также могут изменять функцию клубочков и повреждать их посредством паракринных механизмов (табл. 2) [143].

Традиционно считается, что механизмами, которые связывают первичные гломерулопатии и последующее вовлечение тубулоинтерстициального пространства в патологический процесс, являются [238]: увеличение реабсорбции протеинов в проксимальных канальцах вследствие клубочковой гиперфильтрации, ассоциированной с повреждением клубочков. Увеличение реабсорбции протеинов в канальцах активирует выработку цитокинов клетками канальцев, что, в свою очередь, способствует инфильтрации иммунными клетками и активации иммунно-воспалительного ответа [238]. Аномально фильтруемые биоактивные макромолекулы взаимодействуют с эпителиальными клетками проксимальных канальцев, активируя сигнальные пути, включающие NfκB [239, 240].

Комплекс мегалин-кубинин опосредует захват ряда протеинов, включая альбумин, эпителиальными клетками проксимальных канальцев. Мегалин может также инициировать или принимать участие во внутриклеточном сигнальном взаимодействии, связывающем аномальную альбуминурию с провоспалительными и профибротическими сигналами [240].

Определённую роль также могут играть неонатальный Fc-рецептор и CD36. Более того, добавление альбумина или трансферрина к клеткам канальцев снижает их способность к связыванию фактора H и противодействию активации системы комплемента [241]. Альбумин также может быть источником потенциальных антигенных пептидов, вырабатываемых дендритными клетками почки [242].

И в самом деле, протеинурия является не просто маркером заболевания, но также и эффектором нефропатии. Это подтверждается взаимосвязью протеинурии с рядом событий:

1. Протеинурия коррелирует с прогрессирующим заболеванием, а фармакологическое предотвращение её коррелирует с замедлением прогрессирования заболевания [2].

2. Протеинурия сопровождается прямым распространением экстракапиллярных участков поражения на клубочки и канальцы [150].

3. Протеинурия сопутствует периодическим эпизодам острого повреждения клубочков (токсинами, металлами, лекарственными препаратами, инфекционными агентами и т. д.), которые поддерживают постоянную выработку факторов роста и хемокинов, участвующих в процессе повреждения канальцев [238].

4. Протеинурия сочетается с постгломерулярной недостаточностью кровоснабжения ввиду дегенерации, коллапса или сужения гломерулярных капилляров, приводящая к гипоксии канальцев [238].

5. Протеинурия принимает участие в формировании парагломерулярного экссудата, содержащего профибротические факторы, внеклеточный матрикс – ЕСМ, структурные компоненты базальной мембраны, тканевой детрит, образующийся после разрушения эпителиальных клеток и подоцитов. Экссудат попадает в канальцы через интерстициальные пути и инициирует процесс повреждения, приводящий к интерстициальному фиброзу и дегенерации канальцев, которые в ряде случаев могут вызывать физическое разделение клубочков и канальцев и формирование в итоге гломерулярных кист [238].

Ядра склероза берут своё начало в местах слияния между капиллярами и капсулой Боумена гломерул на участках базальной мембраны с недостаточным количеством подоцитов, что, в конечном итоге, приводит к образованию парагломерулярного пространства (ППП).

ППП содержит эктопический фильтрат и детрит капиллярных петель.

Предполагается, что содержимое ППП играет значительную роль в инициации повреждения и является связующим звеном между гломерулярными и канальцевыми заболеваниями. Необходимо отметить, что растёт количество доказательств того, что даже в случае таких считающихся традиционными гломерулопатий, как диабетическая нефропатия, еще до обнаружения первых признаков гломерулярного повреждения имеет место некоторая степень повреждения канальцев [243–247]. Этот факт, в

конечном итоге, может заставить пересмотреть концепцию разделения гломерулярных и канальцевых заболеваний в пользу более интегративного представления о них [245].

Вне зависимости от конкретной причины при прогрессирующем нарушении функции почек активируются компенсаторные механизмы, которые также могут принимать участие в прогрессировании патологического процесса. Эти реакции включают артериальную гипертензию и гиперактивацию периферической или почечной симпатической нервной системы [248], что обычно наблюдается у пациентов с ХБП.

В самом деле, недавно была установлена связь гиперактивности почечной симпатической нервной системы, опосредованной барорецепторами, с появлением и персистенцией артериальной гипертензии [142]. На рис. 8 показаны патологические механизмы, связывающие повреждение клубочков и канальцев, что даёт начало общей картине болезни почек в течение прогрессирования ХБП.

#### ВЫВОДЫ, КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В этом обзоре суммируются ключевые патофизиологические процессы в ходе развития хронических болезней почек, нарушающих экскреторную функцию почек на организменном, тканевом, клеточном и молекулярном уровнях. Причиной хронических болезней почек могут быть: поражение клубочков, канальцев или сосудов почек. Большинство заболеваний каждой из этих групп имеют специфические, но также и общие патофизиологические характеристики, определяемые в результате всё большего понимания механизмов их развития. Кроме того, эти болезни вне зависимости от этиологии, в конечном итоге, поражают все части нефрона и принимают необратимое течение, несущее угрозу жизни пациента.

По мере прогрессирования заболевания создаётся все более универсальная патофизиологическая картина, характеризующаяся нарастающим фиброзом, воспалением, потерей нефронов и рубцеванием паренхимы. Имеющиеся на сегодняшний день методы лечения ХБП оказываются достаточно эффективными только в плане замедления прогрессирования заболевания. Их применяют существенно позднее развития необратимых событий, во многом потому, что четкие патологические признаки появляются только после потери функции более 50% нефронов. В этих условиях критической для прогноза является как можно более ранняя диагностика. Более того, поиск но-

вых биомаркеров и технологий, направленных на раннюю постановку диагноза, является предметом активных исследований.

Наблюдение за пациентами с ХБП показывает, что в целом уровень их смертности возрастает по мере снижения функции почек, и смертность пациентов с терминальной почечной недостаточностью в 10–20 раз выше, чем в общей популяции. В настоящее время излечение ХБП невозможно, а естественное течение болезни состоит в прогрессировании, вплоть до развития терминальной почечной недостаточности и смерти (в случае отсутствия лечения диализом или выполнения трансплантации почки).

Таким образом, в последние годы внимание специалистов было сосредоточено на оптимизации ведения таких больных с ХБП и замедлении прогрессирования болезни с тем, чтобы избежать необходимости применения заместительной почечной терапии в течение всего периода жизни пациента. В большинстве случаев возможно замедлить прогрессирование ХБП до терминальной почечной недостаточности, если болезнь почек выявляется и лечится на ранних стадиях, главным образом с помощью блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, хотя на основе знаний о механизмах прогрессирования уже разрабатываются другие лекарственные препараты [143, 249]. Таким образом, раннее обнаружение ХБП имеет потенциально огромное социально-экономическое и медицинское значение. Однако разработка способов ранней диагностики и использование лучших лекарственных препаратов для предотвращения и в идеальном варианте для ликвидации повреждения почек и восстановления их функции требуют более глубоких знаний патофизиологических механизмов развития и прогрессирования ХБП. В этом смысле цель обратного развития ХБП в условиях клиники всё ещё не достигнута. Вместе с тем, в ряде исследований с использованием экспериментальных моделей почечного фиброза, например с использованием BMP-7 в качестве терапевтического агента, были достигнуты многообещающие результаты [250, 251].

Однако ценные и потенциально полезные для клинической практики знания о ХБП всё ещё не получены, остается неясным, почему за начальным или персистирующим повреждением почки не следует восстановление, а напротив, развивается цепь необратимых событий, направленных на саморазрушение, которые уже становятся независимыми от действия первопричины. В этой точке невозвращения в судьбе повреждённых почек возможно

скрывается ключ к изменению концепции лечения от замедления прогрессирувания к достижению регресса и, наряду с достаточно ранней диагностикой, к предотвращению вступления в порочный круг прогрессирующего ухудшения. Предполагается, что основное значение имеет дисбаланс про- и антифибротических цитокинов в достижении точки невозвращения [110], поэтому полезным было бы сфокусировать научные изыскания на этом ключевом аспекте ХБП на пути завоевания истинного контроля над этим заболеванием.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Mitch WE, Walser M, Buffington GA et al. A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet* 1976;2:1326–1328
- Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006;116:288–296
- Chin C. Renal failure: Pharmacologic issues. *Pharmacy Practice* 2002, 1–8
- Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–147
- Snively CS, Gutierrez C. Chronic kidney disease: Prevention and treatment of chronic complications. *American Family Physician* 2004;70:1921–1928
- Snyder S, Pendergraph B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. *American Family Physician* 2005;72:1723–1732
- Feig DI. Uric acid: a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18:526–530
- Goicochea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1388–1393
- Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis* 2010;56: 264–272
- Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985;249 (3):F324–F337
- Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;7 [Suppl 1]:S79–S83
- U.S. Renal Data System, USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2009
- Brosnahan G, Fraer M. Chronic kidney disease: whom to screen and how to treat, part 1: definition, epidemiology, and laboratory testing. *South Med J* 2010;103:140–146
- Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, et al. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology* 2003;14:479–487
- Hsu CY, Mc Culloch ChE, Iribarren C, et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006;144:21–28
- Ejerblad E, Foerd M, Lindblad P, et al. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1695–1702
- Ritz E. Metabolic syndrome and kidney disease. *Blood Purif* 2008;26:59–62
- Hall JE, Crook ED, Jones DW, et al. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Medical Sciences* 2002;324:127–137
- Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167–174
- Ting SM, Nair H, Ching I, et al. Overweight, obesity and chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2009;112:c121–127
- Faronato PP, Maioli M, Tonolo G, et al. Clusterin of albumin excretion rate abnormalities in Caucasian patients with NIDDM. The Italian NIDDM nephropathy study group. *Diabetologia* 1997;40:816–823
- Satko SG, Freedman BI. The importance of family history on the development of renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:337–341
- Gohda T, Tanimoto M, Watanabe-Yamada K, et al. Genetic susceptibility to type 2 diabetic nephropathy in human and animal models. *Nephrology (Carlton)* 2005;10 [Suppl]:S22–S25.
- Satko SG, Freedman BI, Moossavi S. Genetic factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005;94 [Suppl]: S46–S49
- Kao WH, Klag MJ, Meoni LA, et al. Family Investigation of Nephropathy and Diabetes Research Group. MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. *Nat Genet* 2008;40:1185–1192
- Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA, et al. Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans. *Kidney Int* 2009;75:736–745
- Divers J, Freedman BI. Susceptibility genes in common complex kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:79–84
- Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010;329:841–845
- Tsukaguchi H, Sudhakar A, Le TC, et al. NPHS2 mutations in late-onset focal segmental glomerulosclerosis: R229Q is a common disease-associated allele. *J Clin Invest* 2002;110:1659–1666
- Franceschini N, North KE, Kopp JB, et al. NPHS2 gene, nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis: a HuGE review. *Genet Med* 2006;8:63–75
- Brown EJ, Schlöndorff JS, Becker DJ, et al. Mutations in the formin gene INF2 cause focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2010;42:72–76
- Mukerji N, Damodaran TV, Winn MP. TRPC6 and FSGS: the latest TRP channelopathy. *Biochim Biophys Acta* 2007;1772:859–868
- Korstanje R, DiPetrillo K. Unraveling the genetics of chronic kidney disease using animal models. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;287:F347–352
- Imperatore G, Hanson RL, Pettitt DJ, et al. Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among Pima Indians with type 2 diabetes. Pima Diabetes Genes Group. *Diabetes* 1998;47:821–830
- DeWan AT, Arnett DK, Atwood LD, et al. A genome scan for renal function among hypertensives: the HyperGEN study. *Am J Hum Genet* 2001;68:136–144
- Perez-Luque E, Malacara JM, Olivo-Diaz A, et al. Contribution of HLA class II genes to end stage renal disease in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Hum Immunol* 2000;61:1031–1038
- Dyck R, Bohm C, Klomp H. Increased frequency of HLA A2/DR4 and A2/DR8 haplotypes in young saskatchewan aboriginal people with diabetic end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 2003;23:178–185
- Freedman BI, Spray BJ, Dunston GM, et al. HLA associations in end-stage renal disease due to membranous glomerulonephritis: HLA-DR3 associations with progressive renal injury. Southeastern Organ Procurement Foundation. *Am J Kidney Dis* 1994;23:797–802
- Cogan MG. Medical Staff Conference. Tubulo-interstitial nephropathies – a pathophysiologic approach. *West J Med* 1980;132:134–140
- Strutz F, Neilson EG. The role of lymphocytes in the progression of interstitial disease. *Kidney Int* 1994;45 [Suppl]: S106–S110

41. Braden GL, O'Shea MH, Mulhern JG. Tubulointerstitial diseases. *Am J Kidney Dis* 2005;46:560–572
42. Norman JT, Fine LG. Progressive renal disease: fibroblasts, extracellular matrix, and integrins. *Exp Nephrol* 1999;7:167–177
43. Okoń K, Sułowicz W, Smoleński O, et al. Interstitial, tubular and vascular factors in progression of primary glomerulonephritis. *Pol J Pathol* 2007;58:73–78
44. Piscator M. Early detection of tubular dysfunction. *Kidney Int* 1991;34:S15–17
45. Blythe WB. Natural history of hypertension in renal parenchymal disease. *Am J Kidney Dis* 1985;5 (4):A50–56
46. Rosario RF, Wesson DE. Primary hypertension and nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:130–134
47. Sugiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2780–2785
48. Mujais S, Battle DC. Functional correlates of tubulointerstitial damage. *Semin Nephrol* 1988;8:94–99
49. Eknoyan G, Qunibi WY, Grissom RT, et al. Renal papillary necrosis: an update. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:55–73
50. Kelly CJ. Cellular immunity and the tubulointerstitium. *Semin Nephrol* 1999;19:182–187
51. Eddy AA. Molecular insights into renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2495–2508
52. Johnson DW, Saunders HJ, Baxter RC, et al. Paracrine stimulation of human renal fibroblasts by proximal tubule cells. *Kidney Int* 1998;54:747–757
53. Klahr S, Morrissey JJ. The role of growth factors, cytokines, and vasoactive compounds in obstructive nephropathy. *Semin Nephrol* 1998;18:622–632
54. Palmer BF. The renal tubule in the progression of chronic renal failure. *J Invest Med* 1997;45:346–361
55. Wardle EN. Modulatory proteins and processes in alliance with immune cells, mediators, and extracellular proteins in renal interstitial fibrosis. *Ren Fail* 1999;21:121–133
56. Nony PA, Schnellmann RG. Interactions between collagen IV and collagen-binding integrins in renal cell repair after sublethal injury. *Mol Pharmacol* 2001;60:1226–1234
57. Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1–12
58. Lopez-Novoa JM, Nieto MA. Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression. *EMBO Mol Med* 2009;1:303–314
59. Iwano M, Plieth D, Danoff TM, et al. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 2002;110:341–350
60. Zeisberg M, Kalluri R. The role of epithelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis. *J Mol Med* 2004;82:175–181
61. Grande MT, López-Novoa JM. Fibroblast activation and myofibroblast generation in obstructive nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:319–328
62. Zeisberg M, Duffield JS. Resolved: EMT produces fibroblasts in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1247–1253
63. Humphreys BD, Valerius MT, Kobayashi A, et al. Intrinsic epithelial cells repair the kidney after injury. *Cell Stem Cell* 2008;2:284–291
64. Humphreys BD, Lin SL, Kobayashi A, et al. Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Am J Pathol* 2010;176:85–97
65. Becker GJ, Hewitson TD. The role of tubulointerstitial injury in chronic renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9:133–138
66. Gibbs SR, Goins RA, Belvin EL, et al. Characterization of the collagen phenotype of rabbit proximal tubule cells in culture. *Connect Tissue Res.* 1999;40:173–188
67. Matsumoto Y, Ueda S, Yamagishi S, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase prevents progression of renal dysfunction by inhibiting loss of peritubular capillaries and tubulointerstitial fibrosis in a rat model of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1525–1533
68. Eddy AA. Progression in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12:353–365
69. Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1992;20:1–17
70. Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, Mu W, et al. Local macrophage proliferation in the progression of glomerular and tubulointerstitial injury in rat anti-GBM glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995;48:753–760
71. Nath KA. The tubulointerstitium in progressive renal disease. *Kidney Int* 1998;54:992–994.
72. Wang Y, Chen J, Chen L, et al. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubule cells by urinary protein. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1537–1545.]
73. Grandaliano G, Gesualdo L, Ranieri E, et al. Monocyte chemotactic peptide-1 expression in acute and chronic human nephritides: a pathogenetic role in interstitial monocytes recruitment. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:906–913
74. Tesch GH, Maifert S, Schwarting A, et al. Monocyte chemoattractant protein 1-dependent leukocytic infiltrates are responsible for autoimmune disease in MRL-Fas(lpr) mice. *J Exp Med* 1999;190:1813–1824
75. Rodemann HP, Muller GA. Abnormal growth and clonal proliferation of fibroblasts derived from kidneys with interstitial fibrosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990;195:57–63
76. Rodemann HP, Muller GA. Characterization of human renal fibroblasts in health and disease: II. In vitro growth, differentiation, and collagen synthesis of fibroblasts from kidneys with interstitial fibrosis. *Am J Kidney Dis* 1991;17:684–686
77. El Nahas AM, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365:331–340
78. Chevalier RL. Obstructive nephropathy: towards biomarker discovery and gene therapy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:157–168
79. Essawy M, Soylemezoglu O, Muchaneta-Kubara EC, et al. Myofibroblasts and the progression of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:43–50
80. Roberts IS, Burrows C, Shanks JH, et al. Interstitial myofibroblasts: predictors of progression in membranous nephropathy. *J Clin Pathol* 1997;50:123–127
81. Boukhalifa G, Desmouliere A, Rondeau E, et al. Relationship between alpha-smooth muscle actin expression and fibrotic changes in human kidney. *Exp Nephrol* 1996;4:241–247
82. Strutz F, Okada H, Lo CW, et al. Identification and characterization of a fibroblast marker: FSP1. *J Cell Biol* 1995;130:393–405
83. Schlondorff D. The role of chemokines in the initiation and progression of renal disease. *Kidney Int* 1995;49 [Suppl]: S44–S47
84. Bohle A, Mackensen-Haen S, Wehrmann M. Significance of postglomerular capillaries in the pathogenesis of chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 1996;19:191–195
85. Mezzano SA, Aros CA, Droguett A, et al. Renal angiotensin II up-regulation and myofibroblast activation in human membranous nephropathy. *Kidney Int* 2003;86 [Suppl]: S39–S45
86. García-Sánchez O, López-Hernández FJ, Lopez-Novoa JM. An integrative view on the role of TGF-beta in the progressive tubular deletion associated with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;77:950–955
87. Eddy AA. Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatr Nephrol* 2000;15:290–301
88. Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int* 2006;69:213–217
89. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999;341:738–746
90. Eddy AA. Role of cellular infiltrates in response to proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2001;37:S25–29
91. Nishida M, Fujinaka H, Matsusaka T, et al. Absence of angiotensin II type 1 receptor in bone marrow-derived cells is detrimental in the evolution of renal fibrosis. *J Clin Invest* 2002;110:1859–1868
92. Van Goor H, Ding G, Kees-Folts D, et al. Macrophages and renal disease. *Lab Invest* 1994;71:456–464

93. Vleming LJ, Bruijn JA, van Es LA. The pathogenesis of progressive renal failure. *Neth J Med* 1999;54:114–128
94. Gharaee-Kermani M, Wiggins R, Wolber F, et al. Fibronectin is the major fibroblast chemoattractant in rabbit anti-glomerular basement membrane disease. *Am J Pathol* 1996;148:961–967
95. Eddy AA. Experimental insights into the tubulointerstitial disease accompanying primary glomerular lesions. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1273–1277
96. Van Vliet A, Baelde HJ, Vleming LJ, et al. Distribution of fibronectin isoforms in human renal disease. *J Pathol* 2001;193:256–262
97. Wells AF, Larsson E, Tengblad A, et al. The localization of hyaluronan in normal and rejected human kidneys. *Transplantation* 1990;50:240–243
98. Beck-Schimmer B, Oertli B, Pasch T, et al. Hyaluronan induces monocyte chemoattractant protein-1 expression in renal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2283–2290
99. Crawford SE, Stellmach V, Murphy-Ullrich JE, et al. Thrombospondin-1 is a major activator of TGF-beta1 in vivo. *Cell* 1998;93:1159–1170
100. Hugo C, Shankland SJ, Pichler RH, et al. Thrombospondin 1 precedes and predicts the development of tubulointerstitial fibrosis in glomerular disease in the rat. *Kidney Int* 1998;53:302–311
101. Diamond JR, Levinson M, Kreisberg R, et al. Increased expression of decorin in experimental hydronephrosis. *Kidney Int* 1997;51:1133–1139
102. Schaefer L, Hausser H, Altenburger M, et al. Decorin, biglycan and their endocytosis receptor in rat renal cortex. *Kidney Int* 1998;54:1529–1541
103. Gonzalez-Avila G, Vadillo-Ortega F, Perez-Tamayo R. Experimental diffuse interstitial renal fibrosis. A biochemical approach. *Lab Invest* 1988;59:245–252
104. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:1286–1292
105. Cheng J, Grande JP. Transforming growth factor-beta signal transduction and progressive renal disease. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227:943–956
106. Roberts AB, McCune BK, Sporn MB. TGF-beta: regulation of extracellular matrix. *Kidney Int* 1992;41:557–559
107. Hultström M, Leh S, Skogstrand T, et al. Upregulation of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) and procollagen-N-peptidase in hypertension-induced renal damage. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:896–903
108. Kim H, Oda T, Lopez-Guisa J, et al. TIMP-1 deficiency does not attenuate interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000;12:736–748
109. Klahr S. Progression of chronic renal disease. *Heart Dis* 2001;3:205–209
110. García-Sánchez O, López-Hernández FJ, López-Novoa JM. An integrative view on the role of TGF-beta in the progressive tubular deletion associated with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;77:950–955
111. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:17–25
112. Ortiz A, Lorz C, Egido J. The Fas ligand/Fas system in renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1831–1834
113. Kelly DJ, Stein-Oakley A, Zhang Y, et al. Fas-induced apoptosis is a feature of progressive diabetic nephropathy in transgenic (mRen-2)27 rats: attenuation with renin-angiotensin blockade. *Nephrology* 2004;9:7–13
114. Lorz C, Ortiz A, Justo P, et al. Proapoptotic Fas ligand is expressed by normal kidney tubular epithelium and injured glomeruli. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1266–1277
115. Khan S, Koepke K, Jarad G, et al. Apoptosis and JNK activation are differentially regulated by Fas expression level in renal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 2001;60:65–76
116. Jarad G, Wang B, Khan S, et al. Fas activation induces renal tubular epithelial cell beta 8 integrin expression and function in the absence of apoptosis. *J Biol Chem* 2002;277:47826–47833
117. Santiago B, Galindo M, Palao G, et al. Intracellular regulation of Fas-induced apoptosis in human fibroblasts by extracellular factors and cycloheximide. *J Immunol* 2004;172:560–566
118. Miyajima A, Chen J, Lawrence C, et al. Antibody to transforming growth factor-beta ameliorates tubular apoptosis in unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 2000;58:2301–2313
119. Kelly DJ, Cox AJ, Tolcos M, et al. Attenuation of tubular apoptosis by blockade of the renin-angiotensin system in diabetic Ren-2 rats. *Kidney Int* 2002;61:31–39
120. Bhaskaran M, Reddy K, Radhakrishnan N, et al. Angiotensin II induces apoptosis in renal proximal tubular cells. *Am J Physiol Ren Physiol* 2003;284:F955–965
121. Ortiz-Arduan A, Danoff TM, Kalluri R, et al. Regulation of Fas and Fas ligand expression in cultured murine renal cells and in the kidney during endotoxemia. *Am J Physiol* 1996;271:F1193–1201
122. Schelling JR, Nkemere N, Kopp JB, et al. Fas-dependent fratricidal apoptosis is a mechanism of tubular epithelial cell deletion in chronic renal failure. *Lab Invest* 1998;78:813–824
123. Khan S, Cleveland RP, Koch CJ, et al. Hypoxia induces renal tubular epithelial cell apoptosis in chronic renal disease. *Lab Invest* 1999;79:1089–1099
124. Koesters R, Kaissling B, Lehir M, et al. Tubular overexpression of transforming growth factor-beta1 induces autophagy and fibrosis but not mesenchymal transition of renal epithelial cells. *Am J Pathol* 2010;177:632–643
125. Sanz AB, Santamaria B, Ruiz Ortega M, et al. Mechanisms of renal apoptosis in health and disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1634–1642
126. Ichikawa I, Harris RC. Angiotensin actions in the kidney: renewed insight into the old hormone. *Kidney Int* 1991;40:583–596
127. Wang CZ, Hsu YM, Tang MJ. Function of discoidin domain receptor I in HGF-induced branching tubulogenesis of MDCK cells in collagen gel. *J Cell Physiol* 2005;203:295–304
128. Hughes J. Life and death in the kidney: prospects for future therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:879–882
129. De Broe ME. Apoptosis in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 [Suppl 6]: 23–26
130. Nilakantan V, Maenpaa C, Jia G, et al. 20-HETE-mediated cytotoxicity and apoptosis in ischemic kidney epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F562–570
131. Orphanides C, Fine LG, Norman JT. Hypoxia stimulates proximal tubular cell matrix production via a TGF-beta1-independent mechanism. *Kidney Int* 1997;52:637–647
132. Haase VH. Pathophysiological Consequences of HIF Activation: HIF as a modulator of fibrosis. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1177:57–65
133. López-Novoa JM, Nieto MA. Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression. *EMBO Mol Med* 2009;1:303–314
134. Serón D, Alexopoulos E, Raftery MJ, et al. Number of interstitial capillary cross-sections assessed by monoclonal antibodies: relation to interstitial damage. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:889–893
135. Couser WG. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:10–15
136. Isaka Y, Akagi Y, Ando Y, et al. Cytokines and glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:30–32
137. Nangaku M, Couser WG. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury. *Clin Exp Nephrol* 2005;9:183–191
138. Couser WG. Complement inhibitors and glomerulonephritis: are we there yet? *J Am Soc Nephrol* 2003;14:815–818
139. Cunard R, Jelly CJ. Immune-mediated renal disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S637–644
140. Shimizu A, Masuda Y, Kitamura H, et al. Recovery of damaged glomerular capillary network with endothelial cell apoptosis in experimental proliferative glomerulonephritis. *Nephron* 1998;79:206–214
141. U.S. Renal Data System, USRDS 2005 Annual Data

- Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2005
142. López-Hernández FJ, López-Novoa JM. The lord of the ring: Mandatory role of the kidney in drug therapy of hypertension. *Pharmacol Ther* 2006;111:53–80
  143. López-Novoa JM, Martínez-Salgado C, Rodríguez-Peña AB, et al. Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: Therapeutic perspectives. *Pharmacol Ther* 2010;128:61–81
  144. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Renal Pathology Society. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:556–563
  145. Wesson LG. Physical factors and glomerulosclerosis. Cause or coincidence? *Nephron* 1998;78:125–130
  146. Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int* 2007;71:1205–1214
  147. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Curr Diabetes Rev* 2008;4:39–45
  148. Moreno JA, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, et al. A slit in podocyte death. *Curr Med Chem* 2008;15:1645–1654
  149. Kang YS, Li Y, Dai C, et al. Inhibition of integrin-linked kinase blocks podocyte epithelial-mesenchymal transition and ameliorates proteinuria. *Kidney Int* 2010;78:363–373
  150. Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Int* 2005;67:404–419
  151. Harris RC, Akai Y, Yasuda T, et al. The role of physical forces in alterations of mesangial cell function. *Kidney Int* 1994;45 [Suppl]: S17–S21
  152. Funabiki K, Horikoshi S, Tomino Y, et al. Immunohistochemical analysis of extracellular components in the glomerular sclerosis of patients with glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1990;34:239–246
  153. Makino H, Kashihara N, Sugiyama H, et al. Role of apoptosis in the progression of glomerulosclerosis. *Contrib Nephrol* 1996;118:41–47
  154. Kurogi Y. Mesangial cell proliferation inhibitors for the treatment of proliferative glomerular disease. *Med Res Rev* 2003;23:15–31
  155. Morel-Maroger Striker L, Killen PD, Chi E, et al. The composition of glomerulosclerosis. I. Studies in focal sclerosis, crescentic glomerulonephritis, and membranoproliferative glomerulonephritis. *Lab Invest* 1984;51:181–192
  156. Floege J, Johnson RJ, Couser WG. Mesangial cells in the pathogenesis of progressive glomerular disease in animal models. *Clin Investig* 1992;70:857–864
  157. Massy ZA, Guijarro C, O'Donnell MP, et al. The central role of nuclear factor- $\kappa$ B in mesangial cell activation. *Kidney Int* 1999;71 [Suppl]: S76–S79
  158. Johnson RJ, Alpers CE, Yoshimura A, et al. Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension. *Hypertension* 1992;19:464–474
  159. Ardaillou R, Chansel D, Chatziantoniou C, et al. Mesangial AT1 receptors: expression, signaling, and regulation. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:S40–46
  160. Kagami S, Kondo S, Löster K, et al. Alpha1beta1 integrin-mediated collagen matrix remodeling by rat mesangial cells is differentially regulated by transforming growth factor-beta and platelet-derived growth factor-BB. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:779–789
  161. Haberstroh U, Zahner G, Disser M, et al. TGF-beta stimulates rat mesangial cell proliferation in culture: role of PDGF beta-receptor expression. *Am J Physiol* 1993;264:F199–205
  162. Bessho K, Mizuno S, Matsumoto K, et al. Counteractive effects of HGF on PDGF-induced mesangial cell proliferation in a rat model of glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284:F1171–180
  163. Gomez-Garre D, Ruiz-Ortega M, Ortego M, et al. Effects and interactions of endothelin-1 and angiotensin II on matrix protein expression and synthesis and mesangial cell growth. *Hypertension* 1996;27:885–892
  164. Hahn S, Krieg RJ Jr, Hisano S, et al. Vitamin E suppresses oxidative stress and glomerulosclerosis in rat remnant kidney. *Pediatr Nephrol* 1999;13:195–198
  165. Jaimes EA, Galceran JM, Raji L. Angiotensin II induces superoxide anion production by mesangial cells. *Kidney Int* 1998;54:775–784
  166. Couser WG. Pathogenesis of glomerulonephritis. *Kidney Int* 1993;42 [Suppl]: S19–S26
  167. Grande MT, Perez-Barriocanal F, Lopez-Novoa JM. Role of inflammation in tubulo-interstitial damage associated to obstructive nephropathy. *J Inflamm (Lond)* 2010;7:19
  168. Johnson RJ, Iida H, Alpers CE, et al. Expression of smooth muscle cell phenotype by rat mesangial cells in immune complex nephritis. Alpha-smooth muscle actin is a marker of mesangial cell proliferation. *J Clin Invest* 1991;87:847–858
  169. Alpers CE, Hudkins KL, Gown AM, et al. Enhanced expression of "muscle-specific" actin in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992;41:1134–1142
  170. Stokes MB, Holler S, Cui Y, et al. Expression of decorin, biglycan, and collagen type I in human renal fibrosing disease. *Kidney Int* 2000;57:487–498
  171. Couser WG, Johnson RJ. Mechanisms of progressive renal disease in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1994;23:193–198
  172. Justo P, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, et al. Cytokine cooperation in renal tubular cell injury: the role of TWEAK. *Kidney Int* 2006;70:1750–1758
  173. Sanchez-Niño MD, Benito-Martin A, Gonçalves S, et al. TNF superfamily: a growing saga of kidney injury modulators. *Mediators Inflamm*;2010. pii: 182958. Epub 2010 Oct 4
  174. Strutz F, Neilson EG. New insights into mechanisms of fibrosis in immune renal injury. *Springer Semin Immunopathol* 2003;24:459–476
  175. Border WA, Noble NA. TGF-beta in kidney fibrosis: a target for gene therapy. *Kidney Int* 1997;51:1388–1396
  176. Tamaki K, Okuda S. Role of TGF-beta in the progression of renal fibrosis. *Contrib Nephrol* 2003;139:44–65
  177. Chiarugi A. «Simple but not simpler»: toward a unified picture of energy requirements in cell death. *FASEB J* 2005;19:1783–1788
  178. Rusterholz C, Gupta AK, Huppertz B, et al. Soluble factors released by placental villous tissue: Interleukin-1 is a potential mediator of endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:618–624
  179. Gao X, Zhang H, Belmadani S, et al. Role of TNF-alpha-induced reactive oxygen species in endothelial dysfunction during reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H2242–2249
  180. Zhang C, Wu J, Xu X, et al. Direct relationship between levels of TNF-alpha expression and endothelial dysfunction in reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2010;105:453–464
  181. Camussi G, Turello E, Tetta C, et al. Tumor necrosis factor induces contraction of mesangial cells and alters their cytoskeletons. *Kidney Int* 1990;38:795–802
  182. López-Farré A, Gómez-Garre D, Bernabeu F. Renal effects and mesangial cell contraction induced by endothelin are mediated by PAF. *Kidney Int* 1991;39:624–630
  183. Bussolati B, Mariano F, Biancone L, et al. Interleukin-12 is synthesized by mesangial cells and stimulates platelet-activating factor synthesis, cytoskeletal reorganization, and cell shape change. *Am J Pathol* 1999;154:623–632
  184. López-Novoa JM. Potential role of platelet activating factor in acute renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1672–1682
  185. Molitoris BA, Sutton TA. Endothelial injury and dysfunction: role in the extension phase of acute renal failure. *Kidney Int* 2004;66:496–499
  186. Bonventre JV. Pathophysiology of AKI: injury and normal and abnormal repair. *Contrib Nephrol* 2010;165:9–17. full\_text
  187. Rodríguez-Barbero A, L'Azou B, Cambar J, et al. Potential use of isolated glomeruli and cultured mesangial cells as in vitro models to assess nephrotoxicity. *Cell Biol Toxicol* 2000;16:145–153

188. Wolf G, Ziyadeh FN. Cellular and molecular mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy. *Nephron Physiol* 2007;106:26–31
189. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Curr Diabetes Rev* 2008;4:39–45
190. Smeets B, Dijkman H, Wetzels J, et al. Lessons from studies on focal segmental glomerulosclerosis: an important role for parietal epithelial cells? *J Pathol* 2006;210:263–272
191. Asano T, Niimura F, Pastan I, et al. Permanent genetic tagging of podocytes: fate of injured podocytes in a mouse model of glomerular sclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2257–2262
192. Pätäri-Sampo A, Ihalmo P, Holthöfer H. Molecular basis of the glomerular filtration: nephrin and the emerging protein complex at the podocyte slit diaphragm. *Ann Med* 2006;38:483–492
193. Barisoni L, Mundel P. Podocyte biology and the emerging understanding of podocyte diseases. *Am J Nephrol* 2003;23:353–360
194. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998;339:1448–1456
195. Morioka Y, Koike H, Ikezumi Y, et al. Podocyte injuries exacerbate mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001;60:2192–2204
196. Sawai K, Mori K, Mukoyama M, et al. Angiogenic protein Cyr61 is expressed by podocytes in anti-Thy-1 glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1154–1163
197. Chen S, Kasama Y, Lee JS, et al. Podocyte-derived vascular endothelial growth factor mediates the stimulation of alpha3(IV) collagen production by transforming growth factor-beta1 in mouse podocytes. *Diabetes* 2004;53:2939–2949
198. Kang YS, Park YG, Kim BK, et al. Angiotensin II stimulates the synthesis of vascular endothelial growth factor through the p38 mitogen activated protein kinase pathway in cultured mouse podocytes. *J Mol Endocrinol* 2006;36:377–388
199. Wang L, Kwak JH, Kim SI, et al. Transforming growth factor-beta1 stimulates vascular endothelial growth factor 164 via mitogen-activated protein kinase kinase 3-p38alpha and p38delta mitogen-activated protein kinase-dependent pathway in murine mesangial cells. *J Biol Chem* 2004;279:33213–33219
200. Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: Is the podocyte the culprit? *Kidney Int* 1998;54:687–697
201. Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest* 1997;99:342–348.
202. Lemley KV, Lafayette RA, Safai M, et al. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2002;61:1475–1485
203. U.S. Renal Data System, USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2002
204. Olin JW. Atherosclerotic renal artery disease. *Cardiol Clin* 2002;20:547–562.
205. De Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens* 2009;27:1333–1340
206. Rihal CS, Textor SC, Breen JF, et al. Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Mayo Clin Proc* 2002;77:309–316
207. Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005;112:1362–1374
208. Textor SC. Ischemic nephropathy: where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1974–1982
209. Chade AR, Rodriguez-Porcel M, Grande JP, et al. Mechanisms of renal structural alterations in combined hypercholesterolemia and renal artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1295–1301
210. Chade AR, Lerman A, Lerman LO. Kidney in early atherosclerosis. *Hypertension* 2005;45:1042–1049
211. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003;91:7A–11A
212. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996;97:1916–1923
213. Reckelhoff JF, Romero JC. Role of oxidative stress in angiotensin-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R893–R912
214. Chade AR, Krier JD, Rodriguez-Porcel M, et al. Comparison of acute and chronic antioxidant interventions in experimental renovascular disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F1079–F1086
215. Oliveira-Sales EB, Dugaich AP, Carillo BA, et al. Oxidative stress contributes to renovascular hypertension. *Am J Hypertens* 2008;21:98–104
216. Schnackenberg CG. Physiological and pathophysiological roles of oxygen radicals in the renal microvasculature. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:R335–R342
217. Textor SC, Novick AC, Tarazi RC, et al. Critical perfusion pressure for renal function in patients with bilateral atherosclerotic renal vascular disease. *Ann Intern Med* 1985;102:308–314
218. Epstein FH. Oxygen and renal metabolism. *Kidney Int* 1997;51:381–385
219. Spence JD. Treatment options for renovascular hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:411–416
220. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431–442
221. Iliescu R, Fernandez SR, Kelsen S, et al. Role of renal microcirculation in experimental renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1079–1087
222. Haase VH. Pathophysiological Consequences of HIF Activation: HIF as a modulator of fibrosis. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1177:57–65
223. Moran K, Mulhall J, Kelly D, et al. Morphological changes and alterations in regional intrarenal blood flow induced by graded renal ischemia. *J Urol* 1992;148:463–466
224. Jeong JI, Lee YW, Kim YK. Chemical hypoxia-induced cell death in human glioma cells: role of reactive oxygen species, ATP depletion, mitochondrial damage and Ca<sup>2+</sup>. *Neurochem Res* 2003;28:1201–1211
225. Seppet E, Gruno M, Peetsalu A, et al. Mitochondria and energetic depression in cell pathophysiology. *Int J Mol Sci* 2009;10:2252–2303
226. Sato T, Oku H, Tsuruma K, et al. Effect of hypoxia on susceptibility of RGC-5 cells to nitric oxide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2575–2486
227. Kiang JG, Tsen KT. Biology of hypoxia. *Chin J Physiol* 2006;49:223–233
228. Voiculescu A, Grabensee B, Jung G, et al. Renovascular disease: a review of diagnostic and therapeutic procedures. *Minerva Urol Nefrol* 2006;58:127–149
229. Chade AR, Rodriguez-Porcel M, Grande JP, et al. Mechanisms of renal structural alterations in combined hypercholesterolemia and renal artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1295–1230
230. Gallego B, Arevalo MA, Flores O, et al. Renal fibrosis in diabetic and aortic-constricted hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:R1823–R1829
231. Gallego B, Arevalo, Flores O, et al. Effect of chronic and progressive aortic constriction on renal function and structure in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2001;79:601–607
232. Textor SC. Pathophysiology of renovascular hypertension. *Urol Clin North Am* 1984;11:373–381
233. Navar LG, Von Thun AM, Zou L, et al. Enhancement of intrarenal angiotensin II levels in 2 kidney 1 clip and angiotensin II induced hypertension. *Blood Press* 1995;2 [Suppl]: 88–92
234. Zimmerman MC, Lazartigues E, Sharma RV, et al. Hypertension caused by angiotensin II infusion involves increased superoxide production in the central nervous system. *Circ Res* 2004;95:210–216
235. Wolf G, Schneider A, Wenzel U, et al. Regulation of glomerular TGF-beta expression in the contralateral kidney

- of two-kidney, one-clip hypertensive rats. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:763–772
236. Bohle A, Muller GA, Wehrmann M, et al. Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies, and chronic interstitial nephritides. *Kidney Int* 1996;54 [Suppl]: S2–S9
237. Komlosi P, Bell PD, Zhang ZR. Tubuloglomerular feedback mechanisms in nephron segments beyond the macula densa. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:57–62
238. Kriz W, Hosser H, Hahnel B, et al. From segmental glomerulosclerosis to total nephron degeneration and interstitial fibrosis: a histopathological study in rat models and human glomerulopathies. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2781–2798
239. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2974–2984
240. Baines RJ, Brunskill NJ. Tubular toxicity of proteinuria. *Nat Rev Nephrol* 2011 Mar;7(3):177–180
241. Buelli S, Abbate M, Morigi M, et al. Protein load impairs factor H binding promoting complement-dependent dysfunction of proximal tubular cells. *Kidney Int* 2009;75:1050–1059
242. Macconi D, Chiabrando C, Schiarea S, et al. Proteasomal processing of albumin by renal dendritic cells generates antigenic peptides. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:123–130.
243. Lapsley M, Flynn FV, Sansom PA. Beta 2-glycoprotein-1 (apolipoprotein H) excretion and renal tubular malfunction in diabetic patients without clinical proteinuria. *J Clin Pathol* 1993;46:465–469
244. Hong CY, Hughes K, Chia KS, et al. Urinary alpha1-microglobulin as a marker of nephropathy in type 2 diabetic Asian subjects in Singapore. *Diabetes Care* 2003;26:338–342
245. Thomas MC, Burns WC, Cooper ME. Tubular changes in early diabetic nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12:177–186
246. Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;286:F8–F15
247. Singh DK, Winocour P, Farrington K. Mechanisms of disease: the hypoxic tubular hypothesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:216–226
248. Koomans HA, Blankestijn PJ, Joles JA. Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: A wake-up call. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:524–537
249. Perico N, Benigni A, Remuzzi G. Present and future drug treatments for chronic kidney diseases: evolving targets in renoprotection. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:936–953
250. Zeisberg M, Kalluri R. Reversal of experimental renal fibrosis by BMP7 provides insights into novel therapeutic strategies for chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1395–1398
251. Wang S, Chen Q, Simon TC, et al. Bone morphogenic protein-7 (BMP-7), a novel therapy for diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:2037–2049
252. Leask A, Abraham DJ. TGF- $\beta$  signaling and the fibrotic response. *FASEB J* 2004;18 (7):816–827
253. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF- $\beta$ -induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res* 2009;19:156–172
254. Wang SN, Lapage J, Hirschberg R. Glomerular ultrafiltration and apical tubular action of IGF-I, TGF- $\beta$ , and HGF in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999;56:1247–1251
255. Duncan MR, Frazier KS, Abramson S, et al. Connective tissue growth factor mediates transforming growth factor beta-induced collagen synthesis: downregulation by cAMP. *FASEB J* 1999;13:1774–1786
256. Okada H, Danoff TM, Kalluri R, et al. Early role of Fsp1 in epithelial-mesenchymal transformation. *Am J Physiol* 1997;273:F563–574
257. Strutz F, Zeisberg M, Ziyadeh FN, et al. Role of basic fibroblast growth factor-2 in epithelial-mesenchymal transformation. *Kidney Int* 2002;61:1714–1728
258. Kriz W, Hahnel B, Rosener S, et al. Long-term treatment of rats with FGF-2 results in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1995;48:1435–1450
259. Phillips AO, Topley N, Morrissy K, et al. Basic fibroblast growth factor stimulates the release of preformed transforming growth factor beta 1 from human proximal tubular cells in the absence of de novo gene transcription or mRNA translation. *Lab Invest* 1997;76:591–600
260. Bonner JC. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15:255–273
261. Weston BS, Wahab NA, Mason RM. CTGF mediates TGF- $\beta$ -induced fibronectin matrix deposition by upregulating active alpha5beta1 integrin in human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:601–610
262. Wahab NA, Weston BS, Mason RM. Modulation of the TGF $\beta$ /Smad signaling pathway in mesangial cells by CTGF/CCN2. *Exp Cell Res* 2005;307:305–314
263. Francki A, Bradshaw AD, Bassuk JA, et al. SPARC regulates the expression of collagen type I and transforming growth factor-beta1 in mesangial cells. *J Biol Chem* 1999;274:32145–32152
264. Okada H, Danoff TM, Kalluri R, et al. Early role of Fsp1 in epithelial-mesenchymal transformation. *Am J Physiol* 1997;273:F563–F574
265. Brown NJ, Vaughan DE, Fogo AB. Aldosterone and PAI-1: implications for renal injury. *J Nephrol* 2002;15:230–235
266. Biancone L, David S, Della Pietra V, et al. Alternative pathway activation of complement by cultured human proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 1994;45:451–460
267. Tang S, Sheerin NS, Zhou W, et al. Apical proteins stimulate complement synthesis by cultured human proximal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:69–76
268. Nangaku M, Pippin J, Couser WG. Complement membrane attack complex (C5b-9) mediates interstitial disease in experimental nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2323–2331
269. Nomura A, Morita Y, Maruyama S, et al. Role of complement in acute tubulointerstitial injury of rats with aminonucleoside nephrosis. *Am J Pathol* 1997;151:539–547
270. Hill PA, Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, et al. ICAM-1 directs migration and localization of interstitial leukocytes in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 1994;45:32–42
271. Ricardo SD, Levinson ME, DeJoseph MR, et al. Expression of adhesion molecules in rat renal cortex during experimental hydronephrosis. *Kidney Int* 1996;50:2002–2010
272. Ophascharoensuk V, Giachelli CM, Gordon K, et al. Obstructive uropathy in the mouse: role of osteopontin in interstitial fibrosis and apoptosis. *Kidney Int* 1999;56:571–580
273. Zoja C, Morigi M, Figliuzzi M, et al. Proximal tubular cell synthesis and secretion of endothelin-1 on challenge with albumin and other proteins. *Am J Kidney Dis* 1995;26:934–941
274. Largo R, Gómez-Garre D, Soto K, et al. Angiotensin-converting enzyme is upregulated in the proximal tubules of rats with intense proteinuria. *Hypertension* 1999;33:732–739
275. Benigni A, Remuzzi G. How renal cytokines and growth factors contribute to renal disease progression. *Am J Kidney Dis* 2001;37 [1 Suppl 2]: S21–S24
276. Abe K, Li K, Sacks SH, et al. The membrane attack complex, C5b-9, up regulates collagen gene expression in renal tubular epithelial cells. *Clin Exp Immunol* 2004;136:60–66
277. Justo P, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, et al. Cytokine cooperation in renal tubular cell injury: the role of TWEAK. *Kidney Int* 2006;70:1750–1758
278. Wolfs TG, Buurman WA, van Schadewijk A, et al. In vivo expression of Toll-like receptor 2 and 4 by renal epithelial cells: IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  mediated up-regulation during inflammation. *J Immunol* 2002;168:1286–1293
279. Guo G, Morrissey J, McCracken R, et al. Contributions of angiotensin II and tumor necrosis factor- $\alpha$  to the development of renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F777–F785
280. Longaretti L, Benigni A. Endothelin receptor selectivity in chronic renal failure. *Eur J Clin Invest* 2009;39 [Suppl 2]:32–37
281. Kagami S, Border WA, Miller DE, et al. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994;93:2431–2437

282. Gilbert RE, Wu LL, Kelly DJ, et al. Pathological expression of renin and angiotensin II in the renal tubule after subtotal nephrectomy. Implications for the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis. *Am J Pathol* 1999;155:429–440
283. Yang J, Dai C, Liu Y. Hepatocyte growth factor gene therapy and angiotensin II blockade synergistically attenuate renal interstitial fibrosis in mice. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2464–2477
284. Ursula C, Brewster MD, Mark A, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med* 2004;116:263–272
285. Zeisberg M, Bonner G, Maeshima Y, et al. Renal fibrosis: collagen composition and assembly regulates epithelial-mesenchymal transdifferentiation. *Am J Pathol* 2001;159:1313–1321
286. Yang J, Liu Y. Dissection of key events in tubular epithelial to myofibroblast transition and its implications in renal interstitial fibrosis. *Am J Pathol* 2001;159:1465–1475
287. Liu Y. Hepatocyte growth factor promotes renal epithelial cell survival by dual mechanisms. *Am J Physiol* 1999;277:F624–F633
288. Yang J, Liu Y. Blockage of tubular epithelial to myofibroblast transition by hepatocyte growth factor prevents renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:96–107
289. Dworkin LD, Gong R, Tolbert E, et al. Hepatocyte growth factor ameliorates progression of interstitial fibrosis in rats with established renal injury. *Kidney Int* 2004;65:409–419
290. Esposito C, Parrilla B, De Mauri A, et al. Hepatocyte growth factor (HGF) modulates matrix turnover in human glomeruli. *Kidney Int* 2005;67:2143–2150
291. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:463–493

Поступила в редакцию 11.02.2013 г.  
Принята в печать 27.03.2013 г.

© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, 2013  
УДК [611.018.24:616-092.19]:616.61

*Я.Ф. Зверев<sup>1</sup>, В.М. Брюханов<sup>1</sup>*

## СТРЕСС ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА ГЛАЗАМИ НЕФРОЛОГА (СООБЩЕНИЕ II)

*Ya.F. Zverev, V.M. Bryuhanov*

## ENDOPLASMTIC RETICULUM STRESS IN TERMS OF NEPHROLOGIST (MESSAGE II)

<sup>1</sup>Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, Россия

### РЕФЕРАТ

В обзоре приводятся сведения о роли стресса эндоплазматического ретикулума (ЭПР-стресса) в развитии ряда почечных заболеваний. Обсуждается участие ЭПР-стресса в патогенезе врожденных и наследственных заболеваний почек, различных форм гломерулопатий. Рассматривается вовлечение ЭПР-стресса в развитие повреждений почечных канальцев, в том числе – при воздействии ксенобиотиков, а также в патогенез диабетической нефропатии.

**Ключевые слова:** стресс эндоплазматического ретикулума, заболевания почек.

### ABSTRACT

The review provides information on the role of endoplasmic reticulum stress (EPR-stress) in the development of a number of renal diseases. Participation of EPR-stress in pathogenesis of congenital and hereditary kidney diseases, various forms of glomerulopathies is discussed. Involvement of EPR-stress in development of renal tubules injury, including induced by xenobiotics, as well as in pathogenesis of diabetic nephropathy is considered.

**Key words:** endoplasmic reticulum stress, kidney diseases.

### Стресс эндоплазматического ретикулума и патология почек

Вполне объясним резко возросший интерес к участию стресса эндоплазматического ретикулума в патогенезе ряда заболеваний почек. Хорошо известно, например, что скорость оборота мембранных протеинов, обеспечивающих, в первую очередь, канальцевый транспорт в нефроне, очень высока, существенно превосходя таковую во многих других органах [1]. Учитывая это, а также колоссальные энергетические и метаболические потребности почки, нарушение основных функций эндоплазматического ретикулума (ЭПР) не может не отразиться на физиологических и патологических процессах, протекающих в нефроне. На вовлечение стресса эндоплазматического ретикулума (ЭПР-стресса) в развитие почечной патологии указывает и высокая степень апоптоза, выявленная в этом органе. Апоптоз, возникающий в почке, затрагивает все отделы нефрона, включая гломерулярные подоциты, мезангиальные клетки и эпителий канальцев [2–4].

Сегодня предложено несколько предварительных и весьма условных классификаций почечных заболеваний и синдромов, в развитии которых важная роль принадлежит стрессу эндоплазматического ретикулума [5–8]. Мы решили воспользоваться наиболее удачной, на наш взгляд, попыткой классификации J. Dickhout и J. Krepinsky [9], которая в несколько адаптированном виде поможет в последовательности изложения.

### Стресс эндоплазматического ретикулума и патология почек

1. Врожденные и наследственные заболевания
  - 1.1. Врожденный нефротический синдром
    - 1.1.1. Врожденный нефротический синдром финского типа (CNF)
    - 1.1.2. Аутосомно-рецессивный стероид-резистентный нефротический синдром
  - 1.2. Поликистоз почек (PKD)
2. Первичные гломерулопатии
  - 2.1. Непролиферативные гломерулопатии
    - 2.1.1. Болезнь минимальных изменений (MCD)
    - 2.1.2. Мембранозная нефропатия
    - 2.1.3. Фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS)

Зверев Я.Ф. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3852)26-08-35; E-mail: zverev@asmu.ru

## 2.2. Проллиферативные гломерулопатии

2.2.1. Мембранопротлиферативный гломеруло-нефрит (MPGN)

2.2.2. Быстро прогрессирующий пролифера-тивный гломерулонефрит с полулуниями (RPGN)

## 3. Тубулярные повреждения

3.1. Повреждение, вызванное ишемией/репер-фузией

3.2. Повреждение, индуцированное ксенобио-тиками

3.2.1. Нестероидные противовоспалительные средства (ацетаминофен)

3.2.2. Аминогликозидные антибиотики (гента-мицин)

3.2.3. Химиотерапевтические средства (циспла-тин)

3.2.4. Иммунодепрессанты (циклоспорин)

3.2.5. Рентгеноконтрастные средства

3.2.6. Тяжелые металлы (кадмий, ртуть, свинец)

3.3. Повреждение, индуцированное почечными трансплантатами

3.4. Повреждение, индуцированное кристалла-ми (кальция оксалат)

## 4. Диабетическая нефропатия

Попытаемся проанализировать участие ЭПР-стресса в большинстве из представленных здесь заболеваний и синдромов.

## **Врожденные и наследственные заболевания. Врожденный нефротический синдром**

Наиболее частыми причинами врожденного нефротического синдрома являются мутации генов *nphs1* и *nphs2*, кодирующих образование нефрина и подоцина соответственно.

Оба протеина участвуют в формировании компонентов клубочкового фильтрационного барьера [10]. В основе врожденного нефротического синдрома финского типа лежат миссенные мутации гена *nphs1*, кодирующего нефрин, основной компонент диафрагмы щелевидных пространств клубочка. Развивающееся аутосомное рецессивное заболевание характеризуется тяжелым нефротическим синдромом с развитием почечной недостаточности уже к 8-летнему возрасту. Более 60 известных мутаций нефрина приводят к задержке дефектного протеина в эндоплазматическом ретикулуме с последующим нарушением его фолдинга [11]. Важно отметить, что применение химического шаперона 4-PBA облегчает транспорт молекул мутантного нефрина из ЭПР к цитоплазматическим мембранам и обеспечивает их функционирование подобно нормальному нефрину [12]. Добавим, что глюкокортикоиды, наиболее эффективные

средства при нефротическом синдроме, ослабляют протеинурию, в том числе и за счет облегчения внутриклеточного трафика нефрина в условиях ЭПР-стресса [13].

При мутации гена *nphs2* образуется дефектный подоцин, который также локализован у щелевидной диафрагмы. Эта мутация обуславливает развитие аутосомно-рецессивного типа стероид-резистентного нефротического синдрома. При этом мутантный подоцин не подвергается адекватному фолдингу и задерживается в эндоплазматическом ретикулуме вследствие нарушения его нормального трафика. Как и в предыдущем случае, обработка клеток химическими шаперонами восстанавливала трафик мутанта к плазматическим мембранам [14].

Приведенные данные указывают на значимость стресса эндоплазматического ретикулума в развитии отмеченных типов врожденного нефротического синдрома.

## **Поликистоз почек (поликистозная болезнь почек)**

Это заболевание наиболее часто представлено аутосомно-доминантной формой, обусловлено мутациями генов *pkd1* (чаще) или *pkd2*, кодирующих белки полицистин-1 и полицистин-2 соответственно, и характеризуется образованием множественных заполненных жидкостью кист в почечных канальцах. Выяснено, что полицистин-1 (PC1) представляет собой интегральный мембранный гликопротеин, который функционирует как сцепленный с G-протеином рецептор, а полицистин-2 (PC2) является  $Ca^{2+}$ -каналом, локализованным в мембране эндоплазматического ретикулума [9]. Показано также, что последний подвергается иницированной ЭПР-стрессом деградации (ERAD) с помощью убиквитин-протеасомной системы после трафика несвернутого протеина PC2 из ЭПР в цитозоль [15]. Таким образом, стресс эндоплазматического ретикулума обеспечивает деградацию мутантного протеина полицистин-2 в условиях поликистозной болезни почек. По-видимому, участие ЭПР-стресса в патогенезе поликистоза почки связано с тем, что PC2 в норме подавляет пролиферацию клеток канальцев, усиливая медируемое PERK фосфорилирование eIF2 $\alpha$ , что, как уже упоминалось, приводит к ингибированию белкового синтеза и развития клеточного цикла. Это предположение подтверждается наблюдением, согласно которому нокаутные мыши, лишённые PC2, не могут фосфорилировать eIF2 $\alpha$ , а животные с мутантным PC2 теряют способность подавлять клеточную пролиферацию [16]. Заметим, что, как

было недавно показано, поликистозные почки развиваются также у нокаутных мышей с дефектом аквапорина-11, у которых была зафиксирована пролиферация клеток почечных канальцев с развитием вакуолизации эндоплазматического ретикула. При этом отмеченные изменения наблюдались параллельно с повышенной активностью маркеров ЭПР-стресса, апоптозом канальцевых клеток и последующим развитием почечной недостаточности [17].

### **Первичные гломерулопатии. Непролиферативные гломерулопатии**

При нефротическом синдроме, характеризующем болезнь минимальных изменений (MCD), протеинурия носит селективный характер, поскольку базальная мембрана клубочка проницаема преимущественно для низкомолекулярных белков. Этот процесс обусловлен появлением дефектов в стенке гломерулярных капилляров за счет сплавления ножек подоцитов. У 10 пациентов с MCD с помощью Вестерн-блоттинга удалось выявить повышенную экспрессию шаперона GRP 78 и активацию проапоптозной ветви UPR, приводящей к увеличению содержания СНОР [18]. Сходные результаты были ранее зарегистрированы в ходе иммуногистохимического анализа подоцитов таких пациентов [19]. Полученные данные указывают на прямое участие стресса эндоплазматического ретикула в прогрессировании болезни минимальных изменений. Углубленное изучение этой патологии на модели пурамицин-аминонуклеозидного нефроза у грызунов, адекватно воспроизводящего вышеупомянутое заболевание человека, полностью подтвердило этот вывод и позволило расширить представление о патогенезе MCD [19]. Так, нефротическая протеинурия у животных сочеталась с повышенной экспрессией шаперона GRP 78 в подоцитах уже на 4–5-й дни течения заболевания, что совпадало с развитием тяжелой протеинурии. Описываемые эффекты фиксировались параллельно с нарушением процесса трафика нефрина, в результате которого изменялась внутриклеточная локализация последнего со сдвигом от плазматических мембран к цитоплазме. Это, в свою очередь, приводило к нарушению биогенеза диафрагмы щелевидного пространства [20]. Важно отметить, что применение мизорибина, ингибитора биосинтеза пуриновых нуклеотидов с иммунодепрессивными свойствами, который является известным корректором протеинурии на модели пурамицин-аминонуклеозидного нефроза, нормализовало аномальный процессинг и локализацию нефрина, индуцированных ЭПР-

стрессом *in vitro* [20]. Подобное действие было обнаружено и у глюкокортикоидов, часто используемых для лечения MCD, как и ряда других заболеваний, сопровождающихся протеинурией. При этом оказалось, что дексаметазон защищал от индуцированной ЭПР-стрессом ненадлежащей клеточной локализации нефрина, стимулируя продукцию АТФ [13].

Одним из первых доказательств вовлечения ЭПР-стресса в развитие гломерулярных повреждений явились сведения, полученные при исследовании пассивного нефрита Хейманна (PHN), экспериментальной модели мембранозной нефропатии [21–23]. Мембранозная нефропатия характеризуется отложением иммунных депозитов на базальной мембране почечного клубочка. Установлено, что эти иммунные депозиты активируют комплемент, что ведет к образованию комплекса C5b-9, который атакует базальную мембрану и медируют повреждение подоцитов [22, 24]. По-видимому, комплекс C5b-9 индуцирует активацию фосфолипаз и протеинкиназ, уменьшение содержания в клетке АТФ, инициирует образование активных форм кислорода, изменяет экспрессию и функциональную активность нефрина. Все это и обуславливает образование дефектов в стенке клубочковых капилляров и ведет к повышению проницаемости гломерулярного фильтра [25]. Показано также, что в культуре эпителиальных клубочковых клеток C5b-9 увеличивает экспрессию шаперонов GRP 78 и GRP 94, в то время как ее снижение усиливает медируемое этим комплексом повреждение. При этом вызываемое комплементом повреждение было более выраженным в клетках, в которых был произведен нокаун GRP 78 с помощью трансфекции соответствующей антисыворотки [22]. И в экспериментах *in vivo* этим же авторам удалось продемонстрировать, что экспрессия указанных шаперонов возрастала у крыс с пассивным нефритом Хейманна [22]. Кроме активации шаперонов, атака комплемента приводила к активации PERK-пути с усилением фосфорилирования eIF2a и ограничением общего синтеза белка. В то же время, фибробласты, полученные от PERK-нокаутных мышей, оказались более чувствительными к вызываемому комплементом повреждению [23]. А в подоцитах пациентов, страдающих мембранозной нефропатией, была выявлена повышенная экспрессия проапоптозного протеина СНОР [18, 19]. Приведенные данные однозначно указывают на то, что индукция протеинов ЭПР-стресса играет протективную роль в патогенезе мембранозной нефропатии. Этот вывод положил начало первым

попыткам использовать данную информацию в терапевтических целях. И эти попытки дали обнадеживающий результат. Предварительное введение крысам индукторов ЭПР-стресса туникамицина или адриамицина в субнефритических дозах (т.е. дозах, не индуцирующих протеинурию) за 4 дня до воспроизведения нефрита Хейманна, с одной стороны, приводило к увеличению экспрессии GRP 78 и GRP 94, но с другой – значительно снижало протеинурию в сравнении с животными, у которых такая прекодиция не проводилась [22].

Фокально-сегментарный гломерулосклероз характеризуется наличием склеротических зон в периферической части клубочка. При электронной микроскопии определяется увеличение мезангиального матрикса и спадение капилляров клубочка в зонах гломерулосклероза. Отростки эпителиальных клеток капсулы Боумена сливаются между собой и исчезают, вплоть до полной ликвидации эпителиального покрова в некоторых местах. Как и в случае с болезнью минимальных изменений, воспроизведение фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS) достигается моделированием у крыс с помощью пуромицин-аминонуклеозидного нефроза [21] и характеризуется протеинурией и процессом исчезновения ножек подоцитов. При этом на 4–5-й дни после введения пуромицина в подоцитах животных была зафиксирована повышенная экспрессия шаперонов ЭПР-стресса [20, 23]. Активация маркеров ЭПР-стресса была выявлена и у пациентов с фокально-сегментарным гломерулосклерозом [18, 19]. А исследования, проведенные на экспериментальных животных, показали, что при этом заболевании происходит апоптоз подоцитов, что приводит к значительному уменьшению количества данных клеток и последующему гломерулосклерозу [26–28]. Наконец, следует упомянуть данные, согласно которым мутации в цитоскелетном протеине  $\alpha$ -актинин-4 вели к семейной форме FSGS у мышей, а животные, у которых заболевание вызывали введением мутантного  $\alpha$ -актинина-4, демонстрировали развитие в гломерулярных клетках стресса эндоплазматического ретикулума, включая появление таких признаков, как повышение экспрессии шаперонов, фосфорилирования eIF2 $\alpha$  и индукцию проапоптозного протеина CHOP [29].

### **Пролиферативные гломерулопатии**

Пролиферативные гломерулопатии объединяют группу гломерулярных болезней различной этиологии и характеризуются пролиферацией мезангиальных клеток, подоцитов, париетальных эпителиальных клеток или их комбинаций. Ис-

следуя биоптаты пациентов с пролиферативным гломерулонефритом, удалось выявить признаки активации стресса эндоплазматического ретикулума с увеличением содержания протеинов GRP 78 и CHOP. Причем экспрессия маркеров ЭПР-стресса была более выражена, чем в клубочках больных с непролиферативным гломерулонефритом [18]. Возможно, это указывает на более значимую роль ЭПР-стресса при пролиферативной почечной патологии. Похожие изменения были обнаружены у животных на модели мезангиально-пролиферативного повреждения [30]. В условиях воссозданного анти-Thy 1.1-нефрита цитируемые исследователи показали повышенную экспрессию шаперонов GRP 78 и ORP 150, активацию PERK-пути с фосфорилированием eIF2 $\alpha$  в клубочках крыс на 7-й день после иницирования нефрита. Молекулярные механизмы, с помощью которых ЭПР-стресс вносит вклад в развитие анти-Thy-1.1-нефрита остаются не выясненными. Одно из предлагаемых объяснений состоит в том, что повреждение клеток мезангия индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума через активацию комплемента, как это происходит в подоцитах [25]. Нельзя отрицать наличия и других возможных механизмов, с помощью которых ЭПР-стресс вовлекается в патогенез пролиферативных нефропатий. В частности, как уже отмечалось, иницирование ЭПР-стресса происходит с помощью активных форм кислорода, NO и цитокинов [31, 32]. Напомним, что при этом прослеживается четкая конвергенция между оксидативным стрессом и стрессом эндоплазматического ретикулума. Кроме того, по-видимому, существует взаимосвязь между ЭПР-стрессом и NF- $\kappa$ B, ключевым транскрипционным фактором, чья активация координированно индуцирует экспрессию генов, кодирующих образование провоспалительных цитокинов [31, 32]. В цитируемых обзорах отмечено, что различные химические индукторы стресса эндоплазматического ретикулума могут активировать NF- $\kappa$ B. В то же время показано, что прекодиция с помощью индукторов ЭПР-стресса туникамицина или тапсигаргина, даваемых крысам за 4 дня до воспроизведения анти-Thy 1.1-нефрита, значительно облегчала течение заболевания [30]. Предварительное введение этих индукторов в меньшей степени приводило к увеличению размеров клубочков, что сочеталось с меньшей выраженностью протеинурии. Отметим также, что когда туникамицин вводился после на фоне уже воспроизведенного анти-Thy 1.1 нефрита, смягчения течения патологии не наблюдалось.

Здесь уместно остановиться на предложенной сотрудниками лаборатории молекулярного сигнализации университета Yamanashi (Япония) концепции «гломерулярной самозащиты», как неотъемлемого фактора спонтанного затухания клубочкового воспаления [33]. Суть концепции состоит в том, что клубочки при встрече с активированными лейкоцитами или при воздействии патогенных факторов защищают себя сами через внутренние механизмы находящихся здесь гломерулярных клеток. Так, установлено, что в клубочках, изолированных во время регенеративной фазы анти-Thy 1.1-гломерулонефрита, индукция *in vitro* провоспалительных генов подавлялась. Аналогичным образом, когда активированные макрофаги транспортировались в нефритные клубочки, индукция хемокинов подавлялась в сравнении с нормальными почечными клубочками [34, 35]. В экспериментах *in vivo* показано, что на модели острого анти-Thy 1.1-гломерулонефрита накопление активных макрофагов начинается в пределах 24 ч с пиком через 1 нед. Когда же тот же нефрит реиндуцировали у тех же животных через 2 нед после первого введения сыворотки, накопление макрофагов подавлялось [36]. Эти результаты указывают на возможность того, что однажды активированные гломерулярные клетки приобретают толерантность к последующему воздействию провоспалительных стимулов [37]. Не исключено, что представленные данные перекликаются с вышеприведенными сведениями о благоприятном воздействии преколонии с помощью индукторов ЭПР-стресса при экспериментальном гломерулонефрите [30]. Так что проявление нечувствительности нефритных клубочков к повторным провоспалительным стимулам может быть обусловлено ЭПР-стрессом, дуализм которого был рассмотрен выше.

### Тубулярные повреждения

Сегодня можно считать установленным, что ЭПР-стресс вовлечен в развитие хронического тубулоинтерстициального повреждения. Мыши с гетерозиготными мутациями шаперона GRP 78 приобретали к 80-недельному возрасту признаки хронической нефропатии в виде атрофии канальцев, интерстициального фиброза, гломерулосклероза. Животные же с гомозиготными мутациями GRP 78 проявляли характерные черты ЭПР-стресса и умирали вскоре после рождения [38]. Приведенные авторы показали также, что повреждению канальцевого аппарата почки способствует протеинурия, обусловленная хронической белковой сверхнагрузкой, активирующей каспазу-12 и

апоптоз канальцевых клеток. Близкие результаты были получены ранее у крыс с пуромициновой нефропатией [39].

### Повреждение, вызванное ишемией/реперфузией

Хорошо известно, что хроническая гипоксия является важным фактором, ведущим к конечной стадии болезни почек, поскольку канальцевые клетки весьма чувствительны к недостатку кислорода. Мы уже отмечали, что ишемия индуцирует возникновение стресса эндоплазматического ретикулума во многих органах. В полной мере это относится и к эпителию почечных канальцев. По крайней мере, еще в 1996 г. на культуре клеток почечных канальцев, подвергнутых ишемии с последующей реперфузией, были выявлены нарушения созревания протеинов, что вело к иницированию ЭПР-стресса [40]. В экспериментах на крысах ишемия, обусловленная временной задержкой сердечной деятельности, которая сменялась реперфузией, вызывала усиленное фосфорилирование PERK и eIF2 $\alpha$  в почке, особенно в клетках канальцев [41]. В другом исследовании, в котором также были представлены доказательства ключевой роли ЭПР-стресса в развитии ишемического повреждения почки, авторы показали, что образцы почечной ткани пациентов с острой почечной недостаточностью проявляли повышенную экспрессию кислород-регулируемого шаперона ORP 150 [42]. Это же было показано цитируемыми авторами на мышинной и крысиной моделях ишемии/реперфузии. Причем наибольшая экспрессия шаперона ORP 150 была зафиксирована в клетках толстого восходящего отдела петли Генле и в дистальных канальцах. Трансфекция ORP 150 в канальцевые клетки значительно повысила резистентность последних к воздействию гипоксии, тогда как нокаутные клетки, лишённые этого шаперона, погибали от недостатка кислорода. И наконец, трансгенные мыши, экспрессирующие повышенное количество ORP 150, оказались резистентными к почечному повреждению, вызываемому ишемией/реперфузией [42]. Приведенные данные позволили авторам сделать справедливый вывод о ключевой роли ЭПР-стресса в ишемическом повреждении почечных канальцев. В проксимальных канальцах почек также выявлены признаки активации стресса эндоплазматического ретикулума с повышением экспрессии шаперона GRP 78 и последующим сплайсингом XBP1 [43]. Интересно, что преколония с помощью небольших доз индукторов ЭПР-стресса тапсигаргина и туникамицина, произведенная авторами последней

из цитируемых работ, за 24 или 48 ч до ишемического воздействия хотя и вызывала повышение экспрессии GRP 78, значительно ослабляла нарушение почечной функции. Впоследствии сотрудниками той же лаборатории было показано, что применение нового селективного индуктора GRP 78 защищает почку от ишемического и реперфузионного повреждения [44]. Кроме того, в проксимальных канальцах почек воздействие ишемии/реперфузии активировало аутофагию, как одно из проявлений ЭПР-стресса [45].

Анализ рассмотренных результатов исследований указывает на благоприятный цитопротективный эффект активации адаптивной ветви UPR в условиях ишемического повреждения эпителия почечных канальцев. Одновременно появились доказательства необходимости подавления проапоптотической ветви UPR. Так, оказалось, что *bi-1*, ингибитор про-апоптотического гена *bax*, проявляет выраженный цитопротективный эффект на фоне острого ишемического/реперфузионного повреждения почки, а почечная дисфункция у *bi-1*-нокаутных мышей была выражена в большей степени, чем у нормальных животных, подвергнутых воздействию ишемии [46]. Важно отметить, что описываемые данные хорошо коррелировали с повышенной экспрессией СНОР, сплайсированного ХВР1 и ядерного фрагмента ATF6 у нокаутных мышей, показывая их более высокую чувствительность к ЭПР-стрессу и его проапоптотической ветви [46].

### **Повреждение, индуцированное ксенобиотиками – ацетаминофен**

Хорошо известна нефротоксичность больших доз ацетаминофена (парацетамола), способная в тяжелых случаях привести к летальному исходу в результате развития острой почечной недостаточности [47, 48]. При этом передозировка ацетаминофена сопровождается развитием канальцевого некроза и иногда требует применения гемодиализа [49]. Однако и терапевтические дозы препарата при длительном применении способны вызвать хроническую болезнь почек [50, 51]. В экспериментах с использованием культуры клеток проксимальных канальцев почек мышей ацетаминофен индуцировал апоптотическую гибель клеток в результате развившегося стресса эндоплазматического ретикулума [52]. При этом ЭПР-стресс характеризовался повышенной экспрессией СНОР с его последующей транслокацией к ядру и активацией каспазы-12. Это позволило авторам высказать предположение о том, что индукция апоптоза может лежать в основе нефротоксического потенциала

ацетаминофена и что следует идентифицировать ЭПР-стресс в качестве терапевтической мишени при изучении нефротоксичности лекарственных препаратов [52]. Кроме того, оказалось, что метаболит ацетаминофена парааминофенол также инициирует стресс эндоплазматического ретикулума как *in vitro* в клетках почечных канальцев, так и *in vivo*. На фоне нефротоксичности, индуцированной парааминофенолом в клетках почечных канальцев крыс, был зафиксирован ЭПР-стресс, проявившийся в виде повышенной экспрессии шаперонов GRP 78, GRP 94, сплайсированного ХВР1 и активированной каспазы-12 [53].

### **Аминогликозидные антибиотики**

Давно и хорошо известны нефротоксические эффекты антибиотиков–аминогликозидов, наиболее выраженные у детей раннего возраста и пожилых людей и характеризующиеся повреждением эпителия проксимального отдела нефрона, вплоть до канальцевого некроза и острого повреждения почек (ОПП) [54]. Токсичность аминогликозидов связана, по-видимому, с их накоплением в клетках проксимальных канальцев почек и нарушением метаболизма анионных фосфолипидов, особенно фосфоинозитидов [55, 56]. В нормальных клетках почек крыс линии NRK добавление генетицина, сходного по структуре с гентамицином, индуцировало апоптоз как через высвобождение из митохондрий цитохрома С, так и посредством инициирования стресса эндоплазматического ретикулума. При этом признаками активированного ЭПР-стрессом апоптоза явились расщепление *m*-калпаина и прокаспазы-12 [57]. Затем вовлечение ЭПР-стресса в нефротоксический эффект аминогликозидов было продемонстрировано *in vivo*. В почечных канальцах крыс после введения гентамицина была зафиксирована повышенная экспрессия маркеров ЭПР-стресса GRP 78, GRP 94 и ХВР1, а также расщепление прокаспазы-12 [58]. В этой же лаборатории было показано, что прекодиция клеток с помощью индукторов ЭПР-стресса существенно ослабляет цитотоксичность гентамицина [59].

### **Цисплатин**

Цисплатин – химиотерапевтическое средство, широко применяемое в лечении разнообразных злокачественных новообразований. Одним из серьезных ограничений более широкого клинического использования препарата является его нефротоксичность, характеризующаяся дисфункцией проксимальных канальцев почек в сочетании с клеточным апоптозом и некрозом [60]. Установ-

лено, что цисплатин обладает целым комплексом внутриклеточных эффектов, включая прямую цитотоксичность через генерирование активных форм кислорода, активацию MAP-киназ и стимуляцию образования цитокинов с развитием последующего воспаления и фиброза [61, 62]. Поэтому естественным выглядело предположение о том, что стресс эндоплазматического ретикулума играет роль в этом процессе. И это предположение нашло свое экспериментальное подтверждение [63]. В культуре канальцевых клеток линии LLC-PK1 добавление цисплатина стимулировало расщепление прокаспазы-12 с активацией каспазы-3 и каспазы-9 и инициацией апоптоза. А применение антисыворотки к каспазе-12 уменьшало количество погибших клеток [64]. В клетках проксимальных канальцев почек мышей цисплатин индуцировал аутофагию, процесс, рассматриваемый в качестве одного из цитопротективных механизмов ЭПР-стресса [65]. В то же время, предварительная обработка (прекондиция) клеток почечных канальцев линий LLC-PK1 (свиньи), НЕК-52Е (крысы), ПЕК 293 (человека) и MDCK (собаки) с помощью индукторов ЭПР-стресса туникамицина, тапсигаргина и окисленного дитиотрейтола (DTTox), индуцируя шапероны, эффективно ослабляла цитотоксичность цисплатина [59]. Полученные *in vitro* результаты получили подтверждение в экспериментах *in vivo*, в которых введение цисплатина крысам приводило к повышению почечной экспрессии шаперонов GRP 78 и GRP 94 с активацией ХВР1 и стимуляцией расщепления прокаспазы-12 [58].

В совокупности эти данные заставляют согласиться с мнением о том, что стресс эндоплазматического ретикулума играет стержневую роль в нефротоксичности, свойственной применению цисплатина.

### Иммунодепрессанты

Такие ингибиторы кальциневрина, как циклоспорин, такролимус и другие, широко применяются при трансплантации почек. Однако их длительное использование чревато нефротоксическим эффектом и дисфункцией почечного трансплантата с развитием тубулоинтерстициального склероза и нодулярного гиалиноза артерий [66, 67]. В экспериментах *in vitro* было показано, что циклоспорин индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума, активируя проапоптозную ветвь UPR [68–70]. Интересное сравнительное исследование биоптатов пересаженной и контралатеральной нормальной почек пациентов, получавших циклоспорин, показало, что в трансплантате, но не в контроле, наблюдалось повышение экспрессии шаперона

GRP 78, что указывает на участие ЭПР-стресса в инициируемой циклоспорином нефротоксичности почечного трансплантата. При этом повышенная экспрессия шаперона в канальцевых клетках определялась через 3 и 12 мес после трансплантации [70]. Важно отметить, что у пациентов, получавших не циклоспорин, а другие иммунодепрессанты (сиролимус или азатиоприн), экспрессия GRP 78 была повышена в меньшей степени. Эти результаты перекликаются с данными, согласно которым только циклоспорин (но не такролимус) индуцировал ЭПР-стресс в эндотелиальных клетках с экспрессией GRP 78, CHOP и апоптозной гибелью [71]. Это, по мнению приведенных авторов, говорит о том, что эти два ингибитора кальциневрина, обладающие сопоставимым нефротоксическим эффектом, по-видимому, инициируют цитотоксичность посредством различных механизмов. Как бы там ни было, вовлечение стресса эндоплазматического ретикулума в нефротоксичность ингибиторов кальциневрина подтвердилось в экспериментах на животных. Введение циклоспорина мышам и крысам вызывало быструю и существенную активацию маркеров ЭПР-стресса в клетках почечных канальцев [69, 70]. В недавнем исследовании корейских авторов изучали адаптивную и проапоптозную ветви UPR после 7 или 28 дней введения циклоспорина крысам [72]. Оказалось, что короткий курс циклоспорина активировал как адаптивный (рост экспрессии мРНК и протеина GRP 78), так и про-апоптозный (повышение экспрессии мРНК и протеина CHOP, активация каспазы-12) ответы UPR. Однако более длительное введение препарата снижало экспрессию GRP 78 на фоне продолжающегося роста экспрессии CHOP. При этом обнаруженный дисбаланс совпадал по времени с активацией процессов апоптозной гибели клеток и разрушением структуры эндоплазматического ретикулума. Авторами был сделан вывод, согласно которому пролонгированный ЭПР-стресс, индуцированный циклоспорином, вызывает апоптозную гибель клеток почечных канальцев в условиях истощения возможностей молекулярных шаперонов и продолжающейся активации проапоптозной ветви UPR [72]. В заключение отметим, что, как и в случаях с цисплатином и гентамицином, преко́ндия ЭПР-стресса с помощью индукторов туникамицина и тапсигаргина эффективно снижала токсичность циклоспорина А в отношении канальцевых клеточных линий, подчеркивая роль стресса эндоплазматического ретикулума в нефротоксичности иммунодепрессантов, относящихся к ингибиторам кальциневрина [59].

### Рентгеноконтрастные средства

Нефропатия, индуцируемая рентгеноконтрастными средствами, занимает 3-е место среди причин ОПП, составляя 10–12% от всех приобретенных в клинике случаев почечной недостаточности. Нарушение почечного кровотока, вызываемое этими средствами и ведущее к гипоксии почечной медуллы, а также их прямое токсическое воздействие на клетки канальцев вносят вклад в патогенез инициируемой рентгеноконтрастными средствами нефропатии с последующим развитием почечной недостаточности [73–77]. Хотя механизмы прямого токсического воздействия рентгеноконтрастных средств понятны не до конца, выявленные в различных исследованиях факты истощения внутриклеточной энергии, нарушения полярности канальцевых клеток, внутриклеточного кальциевого гомеостаза, индукция апоптоза и активация каспаз с большой степенью вероятности указывают на вовлечение стресса эндоплазматического ретикулума, что обусловило необходимость специального изучения этой проблемы [78–81]. В недавно проведенном исследовании на клеточной линии почечных канальцев крысы NRK-52E выясняли, участвует ли ЭПР-стресс в индуцированном ионным рентгеноконтрастным препаратом урографинном апоптозе [82]. Применение урографина значительно усиливало апоптоз и снижало жизнеспособность клеток, что зависело от дозы и времени воздействия. При этом возрастала экспрессия таких маркеров ЭПР-стресса, как GRP 78 и GRP 94, а также активировалось расщепление прокаспазы-12, фосфорилирование PERK и eIF2 $\alpha$ . Обработка клеток селективным ингибитором фосфорилирования eIF2 $\alpha$  салубрином эффективно ослабляла индуцированный урографинном апоптоз. Полученные результаты указывают, что активация связанного с ЭПР-стрессом UPR может играть важную роль в механизме вызванного урографинном почечного повреждения [82].

### Тяжелые металлы

Такие тяжелые металлы, как кадмий, ртуть, свинец, хром, мышьяк, висмут и другие, могут накапливаться в эпителии почечных канальцев и вызывать его повреждение [83, 84]. Типичный пример – болезнь Itai-itai в Японии, при которой отравление кадмием обусловлено длительным употреблением промышленно загрязненной воды и риса. Характерной особенностью этой болезни является канальцевая дисфункция с последующим развитием недостаточности почек [85]. Предыдущие исследования показали, что токсические эф-

фекты кадмия в отношении почечных канальцев обеспечиваются несколькими механизмами, в том числе – нарушением межклеточных контактов и апоптозом, инициированным оксидативным стрессом [86, 87]. Возросший интерес к проблеме стресса эндоплазматического ретикулума заставил исследовать нефротоксичность тяжелых металлов в данном контексте. На клеточной линии проксимальных канальцев почек крыс NRK-52E кадмий, никель и кобальт инициировали ЭПР-стресс, характеризовавшийся повышением экспрессии маркеров как адаптивной (GRP 78), так и проапоптозной (CHOP) ветвей UPR [88]. На клетках линии LLC-PK1 ЭПР-стресс, индуцированный кадмием хлоридом, вел к апоптозу посредством активации ATF6- и IRE1- путей с индукцией CHOP и фосфорилированием киназы JNK [89, 90]. При этом развившийся под воздействием кадмия апоптоз клеток LLC-PK1 подавлялся в условиях повышенной экспрессии протеинов адаптивной ветви UPR (GRP 78 и ORP 150). Это в очередной раз указывает, во-первых, на уже отмечавшийся дуализм ЭПР-стресса с преобладанием той или иной ветви UPR и, во-вторых, на перспективность возможного манипулирования UPR в сторону повышения экспрессии генов адаптивной ветви в попытке ослабить нефротоксичность тяжелых металлов [90]. Попутно заметим, что в цитируемой работе была также показана способность свинца и ртути активировать экспрессию шаперона GRP 78. Это позволяет предположить сходные механизмы нефротоксичности, свойственные разным тяжелым металлам. Нельзя обойти вниманием уже отмечавшиеся тесные взаимоотношения между оксидативным стрессом и стрессом эндоплазматического ретикулума. В очередной раз это проявилось в контексте нефротоксического действия кадмия. С одной стороны, были приведены доказательства активации ЭПР-стресса в клетках почечных канальцев под влиянием этого металла. С другой стороны – воздействие кадмия на те же клетки линии LLC-PK1 генерировало образование активных форм кислорода со снижением уровня глутатиона и последующей гибелью клеток [91, 92]. При этом и апоптоз, индуцированный кадмием, и запускаемый кадмием ЭПР-стресс ингибировались антиоксидантами [90, 93]. В то же время, подавление ЭПР-стресса не ослабляло активируемый кадмием оксидативный стресс. Это позволило предположить, что нарушение редокс-баланса в этих клетках предшествовало стрессу эндоплазматического ретикулума [90]. Кроме того, авторы приведенной работы показали, что активные формы кислорода вовлекаются в запускаемый

кадмием и медируемый ЭПР-стрессом апоптоз через активацию проапоптозных ATF6-CHOP- и IRE1-JNK-путей.

### Диабетическая нефропатия

Как известно, диабетическая нефропатия (ДН) представляет собой специфическое для сахарного диабета (СД) поражение почек, сопровождающееся формированием узелкового и диффузного гломерулосклероза, в итоге чего развивается терминальная почечная недостаточность [94–96]. Хроническая протеинурия, тубулоинтерстициальный фиброз, характерные для ДН, коррелируют со степенью почечной дисфункции и рассматриваются как прогностические признаки конечной стадии хронической болезни почек (ХБП) [97–99]. Несмотря на четко определенную роль стресса эндоплазматического ретикула в патогенезе СД, что было рассмотрено выше, лишь недавно было обращено внимание на потенциальную значимость ЭПР-стресса в развитии ДН. Между тем, учитывая такие важные факторы как гипергликемия, гиперальбуминурия, накопление активных кислородных продуктов в почечных клетках, индукция ЭПР-стресса в этом случае представляется весьма вероятной. Гипергликемия, например, может инициировать ЭПР-стресс в клетках почечных канальцев, приводя к неэнзиматическому гликозилированию протеинов и образованию реактивных кислородных соединений. Кроме того, при диабетической нефропатии может происходить усиление оборота почечных канальцевых протеинов и мембранных компонентов как следствие усиленной реабсорбции белков и липидов в условиях массивной протеинурии [100, 101].

При СД типа 1, воспроизведенном у грызунов с помощью стрептозотоцина, была обнаружена повышенная экспрессия шаперона GRP 78 и протеина CHOP в цельной почке через 3–4 мес после начала заболевания. Эти изменения сочетались с активацией каспазы-12, киназы JNK, что приводило к апоптозной гибели клеток, развитию диабетической нефропатии и почечного фиброза [102, 103]. Недавно проведенные эксперименты на клетках проксимальных канальцев нормальных, диабетических и трансгенных мышей с диабетом, экспрессирующих в этих клетках антиоксидантный фермент каталазу, показали, что лишь у животных второй группы выявлялись признаки активации ЭПР-стресса [104]. В экспериментах как *in vivo*, так и *in vitro*, было установлено, что ведущая роль в индукции каспаз и генов-маркеров ЭПР-стресса принадлежит накапливающемуся (или

добавляемому) альбумину, а скэвенджер свободных радикалов тирон ингибировал эти эффекты [104]. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, согласно которому индуцируемый альбуминурией апоптоз в клетках проксимальных канальцев почек может являться инициирующим моментом развития канальцевой атрофии и что активные формы кислорода могут индуцировать здесь ЭПР-стресс, запуская апоптозный каскад [104]. Изучение почечных биоптатов пациентов с установленной ДН также показало значительно повышенную экспрессию генов UPR в сравнении с почками здоровых людей или лиц с легкой степенью заболевания [105]. При этом, в отличие от предыдущей работы, была выявлена активация адаптивной (повышенная экспрессия шаперонов ЭПР-стресса, XBP1), но не проапоптозной ветви UPR. Эти результаты авторы последней работы подтвердили в опытах *in vitro*, в которых экспозиция клеток почечных канальцев как с альбумином, так и с высокой концентрацией глюкозы, повышала экспрессию генов, вовлеченных в стресс эндоплазматического ретикула и обеспечивающих в основном активацию адаптивных каскадов UPR [105]. По мнению M.Lindenmeyer и соавт., ЭПР-стресс носит при ДН скорее защитный характер, и то, что прогрессирование заболевания происходит относительно медленно в течение нескольких лет, является платой за эффективность адаптивной ветви UPR [105]. Хотя затем авторы все же делают оговорку относительно того, что стойкая гипергликемия и протеинурия, вероятно, в конце концов могут привести к апоптозу. Как бы там ни было, вопрос относительно роли стресса эндоплазматического ретикула при ДН остается дискуссионным, привлекая внимание различных групп исследователей [106]. Не подвергается сомнению одно: стресс эндоплазматического ретикула занимает важное место в патогенезе ДН [107].

В настоящее время проводятся активные исследования интимных механизмов, вовлекающих ЭПР-стресс в развитие диабетической нефропатии. Предположено участие в этом процессе эндоканнабиноидной системы, которая активируется при различных метаболических нарушениях, в том числе – при ДН. Показано, что в клетках линии НК-2 проксимальных почечных канальцев человека в условиях гиперлипидемии или гипергликемии, обеспечиваемых пальмитиновой кислотой и высокой концентрацией глюкозы соответственно, значительно повышались экспрессия мРНК и уровень протеина каннабиноидного рецептора 1 [CB(1)R]. Параллельно с этим было зафиксировано

снижение экспрессии шаперона GRP 78, но активация проапоптозных путей UPR, что и приводило к гибели канальцевых клеток [108, 109]. Важно отметить, что использование в этих экспериментах антагониста рецепторов CB(1)R ослабляло или предотвращало развитие апоптоза. Это позволило цитируемым авторам рассматривать блокаду CB(1)R-рецепторов эндоканнабиноидной системы в качестве потенциального фактора терапии ДН [109].

Не исключено, что поражение почечных клубочков, также возникающее при этом заболевании, связано с активацией киназно-подобной молекулы TRB3, которая модифицирует метаболизм и выживание клетки, воздействуя на пути сигнальной трансдукции, чья экспрессия активируется при сахарном диабете типов 1 и 2. В экспериментах на мышцах с СД и на культуре подоцитов оказалось, что оксидативный стресс и повышение уровня свободных жирных кислот, столь характерные для среды, окружающей почки в условиях СД, индуцируют экспрессию TRB3 посредством иницирования стресса эндоплазматического ретикулума. По крайней мере, повышенная экспрессия СНОР была выявлена приведенными авторами в почках мышей с СД, а также в подоцитах при воздействии активных форм кислорода и пальмитиновой кислоты. СНОР, в свою очередь, активировал экспрессию TRB3 [110]. Другим возможным механизмом повреждения клубочков при ДН является индуцированная ЭПР-стрессом активация эволюционно консервативной протеинкиназы mTOR. Эта протеинкиназа формирует ряд функциональных комплексов, один из которых (mTORC1) является рапамицин-чувствительным и регулирует широкий круг клеточных процессов, включая клеточный рост, пролиферацию и аутофагию, в ответ на питательные компоненты окружающей среды, такие как глюкоза, аминокислоты и факторы роста [111]. Недавно показано, что подоцит-специфическая активация mTORC1 повторяет многие признаки ДН, такие как повреждение подоцитов, утолщение базальной мембраны клубочков, мезангиальную экспансию и протеинурию [112]. Авторы последней работы сообщили также, что аномальная активация mTORC1 вызывала нарушение локализации протеинов щелевидной диафрагмы и индуцировала ЭПР-стресс в подоцитах. Напротив, снижение подоцит-специфической активности mTORC1 у мышей с сахарным диабетом подавляло развитие диабетической нефропатии. Примечательно, что аналогичный эффект имел место при ослаблении ЭПР-стресса с помощью химических шаперонов [112].

Кроме того, альбуминурия, как таковая, может спровоцировать стресс эндоплазматического ретикулума в почечных клубочках. По крайней мере, в экспериментах на культивированных подоцитах мышей добавление бычьего сывороточного альбумина приводило к тому, что накопившийся в клетках с помощью эндоцитоза альбумин зависимо от концентрации индуцировал в подоцитах ЭПР-стресс и последующий апоптоз, что было зафиксировано с помощью определения повышенной экспрессии GRP 78 и активации каспазы-12 [113].

Наконец, следует отметить наблюдения, согласно которым стимуляция стресса эндоплазматического ретикулума при ДН происходила параллельно с активизацией образования конечных продуктов гликирования, процесса неферментного гликозилирования внутриклеточных и внеклеточных белков, нарушающего их функцию и столь характерного для СД [114]. Модифицированные таким образом протеины и ДНК в виде конечных продуктов гликирования теряют свои основные функции и иницируют апоптоз. Интересно, что процесс гликирования запускается не только высоким уровнем окружающей глюкозы, но и оксидативным стрессом, а также гипоксией, т.е. теми факторами, которые являются основными индукторами стресса эндоплазматического ретикулума. Поэтому неудивительно, что появляется все больше голосов в поддержку мнения о связи гликирования и ЭПР-стресса [114, 115].

#### **Возможности и перспективы терапевтического воздействия на ЭПР-стресс**

В данный момент пока еще рано утверждать о сформированной стратегии воздействия на ЭПР-стресс с целью лечения или даже предотвращения почечных заболеваний. Пока нефрологи заняты в основном выдвиганием идей и их экспериментальной проверкой. Но все же такие идеи уже существуют, и некоторые из них представляются весьма перспективными. В основе одной из таких идей лежит постулат о том, что, поскольку адаптивная ветвь UPR может обеспечить защиту клетки, а повышенная экспрессия шаперонов ЭПР-стресса направлена именно на это, следует попытаться модулировать UPR. Это возможно, в том числе, за счет внедрения в клетки генов таких шаперонов, что должно гарантировать терапевтический эффект [42, 116, 117]. Данный подход, во-первых, позволит подавить общую трансляцию протеинов, в том числе неправильно свернутых, и, во-вторых, облегчит процесс фолдинга белков, что ослабит воздействие ЭПР-стресса на клетку. С другой стороны – при-

влекательной представляется идея подавления проапоптозной ветви UPR с помощью активации эндогенных блокаторов отдельных ее звеньев. Так, показана цитопротективная роль ингибитора проапоптозного гена *bax* в канальцевых клетках, подвергнутых острой ишемии. Причем, у нокаутных мышей, лишенных этого ингибитора, почечная дисфункция протекала более тяжело, чем у нормальных животных [46]. В других экспериментах повышение экспрессии в эндоплазматическом ретикулуме гена *bcl2* специфически защищало клетки почечных канальцев от индуцируемого ЭПР-стрессом апоптоза, а мыши, лишенные этого гена, оказались более чувствительными к вызываемой туникамицином апоптозной гибели клеток [118, 119]. Однако это – все же идеи будущего, а сегодня следует рассмотреть более доступные и конкретные терапевтические подходы. Суммируя мнения ряда исследователей, эти подходы выглядят следующим образом [5, 6, 9].

*Прекондия стресса эндоплазматического ретикулума.* Этот подход вытекает из известных наблюдений, согласно которым при ишемических заболеваниях краткое и дозированное воздействие ишемии обеспечивает резистентность клеток к последующим более мощным ишемическим ударам. Этот процесс обусловлен иницированием каскада внутриклеточных биохимических событий, в том числе – усилением экспрессии цитопротективных генов. Так, на модели мезангиопролиферативного нефрита предварительное использование субнефритогенных дозровок индукторов ЭПР-стресса туникамицина и тапсигаргина существенно облегчало течение заболевания [30]. Благоприятный эффект прекондии с помощью нефротоксических препаратов, заключающийся в стимулировании адаптивной ветви UPR, продемонстрирован также на культивируемых клетках почечных канальцев *in vitro*, а также в условиях канальцевого повреждения у мышей, подвергнутых воздействию ишемии и реперфузии [43, 59, 120].

*Химические соединения, воздействующие на различные звенья стресса эндоплазматического ретикулума.* Появление сведений о том, что ряд химических соединений, воздействующих на ЭПР-стресс, проявляют эффективность при некоторых видах патологии почек, внушает определенный оптимизм. Так, в одном из исследований было показано, что DT-Tox (транс-4,5-дигидрокси-1,2-дигидроксиан) стимулирует повышение экспрессии шаперона GRP 78 и защищает эпителий проксимальных канальцев от нефротоксических соединений [120]. Недавно в ходе проведения скрининга соединений,

способных селективно индуцировать экспрессию шаперонов ЭПР-стресса, был идентифицирован низкомолекулярный индуктор GRP 78 ВІХ [1-(3,4-дигидроксифенил)2-тиоцианат-этанон] [121]. Это соединение вызывало существенную индукцию мРНК и протеина GRP 78 в клеточных культурах за счет преимущественного активирования адаптивного ATF6-пути UPR. Вначале было установлено, что ВІХ предупреждает развитие ишемического повреждения головного мозга у песчанок, а затем аналогичные результаты были получены в условиях ишемии почек мышей [44, 122]. Кроме того, в процессе скрининга соединений, ослабляющих гибель нейронов, было идентифицировано соединение, получившее название салубринал, которое, как выяснилось, способно подавлять активность протеиновых фосфатаз, ответственных за дефосфорилирование киназы eIF2 $\alpha$ . Это приводит к накоплению фосфорилированной формы указанной киназы, что, в конечном счете, обеспечивает защиту от апоптоза, инициируемого различными индукторами стресса эндоплазматического ретикулума [123]. Недавно было показано, что салубринал значительно уменьшает индуцированное ЭПР-стрессом канальцевое повреждение на модели циклоспориновой нефропатии у крыс [124]. Исследователями из Калифорнии (США) в ходе поиска соединений, способных защитить нейроны от индуцируемой тапсигаргином клеточной гибели, удалось показать, что бензодиазепиноны ингибируют обусловленную ЭПР-стрессом активацию киназы p38 MAPK и киназ, ответственных за фосфорилирование JNK. В результате оказалось, что эти соединения предотвращают гибель клеток на уровне сигнальной киназы ASK1, подавляя ее активность в пределах проапоптозного пути IRE I-ASK 1. По мнению авторов, это указывает на перспективность средств, модулирующих функцию ASK1, в качестве ингибиторов вызываемого ЭПР-стрессом апоптоза [125].

*Химические шапероны.* Определенный оптимизм внушает предварительное изучение таких соединений, как 4-РВА (4-фенилбутират). Эти вещества улучшают способность эндоплазматического ретикулума к фолдингу несвернутых или неправильно свернутых протеинов и облегчают их трафик, стабилизируя конформацию белковых молекул. Так, применение «терапевтических» дозровок 4-РВА уменьшало размеры инфаркта, набухание и апоптоз клеток, а также улучшало неврологический статус мышей на модели ишемии мозга. Как полагают, это было обусловлено снижением протеиновой нагрузки на эндоплазматиче-

ский ретикулум [126]. Подобные результаты были получены и другими исследователями [127]. А у мышей с ожирением и СД типа 2 4-РВА оказывал благоприятный эффект, приводя к снижению гипергликемии до нормы, восстанавливая системную чувствительность к инсулину и облегчая действие инсулина на печень, мышцы и жировую ткань [128]. В экспериментах на эмбриональных клетках человека линии НЕК-293, в которых генерировали мутацию нефрина, как это происходит при нефротическом синдроме финского типа, применение 4-РВА восстанавливало функцию мутантного протеина и облегчало его трафик из эндоплазматического ретикулума к плазматической мембране, где он проявлял нормальные функциональные свойства [12]. Наконец, в недавнем исследовании на крысах с диабетической нефропатией было показано, что введение 4-РВА на протяжении 12 нед в дозе 1 г/кг существенно подавляло проявления ЭПР-стресса. Это выразилось в снижении экспрессии GRP 78 и фосфорилирования PERK, а также в подавлении экспрессии провоспалительных цитокинов и факторов развития фиброза [103]. Сходные результаты в условиях ДН при применении химических шаперонов недавно были получены и другими исследователями [112].

Эндогенные дериваты желчных кислот, такие как TUDCA (тауроурсодеоксихолевая кислота), относящиеся к низкомолекулярным химическим шаперонам, как оказалось, также могут модулировать функцию эндоплазматического ретикулума. Например, у мышей они защищали клетки печени от индуцированного ЭПР-стрессом апоптоза [128, 129]. А в экспериментах на подоцитах мышей, подвергнутых ЭПР-стрессу с помощью бычьего сывороточного альбумина, усиливавшего процесс гликирования, вплоть до апоптоза, TUDCA предотвращал гибель клеток посредством блокирования проапоптозной ветви UPR [130].

*Другие средства.* В дополнение к средствам, усиливающим адаптивную и ингибирующим проапоптозную ветви UPR, способностью ослаблять стресс эндоплазматического ретикулума обладают вещества, подавляющие оксидативный стресс, воспаление и гипоксию в почках. В этом нет ничего удивительного, если учесть взаимопроникновение механизмов, обеспечивающих развитие этих процессов, на что уже неоднократно указывалось выше. Действительно, препарат TM2002, ингибитор конечных продуктов оксидативного гликирования протеинов, проявляет ренопротективный эффект, связанный с ослаблением ЭПР-стресса у крыс, подвергнутых воздействию ишемии/ре-

перфузии [131]. Использование исследователями Мичиганского университета (США) ВНА (butylated hydroxyanisole), растворимого в липидах антиоксиданта, подавляющего индуцируемую TNF $\alpha$  клеточную гибель, ослабляло инициируемый ЭПР-стрессом апоптоз и повышало способность протеинов к фолдингу за счет уменьшения внутриклеточного образования активных форм кислорода [132]. Эти результаты указывают на эффективность воздействий, цель которых – улучшение гомеостаза эндоплазматического ретикулума за счет подавления генерирования АФТ и снижения апоптоза.

Учитывая связь между гипоксией и стрессом эндоплазматического ретикулума, следует отметить сведения, согласно которым применение ингибитора пролилгидроксилазы, стабилизатора индуцируемого гипоксией фактора HIF, активировало маркеры адаптивной ветви UPR и подавляло экспрессию проапоптозного протеина CHOP в эндотелии сосудов и сердцах мышей в условиях ишемии и последующей реперфузии [133].

Нельзя не отметить опыт использования мизорибина, применяемого в клинике антидепрессанта, ингибирующего биосинтез пуриновых нуклеотидов. В экспериментах *in vitro* мизорибин ослаблял ЭПР-стресс и восстанавливал внутриклеточный энергетический баланс в подоцитах мышей с пуромидиновым нефрозом [20]. Авторы связывают это с повышением уровня АТФ и восстановлением трафика нефрина из эндоплазматического ретикулума к цитоплазме и полагают, что ослабление протеинурии при применении мизорибина хотя бы отчасти обусловлено подавлением ЭПР-стресса [20].

Приведенные данные показывают целесообразность возможного комбинированного использования препаратов, воздействующих на ЭПР-стресс, с антиоксидантами, антигипоксическими и противовоспалительными средствами [6].

Интересные результаты были получены при применении синтетического аналога простагландина E<sub>2</sub>, DDM-PGE<sub>2</sub>, в качестве нефропротективного средства, воздействующего на ЭПР-стресс. Добавление этого препарата к культуре эпителиальных клеток проксимальных почечных канальцев линии LLC-PK1, подвергнутых воздействию оксидативного стресса и индукторов ЭПР-стресса, обеспечивало цитопротекцию, которая сочеталась с повышением экспрессии шаперона GRP 78 [134, 135].

### **Заключение**

Стресс эндоплазматического ретикулума инициирует ответную реакцию в виде двух ветвей

UPR. Одна из них, адаптивная, направлена на восстановление гомеостаза ЭПР; вторая, проапоптотная – на уничтожение клетки, подвергнувшейся чрезмерному или продолжительному ЭПР-стрессу. От баланса этих двух ветвей во многом зависит судьба отдельной клетки и органа в целом. При многих заболеваниях почек ЭПР-стресс способствует прогрессированию клубочкового и канальцевого повреждения. Появление новых сведений о вовлечении ЭПР-стресса в развитие почечной патологии способствует разработке новых терапевтических подходов, учитывающих этот важный патофизиологический фактор. Данные о взаимосвязи ЭПР-стресса с оксидативным стрессом, воспалением и гипоксией делают эти подходы комплексными и расширяют возможности защиты почки от различных патологических воздействий.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Tessari P, Garibotto G, Inchiostro S et al. Kidney, splanchnic, and leg protein turnover in humans: insight from leucine and phenylalanine kinetics. *J Clin Invest* 1996; 98 (6): 1481-1492
- Roos A, Sato T, Maier H et al. Induction of renal cell apoptosis by antibodies and complement. *Exp Nephrol* 2001; 9: 65-70
- Hauser P, Oberbauer R. Tubular apoptosis in the pathophysiology of renal disease. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 671-677
- Watson S, Cailhier JF, Hughes J, Savill J. Apoptosis and glomerulonephritis. *Curr Dir Autoimmun* 2006; 9: 188-204
- Inagi R. Endoplasmic reticulum stress in the kidney as a novel mediator of kidney injury. *Nephron Exp Nephrol* 2009; 112 (1): e1-e9
- Inagi R. Endoplasmic reticulum stress as a progression factor for kidney injury. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10 (2): 156-165
- Kitamura M. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in renal pathophysiology: Janus faces. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295 (2): F323-F334
- Kitamura M. Endoplasmic reticulum stress in the kidney. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 317-325
- Dickhout JG, Krepinsky JC. Endoplasmic reticulum stress and renal disease. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11 (9): 2341-2352
- Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 2007; 119: e907-e919
- Liu L, Done SC, Khoshnoodi J et al. Defective nephrin trafficking caused by missense mutations in the NPHS1 gene: insight into the mechanism of congenital nephritic syndrome. *Hum Mol Genet* 2001; 10 (23): 2637-2644
- Liu XL, Done SC, Yan K et al. Defective trafficking of nephrin missense mutants rescued by a chemical chaperone. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(7): 1731-1738
- Fuji Y, Khoshnoodi J, Takenaka H et al. The effect of dexamethasone on defective nephrin transport caused by ER stress: a potential mechanism for the therapeutic action of glucocorticoids in the acquired glomerular diseases. *Kidney Int* 2006; 69: 1350-1359
- Ohashi T, Uchida K, Uchida S et al. Intracellular mislocalization of mutant podocin and correction by chemical chaperones. *Histochem Cell Biol* 2003; 119: 257-264
- Liang G, Li Q, Tang Y et al. Polycystin-2 is regulated by endoplasmic reticulum associated degradation. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 1109-1119
- Liang G, Yang J, Wang Z et al. Polycystin-2 down-regulates cell proliferation via promoting PERK-dependent phosphorylation of eIF2alpha. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 3254-3262
- Okada S, Misaka T, Tanaka Y et al. Aquaporin-11 knockout mice and polycystic kidney disease animals share a common mechanism of cyst formation. *FASEB J* 2008; 22: 3672-3684
- Markan S, Kohli HS, Joshi K et al. Up regulation of the GRP-78 and GADD-153 and down regulation of Bcl-2 proteins in primary glomerular diseases: a possible involvement of the ER stress pathway in glomerulonephritis. *Mol Cell Biochem* 2009; 324 (1-2): 131-138
- Bek MF, Bayer M, Miiller B et al. Expression and function of C/EBP homology protein (GADD 153) in podocytes. *Am J Pathol* 2006; 168:20-32
- Nakajo A, Khoshnoodi J, Takenaka H et al. Mizoribine corrects defective nephrin biogenesis by restoring intracellular energy balance. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (9): 2554-2564
- Пальдева ЕМ. Экспериментальные модели хронических заболеваний почек. *Клин нефрол* 2009; (2): 37-42
- Cybulsky AV, Takano T, Papillon J et al. Complement C5b-9 membrane attack complex increases expression of endoplasmic reticulum stress proteins in glomerular epithelial cell injury. *J Biol Chem* 2002; 277: 41342-41351
- Cybulsky AV, Takano T, Papillon J, Bijian K. Role of the endoplasmic reticulum unfolded protein response in glomerular epithelial cell injury. *J Biol Chem* 2005; 280: 24396-24403
- Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1195-1204
- Cybulsky AV. Endoplasmic reticulum stress in proteinuric kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77(3): 187-193
- Kim YH, Goyal M, Kurnit D et al. Podocyte depletion and glomerulosclerosis have a direct relationship in the PAN-treated rat. *Kidney Int* 2001; 60: 957-968
- Matsusaka T, Xin J, Niwa S et al. Genetic engineering of glomerular sclerosis in the mouse via control of onset and severity of podocyte-specific injury. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1013-1023
- Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2941-2952
- Cybulsky AV, Takano T, Papillon J et al. Glomerular epithelial cell injury associated with mutant alpha-actinin-4. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297 (4): F987-F995
- Inagi R, Kumagai T, Nishi H et al. Preconditioning with endoplasmic reticulum stress ameliorates mesangioproliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 915-922
- Zhang K, Kaufman DJ. Identification and characterization of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in vivo. *Methods Enzymol* 2008; 442: 395-419
- Kitamura M. Endoplasmic reticulum stress in glomerulonephritis: the bad guy turns good? *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(9): 1871-1873
- Kitamura M, Fine LG. The concept of glomerular self-defense. *Kidney Int* 1999; 55: 1639-1671
- Siitu TS, Fine LG, Shimizu F, Kitamura M. In vivo transfer of engineered macrophages into the glomerulus: Endogenous TGFp-mediated defense against macrophage-induced glomerular cell activation. *J Immunol* 1997; 159: 2476-2483
- Kitamura M. TGF-pI as an endogenous defender against macrophage-triggered stromelysin gene expression in the glomerulus. *J Immunol* 1998; 160: 5163-5168
- Kawachi H, Iwanaga T, Toyabe S et al. Mesangial sclerotic change with persistent proteinuria in rats after two consecutive injections of monoclonal antibody 1-22-3. *Clin Exp Immunol* 1992; 90: 129-134
- Kitamura M. Biphasic, bidirectional regulation of NF-kB by endoplasmic reticulum stress. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11: 2353-2364
- Kimura K, Jin H, Ogawa M, Aoe T. Dysfunction of the ER chaperone BiP accelerates the renal tubular injury. *Biochem*

*Biophys Res Commun* 2008; 366: 1048-1053

39. Ohse T, Inagi R, Tanaka T et al. Albumin induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 2006; 70: 1447-1456

40. Kuznetsov G, Bush KT, Zhang PL, Nigam SK. Perturbations in maturation of secretory proteins and their association with endoplasmic reticulum chaperones in a cell culture model for epithelial ischemia. *Proc Natl AcadSci USA* 1996; 93 (16): 8584-8589

41. Montie HL, Kayali F, Haezebrouck AJ et al. Renal ischemia and reperfusion activates the eIF2a kinase PERK. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1741: 314-324

42. Bando Y, Tsukamoto Y, Katayama T et al. ORP150/HSP12A protects renal tubular epithelium from ischemia-induced cell death. *FASEBJ* 2004; 18 (2): 1401-1403

43. Prachasilchai W, Sonoda H, Yokota-Ikeda N et al. A protective role of unfolded protein response in mouse ischemic acute kidney injury. *Eur J Pharmacol* 2008; 592: 138-145

44. Prachasilchai W, Sonoda H, Yokota-Ikeda N et al. The protective effect of a newly developed molecular chaperone-inducer against mouse ischemic acute kidney injury. *J Pharmacol Sci* 2009; 108 (2): 311-314

45. Suzuki C, Isaka Y, Takabatake Y et al. Participation of autophagy in renal ischemia/reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 368: 100-106

46. Bailly-Maitre B, Fondevila C, Kaldas F et al. Cytoprotective gene bi-1 is required for intrinsic protection from endoplasmic reticulum stress and ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 2809-2814

47. von Mach MA, Hermanns-Clausen M, Koch I et al. Experiences of a poison center network with renal insufficiency in acetaminophen overdose: an analysis of 17 cases. *Clin Toxicol (Phila)* 2005; 43 (1): 31-37

48. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J Med Toxicol* 2008; 4(1): 2-6

49. Hengy B, Hayi-Slayman D, Page M et al. Acute renal failure after acetaminophen poisoning: report of three cases. *Can J Anaesth* 2009; 56 (10): 770-774

50. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1675-1679

51. Fore D, Ejerblad E, Linblad P et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001-345: 1801-1808

52. Lorz C, Justo P, Sanz A et al. Paracetamol-induced renal tubular injury: a role for ER stress. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 380-389

53. Peyrou M, Hanna PE, Cribb AE. Calpain inhibitor but not reticulum endoplasmic stress preconditioning protects rat kidneys from p-aminophenol toxicity. *Toxicol Sci* 2007; 99: 338-345

54. Постников СС. Токсические эффекты антибиотиков. *Педиатрия* 2008; 87 (2): 112-133

55. Kaloyanides GJ. Antibiotic-related nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (Suppl): 130-134

56. Fanos V, Cataldi L. Renal transport of antibiotics and nephrotoxicity: a review. *J Chemther* 2003; 13:461-472

57. Jin QH, Zhao B, Zhang XJ. Cytochrome c release and endoplasmic reticulum stress are involved in caspase-dependent apoptosis induced by G418. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 1816-1825

58. Peyrou M, Hanna PE, Cribb AE. Cisplatin, gentamicin, and p-aminophenol induce markers of endoplasmic reticulum stress in the rat kidneys. *Toxicol Sci* 2007; 99: 346-353

59. Peyrou M, Cribb AE. Effect of endoplasmic reticulum stress preconditioning on cytotoxicity of clinically relevant nephrotoxins in renal cell lines. *Toxicol In Vitro* 2007; 21: 878-886

60. Гоженко АИ, Москаленко АМ, Стебловский ВВ, Жуков ВВ. О нефротоксичности цисплатина у онкобольных. *Актуальные пробл трансплант мед* 2010; 19(1): 81-86

61. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin

nephrotoxicity: a review. *Am J MedSci* 2007; 334 (2): 115-124

62. Barabas K, Milner R, Lurie D, Adin C. Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications. *Vet Comp Oncol* 2008; 6 (1): 1-18

63. Cribb AE, Peyrou M, Muruganandan S, Schneider L. The endoplasmic reticulum in xenobiotic toxicity. *Drug Metab Rev* 2005; 37: 405-442

64. Liu H, Baliga R. Endoplasmic reticulum stress-associated caspase 12 mediates cisplatin-induced LLC-PK1 cell apoptosis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1985-1992

65. Periyasamy-Thandavan S, Jiang M, Wei Q et al. Autophagy is cytoprotective during cisplatin injury of renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 2008; 74 (5): 631-640

66. Суханов АВ, Столяревич ЕС, Котенко ОН и др. Хроническая нефротоксичность циклоsporина А: функционально-морфологическая характеристика и клинические проявления в поздние сроки после трансплантации почки. *Нефрология и диализ* 2004; 6 (2): 170-177

67. Williams D, Haragsim L. Calcineurin nephrotoxicity. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13: 47-55

68. Justo P, Zorz C, Sanz A et al. Intracellular mechanisms of cyclosporine A-induced tubular cell apoptosis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3072-3080

69. Du S, Hiramatsu N, Hayakawa K et al. Novel, anti-inflammatory potential of cyclosporine A and tacrolimus (FK506) via induction of unfolded protein response (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: F-PO 587

70. Pallet N, Rabant M, Xu-Dubois YC et al. Response to human renal tubular cells to cyclosporine and sirolimus: a toxicogenomic study. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 229: 184-196

71. Bouvier N, Flinois JP, Gilleron J et al. Cyclosporine triggers endoplasmic reticulum stress in endothelial cells: a role for endothelial phenotypic changes and death. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F160-F169

72. Han SW, Li C, Ahn KO et al. Prolonged endoplasmic reticulum stress induces apoptotic cell death in an experimental model of chronic cyclosporine nephropathy. *Am J Nephrol* 2008; 28 (5): 707-714

73. Волгина ГВ. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики (Часть I). *Нефрология и диализ* 2006; 8 (1): 69-77

74. Бабунашвили АМ, Кавтеладзе ЗА, Дундуа ДП и др. Сравнение рентгеноконтрастных препаратов по нефротоксичности: результаты рандомизированного исследования. *Международ журн интервенц кардиоангиол* 2010; (20): 26-33

75. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005; 172: 1461-1471

76. Itoh Y, Yano T, Sendo T, Oishi R. Clinical and experimental evidence for prevention of acute renal failure induced by radiographic contrast media. *J Pharmacol Sci* 2005; 97: 473-488

77. Ledneva E, Karie S, Launay-Vacher V et al. Renal safety of gadolinium-based contrast media in patients with chronic renal insufficiency. *Radiology* 2009; 250: 618-628

78. Yano T, Itoh Y, Sendo T et al. Cyclic AMP reverses radiocontrast media-induced apoptosis in LLC-PK1 cells by activating A kinase/PI3 kinase. *Kidney Int* 2003; 64: 2052-2063

79. Yano T, Itoh Y, Kubota T et al. A prostacyclin analog prevents radiocontrast nephropathy via phosphorylation cyclic AMP response element binding protein. *Am J Pathol* 2005; 166: 1333-1342

80. Itoh Y, Yano T, Sendo T et al. Involvement of de novo ceramide synthesis in radiocontrast-induced renal tubular cell injury. *Kidney Int* 2006; 69: 288-297

81. Romano G, Briguori C, Quintavalle C et al. Contrast agents and renal cell apoptosis. *Eur Heart J* 2008; 29: 2569-2576

82. Wu CT, Sheu ML, Tsai KS et al. The role of endoplasmic reticulum stress-related unfolded protein response in the radiocontrast medium-induced renal tubular cell injury. *Toxicol Sci* 2011; 114 (2): 295-301

83. Аксенова МЕ. Тяжелые металлы: механизмы нефротоксичности. *Нефрология и диализ* 2000; 2 (1-2). dialysis.ru/

magazine/20001-2/metal.php

84. Barbier O, Jacquillet G, Tauc M et al. Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney. *Nephron Physiol* 2005; 99: 105-110

85. Nogawa K. Itai-itai disease and follow-up studies. In: Nriagu JO, ed. *Cadmium in the Environment*, John Wiley and Son, New York, 1981; 1-37

86. Jeong SH, Habeebu SS, Klaassen CD. Cadmium decreases gap junctional intercellular communication in mouse liver. *Toxicol Sci* 2000; 57: 156-166

87. Thevenod F. Nephrotoxicity and the proximal tubule. Insights from cadmium. *Nephron Physiol* 2003; 83: 87-93

88. Hiramatsu N, Kasai A, Du S et al. Rapid, transient induction of ER stress in the liver and kidney after acute exposure to heavy metal: evidence from transgenic sensor mice. *FASEB Lett* 2007; 581:2055-2059

89. Liu F, Inageda K, Nishitai G, Matsuoka M. Cadmium induces the expression of GRP 78, an endoplasmic reticulum molecular chaperone, in LLC-PK1 renal epithelial cells. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 859-864

90. Yokouchi M, Hiramatsu N, Hayakawa K et al. Atypical, bidirectional regulation of cadmium-induced apoptosis via distinct signaling of unfolded protein response. *Cell Death Differ* 2007; 14: 1467-1474

91. Gennari A, Cortese E, Boveri M et al. Sensitive endpoints for evaluating cadmium-induced acute toxicity in LLC-PK1 cells. *Toxicology* 2003; 183: 211-220

92. Prozialeck WC, Lamar PC. Effects of glutathione depletion on the cytotoxic actions of cadmium in LLC-PK1 cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 134: 285-295

93. Thevenod F, Friedman JM, Katsen AD, Mauser IA. Up-regulation of multidrug resistance P-glycoprotein via NF- $\kappa$ B activation protects kidney proximal tubule cells from cadmium and reactive oxygen species-induced apoptosis. *JBiol Chem* 2000; 275: 1887-1896

94. Шестакова МВ, Сунцов ЮИ, Дедов ИИ. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и России. *Сахарный диабет* 2001; (3): 2-4

95. Шестакова МВ, Шамхалова МШ. *Диабетическая нефропатия: клиника, диагностика, лечение*. Дедов ИИ, ред. Издано при поддержке Фармацевтической группы Сервье, М., 2009; 1-27

96. O'Connor AS, Schelling JR. Diabetes and the kidney. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 766-773

97. D'Amico G. Tubulointerstitium as predictor of progression of glomerular diseases. *Nephron* 1999; 83: 289-295

98. Gilbert RE, Cooper ME. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: More than an aftermath of glomerular injury? *Kidney Int* 1999; 56: 1627-1637

99. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2974-2984

100. Buemi M, Nostro L, Crasci E et al. Statins in nephritic syndrome: a new weapon against tissue injury. *Med Res Rev* 2005; 25: 587-609

101. Malhotra JD, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress: a vicious cycle or a double-edged sword? *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 2277-2293

102. Liu G, Sun Y, Li Z et al. Apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress involved in diabetic kidney disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 370: 651-656

103. Qi W, Mu J, Luo ZF et al. Attenuation of diabetic nephropathy in diabetes rats induced by streptozotocin by regulating the endoplasmic reticulum stress inflammatory response. *Metabolism* 2011; 60 (5): 594-603

104. Brezniceanu ML, Lau CL, Godin N et al. Reactive oxygen species promote caspase-12 expression and tubular apoptosis in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (6): 943-954

105. Lindenmeyer MT, Rastaldi MP, Ikehata M et al. Proteinuria and hyperglycemia induce endoplasmic reticulum stress. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2225-2236

106. Sanchez-Nino MD, Sanz AB, Ortiz A. Caspase-12 and

diabetic nephropathy: from mice to men. *J Am Soc Nephrol* 2008; 21: 886-888

107. Cunard R, Sharma K. The endoplasmic reticulum stress response and diabetic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F1054-F1061

108. Lim JC, Lim SK, Han HJ, Park SH. Cannabinoid receptor 1 mediates palmitic acid-induced apoptosis via endoplasmic reticulum stress in human renal proximal tubular cells. *J Cell Physiol* 2010; 225 (3): 654-663

109. Lim JC, Lim SK, Park MJ et al. Cannabinoid receptor 1 mediates high glucose-induced apoptosis via endoplasmic reticulum stress in primary cultured rat mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301 (1): F179-F188

110. Morse E, Schroth J, You YH et al. TRB3 is stimulated in diabetic kidneys, regulated by the ER stress marker CHOP and is a suppressor of podocyte MCP-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299 (5): F965-F972

111. Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004; 18 (16): 1926-1945

112. Inoki K, Mori H, Wang J et al. mTORC1 activation in podocytes is a critical step in the development of diabetic nephropathy in mice. *J Clin Invest* 2011; 121 (6): 2181-2196

113. He F, Chen S, Wang H et al. Regulation of CD2-associated protein influences podocyte endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis induced by albumin overload. *Gene* 2011; 484 (1-2): 18-25

114. Fukami K, Yamagishi S, Ueda S, Okuda S. Role of AGEs in diabetic nephropathy. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 946-952

115. Inagi R. Inhibitors of advanced glycation and endoplasmic reticulum stress. *Meth Ods Enzymol* 2008; 491: 361-380

116. Kim I, Xu W, Reed JC. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 1013-1030

117. Gupta S, Deepti A, Deegan S et al. HSP 72 protects cells from ER stress-induced apoptosis via enhancement of IRE1 $\alpha$ -XBPI signaling through a physical interaction. *PLoS* 2010; 5(7): e1000410

118. Xu Q, Reed JC. Bax inhibitor-1, a mammalian apoptosis suppressor, identified by functional screening in yeast. *Mol Cell* 1998; 1: 337-346

119. Bhatt K., Feng L., Pabla N et al. Effects of targeted Bcl-2 expression in mitochondria or endoplasmic reticulum on renal tubular cell apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 94: F499-F507

120. Asmellash S, Stevens JL, Ichimura T. Modulating the endoplasmic reticulum stress response with trans-4,5-dihydroxy-1,2-dithiane prevents chemically induced renal injury in vivo. *Toxicol Sci* 2005; 88: 576-584

121. Kudo T, Kanemoto S, Hara H et al. A molecular chaperone inducer protects neurons from ER stress. *Cell Death Differ* 2008; 15: 364-375

122. Oida Y, Izuta H, Oyagi A et al. Induction of BiP, an ER-resident protein, prevents the neuronal death induced by transient forebrain ischemia in gerbil. *Brain Res* 2008; 1208:217-224

123. Boyce M, Bryant KF, Jousse C et al. A selective inhibitor of eIF2 $\alpha$  dephosphorylation protects cells from ER stress. *Science* 2005; 307: 935-939

124. Pallet N, Bouvier N, Bendjallah A et al. Cyclosporine-induced endoplasmic reticulum stress triggers tubular phenotypic changes and death. *Am J Transplant* 2008; 8: 2283-2296

125. Kim I, Shu CW, Xu W et al. Chemical biology investigation of cell death pathways activated by endoplasmic reticulum stress reveals cytoprotective modulators of ASK 1. *J Biol Chem* 2009; 284 (3): 1593-1603

126. Qi X, Hosoi T, Okuma Y et al. Sodium 4-phenylbutyrate protects against cerebral ischemic injury. *Mol Pharmacol* 2004; 66: 899-908

127. Kubota K, Niinuma Y, Kaneko M et al. Suppressive effects of 4-phenylbutyrate on the aggregation of Pael receptors and endoplasmic reticulum stress. *J Neurochem* 2006; 97: 1259-1268

128. Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L et al. Chemical chaperones

reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science* 2006; 313: 1137-1140

129. Xie Q, Khaoustov VI, Chung CC et al. Effect of tauroursodeoxycholic acid on endoplasmic reticulum stress-induced caspase-12 activation. *Hepatology* 2002; 36 (3): 592-601

130. Chen Y, Liu CP, Xu KE et al. Effect of taurine-conjugated ursodeoxycholic acid on endoplasmic reticulum stress and apoptosis induced by advanced glycation end products in cultured mouse podocytes. *Am J Nephrol* 2008; 28: 1014-1022

131. Izuwara Y, Nangaku M, Takizawa S et al. A novel class of advanced glycation inhibitors ameliorates renal and cardiovascular damage in experimental rat models. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 497-509

132. Malhotra JD, Miao H, Zhang K et al. Antioxidants reduce endoplasmic reticulum stress and improve protein secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 (47): 18525-18530

133. Natarajan R, Salloum FN, Fisher BJ et al. Prolyl hydroxylase inhibition attenuates post-ischemic cardiac injury via induction of endoplasmic reticulum stress genes. *Vascul Pharmacol* 2009; 51 (2-3): 110-118

134. Towndrow KM, Jia Z, Lo HH et al. 1 l-Deoxy, 16, 16-dimethyl prostaglandin  $\epsilon_2$  induces specific proteins in association with its ability to protect against oxidative stress. *Chem Res Toxicol* 2003; 16: 312-319

135. Jia Z, Person MD, Dong J et al. Grp 78 is essential for 1 l-deoxy-16, 16-dimethyl PGE<sub>2</sub>-mediated cytoprotection in renal epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287(6):F1113-F1122

Поступила в редакцию 05.12.2012 г.

Принята в печать 21.01.2013 г.

© М.С. Мосоян, С.Х. Аль-Шукри, А.М. Есаян, А.Ш. Румянцев, О.В. Галкина, Д.М. Ильин, С.В. Корза, 2013  
УДК [616.61-089.87-06:616.61-001]-07

*М.С. Мосоян<sup>1</sup>, С.Х. Аль-Шукри<sup>1</sup>, А.М. Есаян<sup>2</sup>, А.Ш. Румянцев<sup>3</sup>,  
О.В. Галкина<sup>4</sup>, Д.М. Ильин<sup>1</sup>, С.В. Корза<sup>1</sup>*

## NGAL – РАННИЙ БИОМАРКЕР ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ И НЕФРЭКТОМИИ

*M.S. Mosoyan, S.Kh. Al-Shukri, A.M. Yesayan, A.Sh. Rumyantsev,  
O.V. Galkina, D.M. Ilin, S.V. Korza*

## NGAL – IS THE EARLY MARKER OF ACUTE KIDNEY INJURY AFTER RADICAL AND PARTIAL NEPHRECTOMY

<sup>1</sup>Кафедра урологии, <sup>2</sup>кафедра нефрологии и диализа, <sup>3</sup>кафедра пропедевтики внутренних болезней, <sup>4</sup>НИИ нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Определить вероятность развития острого повреждения почек (ОПП) после нефрэктомии и резекции почки. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Было исследовано 17 больных раком почки. Пятерым пациентам была выполнена нефрэктомия, 12 пациентов перенесли резекцию почки. Вмешательства выполнялись открытым, лапароскопическим и робот-ассистированным способами. Резекция почки производилась в условиях регионарной ишемии с пережатием почечной паренхимы путем наложения специальных инструментов. Концентрацию креатинина сыворотки крови определяли до операции и через 24 ч. Уровень NGAL плазмы исследовали до операции и через 2 ч. Уровень NGAL мочи определяли до операции через 2, 4 и 8 ч. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Во всех случаях установлен гистологический диагноз светлоклеточный рак. В группе нефрэктомии и резекции почки исходный уровень креатинина сыворотки крови, NGAL плазмы крови и мочи не превышали нормальных значений. После операции в группе нефрэктомии уровень NGAL мочи начал повышаться через 2 ч после операции. Максимальные значения получены через 8 ч после операции – увеличение показателя до 123,4±29,1 нг/мл. В группе резекции почки NGAL мочи также начал повышаться через 2 ч после операции. Максимальные значения через 8 ч после операции 25,4±14,6 нг/мл. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Концентрация NGAL мочи в динамике позволяет выявить острое повреждение почек уже через 2 часа после операции.

**Ключевые слова:** резекция почки, нефрэктомия, острая почечная недостаточность, острое повреждение почек, ОПП, НГАЛ, липокалин, регионарная ишемия.

### ABSTRACT

**THE AIM OF STUDY** was to find out the beginning of the acute kidney injury (AKI) after partial or radical nephrectomy. **PATIENTS AND METHODS.** 17 patients with renal cell carcinoma were treated either via radical (5 cases) or partial (12 cases) nephrectomy. The procedures were performed through open, laparoscopic or robotic approaches. Partial nephrectomies were made under regional (local) ischemia by putting special clamps on renal parenchyma. The serum creatinine was measured before procedure and 24 h later. Plasma NGAL levels was measured before surgery and 2 hours later. Urine NGAL was measured before surgery after 2, 4 and 8 hours. **RESULTS.** The histological diagnosis was RCC in all cases. In groups of radical and partial nephrectomy initial level of blood serum creatinine, blood serum NGAL and urine level didn't exceed normal values. In radical nephrectomy group urine NGAL level increased 2 hours after surgery. Maximal values were detected at 8 hours after surgery (increase of factor to 123,4±29,1 ng/ml). In group of partial nephrectomy urine NGAL begin to increase at 2 hours after surgery too. Maximal values were detected after 8 hours after surgery 25,4±14,6 ng/ml. **CONCLUSIONS.** Concentration of urine NGAL over time provide to reveal acute kidney injury 2 hours after surgery.

**Key words:** partial nephrectomy, radical nephrectomy, acute kidney injury, NGAL, lipocalin, regional ischemia.

### ВВЕДЕНИЕ

Известно, что нефрэктомия и резекция почки, выполненные по поводу локализованного рака

почки, значительно улучшают выживаемость пациентов [1, 2]. Резекции почки следует отдавать предпочтение во всех возможных случаях, даже если размеры опухоли превышают 7 см (стадия T2), при условии выполнения операции в урологическом центре экспертного класса [1, 3, 4]. Обоснованием

Мосоян М.С. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, кафедра урологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, тел.: 921-9632277, E-mail: moso03@yandex.ru

подобных рекомендаций является то, что резекция почки обеспечивает значительно лучшее сохранение функции почек (вне зависимости от способа ее выполнения), предотвращает развитие или замедляет прогрессирование уже существующей хронической болезни почек (ХБП), а также снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти [5–7]. Несмотря на все преимущества резекции, у каждого шестого пациента в течение первых лет после операции развивается ХБП 4 стадии, причем в большинстве своем это пациенты с исходной сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и относительно небольшим объемом сохраненной в ходе оперативного вмешательства паренхимы [8]. Не менее грозным последствием резекции почки является развитие острого повреждения почек (ОПП). Это состояние отличается высокой летальностью: до 50% пациентов, находившихся на диализе из-за ОПП, умирают, а у 25% выживших в течение 3 лет развивается терминальная стадия ХБП [8]. Ежегодно ОПП осложняет ранний послеоперационный период почти у 20% пациентов, причем на его развитие оказывают влияние не только качество и количество сохраненной паренхимы, но и длительность и метод тепловой ишемии [9]. Развитие ОПП после операции является фактором неблагоприятного прогноза со стороны возможных сердечно-сосудистых катастроф [10]. Становится очевидным, что ОПП опасно как само по себе, так и в связи с отдаленными последствиями, такими как ХБП и сердечно-сосудистые осложнения. Поэтому важным этапом лечения локализованного рака почки является предупреждение развития ОПП и его ранняя диагностика в первые сутки после операции.

В настоящее время стандартом в диагностике изменений функции почек является определение уровня скорости клубочковой фильтрации, которая, как правило, рассчитывается по уровню сывороточного креатинина. Однако диагностика ОПП по изменению уровня креатинина сыворотки крови запаздывает, так как концентрация его начинает повышаться лишь спустя 24–48 ч после повреждения почек [11]. К тому же, расчетные методы оценки скорости клубочковой фильтрации при ОПП не отличаются точностью. Поэтому в последние годы идет интенсивная работа по поиску новых, ранних маркеров для диагностики ОПП.

К показателям, которые позволяют оценить риски и прогнозировать развитие ОПП в первые часы после повреждения, относят липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов (NGAL), N-ацетил-D-глюкозаминидазу (NAG), интерлей-

кин-18 (IL-18), молекулу почечного повреждения-1 (KIM-1), печеночный протеин, связывающий жирные кислоты (L-FABP) и цистатин С. Каждый из них в отдельности может предоставить различную информацию о функциональном состоянии почек. В то же время, концентрация NGAL в моче представляется наиболее перспективным маркером, который обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике ОПП [11].

NGAL – это белок семейства липокалинов, являющийся компонентом острой фазы воспалительного ответа с молекулярной массой 25 кД. В нормальных условиях он синтезируется в разных органах и различных типах клеток, свободно фильтруется в клубочковом аппарате почки и полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. В результате ишемического/реперфузионного повреждения почки повышается уровень NGAL в плазме и ухудшается реабсорбция NGAL в проксимальных канальцах почки. Одновременно усиливается синтез NGAL в дистальных отделах нефрона, что и составляет основную часть мочевого NGAL. Поврежденная почка не является основным источником плазменного NGAL, таковыми являются преимущественно печень и легкие. На уровень NGAL в плазме крови могут оказывать влияние различные сопутствующие состояния, такие как ХБП, артериальная гипертензия, системные инфекции, воспалительные и онкологические, что в целом снижает специфичность теста [12]. При этом скорое появление мочевого NGAL, опережающее на часы и дни другие показатели, утвердило его в качестве раннего биомаркера развивающегося ОПП и предиктора возможной трансформации его в ХБП.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

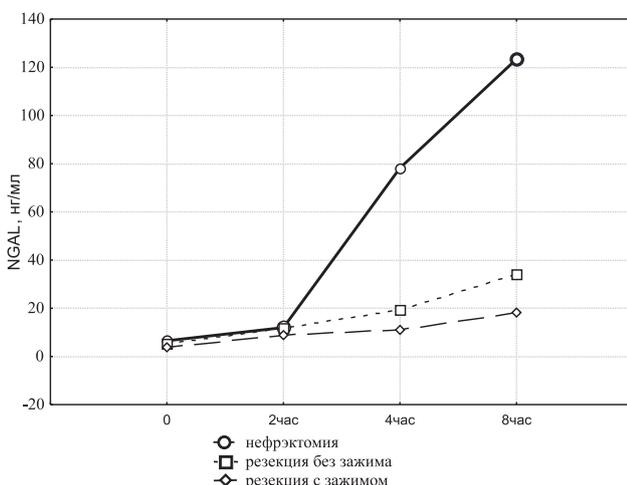
Всего по поводу локализованного рака почки в стадии T1–T2 было оперировано 17 больных (8 женщин, 9 мужчин), в возрасте от 18 до 76 лет. Размер опухолей, по данным КТ, составлял от 1,9 до 12,3 см.

1-я группа пациентов состояла из пятерых больных, которым была выполнена нефрэктомия (3 открытых, 1 лапароскопическая, 1 робот-ассистированная), 2-я группа – из 8 больных, перенесших резекцию почки без наложения зажима (6 открытых, 1 лапароскопическая, 2 робот-ассистированных), 3-я группа – из 4 больных, перенесших резекцию почки с наложением зажима (1 открытая, 2 лапароскопических и 1 робот-ассистированная). Возраст пациентов в 1-й группе составил  $51,6 \pm 14,7$  года, во 2-й –  $55,8 \pm 17,1$  года, в 3-й –  $54,0 \pm 21,2$  года, различия не достоверны,

$p > 0,1$ . Размеры опухоли в 1-й группе составили  $8,1 \pm 3,1$  см, во 2-й группе –  $4,0 \pm 1,8$  см (различия с 1-й группой достоверны,  $p < 0,007$ ), в 3-й группе –  $3,7 \pm 1,6$  см (различия с 1-й группой достоверны,  $p < 0,012$ ). Различий между 2-й и 3-й группами не выявлено,  $p > 0,1$ .

Все оперативные вмешательства выполнялись в положении больных на боку: открытые операции доступом в XI межреберье; лапароскопические и робот-ассистированные – трансперитонеальным доступом. В ходе оперативного приема при резекции почки применялся метод регионарной ишемии с использованием зажимов оригинальной конструкции (при 1 открытой, 2 лапароскопических и 1 робот-ассистированной резекциях почки), которые накладывались на паренхиму почки на 2 см проксимальнее опухоли, что позволяло сохранить кровоток в остальном органе. Применялись два зажима для открытой резекции опухолей среднего сегмента и полюсов почки, а также зажим для лапароскопической и робот-ассистированной резекции. Для обеспечения гемостаза и ушивания раны почки использовались нити V-loc, клипсы Hem-o-lok и Liga-tu, гемостатический материал Surgicel. Операционный материал был отправлен на гистологическое исследование, стадия заболевания определена по системе TNM.

У всех больных методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию NGAL в плазме крови до операции и через 2 ч после операции, а также концентрацию NGAL в моче через 2, 4 и 8 ч после операции. Референсными считали уровень NGAL в плазме крови  $37-106$  нг/мл, в моче –  $0,7-9,6$  нг/мл



Динамика концентрации NGAL в моче до и после операции по поводу рака почки. ANOVA по Фридману для нефрэктомии  $\chi^2=13,5$ ,  $p < 0,003$ , для резекции почки без зажима –  $\chi^2=22,9$ ,  $p < 0,0001$ , для резекции почки с зажимом –  $\chi^2=12,0$ ,  $p < 0,007$ .

Также у всех пациентов определяли уровень креатинина сыворотки крови до операции и спустя 24 ч после вмешательства.

Данные приведены в виде средней арифметической  $\pm$  стандартное отклонение. Достоверность различий между средними арифметическими в двух группах оценивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа. Для множественных сравнений использовали однофакторный дисперсионный анализ для повторных измерений по Фридману. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Статистически значимой считали величину двустороннего  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам гистологического исследования во всех препаратах выявлен светлоклеточный почечно-клеточный рак. Длительность регионарной ишемии во 2-й группе составила  $13,5 \pm 3,2$  мин.

Уровень NGAL плазмы крови до операции составлял в группе нефрэктомии  $81,3 \pm 32,9$  нг/мл, в группе резекции почки без зажима –  $84,5 \pm 43,9$  нг/мл, в группе резекции почки с зажимом –  $77,6 \pm 32,9$  нг/мл, междугрупповые различия недостоверны,  $p > 0,1$ . Через 2 ч после операции концентрация NGAL в плазме крови в 1-й группе увеличилась до  $144,1 \pm 63,8$  нг/мл, во 2-й группе – до  $123,3 \pm 28,7$  нг/мл,  $115,1 \pm 31,2$  нг/мл, междугрупповые различия недостоверны,  $p > 0,1$ .

На рисунке представлена динамика уровня NGAL в моче до и после операции по поводу рака почки. Концентрация NGAL в моче до операции в группе нефрэктомии не превышала  $6,5 \pm 4,5$  нг/мл, в группе резекции почки без зажима –  $5,2 \pm 3,0$  нг/мл, в группе резекции почки с зажимом –  $3,7 \pm 2,7$  нг/мл, междугрупповые различия недостоверны,  $p > 0,1$ . Через 2 ч после операции уровень NGAL в моче в 1-й группе увеличился до  $11,9 \pm 9,1$  нг/мл, во 2-й – до  $11,6 \pm 9,6$  нг/мл, в 3-й – до  $8,7 \pm 4,5$  нг/мл междугрупповые различия недостоверны. Через 4 ч концентрация NGAL мочи возросла в 1-й группе до  $78,2 \pm 41,3$  нг/мл, во 2-й – до  $19,3 \pm 6,0$  нг/мл (различия с 1-й группой достоверны,  $p < 0,0001$ ), в 3-й – до  $11,0 \pm 4,8$  нг/мл (различия с 1-й группой достоверны,  $p < 0,0001$ ; различия со 2-й группой достоверны,  $p < 0,038$ ). Через 8 ч уровень NGAL в 1-й группе увеличился до  $123,4 \pm 29,1$  нг/мл, во 2-й – до  $34,0 \pm 12,8$  нг/мл (различия с 1-й группой достоверны,  $p < 0,0005$ ), в 3-й группе –  $18,2 \pm 4,7$  нг/мл (различия с 1-й группой достоверны,  $p < 0,0008$ ; различия со 2-й группой достоверны,  $p < 0,041$ ).

В обеих группах повышение концентрации NGAL в моче в течение первых двух часов происходило содружественно в 2 раза по сравнению с исходными значениями. Однако в дальнейшем в группе нефрэктомии произошел резкий вираж показателя (более чем в 20 раз), в то время как в группе резекции почки без зажима уровень NGAL в моче увеличился в 7 раз, а в группе резекции почки с зажимом в 4,5 раза. Очевидно, что уровень NGAL в моче уже через 2 ч после операции превышал нормальные значения в 1-й и 2-й группах.

Корреляционных взаимосвязей между длительностью ишемии при резекции почки и уровнем креатинина в сыворотке крови, а также концентрацией NGAL в плазме крови и моче получено не было.

Концентрация креатинина сыворотки крови до операции в группе нефрэктомии составила  $0,084 \pm 0,011$  ммоль/л, а через 24 ч после операции –  $0,119 \pm 0,015$  ммоль/л, т.е. увеличилась на 40%. В группе резекции почки без зажима уровень креатинина сыворотки крови до операции составил  $0,082 \pm 0,015$  ммоль/л (междугрупповые различия недостоверны,  $p > 0,1$ ), а через 24 ч после операции –  $0,108 \pm 0,027$  ммоль/л (междугрупповые недостоверны,  $p > 0,1$ ), т.е. увеличился на 31%. В группе резекции почки с зажимом уровень креатинина сыворотки крови до операции составил  $0,095 \pm 0,004$  ммоль/л (междугрупповые различия недостоверны,  $p > 0,1$ ), а через 24 ч после операций –  $0,113 \pm 0,012$  ммоль/л (междугрупповые различия недостоверны,  $p > 0,1$ ), т.е. увеличился на 19%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Существует традиционное представление о том, что оперативное лечение рака почки может сопровождаться ОПП только в случае нефрэктомии у больных высокого риска. Результаты нашего исследования убеждают в том, что даже при органосохраняющей операции – резекции почки – могут быть выявлены признаки ОПП. Однако такой традиционный показатель, как уровень креатинина сыворотки крови у оперированных нами больных, повышался в небольшой степени, не соответствующей критериям ОПП даже при нефрэктомии. Вместе с тем, динамика NGAL убеждает в том, что ОПП развивается как при нефрэктомии, так и при резекции почки. Следовательно, необходимо искать такие способы хирургического вмешательства, при которых риск ОПП сводился бы к минимуму. В этой связи хотелось бы обратить внимание на динамику концентрации NGAL в моче у пациентов, перенесших резекцию почки с наложением специального зажима, обеспечивающего регионарную, а

не тотальную ишемию почки во время операции.

У пациентов после нефрэктомии изучаемые нами показатели повышались в большей степени по сравнению с пациентами после резекции почки, что свидетельствует в пользу более выраженного повреждения почек по сравнению с органосохраняющими операциями, как это было показано в одном из последних крупных европейских исследований [5].

Меньшее нарастание NGAL мочи в первые часы после резекции почки с наложением специального зажима, вероятно, связано с тем, что большая часть органа не выключается из кровотока. Вероятно, этим же объясняется и отсутствие взаимосвязи между длительностью ишемии почки при ее резекции и концентрацией креатинина сыворотки крови, а также NGAL в плазме крови и моче.

В данном исследовании впервые в Российской Федерации был определен уровень NGAL плазмы крови и мочи до и в динамике после операции по поводу рака почки. На сегодняшний день в мировой литературе крайне мало сведений, посвященных проблеме нашего исследования. Наши данные находят подтверждение в работе Z. Abassi и соавт. [13]. Его группа исследовала изменение уровня мочевого NGAL спустя 1, 3, 8, 24, 48 и 72 ч после операции и искала взаимосвязь полученных результатов с данными креатинина сыворотки крови через 8 и 24 ч после операции, а также с длительностью ишемии. Оказалось, что NGAL мочи, взятой через 3 ч после вмешательства, коррелирует с показателями креатинина, взятого через 24 ч, а 8-часовой и 24-часовой NGAL достоверно связан с длительностью ишемии.

В нашем исследовании концентрация NGAL в плазме крови через 2 ч после операции повышалась недостаточно для того, чтобы заподозрить ОПП. Определение концентрации NGAL в моче в раннем послеоперационном периоде мы считаем наиболее информативным. Для оценки тяжести ОПП представляется важным и определение концентрации NGAL в моче в динамике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании мы показали, что в результате нефрэктомии оставшаяся часть почки повреждается уже в первые часы после операции, что отражается в повышении концентрации NGAL в моче и плазме. Нефрэктомия приводит к небольшому нарастанию уровня креатинина лишь через 24 ч после вмешательства, при этом показатели NGAL в моче и плазме крови существенно изменяются уже спустя 2, 4 и 8 ч после операции. При

резекции почки большое значение имеет вариант ишемии: резекция, выполненная в условиях регионарной ишемии с пережатием почечной паренхимы, обеспечивает минимальное увеличение показателей креатинина, мочевого и плазменного NGAL. Поэтому использование зажима с целью обеспечения регионарной, а не тотальной ишемии мы рассматриваем как один из хирургических методов профилактики ОПП у больных, оперированных по поводу рака почки.

NGAL может рассматриваться как ранний предиктор развития ОПП после нефрэктомии и резекции почки. Использование определения NGAL в плазме крови и моче позволит разработать новые подходы к оперативному лечению рака почки для минимизации развития ОПП.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ljungberg B. Guidelines on renal cell carcinoma. *European Association of Urology* 2012; 25-27
2. MacLennan S. systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol* 2011; 61(5): 972-993
3. Poppel H.V. Treatment of localised renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; 60(4): 662-672
4. Becker F. Short-term functional and oncologic outcomes of nephron-sparing surgery for renal tumours  $\geq 7$  cm. *Eur Urol* 2011; 59(6): 931-937
5. MacLennan S. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol* 2012; 62(6): 1097-1117
6. Есаян АМ. Почечно-клеточный рак и хроническая болезнь почек: внимание к отдаленным неонкологическим исходам. *Нефрология* 2012; 16(4): 94-99
7. Weight C.. Nephrectomy Induced Chronic Renal Insufficiency is Associated With Increased Risk of Cardiovascular Death and Death From Any Cause in Patients With Localized cT1b Renal Masses. *Journal of Urology* 2010; 183(4): 1317-1323
8. Waikar SS. Diagnosis, Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 844-861
9. Thompson RH. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. *Urology* 2012; 79(2): 356-360
10. Sejima T. Oncological and functional outcomes after radical nephrectomy for renal cell carcinoma: A comprehensive analysis of prognostic factors. *Int J Urol* 2012; Sep 25 [Epub ahead of print]
11. Sprenkle P. Molecular markers for ischemia, do we have something better than creatininme and glomerular filtration rate? *Arch Esp Urol* 2013; 66(1): 99-114
12. Halawa A. The early diagnosis of acute renal graft dysfunction. *Ann Transplant* 2011; 16(1): 90-98
13. Abassi Z. Urinary NGAL and KIM-1: Biomarkers for Assessment of Acute Ischemic Kidney Injury Following Nephron Sparing Surgery. *The Journal Of Urology* 2013; 189: 1559-1566 [Epub ahead printing]

Поступила в редакцию 13.03.2013 г.  
Принята в печать 27.03.2013 г.

© И.А.Васильева, В.А.Добронравов, И.Ю.Панина, И.И.Трофименко, А.В.Смирнов, 2013  
УДК 616.61-036.12:616.092.12

*И.А. Васильева<sup>1</sup>, В.А. Добронравов<sup>1,2</sup>, И.Ю. Панина<sup>2</sup>, И.И. Трофименко<sup>2</sup>,  
А.В. Смирнов<sup>1,2</sup>*

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

*I.A. Vasilieva, V.A. Dobronravov, I.Yu. Panina, I.I. Trofimenko, A.V. Smirnov*

## QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH DIFFERENT STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии, <sup>2</sup>кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Провести сравнительный анализ качества жизни (КЖ) пациентов, находящихся на различных стадиях хронической болезни почек (ХБП), и проанализировать КЖ в процессе лечения гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 880 пациентов с ХБП. Из них 56 больных – с ХБП 1-2 стадий, 71 человек – с ХБП 3, 4 и 5 стадий на консервативном лечении и 753 – на гемодиализе. У всех больных были определены показатели КЖ по методике SF-36. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено снижение суммарного показателя физической составляющей КЖ ( $p < 0,0001$ ) и парциальных показателей, входящих в его состав, по мере прогрессирования ХБП (преддиализные стадии диализ). Снижаются физическая активность и способность выдерживать физические нагрузки ( $p = 0,001$ ), нарастает ограничивающее влияние на повседневную деятельность физического состояния ( $p = 0,014$ ) и боли ( $p = 0,036$ ), падает удовлетворенность пациента состоянием здоровья в целом ( $p < 0,0001$ ). Отрицательную динамику всех параметров физической составляющей КЖ наблюдали с увеличением стажа лечения гемодиализом. Показатели психосоциальной составляющей КЖ, по данным проведенного исследования, в целом, не претерпевали существенных изменений в ходе прогрессирования ХБП. При сроке лечения гемодиализом свыше 5–8 лет отметили снижение показателей социального функционирования и энергичности. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Прогрессирование ХБП сопровождается снижением показателей физической составляющей КЖ. Существенного ухудшения показателей психосоциальной составляющей по мере снижения функции почек не отмечено.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, качество жизни, SF-36.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the study was to compare quality of life (QOL) in pts with different stages of chronic kidney disease (CKD) and to analyse QOL during hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** Of the 880 pts who participated the study 56 pts were with CKD stages 1–2, 71 – with CKD stages 3–4–5 on the conservative treatment and 753 – on hemodialysis. QOL was evaluated by SF-36. **RESULTS.** With CKD progress (from predialysis stages to hemodialysis) scores of scales constituting physical dimension of QOL deteriorated significantly. A reduction in Physical Functioning ( $p = 0,001$ ), Role Physical Functioning ( $p = 0,014$ ), Bodily Pain score ( $p = 0,036$ ), General Health perceptions ( $p < 0,0001$ ) and in the Physical Component Summary score ( $p < 0,0001$ ) was observed. With increase of hemodialysis vintage all scores of physical dimension of QOL decreased. As a whole mental QOL scores didn't undergo significant changes with CKD progress. When hemodialysis duration reached the level of 5–8 years decrease in Social Functioning and Vitality scores was observed. **CONCLUSION.** CKD progress is followed by significant deterioration of scales constituting physical dimension of QOL. Scales relating to psychosocial (mental) dimension of QOL doesn't undergo significant changes with decrease of kidneys function.

**Key words:** chronic kidney disease, quality of life, SF-36.

### ВВЕДЕНИЕ

Качество жизни (КЖ) – сложное междисциплинарное понятие. КЖ, связанное со здоровьем, является важным индикатором психологического бремени болезни. Анализ КЖ позволяет оценить удовлетворенность пациента своей жизнью в ситуации болезни и выявить наиболее проблемные сферы. Мониторинг КЖ – один из стандартных

Васильева И.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, СПбГМУ им. И.П. Павлова, НИИ нефрологии, тел: (812) 234-22-02  
E-mail: ira707@yandex.ru

критериев эффективности проводимого лечения наряду с контролем соматических показателей, оценкой рисков и исходов. Не является исключением и хроническая болезнь почек (ХБП) – состояние, распространенное в различных регионах мира, включая Россию [1–5].

ХБП может накладывать ограничения на многие сферы жизни больного. Эти ограничения связаны не только с развитием осложнений, но и с необходимостью постоянной фармакотерапии,

диетических ограничений, контактов с медперсоналом. В ХБП 5Д стадии этот дефицит КЖ может быть более выраженным из-за прогрессирующих осложнений терминальной почечной недостаточности, ограничения свободы передвижения, диеты и необходимости контроля потребления жидкости, сужения круга общения и пр. Детальный анализ и контроль КЖ больных на различных стадиях ХБП является одним из необходимых условий реализации современного подхода к нефрологии формата  $\Pi_4$  – предсказательной, превентивной, персонализированной и партнерской [6, 7].

КЖ больных, получающих лечение гемодиализом, стало предметом значительного числа исследований. Между тем публикации, посвященные КЖ на додиализном этапе лечения ХБП, весьма немногочисленны и в основном посвящены пациентам с выраженными нарушениями функции почек (ХБП 3–5 стадий) [8–10]. Лишь в единичных исследованиях представлена информация о КЖ больных, находящихся на ранних стадиях заболевания (ХБП 1–2 стадий) [11, 12]. Вместе с тем, показатели КЖ могут иметь важное значение не только для анализа эффективности лечения, но и для оценки прогноза [11, 13, 14].

Цель данного пилотного исследования – провести сравнительный анализ КЖ пациентов, находящихся на различных этапах прогрессирования ХБП, включая и диализную стадию.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 880 пациентов с ХБП. 127 больных находились на этапе консервативного лечения. Среди них было 17 пациентов – с ХБП 1 стадии, 39 – с ХБП 2, 44 – с ХБП 3, 20 – с ХБП 4 и 7 – с ХБП 5. 753 пациента получали лечение гемодиализом. При анализе данных больные были объединены в три группы. Первые две группы включали пациентов на додиализном этапе лечения: 1-я группа – с ХБП 1-2 стадий, 2-я – с ХБП 3–4–5 стадий. 3-ю группу составили пациенты на гемодиализе. Средний возраст больных трех вышеуказанных групп составил  $42,1 \pm 14,2$ ,  $45,8 \pm 11,4$  и  $44,4 \pm 12,2$  года соответственно. Длительность ХБП (медиана и интерквартильный размах) для лиц с ХБП 1-2 стадий – 12 (4–19) лет, для пациентов с ХБП 3–4–5 на додиализном этапе – 14 (6–22) лет, в группе пациентов на гемодиализе – 16 (7–25) лет. В ходе анализа пациенты на гемодиализе были классифицированы в зависимости от продолжительности этого вида терапии. Показатели КЖ определялись в период с 1999 по 2007 год.

Для оценки связанного со здоровьем КЖ ис-

пользована русскоязычная версия методики SF-36 Health Survey [15, 16]. Результаты оцениваются по восьми основным шкалам. Разброс баллов по каждой шкале – от 0 до 100. Чем выше балл, тем лучше КЖ. Опросник включает следующие шкалы: способность выдерживать физические нагрузки (физическое функционирование – ФФ); ролевое физическое функционирование (РФФ), характеризующее влияние физического состояния на повседневную деятельность; интенсивность боли и влияние боли на повседневную деятельность (Б); общее состояние здоровья (ОЗ); общая активность/энергичность (Э); социальное функционирование (СФ); ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), характеризующее влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность, и психическое здоровье (ПЗ). Кроме того, рассчитывали два интегральных показателя КЖ, которые складываются из отдельных показателей опросника: суммарный показатель физического здоровья (СФЗ) и суммарный показатель психического здоровья (СПЗ) [17]. Показатели методики SF-36 были условно разделены на две группы: физическая составляющая КЖ и психосоциальная составляющая КЖ. Физическая составляющая включает оценки шкал физического функционирования, ролевого физического функционирования, боли, общего состояния здоровья и суммарный показатель физического здоровья. Психосоциальная составляющая включает показатели общей активности/энергичности, социального функционирования, психического здоровья, ролевого эмоционального функционирования и суммарный индекс психического здоровья.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Данные представлены в виде средних величин и стандартных отклонений или медианы и интерквартильного размаха. Для оценки межгрупповых различий применяли: при сравнении двух групп – t-критерий Стьюдента или U-тест Манна–Уитни, а в случаях множественных сопоставлений групп – однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) или H-тест Краскала–Уоллиса. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий и влияний) принимали равным 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты сравнительного анализа КЖ больных с ХБП 1–2 стадий, с ХБП 3, 4 и 5 стадий на додиализном этапе и при лечении гемодиализом

**Показатели качества жизни больных в зависимости от стадии хронической болезни почек и вида лечения,  $M \pm SD$ , медиана (интерквартильный размах)**

Показатель качества жизни*	Больные с ХБП 1-2 стадий, n=56	Больные с ХБП 3-4-5 стадий на консервативном лечении, n=71	Больные на гемодиализе, n=753	Значимость различий
	1	2	3	
ФФ	72,5 ± 22,9	68,1 ± 24,6 <sup>б</sup>	61,2 ± 25,8 <sup>а</sup>	F=6,998; p=0,001
РФФ	48,7 ± 43,0	41,2 ± 39,4	33,3 ± 42,3 <sup>а</sup>	F=4,291; p=0,014
Б	62,0 (41,0–82,0)	62,0 (41,0–84,0)	51,0 (32,0–74) <sup>а</sup>	H=6,656; p=0,036
ОЗ	42,0 (30,0–58,5)	50,0 (35,0–57,0) <sup>б</sup>	35,0 (25,0–50,0) <sup>а</sup>	H=27,595; p<0,0001
Э	55,0 (45,0–70,0)	50,0 (40,0–65,0)	50,0 (35,0–65,0)	H=4,158; p=0,125
СФ	65,7 ± 25,0	68,0 ± 25,1	64,6 ± 26,7	F=0,560; p=0,571
РЭФ	57,1 ± 42,5	60,6 ± 40,0	53,1 ± 45,4	F=1,037; p=0,355
ПЗ	60,0 (46,0–74,0)	64,0 (52,0–72,0)	64,0 (48,0–76,0)	H=0,768; p=0,681
СФЗ	42,7 (34,6–50,2)	40,3 (32,8–49,8) <sup>б</sup>	36,1 (30,3–43,9) <sup>а</sup>	H=22,204; p<0,0001
СПЗ	44,9 (35,3–52,2)	46,0 (37,4–51,6)	45,2 (35,7–53,0)	H=0,690; p=0,708

Примечание. 1. \* значения аббревиатур показателей КЖ см. в разделе «Пациенты и методы». 2. Значимые различия при попарном сравнении групп (p<0,05): <sup>а</sup> между группами 1 и 3, <sup>б</sup> между группами 2 и 3.

представлены в табл. 1. Прогрессирование ХБП ассоциировано со следующими трендами: снижением физической активности и толерантности к физическим нагрузкам; увеличением ограничений повседневной деятельности из-за физического состояния больных; снижением удовлетворенности пациентов общим состоянием здоровья; увеличением интенсивности болевого синдрома и ограничивающего влияния боли на повседневную деятельность. Закономерными были более низкие значения суммарного индекса физического здоровья в группах с более низкими значениями СКФ. По суммарному показателю психического здоровья и по парциальным показателям, входящим в его состав, значимых различий между группами больных не отмечено.

По результатам попарного сравнения групп у больных, находившихся на лечении гемодиализом, параметры физической составляющей КЖ существенно ниже, чем у пациентов с ХБП 1–2 стадий и 3–4–5 стадий (см. табл. 1). Отмечено снижение устойчивости к физическим нагрузкам, удовлетворенности своим здоровьем в целом, суммарного показателя физического здоровья. По показателям психосоциальной составляющей КЖ статистически значимых различий между группами больных на гемодиализе и на преддиализных стадиях ХБП не обнаружено.

Однако группа пациентов на гемодиализе объединяла больных с различной продолжительностью заместительной почечной терапии. В связи с этим пациенты на гемодиализе были разделены на подгруппы в зависимости от длительности лечения (табл. 2). В этот сравнительный анализ была включена и группа больных с ХБП 3, 4 и 5 стадий на додиализном этапе. Результаты множественного

сравнения свидетельствуют, что с увеличением продолжительности лечения на гемодиализе снижаются все показатели физической компоненты КЖ. По данным попарного сравнения, значимые различия между группами больных, находившихся на додиализной стадии ХБП, и получавших гемодиализ не более двух лет отмечены только по показателю общего здоровья. Этот показатель включает оценку состояния здоровья в целом, перспектив течения заболевания и лечения, сравнение с окружающими по состоянию здоровья. Ухудшение остальных показателей физической составляющей КЖ выявлено на более поздних сроках заместительной почечной терапии (см. табл. 2). Сравнимые группы больных не отличались по таким параметрам психосоциальной составляющей КЖ, как психическое здоровье, влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность и суммарный индекс психического здоровья. В то же время, по данным множественного сравнения, выявлено снижение показателей энергичности и социального функционирования с увеличением продолжительности гемодиализной терапии. Снижение показателя социальной активности наступает спустя 8 лет заместительной почечной терапии, а по показателю энергичности – через 5 лет. Различия по этим показателям между больными на преддиализных стадиях, начинающими лечение на гемодиализе и получающими заместительную терапию не более 5 лет (в табл. 2 это группы 1, 2 и 3), были статистически незначимы.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Мнения исследователей относительно связи КЖ больных со снижением функции почек на преддиализных стадиях ХБП неоднозначны. M.V. Росо и

**Показатели качества жизни больных в зависимости от вида терапии и длительности лечения, M± SD, медиана (интерквартильный размах)**

Показатель качества жизни	Больные с ХБП 3-4-5 стадий на консервативном лечении, n=71	Больные на гемодиализе				Значимость различий
		Длительность гемодиализа				
		менее 25 мес, n=228	25–60 мес, n=200	61–96 мес, n=121	свыше 96 мес, n=147	
1	2	3	4	5		
ФФ	68,1 ± 24,6	66,7±23,7	63,0±25,8	59,8±24,6 <sup>в,е</sup>	54,1±28,4 <sup>г,ж,и</sup>	F=6,716; p<0,0001
РФФ	41,2 ± 39,4	39,9±43,1	36,4±44,0	25,0±37,5 <sup>в,е</sup>	29,8±42,0 <sup>ж,з</sup>	F=3,477; p=0,008
Б	61,9 ± 29,1	62,5±29,5	59,3±27,7	50,9±27,3 <sup>в,е,з</sup>	46,3±26,9 <sup>г,ж,и</sup>	F=9,655; p<0,0001
ОЗ	50,0 (35,0–57,0)	40,0 (30,0–52,0) <sup>а</sup>	35,0 (25,0–47,0) <sup>б,д</sup>	35,0 (30,0–46,0) <sup>в</sup>	30,0 (25,0–45,0) <sup>г,ж,к</sup>	H=35,911; p<0,0001
Э	50,0 (40,0–65,0)	55,0 (40,0–70,0)	50,0 (40,0–70,0)	45,0 (35,0–60,0) <sup>в</sup>	40,0 (30,0–55,0) <sup>г,ж,и,к</sup>	H=30,991; p<0,0001
СФ	68,0 ± 25,1	68,9±27,9	67,2±26,1	63,3±23,2	57,2±27,4 <sup>г,ж,и</sup>	F=5,043; p=0,0005
РЭФ	60,6 ± 40,0	55,5±43,9	58,4±45,9	51,5±44,1	49,8±46,7	F=1,260; p=0,284
ПЗ	64,0 (52,0–72,0)	64,0 (52,0–76,0)	64,0 (48,0–76,0)	60,0 (48,0–76,0)	60,0 (44,0–72,0)	H=7,937; p=0,094
СФЗ	40,3 (32,8–49,8)	39,1 (33,3–46,6)	36,7 (31,3–44,5) <sup>б,д</sup>	34,3 (29,7–41,2) <sup>в,е,з</sup>	32,4 (25,9–41,2) <sup>г,ж,и</sup>	H=44,229; p<0,0001
СПЗ	46,0 (37,4–51,6)	46,5 (36,7–53,4)	47,3 (35,4–53,9)	42,9 (36,2–52,8)	42,8 (32,8–51,6)	H=6,306; p=0,177

Примечание. Значимые различия при попарном сравнении групп (p<0,05): <sup>а</sup> между группами 1 и 2, <sup>б</sup> между группами 1 и 3, <sup>в</sup> между группами 1 и 4, <sup>г</sup> между группами 1 и 5, <sup>д</sup> между группами 2 и 3, <sup>е</sup> между группами 2 и 4, <sup>ж</sup> между группами 2 и 5, <sup>з</sup> между группами 3 и 4, <sup>и</sup> между группами 3 и 5, <sup>к</sup> между группами 4 и 5.

соавт. [18] указывают на наличие положительной корреляции между интегральным показателем КЖ (по методике Quality of Well-Being) и СКФ. В работе Y.C. Tsai и соавт. [11], проведенной с использованием тайваньской версии опросника для оценки КЖ WHOQOL-BREF, отмечено существенное снижение удовлетворенности жизнью по мере прогрессирования ХБП по двум из четырех шкал опросника: физическому здоровью и взаимодействию с окружающей средой. H.J. Chin и соавт. [12] на материале больных пожилого возраста (старше 65 лет) показали, что статистически значимое снижение КЖ больных происходит лишь при падении СКФ до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В объединенной группе больных с ХБП 3б и 4 стадиями было зарегистрировано значимое снижение по восьми из десяти показателей опросника SF-36. В то же время, между группами больных, находившихся на более ранних стадиях ХБП, достоверных различий по показателям КЖ не отмечалось. В исследованиях R.L. Perlman и соавт. [9, 19], M.C. Cruz и соавт. [4] связей между КЖ и стадией ХБП не выявлено, а СКФ не вошла в число независимых предикторов показателей КЖ [9]. В проспективном исследовании динамика СКФ у больных с ХБП 3–5 стадий, находящихся на додиализном этапе, не коррелировала с динамикой КЖ [19].

Не совпадают и результаты тех немногочисленных исследований, в которых проводилось сравнение КЖ больных на гемодиализе и на этапе консервативного лечения. Так, в вышеупомянутой работе R.L. Perlman и соавт. [9] отмечается зна-

чительное ухудшение всех показателей методики SF-36 при переходе с консервативной терапии ХБП на гемодиализ. Однако в исследовании J.W. Kusek и соавт. [8] показано, что больных на гемодиализе отличают существенно сниженные по сравнению с додиализным этапом показатели физической активности при сохранности интегрального показателя психического здоровья методики SF-36. А в работе F. Baiardi и соавт. [20], базировавшейся на незначительном числе наблюдений, продемонстрировано, что у пациентов на гемодиализе хуже показатели физического функционирования и энергичности и более выражен болевой синдром, чем у больных на додиализном этапе. По данным этих авторов, оценки большинства шкал, входящих в состав психосоциальной составляющей КЖ (СФ, РЭФ, ПЗ), у больных на гемодиализе были несколько лучше, чем у пациентов на этапе консервативной терапии. Представлены данные об отсутствии отрицательной динамики КЖ при переходе на лечение гемодиализом [10]. По данным L.E. Harris и соавт. [21], КЖ больных на гемодиализе (оценивавшееся по интегральному показателю методики Sickness Impact Profile) даже выше, чем у больных с умеренным и выраженным снижением функции почек, находившихся на этапе консервативного лечения.

В нашем исследовании у больных на гемодиализе отмечены более низкие, чем у пациентов на преддиализных стадиях ХБП, значения параметров физического состояния. Закономерными представляются полученные данные о снижении физической компоненты КЖ по мере прогрессирования ХБП,

которое, в свою очередь, сопровождается появлением и прогрессированием системных метаболических и гемодинамических нарушений: анемией, гипергомоцистеинемией, дизлипипроteinемией, артериальной гипертензией, ремоделированием сердца, нарушениями минерального обмена [22–26]. Вместе с тем, мы не выявили ухудшения показателей психосоциальной составляющей КЖ в ходе развития ХБП на преддиализном этапе и при переходе на заместительную почечную терапию. Это позволяет предполагать, что выраженность ренальной дисфункции не относится к числу основных детерминант психосоциальной компоненты КЖ.

При группировке больных в зависимости от длительности гемодиализа было установлено, что по мере увеличения срока терапии происходит ухудшение всех показателей физической составляющей КЖ. Очевидно, это снижение связано с прогрессированием осложнений терминальной почечной недостаточности, поскольку технологии гемодиализа не позволяют компенсировать все биологические функции почек, включая метаболические и эндокринные. При этом, однако, следует отметить, что ухудшение физического состояния происходит постепенно и по большинству показателей начинается при сроке лечения гемодиализом свыше двух лет. Ухудшение частично затрагивает и психосоциальную компоненту КЖ. По двум из пяти показателей, входящих в её состав, выявлено снижение: социальному функционированию и энергичности. Однако ухудшение показателя социальной активности начинается, только когда продолжительность лечения гемодиализом достигает 8 лет. По показателю энергичности первые признаки снижения обнаруживаются в группе с длительностью гемодиализа от 5 до 8 лет. Кроме того, эти показатели, условно входящие в психосоциальную составляющую КЖ, коррелируют и с суммарным показателем физического здоровья [27]. В целом полученные результаты позволяют говорить об относительной стабильности параметров психосоциальной составляющей КЖ на протяжении длительного периода течения ХБП.

Разночтения в результатах сравнительных исследований КЖ больных на преддиализных стадиях ХБП и на гемодиализе, возможно, связаны с тем, что в цитируемых работах фактор длительности гемодиализа не учитывался.

Таким образом, в нашем исследовании не отмечено снижение параметров психосоциальной составляющей КЖ в процессе прогрессирования ХБП на преддиализных стадиях и при переходе к лечению гемодиализом. В дальнейшем в ходе

заместительной почечной терапии ухудшение наблюдается лишь по двум показателям, несмотря на значительную стрессогенность этого вида лечения (спад наступает только при значительных сроках лечения гемодиализом). Очевидно, это связано с тем, что оценки психосоциальной компоненты КЖ зависят не только от клинических факторов, отражающих соматическое состояние пациента, но и от характеристик эмоционального состояния и личности [28]. Ранее нами были получены данные об отсутствии прямого параллелизма частоты психических расстройств и тяжести соматического состояния у больных на гемодиализе и показано, что зависимость выраженности приобретаемых в ходе заболевания особенностей личности, нарушений интеллекта, успешности трудовой реабилитации от клинических показателей весьма неоднозначна [29]. В основе относительной автономности характеристик психосоциальной составляющей КЖ пациентов с ХБП, вероятно, лежат механизмы психической адаптации к хроническому заболеванию и лечению. Можно предположить, что эти механизмы базируются на действии психологической защиты, стратегий преодоления трудностей и других факторов психологического характера. Дальнейший анализ КЖ и механизмов, лежащих в основе его оценок пациентами с ХБП, будет иметь существенное значение для совершенствования методов коррекции КЖ на основе мультидисциплинарного подхода, продемонстрировавшего свою эффективность [30, 31].

Следует упомянуть об ограничениях исследования, связанных с существенными гендерными различиями в сравниваемых группах больных. Так, среди пациентов с ХБП 1–2 и с ХБП 3–4–5 было больше женщин (64 и 56% соответственно), а в группе больных на гемодиализе женщины составляли 44%. Между тем известно, что у пациентов на гемодиализе мужского пола оценки КЖ выше [32, 33]. Это обстоятельство следует учитывать при интерпретации результатов исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере прогрессирования ХБП снижаются показатели физической составляющей КЖ: физической активности, толерантности к физическим нагрузкам, оценки общего состояния здоровья и ограничений повседневной деятельности из-за физического состояния и боли. Ухудшения показателей психосоциальной составляющей КЖ по мере снижения СКФ не наблюдается. Отмечается снижение ряда показателей КЖ по мере увеличения длительности лечения на гемодиализе.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер арх* 2005; 77 (6): 20–27
2. Добронравов ВА. Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы. *Нефрология* 2002; 6 (1): 16
3. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Мнушкина ММ. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2003; 7 (прил1): 7
4. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Вологодской области. *Нефрология* 2004; 8 (1): 36–41
5. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов С.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Северо-Западном регионе России: на пути к созданию регистра. *Тер арх* 2004; 76 (9): 57–61
6. Смирнов АВ. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011; 15(2): 11–19
7. Auffray C, Charron D, Hood L. Predictive, preventive, personalized and participatory medicine: back to the future. *Genome med* 2010; 2 (8): 57
8. Kusek JW, Greene P, Wang SR. et al. Cross-sectional study of health-related quality of life in African Americans with chronic renal insufficiency: the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Trial. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (3): 513–524
9. Perlman RL, Finkelstein FO, Liu L. et al. Quality of life in chronic kidney disease (CKD): a cross-sectional analysis in the Renal Research Institute – CKD study. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (4): 658–666
10. Cruz MC, Andrade C, Urrutia M. et al. Quality of life in patients with chronic kidney disease. *Clinics* 2011; 66(6): 991–995
11. Tsai YC, Hung CC, Hwang SJ. et al. Quality of life predicts risks of end-stage renal disease and mortality in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(5): 1621–1626
12. Chin HJ, Song YR, Lee JJ. et al. Moderately decreased renal function negatively affects the health-related quality of life among the elderly Korean population: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(9): 2810–2817
13. Knight EL, Ofsthun N, Teng M. et al. The association between mental health, physical function, and hemodialysis mortality. *Kidney Int* 2003; 63(5): 1843–1852
14. Бабарыкина ЕВ, Васильева ИА, Смирнова ЛМ, Добронравов ВА. Качество жизни и выживаемость больных молодого возраста, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2003; 7(2): 41–45
15. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. *SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide*. The Health Institute, New England Medical Center, Boston, MA., 1993; 3–320
16. Varshavsky S, Gandek B, Petrova N, Vasilieva I. Translation of a quality of life questionnaire: first experience in Russia. *Qual Life Res* 1995; 4(5): 498–499
17. Ware JE, Kosinski M. *The SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1, 2nd ed.* QualityMetric Incorporated, Lincoln, RI., 2001; 5–237
18. Rocco MV, Gassman JJ, Wang SR, Kaplan RM. Cross-sectional study of quality of life and symptoms in chronic renal disease patients: the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(6): 888–896
19. Perlman RL, Kiser M, Finkelstein FO. et al. The longitudinal chronic kidney disease study: a prospective cohort study of predialysis renal failure. *Semin Dial* 2003; 16(6): 418–423
20. Baiardi F, Degli Esposti E, Cocchi R. et al. Effects of clinical and individual variables on quality of life in chronic renal failure patients. *J Nephrol* 2002; 15(1): 61–67
21. Harris LE, Luft FC, Rudy DW, Tierney WM. Clinical correlates of functional status in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 1993; 21(2): 161–166
22. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Голубев ПВ и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология* 2005; 9 (2): 48–52
23. Кучер АГ, Смирнов АВ, Каюков ИГ и др. Лептин – новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек. *Нефрология* 2005; 9 (1): 9–19
24. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Безруких АМ и др. Анемия и преддиализные стадии хронической болезни почек: клиническое значение, распространенность и факторы риска. *Нефрология* 2006; 10 (3): 7–13
25. Смирнов АВ, Волков ММ, Добронравов ВА. Кардиопротективные эффекты D-гормона у больных с хронической болезнью почек: обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2009; 13 (1): 30–38
26. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7–15
27. Ware JE. SF-36 Health Survey Update. *Spine* 2000; 25 (24): 3130–3139
28. Васильева ИА. Особенности качества жизни больных с хронической почечной недостаточностью при лечении гемодиализом. *Изв Рос гос пед ун-та им АИ Герцена. Обществ и гуманитар науки* 2008; 10 (57): 75–86
29. Васильева ИА. *Психическая адаптация больных с хронической почечной недостаточностью к лечению гемодиализом*. Автореф. дис. ... канд психол. наук. С-Петербург. мед. ин-т им. акад. И.П. Павлова. – СПб., 1992; 3–20
30. Mazairac AH, Grooteman MP, Blankestijn PJ et al. Differences in quality of life of hemodialysis patients between dialysis centers. *Qual Life Res* 2012; 21(2): 299–307
31. Смирнов АВ, Ванчакова НП, Добронравов ВА, Васильева ИА. «Школа пациента» для больных с хронической болезнью почек, находящихся на лечении гемодиализом. *Учен зап СПбГМУ им акад ИП Павлова* 2006; 13, (1): 28–32
32. Germin-Petrovich D, Mesaros-Devicic I, Lesac A et al. Health-related quality of life in the patients on maintenance hemodialysis: the analysis of demographic and clinical factors. *Coll Antropol* 2011; 35 (3): 687–693
33. Васильева ИА, Бабарыкина ЕВ, Добронравов ВА. Социально-демографические характеристики и качество жизни больных на гемодиализе. *Нефрология* 2012; 16(4): 55–61

Поступила в редакцию 11.03.2013 г.

Принята в печать 27.03.2013 г.

© Н.Н.Пикалова, Е.А.Мовчан, Н.Л.Тов, Е.В.Галкина, Н.А.Головкова, 2013  
УДК 616.089.843:616.092.12

*Н.Н. Пикалова<sup>1</sup>, Е.А. Мовчан<sup>1</sup>, Н.Л. Тов<sup>1</sup>, Е.В. Галкина<sup>2</sup>, Н.А. Головкова<sup>2</sup>*

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

*N.N. Pikalova, E.A. Movchan, N.L. Tov, E.V. Galkina, N.A. Golovkova*

## THE RELATIONSHIP OF QUALITY OF LIFE AND CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

<sup>1</sup>Кафедра внутренних болезней лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета; <sup>2</sup>Новосибирская областная клиническая больница, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ** заключалась в изучении взаимосвязи качества жизни (КЖ) и клинико-лабораторной характеристики реципиентов почечного трансплантата (РПТ). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследование 86 РПТ включало изучение КЖ с помощью общего опросника SF-36. Анализировались характер заболевания, приведшего к терминальной стадии почечной недостаточности, длительность заместительной почечной терапии до операции трансплантации почки, тип донорской почки, функция трансплантата в ранний послеоперационный период, базовый иммуносупрессивный препарат, сроки функционирования трансплантата, наличие/отсутствие хронической дисфункции трансплантата, количество сопутствующих заболеваний, потребность в гипотензивной терапии, индекс массы тела, уровень гемоглобина, альбумина крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Основное влияние большинства клинических и лабораторных симптомов прослеживается в отношении удовлетворенности пациентов своим физическим состоянием. Наибольшее значение имели предтрансплантационный сахарный диабет, отсроченная функция и длительность функционирования почечного трансплантата, величина скорости клубочковой фильтрации и альбуминемия. Не обнаружено значимого влияния проводимой терапии на КЖ РПТ. Реципиенты родственной почки дали более высокую оценку КЖ по сравнению с трупной трансплантацией. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Сочетание субъективных и объективных показателей здоровья формирует наиболее полную картину состояния пациентов с пересаженной почкой, позволяет прогнозировать КЖ пациента с пересаженной почкой, а коррекция модифицируемых клинических и лабораторных изменений может способствовать повышению удовлетворенности РПТ качеством жизни, связанным со здоровьем.

**Ключевые слова:** заместительная почечная терапия, трансплантация почки, реципиент почечного трансплантата, качество жизни, общий опросник SF-36.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the study was to examine the relationship of quality of life (QoL) and clinical and laboratory characteristics of renal transplant recipients (RTR). **PATIENTS AND METHODS.** The survey of 86 RTR included studying QoL using the general questionnaire SF-36. The nature of the disease, leading to end-stage renal failure, duration of renal replacement therapy before renal transplantation, type of donor, kidney graft function in the early postoperative period, the base immunosuppressive drug, duration of the functioning graft, the presence/absence of chronic graft dysfunction, number of comorbidities, the need for antihypertensive therapy, body mass index, the level of hemoglobin, albumin of the blood were analyzed. **RESULTS.** The main impact of the majority of clinical and laboratory symptoms traced in patients' satisfaction regarding their physical condition. Greatest importance were pre-transplant diabetes mellitus, delayed graft function and duration of functioning renal transplant, the value of the glomerular filtration rate and albuminemia. Not found to significant effect of the therapy on QoL of RTR. Related kidney recipients were given a higher score of QoL compared to cadaveric transplantation. **CONCLUSION.** The combination of subjective and objective measures of health forms the most complete picture of condition of patients with transplanted kidney, allows to predict QoL of patient with transplanted kidney, and correction of modifiable clinical and laboratory changes can improve satisfaction of RTR of health-related quality of life.

**Keywords:** renal replacement therapy, kidney transplantation, recipient of renal transplant, quality of life, the overall questionnaire SF-36.

### ВВЕДЕНИЕ

Качество жизни (КЖ) – интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии [1].

Пикалова Н.Н. 630126, г. Новосибирск, ул. Выборная, д. 124/1, кв. 79.  
Тел.: +7 913 708 52 44, E-mail: pikalovann@mail.ru

КЖ, наряду с субъективными симптомами и любыми мнениями больного, относится к «оценкам, данным пациентом» (ОДП). Нередко ОДП, объективные характеристики течения заболевания и параметры состояния больного не совпадают. Например, показано, что изменение КЖ у больных с гипертонической болезнью зависит от особенностей

клинического течения заболевания. При этом, КЖ у больных, получающих антигипертензивную терапию, ниже, чем у нелеченных больных, т.е. сам факт длительного приема лекарств может снижать КЖ [2].

Как подчеркивается в рекомендациях международного консорциума KDIGO [3], в настоящее время трансплантация почки (ТП) является методом выбора в лечении пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН). За последние годы проведено всестороннее изучение факторов, влияющих на выживаемость пациента и трансплантата (режимы иммуносупрессии, этиология ТПН, возраст реципиента и тип донорской почки, сопутствующие заболевания, в первую очередь патология сердечно-сосудистой системы, ожирение, анемия и т.д.). В то же время исследования КЖ реципиентов почечного трансплантата (РПТ), как одного из важных параметров ОДП, а также сопоставление объективной, клинико-лабораторной характеристики РПТ с параметрами КЖ у этих пациентов в России пока немногочисленны [4, 5].

Целью работы явилось изучение КЖ и клинико-лабораторной характеристики реципиентов почечного трансплантата для оценки взаимосвязи основных показателей КЖ и клинико-лабораторных факторов у этих пациентов.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 86 РПТ областного нефрологического центра ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Общая характеристика группы РПТ представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, обследованная группа РПТ включала 50 мужчин и 36 женщин (58,1 и 41,9% соответственно), в возрасте от 18 до 59 лет, со средней продолжительностью функционирования пересаженной почки 12,5 мес.

Анализировались характер заболевания, приведшего к ТПН (диабетическая/недиабетическая нефропатия), длительность заместительной почечной терапии (ЗПТ) до операции ТП, тип донорской почки (трупная/живая родственная), сроки функционирования трансплантата. При формировании групп РПТ для сопоставления с параметрами КЖ учитывались функция трансплантата (немедленная или отсроченная, когда есть необходимость в диализе в течение первой недели после трансплантации), базовый иммуносупрессивный препарат (циклоsporин/такролимус), потребность в гипотензивной терапии, наличие/отсутствие хронической дисфункции трансплантата. Функцию трансплантата в отдаленном периоде оценивали

как удовлетворительную, если скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD была  $\geq 60$  мл/мин; при СКФ  $< 60$  мл/мин в течение 3 мес и более диагностировалась хроническая дисфункция трансплантата [6]. Рассчитывался индекс коморбидности (ИК) по M.E. Charlson [7]. В основном выявлялась сопутствующая сердечно-сосудистая патология (34,9% обследованных РПТ). Наличие/отсутствие анемии, эритроцитоза констатировалось в соответствии с рекомендациями KDIGO (2009). Анемией считалось снижение гемоглобина  $< 130$  г/л для мужчин и  $< 120$  г/л для женщин, а эритроцитозом – повышение гемоглобина  $> 170$  г/л и гематокрита  $> 51\%$ . Определялись базовые показатели нутриционного статуса: индекс массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>), уровень альбумина в плазме крови (г/л). Согласно классификации ВОЗ (1997 г.), пациенты были разделены на 4 группы: с пониженным ( $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup>), нормальным (18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>), повышенным (25–29,9 кг/м<sup>2</sup>) ИМТ и ожирением (ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>). Уровень альбумина плазмы крови  $< 40$  г/л расценивался как признак нарушения нутриционного статуса.

КЖ изучалось субъективным методом с помощью общего опросника SF-36, измеряющего функции физического здоровья: физическое функционирование, т.е. способность выдерживать физические нагрузки (ФФ); ролевое физическое функционирование, отражающее влияние физического состояния на повседневную деятельность (РФФ); интенсивность боли и влияние боли на повседневную деятельность (Б); общее состояние здоровья (ОЗ), а также основные параметры психического здоровья: общую активность, энергичность (Э); социальное функционирование (СФ); ролевое эмоциональное функционирование, характеризующее влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность (РЭФ); психическое здоровье (ПЗ). Методом факторного анализа рассчитывались суммарные параметры: физический компонент здоровья (ФКЗ) и психический компонент здоровья (ПКЗ) [8].

Статистическая обработка результатов выполнена по программе SPSS 11.5 и включала расчет средней и стандартного отклонения ( $X \pm SD$ ), медианы (Me), 25 и 75 квартилей, достоверности различий средних величин между группами по критерию Манна–Уитни, при сопоставлении долей по критерию Фишера (F), корреляционных связей – по ранговому критерию Спирмена ( $r_s$ ). Проводился линейный и пошаговый множественный регрессионный анализ. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Как видно из табл. 2, РПТ, у которых причиной ТПН явились сахарный диабет (СД) и диабетическая нефропатия, среднее значение по шкале ОЗ было достоверно ниже по сравнению с РПТ без предшествующего СД. Именно показатель общего здоровья у РПТ отрицательно коррелировал с диабетической этиологией ТПН ( $r_s = -0,217$ ;  $p = 0,045$ ).

В сравнительно небольшой группе РПТ от живого родственного донора (3 пациента) показатели энергичности и социального функционирования оказались достоверно более высокими, чем у реципиентов трупной почки (табл. 2). Кроме того, при ТП от родственного донора в отличие от трансплантации трупной почки по всем шкалам

КЖ РПТ обнаружена положительная корреляция, достигшая достоверности по тем же шкалам ( $\Sigma r_s = 0,250$ ,  $p = 0,020$ ; СФ  $r_s = 0,231$ ,  $p = 0,032$ ).

У РПТ с немедленной функцией трансплантата в анамнезе в сравнении с пациентами с отсроченной функцией были достоверно выше показатели шкал физического функционирования и боли, а также по суммарного физического компонента здоровья. При проведении корреляционного анализа показателей КЖ и отсроченной функции почечного трансплантата получены отрицательные корреляции по всем шкалам опросника SF-36, а по шкалам ФФ, Б и ФКЗ эти связи были статистически значимы ( $r_s = -0,326$ ,  $p = 0,002$ ;  $r_s = -0,267$ ,  $p = 0,013$  и  $r_s = -0,341$ ,  $p = 0,001$  соответственно).

Таблица 1

**Характеристика РПТ (n=86)**

Показатели	Число больных	
	абс.	%
Пол: мужской/ женский	50/36	58,1/41,9
Средний возраст, годы (X±SD)	39,3±10,7	
Средняя продолжительность ТХПН, мес (Me, 25%; 75%) (min-max)	49,5 (25,3;80,3) (6-241)	
Длительность ЗПТ до АТП, мес (Me, 25%; 75%) (min-max)	18 (7,0; 41,5) (0-194)	
Средняя продолжительность функционирования почечного трансплантата, мес (Me, 25%; 75%) (min-max)	12,5 (8,0; 36,0) (6-229)	
Заболевание, предшествующее ТХПН:		
сахарный диабет	7	8,1
недиабетические нефропатии*	79	91,9
Тип донорской почки (трупная/живая родственная)	83/3	96,5/3,5
Функция трансплантата после операции ТП немедленная/отсроченная	61/25	70,9/28,1
Базовый иммуносупрессивный препарат:		
циклоsporин	61	70,9
такролимус	25	28,1
Потребность в антигипертензивной терапии:		
есть	79	91,8
нет	7	8,2
СКФ по MDRD, мл/мин (X±SD) (min-max)	50,5±15,5 (15-109)	
Дисфункция трансплантата:		
нет	21	24,4
есть	65	75,6
Индекс коморбидности M.E. Charlson (X±SD), баллы	2,9±1,1	
Гемоглобин, г/л (X±SD) (min-max)	123,4±20,3 (78-186)	
Уровень гемоглобина, г/л:		
ниже целевых значений	51	59,3
в пределах целевых значений	32	37,2
выше целевых значений	3	3,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (X±SD) (min-max)	24,8±4,7 (14,9-37,6)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> :		
<18,5	5	5,8
18,5-24,9	43	50,0
25,0-29,9	23	26,7
≥30,0	15	17,5
Альбумин, г/л (X±SD) (min-max)	41,7±3,4 (30-48)	
Альбумин, г/л:		
<40	28	32,6
≥40	58	67,4

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* хронический гломерулонефрит – 59, аномалия развития мочевыводящих путей – 10, гипертензивный нефроангиосклероз – 4, системная красная волчанка – 2, хронический тубулоинтерстициальный нефрит – 3, синдром Альпорта – 1 случай.

**Показатели КЖ РПТ в зависимости от этиологии ТХПН, типа донорской почки, функции трансплантата в ранний и отдаленный период, базовой иммуносупрессии, гипотензивной терапии ( $\bar{X} \pm SD$ )**

Группы обследованных РПТ	Показатели шкал опросника SF-36 (баллы)									
	ФФ	РФФ	Б	ОЗ	Э	СФ	РЭФ	ПЗ	ФКЗ	ПКЗ
Этиология ТХПН: сахарный диабет (n=7)	83,6± 6,9	67,9± 34,5	77,1± 24,4	43,7± 13,6	68,6± 18,4	85,7± 15,2	81,0± 26,2	66,9± 10,0	53,0± 5,3	49,6± 4,4
недиабетические нефропатии (n=79)	73,7± 20,5	47,2± 40,2	76,8± 24,3	57,2± 18,2	65,5± 15,8	76,4± 21,3	67,0± 39,8	67,7± 15,0	48,0± 8,1	48,3± 9,4
<b>p</b>	<b>0,408</b>	<b>0,232</b>	<b>0,967</b>	<b>0,045</b>	<b>0,578</b>	<b>0,279</b>	<b>0,440</b>	<b>0,715</b>	<b>0,063</b>	<b>0,918</b>
Тип донорской почки: трупная (n=83)	74,0± 20,0	47,9± 39,9	76,1± 24,3	55,5± 18,0	65,1± 15,8	76,3± 20,8	67,8± 39,2	67,5± 14,4	48,2± 8,1	48,2± 9,0
родственная (n=3)	88,3± 11,5	75,0± 43,3	94,7± 9,2	72,3± 20,4	85,0± 5,0	100,0± 0,0	77,8± 38,5	70,7± 23,4	53,0± 1,4	52,1± 8,6
<b>p</b>	<b>0,142</b>	<b>0,191</b>	<b>0,189</b>	<b>0,164</b>	<b>0,021</b>	<b>0,033</b>	<b>0,623</b>	<b>0,555</b>	<b>0,217</b>	<b>0,377</b>
Функция после ТП: немедленная (n=61)	79,4± 15,5	54,0± 39,3	81,3± 21,2	57,3± 16,8	67,4± 14,8	78,0± 20,6	68,3± 39,7	68,3± 15,4	50,2± 7,7	48,0± 9,2
отсроченная (n=25)	62,4± 24,3	39,6± 36,0	65,7± 27,6	53,2± 21,3	61,8± 18,1	75,0± 22,0	68,0± 37,9	65,9± 12,7	44,1± 7,2	49,3± 8,8
<b>p</b>	<b>0,003</b>	<b>0,059</b>	<b>0,014</b>	<b>0,429</b>	<b>0,202</b>	<b>0,495</b>	<b>0,975</b>	<b>0,423</b>	<b>0,002</b>	<b>0,491</b>
Хроническая дисфункция: нет (n=21)	80,7± 14,0	57,1± 37,2	82,4± 19,5	63,2± 17,7	70,2± 15,9	83,9± 19,4	69,8± 39,3	71,0± 12,7	49,1± 8,3	49,7± 8,3
есть (n=65)	72,5± 21,2	46,1± 40,8	75,0± 25,3	53,8± 17,8	64,4± 15,8	74,9± 21,1	67,6± 39,1	66,5± 15,1	48,2± 8,0	48,0± 9,3
<b>p</b>	<b>0,193</b>	<b>0,304</b>	<b>0,332</b>	<b>0,030</b>	<b>0,189</b>	<b>0,072</b>	<b>0,799</b>	<b>0,271</b>	<b>0,366</b>	<b>0,433</b>
Базовая иммуносупрессия: циклоsporином (n=61)	74,5± 19,4	49,6± 39,7	75,4± 24,9	56,1± 17,1	65,2± 16,0	76,2± 21,3	67,2± 38,8	68,0± 14,2	48,6± 7,0	48,1± 8,6
такролимусом (n=25)	73,8± 21,6	47,0± 41,7	80,0± 22,1	56,0± 21,1	67,2± 16,1	79,5± 20,1	70,7± 40,0	66,7± 15,8	48,0± 10,2	49,0± 10,3
<b>p</b>	<b>0,928</b>	<b>0,830</b>	<b>0,529</b>	<b>0,901</b>	<b>0,579</b>	<b>0,546</b>	<b>0,672</b>	<b>0,871</b>	<b>0,697</b>	<b>0,482</b>
Потребность в гипотензивной терапии: есть (n=79)	74,6± 19,7	48,1± 40,2	77,1± 24,0	55,7± 17,9	65,5± 16,1	77,3± 21,1	66,6± 39,6	67,4± 14,9	48,5± 7,8	48,1± 9,1
нет (n=7)	73,6± 23,9	57,1± 40,1	73,4± 27,3	60,0± 22,8	68,6± 14,4	75,0± 20,4	85,7± 26,2	70,3± 11,0	46,9± 10,6	51,3± 8,7
<b>p</b>	<b>1,000</b>	<b>0,526</b>	<b>0,657</b>	<b>0,629</b>	<b>0,745</b>	<b>0,686</b>	<b>0,205</b>	<b>0,763</b>	<b>0,770</b>	<b>0,463</b>

Примечание. Здесь и в табл. 3: ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевое физическое функционирование; Б – интенсивность боли; ОЗ – общее состояние здоровья; Э – энергичность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ – психическое здоровье; ФКЗ – физический компонент здоровья; ПКЗ – психологический компонент здоровья.

Данные, приведенные в табл. 2, демонстрируют снижение КЖ РПТ при возникновении хронической дисфункции трансплантата, наиболее существенное по шкале общего здоровья ( $53,8 \pm 17,8$  против  $63,2 \pm 17,7$ ,  $p=0,030$ ). Уменьшение величины СКФ коррелировало со снижением оценок по параметрам КЖ, достигая достоверности по шкале ОЗ ( $r_s=0,248$ ;  $p=0,021$ ).

В то же время, средние значения шкал физического и психического здоровья, а также величины физического и психического компонентов здоровья в группах РПТ, получающих в качестве базового иммуносупрессивного препарата циклоsporин

или такролимус, а также получавших или не получавших гипотензивное лечение, были полностью сопоставимы (см. табл. 2).

В табл. 3 отражены различия в КЖ РПТ с различным уровнем гемоглобина, которые свидетельствуют об оптимальном для РПТ КЖ при целевом уровне гемоглобина как в сравнении с РПТ с анемией (по шкалам ОЗ и ПЗ), так и при наличии эритроцитоза (по шкалам Б, ОЗ и ПЗ).

Следует отметить особенности в оценках КЖ среди пациентов с пересаженной почкой и различными показателями ИМТ и альбумина плазмы крови (см. табл. 3). Так, РПТ с нормальной массой

**Показатели КЖ РПТ в зависимости от уровня гемоглобина,  
ИМТ и альбумина плазмы крови ( $\bar{X} \pm SD$ )**

Группы обследованных РПТ	Показатели шкал опросника SF-36 (баллы)									
	ФФ	РФ	Б	ОЗ	Э	СФ	РЭФ	ПЗ	ФКЗ	ПКЗ
1. Уровень гемоглобина, г/л: ниже целевых значений (n=51)	74,2± 21,2	46,6± 39,4	74,2± 26,1	54,3± 17,2	63,9± 16,9	75,2± 21,4	71,2± 36,6	65,2± 14,6	47,9± 8,8	47,9± 8,7
2. в пределах целевых значений, (n=32)	76,1± 15,8	52,3± 41,8	82,7± 20,1	60,8± 17,9	70,2± 12,9	80,5± 20,1	67,7± 41,0	73,0± 13,1	48,8± 7,0	50,1± 9,0
3. выше целевых значений (n=3)	61,7± 38,2	50,0± 43,3	59,0± 16,7	34,7± 23,6	51,7± 20,2	75,0± 25,0	38,5± 22,2	52,0± 10,5	51,3± 3,2	38,4± 10,8
p <sub>1-2</sub>	0,825	0,531	0,212	0,038	0,126	0,258	0,831	0,009	0,830	0,169
p <sub>1-3</sub>	0,620	0,757	0,266	0,161	0,271	0,954	0,032	0,107	0,533	0,126
p <sub>2-3</sub>	0,636	0,879	0,045	0,047	0,090	0,670	0,055	0,018	0,409	0,059
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> : 1. < 18,5 (n=5)	80,0± 13,2	40,0± 33,5	80,4± 23,2	46,8± 13,5	72,0± 13,5	80,0± 20,9	53,3± 38,0	62,4± 14,9	51,7± 4,9	45,7± 7,5
2. 18,5–24,9 (n=43)	79,0± 16,2	50,0± 41,2	79,8± 24,3	56,9± 21,0	68,1± 17,1	80,8± 23,4	69,8± 39,7	69,5± 15,7	49,1± 7,9	49,2± 9,7
3. 25–29,9 (n=23)	73,0± 21,9	55,4± 39,1	75,6± 21,4	56,0± 16,0	61,9± 15,9	71,0± 18,9	65,1± 40,9	65,3± 15,2	49,3± 7,9	46,1± 9,1
4. ≥30,0 (n=15)	62,0± 23,8	41,0± 38,3	68,8± 28,1	56,9± 14,1	63,0± 12,4	75,0± 15,0	73,3± 36,1	67,7± 10,3	44,0± 8,4	50,4± 7,1
p <sub>1-2</sub>	0,905	0,603	0,957	0,257	0,709	0,818	0,236	0,242	0,578	0,273
p <sub>1-3</sub>	0,672	0,391	0,603	0,131	0,216	0,356	0,484	0,587	0,569	0,741
p <sub>1-4</sub>	0,148	0,783	0,420	0,149	0,251	0,532	0,260	0,356	0,074	0,315
p <sub>2-3</sub>	0,363	0,609	0,389	0,978	0,120	0,034	0,571	0,199	0,762	0,117
p <sub>2-4</sub>	0,013	0,287	0,185	0,859	0,166	0,117	0,850	0,407	0,064	0,936
p <sub>3-4</sub>	0,154	0,181	0,503	0,539	1,000	0,593	0,500	0,620	0,042	0,160
Альбумин плазмы крови, г/л: <40 (n=28)	66,3± 22,9	34,3± 24,1	65,3± 24,3	54,9± 14,5	59,9± 15,4	72,2± 22,6	68,9± 39,6	65,0± 13,6	42,8± 7,9	48,8± 7,8
≥40 (n=58)	78,4± 17,1	60,8± 37,2	82,3± 22,2	56,7± 19,8	68,6± 15,6	79,5± 19,8	67,8± 39,0	68,9± 15,0	51,1± 6,6	48,2± 9,7
p	0,024	0,000	0,002	0,460	0,016	0,153	0,879	0,225	0,000	0,952

тела имели значимо более высокие показатели КЖ по шкале физического функционирования, чем пациенты с ожирением ( $p=0,013$ ), и достоверно опережали РПТ с повышенной массой тела по шкале социального функционирования ( $p=0,034$ ). При развитии ожирения суммарный физический компонент здоровья у РПТ существенно снижался, и различия с группой пациентов с повышенной массой тела становились статистически значимыми ( $p=0,042$ ).

Обнаружена отрицательная корреляционная связь между ИМТ и шкалами опросника ФФ, Б, Э и СФ.

РПТ с нормальным уровнем альбумина плазмы крови дали более высокую оценку своему КЖ по шкалам физического здоровья (ФФ, РФФ, Б, ФКЗ), а также по шкале энергичности (витальности), чем пациенты с уровнем альбумина плазмы крови менее 40 г/л. Эти результаты подтверждает достоверная положительная корреляция между уровнем

альбумина плазмы крови у РПТ и параметрами ФФ ( $r_s=0,223$ ;  $p=0,039$ ), РФФ ( $r_s=0,417$ ;  $p=0,001$ ), Б ( $r_s=0,390$ ;  $p=0,001$ ), ФКЗ ( $r_s=0,484$ ;  $p=0,001$ ), Э ( $r_s=0,336$ ;  $p=0,002$ ) и СФ ( $r_s=0,247$ ;  $p=0,022$ ).

При изучении возможных связей между показателями КЖ и длительностью ЗПТ до ТП выявлена достоверная отрицательная корреляция по физическому компоненту здоровья ( $r_s = -0,239$ ,  $p=0,027$ ). Продолжительность функционирования почечного трансплантата позитивно влияла на КЖ реципиентов, приводя к повышению суммарной оценки физического здоровья ( $r_s=0,261$ ,  $p=0,015$ ), прежде всего за счет прямой корреляции между уровнем ролевого физического функционирования ( $r_s=0,234$ ,  $p=0,030$ ), лимитирующим влиянием боли ( $r_s=0,217$ ,  $p=0,044$ ) и сроками жизни с пересаженной почкой. Рост индекса коморбидности с увеличением числа и тяжести сопутствующих заболеваний негативно отражался на большинстве показателей КЖ, хотя достоверности по шкалам КЖ не выявлено.

**Результаты множественного пошагового регрессионного анализа  
влияния клинико-лабораторных показателей на показатели КЖ РПТ**

Регрессионная модель	R <sup>2</sup>	SE(R <sup>2</sup> )	B	SE(B)	p
R <sup>2</sup> модели=0,207, SE=17,94, p=0,000 ФФ					
Отсроченная функция трансплантата	0,153	18,42	-15,85	4,29	0,000
Альбумин	0,076	19,24	1,36	0,57	0,020
R <sup>2</sup> модели=0,185, SE=36,57, p=0,000 РФФ					
Альбумин	0,140	37,33	4,36	1,16	0,000
Длительность функционирования ПТ	0,046	39,31	0,24	0,11	0,036
R <sup>2</sup> модели=0,184, SE=22,05, p=0,000 Б					
Альбумин	0,118	22,79	2,21	0,71	0,002
Отсроченная функция трансплантата	0,087	23,18	-13,69	5,27	0,011
R <sup>2</sup> модели=0,101, SE=17,45, p=0,012 ОЗ					
СКФ	0,045	17,88	0,29	0,12	0,021
Диабетическая нефропатия	0,041	17,92	-15,86	6,96	0,025
Э					
Альбумин	0,147	14,80	1,79	0,47	0,000
СФ					
Альбумин	0,059	20,41	1,49	0,65	0,024
R <sup>2</sup> модели=0,309, SE=6,79, p=0,000 ФКЗ					
Альбумин	0,185	7,29	0,93	0,22	0,000
Отсроченная функция трансплантата	0,120	7,57	-4,80	1,64	0,004
Длительность функционирования ПТ	0,054	7,85	0,04	0,02	0,045

Клинико-лабораторные показатели, в отношении которых были установлены значимые корреляции с показателями КЖ, были включены в линейный регрессионный анализ в качестве независимых переменных: этиология ТПН, длительность ЗПТ до ТП, тип донорской почки, сроки функционирования трансплантата, функция трансплантата в ранний послеоперационный период, СКФ, ИМТ, уровень альбумина в плазме крови. Зависимыми переменными были показатели КЖ. Данные регрессионного анализа представлены в табл. 4.

Данные регрессионного анализа указывали на связь оценок по шкале ФФ с отсроченной функцией трансплантата (B=-15,85), уровнем альбумина крови (B=1,36) (R<sup>2</sup> модели=0,202; p<0,001); по шкале РФФ – с уровнем альбумина (B=4,36), длительностью функционирования почечного трансплантата (B=0,24) (R<sup>2</sup>=0,185; p<0,001); по шкале Б – с отсроченной функцией трансплантата в анамнезе (B=-13,69) и уровнем альбумина (B=2,21) (R<sup>2</sup> модели=0,184; p<0,001); по шкале ОЗ – с величиной СКФ (B=0,29), диабетической этиологией ТПН (B=-15,86) (R<sup>2</sup> модели=0,101; p=0,012). В итоге субъективная оценка физического компонента здоровья РПТ максимально зависела от уровня альбумина (B=0,93), отсроченной функции трансплантата (B=-4,80), длительности функционирования почечного трансплантата (B=0,04) (R<sup>2</sup> модели=0,309; p<0,001). Существенными ока-

зались связи между шкалами Э и СФ и уровнем альбумина (R<sup>2</sup> модели = 0,147 и 0,059; B= 1,79 и 1,49; p<0,001 и 0,024 соответственно).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время СД является основной причиной развития ТПН, составляя от 20 до 40% больных, получающих ЗПТ [9]. Трансплантация почки в связи с ТПН у больных с СД по сравнению с другими видами ЗПТ обеспечивает лучшую выживаемость пациентов и улучшает качество жизни, особенно при одновременной пересадке поджелудочной железы [10]. Наряду с этим, проведя сравнение показателей КЖ у РПТ в зависимости от наличия СД, А.А. Matas и соавт. сообщают, что РПТ без СД имеют более высокие показатели КЖ по шкалам ФФ, ОЗ, СФ [11]. К. Griva и соавт. показали, что наличие СД ассоциировалось с более низкими показателями по шкалам ФФ, РФФ, Б, СФ [12].

В нашем исследовании ОДП характеризуется более низкими параметрами качества жизни по шкале ОЗ общего опросника SF-36 у РПТ с предтрансплантационным СД по сравнению с остальными РПТ. Полученные данные можно объяснить бременем сопутствующей патологии. Так, индекс коморбидности РПТ с предшествующим СД составил 4,3±0,5 в сравнении с РПТ без него 2,7±1,1 (p<0,001).

Додиализная трансплантация, пересадка почки после непродолжительного гемодиализа повышают

выживаемость трансплантата и реципиента, так как снижается риск развития острого и хронического отторжения, уменьшается частота отсроченной функции трансплантата, сердечно-сосудистой смертности [13]. По данным К Griva и соавт. [12], продолжительное лечение диализом до ТП ассоциировалась с более низкими показателями КЖ по шкале суммарного психического здоровья (ПКЗ) и по ряду шкал физического здоровья (ФФ, РФФ, Б). В группе обследованных РПТ проводилась как додиализная ТП (6 случаев), так и имел место длительный (до 194 мес) гемодиализ, что отрицательно влияло на последующее КЖ РПТ, прежде всего лимитируя физическое здоровье пациентов. Напротив, увеличение срока после операции ТП повышало субъективную оценку наблюдавшимися реципиентами физического и психологического компонентов здоровья, что отмечено и другими авторами [4, 14, 15].

Успех трансплантации почки от живого родственного донора в большей степени связан с высокой иммунологической совместимостью донора и реципиента, но во многом определяется сокращением времени холодовой ишемии, снижением тяжести реперфузионных повреждений и возможности отсроченной функции трансплантата [16]. Отсроченная функция пересаженной почки, в свою очередь, имеет прогностическое значение для выживаемости трансплантата [17]. Причиной хронической дисфункции трансплантата является хроническое кумулятивное воздействие на почку повреждающих факторов иммунной и неиммунной природы, в том числе нефротоксичности, обусловленной ингибиторами кальцинейрина. В работе И.Г. Ким и соавт. [18] показано, что по эффективности, значимым побочным эффектам режимы иммуносупрессии на основе циклоспорина или такролимуса сопоставимы. Проанализировав возможные влияния родственной трансплантации, состояния послеоперационной функции трансплантата, базовой иммуносупрессии циклоспорином или такролимусом на ОДП по параметрам КЖ, мы обнаружили, что определяющим фактором снижения физического компонента здоровья, в первую очередь, показателей физического функционирования и боли у РПТ является отсроченная функция пересаженной почки.

В то же время, высокие показатели субъективной оценки КЖ по всем шкалам, прямая зависимость энергичности (витальности) от родственного типа донорской почки в нашей группе РПТ говорят о том, что для улучшения отдалённых последствий ТП и повышения КЖ РПТ необходимо отдавать

предпочтение родственной пересадке почки. Другие результаты получили К. Griva и соавт., заключив, что показатели КЖ РПТ от живого и трупного донора сопоставимы [12]. Таким образом, вопрос об ОДП по КЖ у РПТ с трупным или родственным живым трансплантатом окончательно не решен.

Хроническая дисфункция почечного трансплантата оказывала негативное влияние на показатели КЖ наблюдавшихся пациентов, особенно выраженное в отношении оценок общего здоровья. К аналогичным выводам пришли и другие авторы, подчеркивающие значение функции трансплантата не только для компонентов физического здоровья, но и для его психических составляющих [19, 20].

Изучение показателей КЖ в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии не позволило зарубежным авторам сделать однозначного вывода. В отдельных работах РПТ, получавшие такролимус, более высоко оценили КЖ по шкалам физического функционирования, общего здоровья и суммарного показателя физического здоровья, чем пациенты, лечившиеся циклоспорином [21]. Наряду с этим, С.Ф. Shield и соавт. [14] сообщают, что параметры КЖ существенно не отличались у применявших циклоспорин в сравнении с такролимусом, однако пациенты нередко предпочитали такролимус из-за ряда побочных эффектов циклоспорина, влияющих на внешность. Нами не обнаружено существенных различий в оценке КЖ между реципиентами, использующими циклоспорин или такролимус после трансплантации почки.

В настоящее время прослежены чёткая взаимосвязь между функцией трансплантата и уровнем гемоглобина, уменьшение темпов прогрессирования посттрансплантационной нефропатии после коррекции анемии [22], а также улучшение физического и психологического компонентов здоровья РПТ при нормализации уровня гемоглобина. Наши данные по КЖ РПТ в зависимости от показателей гемоглобина полностью совпадают с результатами других исследователей [23, 24].

В работе К. Griva и соавт. [12] показано, что количество сопутствующих заболеваний у РПТ имеет отрицательную достоверную корреляцию не только с физическими, но и с психическими компонентами здоровья. В нашем исследовании такой взаимосвязи не выявлено. Артериальная гипертензия, не вошедшая в оценку индекса коморбидности, отмечалась у большинства наблюдавшихся РПТ. Необходимость в эффективной гипотензивной терапии, в отличие от пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией [2], не снизила показатели КЖ РПТ.

Необходимо отметить негативное влияние ожирения на физические параметры КЖ и социальное функционирование среди наших пациентов. Ожирение у РПТ связано с более низкой выживаемостью пациентов и трансплантата, риском развития СД и сердечно-сосудистых заболеваний [25].

Клиническое значение альбуминемии трудно переоценить. Известно, что гипоальбуминемия, свойственная белково-энергетической недостаточности, хроническому воспалению, может быть предиктором ИБС и инфаркта миокарда, высокого риска сердечно-сосудистой смертности и смертность от всех причин, в том числе и от рака [27]. Изучив влияние нутриционного статуса на показатели КЖ, А. Ujszaszi и соавт. констатировали, что количество баллов по шкале MIS (malnutrition inflammation score) достоверно и отрицательно коррелирует с большинством показателей КЖ, эта связь оставалась значимой в линейном регрессионном анализе по шкалам ФФ, Б, Э [28]. На положительное влияние достаточного уровня альбумина в плазме крови на показатели КЖ у РПТ указывают L. Prihodova и соавт. [15].

Нами также обнаружена тесная связь между большинством оценочных характеристик КЖ и уровнем альбумина в плазме крови у РПТ. Данные регрессионного анализа указывали на существенный вклад альбуминемии в оценку, данную пациентами, по шкалам ролевого и социального функционирования, боли и энергичности, а также в целом по физическому компоненту здоровья. Таким образом, прослеживался параллелизм между представлением пациентов об «ограничениях» или «невыполнимости» нагузкок и альбуминемией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оценка качества жизни, данная реципиентами почечного трансплантата, в той или иной степени была сопряжена с большинством признаков, определяющих клинико-лабораторную характеристику пациентов. Ведущими факторами, имеющими значение для формирования параметров КЖ у РПТ, явились предтрансплантационный СД, отсроченная функция и длительность функционирования почечного трансплантата, величина СКФ и уровень альбумина плазмы крови. При этом один признак может оказывать влияние на несколько параметров КЖ, в то время как отдельные показатели КЖ зависят от совокупности клинико-лабораторных изменений. Основное значение клинических и лабораторных симптомов закономерно прослеживается в отношении удовлетворенности пациентов своим физическим состоянием. Наряду

с этим, альбуминемия оказалась главным признаком, определяющим оценку РПТ таких параметров психического здоровья, как энергичность (витальность) и социальное функционирование.

Учитывая полученные результаты, можно прогнозировать КЖ реципиентов после ТП. Бесспорно, что сочетание субъективных и объективных показателей здоровья дает наиболее полную картину состояния пациентов с пересаженной почкой, а коррекция модифицируемых клинических и лабораторных изменений может способствовать более полной удовлетворенности РПТ качеством жизни, связанным со здоровьем.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Новик АА, Ионова ТИ. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*. СПб.: ОлмаМедиа Групп; 2007: 17-18
2. Гурьева МЭ, Журавлева МВ, Алеева ГН. Критерии качества жизни в медицине и кардиологии. *Русский медицинский журнал* 2006; (10): 761-764
3. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009;9 (Suppl 3):S1-155
4. Волынич ЕП, Каабак ММ, Стенина ИИ и др. Некоторые аспекты изучения качества жизни реципиентов после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2009; 11(4): 26-29
5. Петрова НН. Концепция качества жизни у больных на заместительной почечной терапии. *Нефрология и диализ* 2002; (1): 9-14
6. Столяревич ЕС. Хроническая дисфункция трансплантационной почки: морфологическая картина, особенности течения, подходы к профилактике и лечению: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2010: 50
7. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis* 1987; №40 (5): 373-383
8. Ware JE, Kosinski M, Bjorner JB et al. User's manual for the SF-36v2 TM health survey. 2nd ed. Lincoln: Quality Metric Incorporated 2007
9. Аткинс РК, Циммет П. Диабетическая почка: действуй сейчас или заплатишь потом. *Нефрология и диализ* 2009; (4): 272-275
10. Gross CR, Limwattananon C, Matthees B. Impact of transplantation on quality of life in patients with diabetes and renal dysfunction. *Transplantation* 2000; 70(12): 1736-1746
11. Matas AJ, McHugh L, Payne WD et al. Long-term quality of life after kidney and simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant* 1998; 12(3): 233-242
12. Griva K, Ziegelmann JP, Thompson D, Jayasena D et al. Quality of life and emotional responses in cadaver and living related renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(12): 2204-2211
13. Meier-Kriesche HU, Schold JD. The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation. *Semin Dial* 2005; 18(6): 499-504
14. Shield C F, Grath M M, Goss T F. Assessment of health-related quality of life in kidney transplant patients receiving tacrolimus (FK506)-based versus cyclosporine-based immunosuppression. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997; 64 (12): 1738-1743
15. Prihodova L, Nagyova I, Rosenberger J. et al. Impact of personality and psychological distress on health-related quality of life in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 2010; 23(5): 484-492
16. Мойсюк ЯГ, Шаршаткин АВ, Арутюнян СМ и др. Трансплантация почки от живого родственного донора. *Нефрология и диализ* 2001; 3(3): 328-334

17. Halloran PF. Delayed graft function: state of the Art. *Am J of Transplant* 2001; (1): 115-120
18. Ким ИГ, Столяревич ЕС, Артюхина ЛЮ и др. Влияние режима поддерживающей иммуносупрессивной терапии на отдалённые результаты трансплантации почки. *Нефрология и диализ* 2012; 14 (1): 41-47
19. Bohlke M, Marini SS, Rocha M et al. Factors associated with health-related quality of life after successful kidney transplantation: a population-based study. *Qual Life Res* 2009; 18(9):1185-1193
20. Fujisawa M, Ichikawa Y, Yoshiya K. et al. Assessment of health-related quality of life in renal transplant and hemodialysis patients using the SF-36 health survey. *Urology* 2000; 56(2): 201-206
21. Reimer J, Franke GH, Philipp T, Heemann U. Quality of life in kidney recipients: comparison of tacrolimus and cyclosporine-microemulsion. *Clin Transplant* 2002; 16(1): 48-54
22. Choukroun G, Kamar N, Dussol B. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(2): 360-368
23. Rebollo P, Ortega F, Baltar JM et al. Health related quality of life (HRQOL) of kidney transplanted patients: variables that influence it. *Clin Transplant* 2000; 14(3): 199-207
24. Rebollo P, Baltar JM, Campistol JM et al. Quality of life of patients with chronic renal allograft rejection and anemia. *J Nephrol* 2004; 17(4): 531-536
25. Pischon T, Sharma A M. Obesity as a risk factor in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(1): 14-17
26. Schalk BW, Visser M, Bremmer MA et al. Change of Serum Albumin and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Am J Epidemiol* 2006; 164 (10): 969-977
27. Ujszaszi A, Czira ME, Fornadi K et al. Quality of life and protein-energy wasting in kidney transplant recipients. *Int Urol Nephrol* 2012; 44 (4): 1257-1268

Поступила в редакцию 17.09.2012 г.

Принята в печать 27.03.2013 г.

© А.В.Ватазин, Е.Е.Круглов, П.В.Астахов, А.Б.Зулькарнаев, В.А.Федулкина, 2013  
УДК [616.018.24:616-092.19]:616.61

*А.В. Ватазин<sup>1</sup>, Е.Е. Круглов<sup>1</sup>, П.В. Астахов<sup>1</sup>, А.Б. Зулькарнаев<sup>1</sup>,  
В.А. Федулкина<sup>1</sup>*

## БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

*A.V. Vatazin, E.E. Kruglov, P.V. Astakhov, A.B. Zulkarnayev, V.A. Fedulkina*

## BACTERIAL INFECTIONS AND LONG TERM RESULTS OF RENAL TRANSPLANTATION

<sup>1</sup>Хирургическое отделение трансплантологии и диализа Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** оценить влияние бактериальных инфекций на частоту острых отторжений, выживаемость реципиентов и почечных трансплантатов. А также определить факторы риска развития инфекций у реципиентов почечного трансплантата. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** были оценены долгосрочные результаты 330 трупных трансплантаций почки. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** нами выявлены специфические факторы риска развития бактериальных инфекций. Установлено, что инфекции значительно ухудшают выживаемость почечного аллотрансплантата и реципиентов, а также существует связь между частотой развития бактериальных инфекций и частотой острых отторжений. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** анализ факторов риска, характерного времени возникновения инфекционных осложнений, а также степени влияния инфекций на выживаемость трансплантатов и реципиентов может улучшить результаты трансплантаций почки.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, бактериальные инфекции, факторы риска, выживаемость трансплантатов, выживаемость реципиентов, острое отторжение.

### ABSTRACT

**AIM OF RESEARCH:** to evaluate the impact of bacterial infections on the frequency of acute rejection, the survival of recipients and renal graft; and also identify risk factors for infection in kidney transplant recipients. **PATIENTS AND METHODS.** Long-term results of 330 cadaveric kidney transplants were analyzed. **RESULTS.** We identified specific risk factors for bacterial infections. Infection significantly reduced survival of grafts and recipients. There is also a relationship between frequency of bacterial infections and the incidence of acute rejection. **CONCLUSION.** Analysis of risk factors, the specific time of infection and the level of the infection impact on survival of grafts and recipients can improve the kidney transplantation results.

**Key words:** kidney transplantation, bacterial infections, risk factors, graft survival, recipient survival, acute rejection.

### ВВЕДЕНИЕ

В отличие от гемо- и перитонеального диализа, где основной причиной смерти является кардиоваскулярная патология, основной причиной смерти пациентов после трансплантации почки остается инфекция [1].

Известно, что в ряде случаев развитие инфекционного процесса осложняется нарушением функции почек. В основе почечного повреждения лежит комплекс неспецифических патологических процессов эндогенной и экзогенной природы. При этом нарушение функции трансплантата можно рассматривать как частный случай инфекционной (септической) нефропатии. У реципиентов почеч-

ного аллотрансплантата (ПАТ) присоединяется дополнительный фактор патогенеза: помимо представленных механизмов, имеется и специфический фактор – обострение иммунологического конфликта между трансплантированным органом и организмом хозяина. Существует гипотеза, что, помимо потерь трансплантатов в связи с необходимостью отмены иммуносупрессии при развитии тяжелых инфекций и неконтролируемом течении сепсиса, часть трансплантатов удаляются в связи со стойкой утратой функции вследствие активного хронического отторжения. Длительно персистирующая или острая инфекция способна провоцировать прогрессирование хронической трансплантационной нефропатии и значительно ухудшать долгосрочный прогноз для выживаемости трансплантата.

При этом часть исследователей не отмечают

Ватазин А.В. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. e-mail: vatazin@yandex.ru

связи инфекции и нарушения функции ПАТ, а также частотой острых отторжений и выраженности хронической трансплантационной нефропатии. Так, по мнению ряда авторов, острый пиелонефрит не ухудшает функцию ПАТ в долгосрочной перспективе [2, 3]. В своем исследовании L. Lyerová и соавт. не отметили значимой связи между клиренсом креатинина, наличием и количеством эпизодов инфекции мочевых путей, длительностью антибактериальной терапии. Также авторы не обнаружили значимых различий в 5-летней выживаемости реципиентов [4]. Проведенный M. Giral и соавт. анализ не подтвердил концепцию, что инфекции после АТП играют важную роль в инициировании острого или хронического отторжения [5].

При этом существуют немалое количество исследований, в которых установлено, что инфекции различной локализации способны значительно ухудшать функцию ПАТ в долгосрочной перспективе [6–8] или непосредственно при развитии инфекционного процесса [8, 9], а также инициировать острое отторжение [10], повышать активность хронического отторжения [11] и ухудшать долгосрочный прогноз выживаемости ПАТ и реципиентов [12].

Таким образом, отсутствие единого мнения о влиянии инфекций на частоту острых отторжений, выживаемость реципиентов и ПАТ и определило цель настоящего исследования. Также целью нашего исследования было определение факторов риска развития инфекций у реципиентов почечного трансплантата.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы провели ретроспективный анализ долгосрочных результатов лечения у 330 пациентов, которым была трансплантирована почка в 2000–2012 годах. Большинство больных (67%) составили мужчины, медиана возраста – 42 года, интерквартильный размах (ИР) – 30–52 года. Медиана наблюдения составила 36 мес, ИР – 12–72 мес. У больных применялся следующий протокол иммуносупрессии: циклоспорин А или такролимус+мофетила микофенолат+преднизолон. У ряда больных дополнительно применялся кетоконазол. У всех больных была выполнена стандартная трупная трансплантация почки.

Клинически значимыми считали инфекции, которые требовали госпитализации. Мы учитывали следующие формы инфекций:

- Пиелонефрит ПАТ. Диагностика пиелонефрита ПАТ основывалась на традиционных методах клинических симптомах и инструментальных ме-

тодах исследования: общий анализ и посев мочи, ультразвуковое исследование. Мы учитывали как первичную атаку пиелонефрита, так и обострение хронического пиелонефрита, если они требовали госпитализации.

- Респираторные инфекции. Основную массу больных с респираторными инфекциями составили больные с бактериальными пневмониями. Диагностика респираторных инфекций основывалась на клинических методах, а также инструментальных: рентгенография, посевы мокроты и бронхоальвеолярного лаважа. У всех больных бактериальный характер инфекции были подтверждены неоднократными посевами. Однако, учитывая, что у некоторых больных мы обнаружили антигены цитомегаловируса и/или кандиды, очевидно, в части случаев инфекция носила смешанный характер.

- Неспецифические заболевания органов брюшной полости и забрюшинного пространства: пиелонефрит собственных почек, в том числе – поликистозно измененных; панкреонекроз, перитонит и др.

- Инфекции послеоперационной раны и ложа ПАТ: инфицированные гематомы и лимфоцеле забрюшинного пространства, нагноение послеоперационной раны, а также бактериальные раневые инфекции, связанные с несостоятельностью неоуретероцистоанастомоза или некрозом мочеточника, осложненные экстрavasацией мочи.

При проведении бактериологического исследования материалом служили моча, кровь, раневое отделяемое, мокрота. Первичный посев мочи, раневого отделяемого и мокроты осуществляли количественным методом на плотные питательные среды: агар с 5% кровью барана, ЖСА по Чистовичу, Эндо, Сабуро, тиогликолиевая среды. Идентификацию выделенных чистых культур осуществляли общепринятыми методами. Антибиотикочувствительность определяли дискодиффузионным методом. Чувствительность к ряду антибиотиков – линезолиду, ванкомицину, линкомицину определялась только у грамположительных бактерий.

Статистические расчеты проводились в программах SPSS v. 17, Statistica v.8. При описании относительного риска использован 95% доверительный интервал (95% ДИ). Переменные с распределением отличным от нормального представлены как медиана и ИР. При анализе различий качественных признаков использовали таблицы сопряженности, критерий  $\chi^2$ , точный критерий Фишера, а также определяли отношение рисков. Для анализа выживаемости пациентов и трансплантатов применялся метод Каплан–Мейера. Статистическая значимость различий кривых выживаемости оценивалась с

помощью логарифмического рангового критерия (Log rank) и критерия Гехана–Бреслоу–Вилкоксона. Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Доля пациентов, у которых различные бактериальные инфекции были причиной госпитализации, оставалась стабильной – от 27 до 32% случаев в различные годы анализируемого периода.

Из 330 пациентов у 210 (64%) отсутствовали эпизоды инфекций, которые требовали госпитализации. У 120 (36%) пациентов отмечено развитие клинически значимых инфекций: бактериальные (34 пациента – 28,3%, здесь и далее – от числа больных с инфекциями) или вирусно-бактериальные (29 пациентов – 24,2%) пневмонии (всего – 63 пациента – 52,5%), пиелонефрит ПАТ (43 пациента – 35,8%), неспецифические заболевания органов брюшной полости и забрюшинного пространства (12 пациентов – 10%), инфекции послеоперационной раны и ложа трансплантата (34 пациента – 28,3%). У некоторых реципиентов в течение наблюдения отмечено развитие инфекций различных локализаций.

Актуральная выживаемость ПАТ представлена на рис. 1. Значимость различий по критерию Log rank составила  $p = 0,044$ ; по критерию Гехана–Бреслоу–Вилкоксона –  $p = 0,314$ , что может свидетельствовать о статистически значимой разнице в выживаемости ПАТ на ранних, но не поздних сроках послеоперационного периода. Цензурирование проводилось при отсутствии данных о дальнейшей судьбе реципиента или при смерти реципиента с функционирующим трансплантатом.

Всего из 210 больных без инфекций у 92 ПАТ был удален, у 118 – сохранен. Среди больных с инфекциями ПАТ удален у 56, сохранен – у 64. Значимость различий составила  $p = 0,616$ . Относительный риск утраты ПАТ у пациентов с инфекциями составил 1,06 (95% ДИ: 0,83–1,36).

Выживаемость реципиентов представлена на рис. 2. Различия между группами по критериям Log rank и Гехана–Бреслоу–Вилкоксона были статистически высоко значимы:  $p < 0,0001$ , что свидетельствует о значительно более высокой выживаемости реципиентов без инфекций. Цензурирование проводилось при отсутствии данных о дальнейшей судьбе больного.

Из 120 больных умерли 35 пациентов. В группе пациентов без инфекций умерли 25 из 210 пациентов. Значимость различий составила  $p < 0,0001$ .

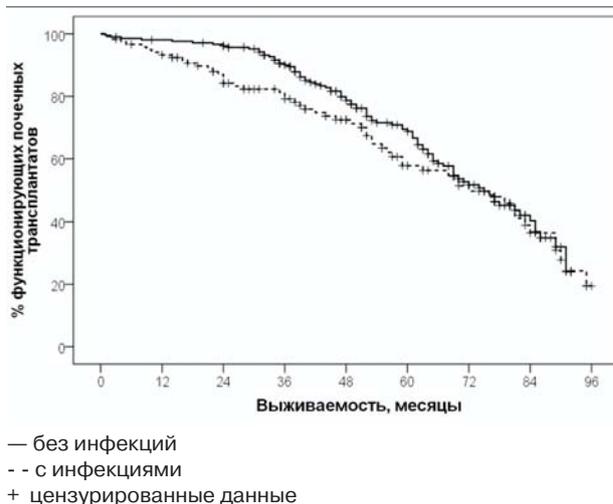


Рис. 1. Выживаемость почечных трансплантатов.

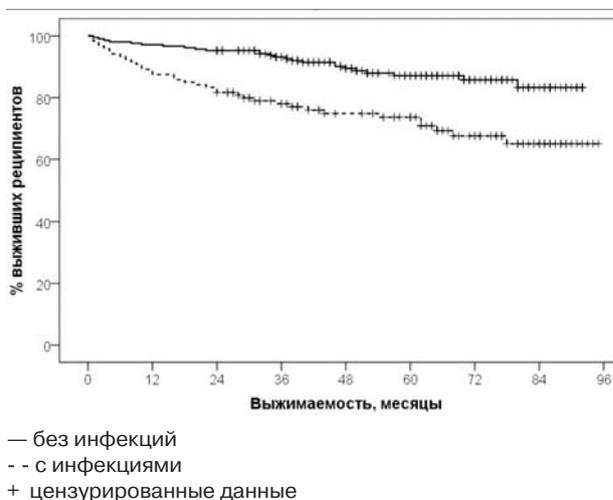


Рис. 2. Выживаемость реципиентов.

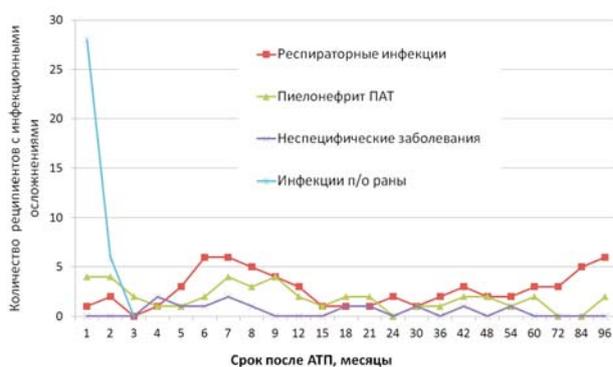


Рис. 3. Изменчивость количества эпизодов бактериальных инфекций у реципиентов ПАТ.

Относительный риск смерти реципиентов с инфекциями составил 2,45 (95% ДИ: 1,54–3,88).

Мы проанализировали также характер всей бактериальной микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам (безотносительно к локализации инфекции). Соотношение грамположительной

и грамотрицательной флоры было практически равномерным: 43 и 47% соответственно, а в 10% встречались грибы. Наиболее часто встречаемая грамположительная флора – *Enterococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. (в 40% случаев – коагулазонегативные), грамотрицательная – аэробы *Klebsiella* spp. и *E.coli*.

Выявленная флора обладала выраженной поливалентной резистентностью к антибиотикам. К цефалоспорином и ципрофлоксацину (самым часто применяемым препаратам при эмпирической антибиотикотерапии) были чувствительны лишь 18% всех микроорганизмов. К карбапенемам чувствительны 48% возбудителей, а 40% возбудителей – к офлоксацину, амоксицилину и доксициклину. Практически все грамположительные бактерии были высокочувствительны к ванкомицину и линезолиду.

Наиболее часто причиной развития инфекций у реципиентов ПАТ становится пневмония или пиелонефрит трансплантата.

Причем определенный интерес представляют собой сроки, на которых возникают инфекционные осложнения (рис. 3): инфекции послеоперационной раны и ложа трансплантата возникают в первые 1–2 мес после трансплантации почки. Инфекции мочевого тракта наиболее часто возникают в первые два месяца, затем частота этих инфекций убывает. В третьем – четвертом кварталах после АТП вновь наблюдается увеличение частоты с последующим снижением. Частота респираторных инфекций, напротив, имеет тенденцию к росту с течением времени с наибольшей частотой развития в третьем – четвертом кварталах после АТП, а также на поздних сроках послеоперационного периода.

К основным факторам риска развития инфекций мочевой системы можно отнести: женский пол (при этом среди женщин наблюдается несколько меньшая летальность) – ОР 1,96, 95%ДИ: 1,56–2,74,  $p<0,001$ ; сахарный диабет (ОР 2,13, 95%ДИ: 1,85–2,34,  $p=0,01$ ), подтвержденные эпизоды мочевых инфекций в течение шести месяцев до трансплантации (ОР 1,87, 95%ДИ: 1,44–3,84,  $p=0,001$ ), продолжительность гемодиализа более пяти лет (ОР 2,13, 95%ДИ: 1,71–2,87,  $p<0,001$ ).

К факторам риска респираторных инфекций можно отнести: сахарный диабет (ОР 1,88, 95%ДИ: 1,24–3,04,  $p=0,01$ ), возраст старше 50 лет (ОР 1,99, 95%ДИ: 1,45–2,87,  $p<0,001$ ), наличие хронических обструктивных или воспалительных заболеваний легких в анамнезе (ОР 2,86, 95%ДИ: 2,13–4,24,  $p<0,001$ ).

К факторам риска инфекции послеоперационной раны и ложа трансплантата можно отнести: повторные вмешательства в области ложа трансплантата

(ОР 2,39, 95%ДИ: 1,85–3,04,  $p<0,001$ ), сахарный диабет (ОР 1,95, 95%ДИ: 1,54–2,34,  $p=0,01$ ).

У больных без клинически значимых инфекций отмечено статистически достоверное меньшее количество эпизодов отторжения (ОР 0,81 95%ДИ: 0,62–0,99  $p=0,042$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Доля пациентов, госпитализируемых в связи с инфекциями, весьма высока и со временем остается стабильной. При этом доля больных с инфекциями практически идентична доле пациентов, госпитализируемых в связи с иммунологическими осложнениями – в сумме они составляют примерно половину причин госпитализации.

Как показало наше исследование, количество функционирующих трансплантатов у больных с инфекциями и без них статистически значимо не различалось. Однако выживаемость трансплантатов в течение первых пяти лет после операции оказалась значимо выше у больных без инфекций. На более поздних сроках значимые различия между группами отсутствуют. Таким образом, развитие бактериальных инфекций в течение первых пяти лет после трансплантации почки являются фактором риска для выживаемости ПАТ.

При анализе выживаемости реципиентов наблюдалась другая картина: на протяжении всего анализируемого периода отмечены статистически значимые различия между анализируемыми группами. Летальность среди пациентов с инфекциями также была статистически значимо выше, чем среди пациентов без инфекций. Таким образом, развитие клинически значимых инфекций, которые потребовали госпитализации, значительно увеличивают риск смерти реципиентов – практически в два с половиной раза.

Если раньше предполагалось доминирование грамотрицательной флоры, то на данный момент соотношение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов примерно равное. Таким образом, изменение микробного пейзажа при бактериальных инфекциях у реципиентов ПАТ, а также растущая антибиотикорезистентность диктует необходимость пересмотра принципов профилактики и лечения инфекционных осложнений.

Как было продемонстрировано, инфекции значимо влияют как на выживаемость ПАТ, так и реципиентов (на ранних сроках послеоперационного периода). Выделение специфических факторов риска развития инфекций, вероятно, позволит оптимизировать терапию и снизить вероятность развития инфекций. Так, сахарный диабет являет-

ся фактором риска для развития инфекций любой локализации. Возраст и наличие хронических obstructивных и воспалительных заболеваний легких являются фактором риска для развития инфекций дыхательной системы. Данный факт может быть поводом для ужесточения критериев отбора пациентов для включения в «лист ожидания». Однако значительно более высокая общая выживаемость реципиентов ПАТ по сравнению с пациентами на гемоперитонеальном диализе, из года в год демонстрируемая общероссийским регистром больных с хронической почечной недостаточностью, оставляет этот вопрос крайне дискутабельным.

Мы установили, что длительное лечение гемодиализом, предшествующее АТП, а также инфекции мочевой системы на дотрансплантационном этапе и женский пол являются факторами риска развития инфекций после АТП. Таким образом, антибиотикотерапия стойкой, даже бессимптомной бактериурии у больных группы риска может быть оправдана. Однако в ряде случаев возможно воздержаться от проведения антибактериальной терапии, но при возможности постоянного мониторинга для состоянием реципиента и трансплантата.

В связи с тем, что в ряде случаев хирургическая санация инфекционного очага невозможна, а антибиотикотерапия не сопровождается ожидаемым клиническим эффектом, возникает необходимость в применении новых методов лечения: экстракорпоральной терапии. Так, при грамотрицательном сепсисе применение сорбции эндотоксина повышает выживаемость, главным образом, благодаря снижению риска развития полиорганной недостаточности. Селективная сорбция цитокинов способна снизить риск летального исхода вне зависимости от высеваемой флоры [13].

Частично большее количество случаев полной утраты функции трансплантатов можно объяснить статистически значимо большим числом острых кризов отторжения у больных с инфекциями – риск утраты трансплантата у больных без инфекций составляет 80% от риска у больных с инфекциями. При этом сложно определить, что является первичным – повышение иммунологической напряженности между ПАТ и организмом хозяина вследствие инфекции или развитие инфекций на фоне лечения острого отторжения (пульс-терапия метилпреднизолоном, повышение дозы иммуносупрессивных препаратов, введение антитимоцитарного иммуноглобулина и др). Тем не менее, нами установлено, что, безусловно, связь между этими событиями есть. В этой связи перспективным может быть

внедрение каскадной плазмофильтрации, которая способна селективно удалить циркулирующие антитела и иммунные комплексы без увеличения риска развития инфекционных осложнений [14]. Также эффективно применение трансляционной клеточной иммунотерапии, которая позволяет селективно блокировать второй путь коактивации Т-хелперов и супрессоров, что значительно повышает иммунологическую толерантность организма реципиента к ПАТ, но не влияет на противоинфекционный компонент иммунитета. [15] Данные методики уже применяются нами для профилактики и лечения острых отторжений. Причем установлено, что при применении этих методик не происходит повышения частоты инфекционных осложнений.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по нашему мнению, инфекции значительно ухудшают выживаемость ПАТ и реципиентов, а также существует связь между частотой развития бактериальных инфекций и частотой острых отторжений.

Повышенная настороженность в отношении появления инфекций у больных с определенными нами факторами риска, возможно, позволит улучшить результаты АТП. Однако действия этих факторов риска избежать крайне трудно, поэтому следует искать и иные пути повышения выживаемости реципиентов и ПАТ.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бикбов БТ, Томила НА. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ* 2011; 13 (3): 150-264
2. Fiorante S, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F. et al. Acute graft pyelonephritis in renal transplant recipients: incidence, risk factors and long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(3):1065-1073
3. Silva A, Rodig N, Passerotti CP. et al. Risk factors for urinary tract infection after renal transplantation and its impact on graft function in children and young adults. *J Urol* 2010; 184(4):1462-1467
4. Lyerová L, Lácha J, Skibová J. et al. Urinary tract infection in patients with urological complications after renal transplantation with respect to long-term function and allograft survival. *Ann Transplant* 2001; 6(2):19-20
5. Giral M, Pascuariello G, Karam G. et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int* 2002; 61(5):1880-1886.
6. Pellé G, Vimont S, Levy PP. et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant* 2007; 7(4):899-907
7. Witzke O, Schmidt C, Kohnle M. et al. Impact of febrile infections on the long-term function of kidney allografts. *J Urol* 2001; 166(6): 2048-2052
8. Zukowski M, Kotfis K, Biernawska J. et al. Graft infection in kidney recipients and its relation to transplanted kidney function. *Transplant Proc* 2011; 43(8):2997-2999

9. Oguz Y, Doganci L, Bulucu F. et al. Acute pyelonephritis causing acute renal allograft dysfunction. *Int Urol Nephrol* 2002; 34 (3): 299-301

10. Audard V, Amor M, Desvaux D. et al. Acute graft pyelonephritis: a potential cause of acute rejection in renal transplant. *Transplantation* 2005; 80(8):1128-1123

11. Müller V, Becker G, Delfs M. et al. Do urinary tract infections trigger chronic kidney transplant rejection in man? *J Urol* 1998; 159(6):1826-1829

12. Kamath NS, John GT, Neelakantan N. et al. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2006; 8(3):140-147

13. Ватазин АВ, Зулькарнаев АБ, Крстич М. Селективные экстракорпоральные методы лечения при септических осложнениях после трансплантации почки. *Вестник транспланта-*

*логии и искусственных органов* 2012; 14, Приложение. С.261

14. Ватазин АВ, Зулькарнаев АБ, Кантария РО, Пасов АС. Каскадная плазмофильтрация у реципиентов почечного трансплантата с высоким риском развития иммунологических осложнений. *Вестн трансплантологии и искусственных органов* 2012; 14, Приложение. С.53

16. Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Федулкина ВА и др. Первый опыт применения трансляционной клеточной иммунотерапии при аллогенной трансплантации почек. В: Тезисы докладов научно-практической конференции ЦФО РФ «Актуальные вопросы нефрологии, диализа, хирургической гемокоррекции и гемафереза», М., 2011; 39-40

Поступила в редакцию 20.09.2012 г.

Принята в печать 27.03.2013 г.

© С.А.Осколков, В.А.Жмуров, С.А.Дизер, Д.В.Жмуров, Е.А.Синяев, В.Г.Яркова, 2013  
УДК [616.613-003.7+616.12-008.331.31]:616.61-002.3-036.12

*С.А. Осколков<sup>1</sup>, В.А. Жмуров<sup>1</sup>, С.А. Дизер<sup>1</sup>, Д.В. Жмуров<sup>1</sup>, Е.А. Синяев<sup>1</sup>,  
В.Г. Яркова<sup>1</sup>*

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА НА ФОНЕ НЕФРОЛИТИАЗА, СОЧЕТАЮЩЕГОСЯ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*S.A. Oskolkov, V.A. Zhmurov, S.A. Dizer, D.V. Zhmurov, Ye.A. Sinyayev,  
V.G. Yarkova*

## CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS OF CHRONIC PYELONEPHRITIS ASSOCIATED WITH NEPHROLITHIASIS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

<sup>1</sup> кафедра пропедевтики внутренних болезней Тюменской государственной медицинской академии, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ** явилось изучение клинико-лабораторных проявлений хронического пиелонефрита (ХрПН) в фазе ремиссии, сочетающегося с артериальной гипертензией. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено обследование 120 пациентов с ХрПН на фоне мочекаменной болезни (МКБ) и дисметаболической нефропатии (ДН) в фазе клинико-лабораторной ремиссии, из которых у 60 ХрПН ассоциировался с артериальной гипертензией (АГ), в возрасте от 18 до 59 лет. Для обследования пациентов использовали клинические, лабораторные, инструментальные и специальные биохимические методы диагностики. Последние включали в себя: исследование процессов липопероксидации, уровня жирорастворимого антиоксиданта альфа-токоферола, общих фосфолипидов и холестерина в мембранах полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЯЛ). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В результате исследования удалось выявить, что у больных с ХрПН на фоне нефролитиаза и ДН в фазе клинико-лабораторной ремиссии отмечают: различные проявления астеновегетативного синдрома, обнаруживается увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), выявляется изменение активности процессов липопероксидации на фоне снижения антиоксидантной защитной функции в мембранах нейтрофилов с преобладанием выраженности данных нарушений в группе с симптоматической артериальной гипертензией. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о сохранении клинико-лабораторных проявлений заболевания даже в периоде ремиссии, что требует продолжения лечебных мероприятий больных в фазе клинико-лабораторной ремиссии ХрПН в сочетании с АГ.

**Ключевые слова:** хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия, мембраны нейтрофилов, липиды, липопероксидация, антиоксидантная защитная система, холестерин.

### ABSTRACT

**THE AIM OF RESEARCH** was to study clinical and laboratory manifestations of chronic pyelonephritis (ChrPN) with arterial hypertension at the stage of remission. **PATEINTS AND METHODS.** More than 120 patients were observed with (ChrPN) associated with kidney stone disease (KSD) and dysmetabolic nephropathy (DN) at clinical and laboratory remission. At 60 patients at the age of 18-59 years ChrPN was associated with arterial hypertension (AH). For patients investigation we were used clinical, laboratory, instrumental and special biochemical diagnostic methods. Latest methods included study of lipid peroxidation processes, alpha tocopherol lipid soluble antioxidant level, general phospholipids and cholesterine in membranes of polymorphonuclear leucocytes (PML). **RESULTS.** It was revealed that in patients with ChrPN associated with nephrolithiasis and DN on clinical and laboratory remission are registered: different manifestations of asthenovegetative syndrome, increase of left ventricular mass index (LVMI) is discovered, lipid peroxidation processes activity alteration is revealed associated with decrease of antioxidant protective function in membranes of neutrophils with domination of intensity of these disorders in group with symptomatic arterial hypertension. **CONCLUSION.** As a result undertaken studies represent maintenance of clinical and laboratory manifestations of disease even on remission, which demand continuation of remedial measures for patients on clinical and laboratory remission of ChrpN associated with AH.

**Key words:** chronic pyelonephritis, arterial hypertension, membranes of neutrophils, lipids, lipid peroxidation, antioxidant protective system, cholesterine.

## ВВЕДЕНИЕ

Ведущее место в структуре инфекций мочевыводящих путей занимает пиелонефрит, доля которого превышает все заболевания почек вместе взятые. В развитии пиелонефрита ведущую роль играют уропатогенные микроорганизмы, особенно *E.coli*; немаловажное значение в патогенезе пиелонефрита имеют также: сдвиги в системе местного и гуморального иммунитета, изменения уродинамики, ишемия почечной паренхимы, нарушения в системе микроциркуляции, активация процессов липопероксидации, которые влекут за собой повреждение клеточных мембран нефрона почек [1–4]. Хронические заболевания почек – наиболее частая причина вторичной артериальной гипертензии, которая наблюдается в 1/3–1/2 случаев хронического пиелонефрита, чаще сопровождается двусторонним пиелонефритом, но может выявляться и при одностороннем патологическом процессе [5]. Более чем у 77% больных с хроническим пиелонефритом АГ возникает в возрасте до 40 лет. В патогенезе АГ значительную роль играют почечный прессорный механизм, развитие вторичного альдостеронизма, задержка натрия и воды, повышение общего периферического сосудистого сопротивления, снижение уровня депрессорных факторов. Стойкое повышение АД ведет к повышению внутриклубочкового давления и развитию гломерулосклероза [6], что требует разработки оптимальных схем терапии данной категории пациентов.

В реализации мембранопатологических процессов при микробно-воспалительных заболеваниях почек существенное значение придается гипоксии. Изменения во всех звеньях сосудистого русла, вызывающие гипоксию в ишемизированных участках почечной паренхимы, наблюдаются уже на ранних стадиях развития хронического пиелонефрита [7]. Роль гипоксии в данном механизме приобретает первостепенную важность и влечет за собой не только прекращение процессов синтеза структурных компонентов мембран, но и непосредственно их разрушение. Среди механизмов, вызывающих повреждение биологических мембран при гипоксиях различного генеза, прежде всего, необходимо выделить активацию перекисного окисления мембранных липидов [8].

Цель исследования. Изучить клинико-лабораторные проявления ХрПН на фоне нефролитиаза и дисметаболической нефропатии в фазе ремиссии, сочетающегося с артериальной гипертензией.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Объектом настоящего исследования явились 120 пациентов с хроническим пиелонефритом на фоне МКБ (у 43, – 35,8%) и дисметаболической нефропатии (у 77, – 64,1%) в фазе ремиссии, из которых у 60 ХрПН ассоциировался с артериальной гипертензией, в возрасте от 18 до 59 лет, средний возраст составил  $44,78 \pm 9,86$  года; женщин – 75,84%; мужчин – 24,16%. В группе больных с ХрПН без АГ количество женщин составило 78,3% и мужчин 21,1%, в группе больных с ХрПН в сочетании с АГ аналогичные параметры составили 73,3% и 26,6% соответственно. Критериями включения пациентов в исследование явились: ХрПН на фоне нефролитиаза и дисметаболической нефропатии в фазе ремиссии, возраст 18–59 лет, наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии и проводимых клинико-лабораторных исследований, наличие АГ: уровень САД 140–179 мм рт. ст. и ДАД 90–109 мм рт. ст. Дисметаболическая нефропатия – поражение почек при различных метаболических нарушениях, в частности, при нарушениях метаболизма солей с формированием оксалатов, уратов, фосфатов и смешанных конкрементов [9]. Данный диагноз у пациентов с ХрПН устанавливался анамнестически (отягощенная наследственность по линии кровных родственников), по результатам суточной экскреции с мочой оксалатов, уратов, фосфатов и содержания в сыворотке крови щавелевой и мочевой кислоты.

Диагноз ХрПН устанавливался в соответствии с клинической классификацией Н.А. Лопаткина и В.Е. Родомана (1974) на основании полного клинико-лабораторного и инструментального (рентгенологического, ультразвукового, радиоизотопного) обследования. У всех обследуемых лиц проводились общепринятые методы клинического обследования, включающие в себя анализ жалоб и анамнестических данных, физикального обследования, клинический минимум, биохимическое исследование крови с определением уровня глюкозы, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, фосфора, кальция, общего белка и белковых фракций, билирубина, общего холестерина, фибриногена сыворотки крови. Измерение АД проводилось по стандартной методике с использованием критериев оценки уровня АД, рекомендованных ВНОК (2008). Определялись скорость клубочковой фильтрации по формуле D.W. Cockcroft – M.H. Gault, общий анализ мочи, анализ мочи по методу Нечипоренко, проба мочи по С.С. Зимницкому, суточная

**Характеристика субъективных симптомов у пациентов с ХрПН**

Показатель	Вторичный ХрПН на фоне МКБ и дисметаболической нефропатии в фазе ремиссии (n=120)			
	1-я группа		2-я группа	
	п	%	п	%
Астеновегетативный синдром:	16	26,67	42	70
головные боли	8	13,33	23	38,33
слабость	11	18,33	18	30
недомогание	21	35	42	70
головокружение	2	3,33	22	36,67
Повышение АД	-	-	60	100,00

Примечание. 1-я группа – больные с ХрПН без артериальной гипертензии; 2-я группа – больные с ХрПН в сочетании с артериальной гипертензией.

эксекреция с мочой оксалатов, уратов, фосфатов, кальция. Всем пациентам проводилось выделение возбудителей инфекций мочевыделительной системы с определением их чувствительности к противомикробным средствам. Инструментальные методы включали ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости, обзорную и выделительную урографию. Для исключения воспалительных заболеваний репродуктивной системы пациенты осмотрены дерматовенерологом, гинекологом (женщины), урологом (мужчины). Специальные методы исследования включали определение активности процессов пероксидации липидов, антиоксидантной системы и структурных параметров клеточных мембран (диеновых конъюгатов [10], малонового диальдегида [11], общих фосфолипидов и общего холестерина (ОХ) в мембранах нейтрофилов [12],  $\alpha$ -токоферола в мембранах нейтрофилов [13]), полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЯЛ). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимые по полу и возрасту с группами исследования.

Комплексное обследование, динамическое наблюдение и терапия пациентов с ХрПН проводилась на базе отделения терапии НУЗ «Отделенческая больница на станции Тюмень ОАО РЖД» и многопрофильной клиники ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России в течение 2010–2011 гг.

С учетом общепринятых рекомендаций, комплексная терапия обострения ХрПН включала в себя: назначение антибактериальных, противовоспалительных, дезинтоксикационных средств, антигипертензивных и диуретических препаратов.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA, версия 6,0. Тестирование параметров распределения проводилось с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, асимметрии и эксцесса. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин использовался

непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Непрерывные переменные представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения ( $X \pm SD$ ). Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $R_s$ ).

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

После завершения комплексного обследования и лечения установлено (табл. 1), что различные проявления астеновегетативного синдрома отмечали 26,67% пациентов с ХрПН без АГ (1-й группы) и 70% больных с ХрПН в сочетании с АГ (2-й группы).

При анализе данных ультразвукового исследования сердца (табл. 2) у пациентов с АГ статистически значимо чаще регистрировались такие изменения, как дилатация левого предсердия и гипертрофия левого желудочка, с некоторой тенденцией к увеличению частоты дилатации левого желудочка, гипертрофии межжелудочковой перегородки и снижения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), которые фиксировались у 6,67% больных данной группы. ИММЛЖ больше 134 г/м<sup>2</sup> у мужчин и больше 110 г/м<sup>2</sup> у женщин отмечен у 4,26% женщин 1-й группы, во 2-й группе увеличение ИММЛЖ отмечено у 43,75% мужчин и 52,27% женщин.

При исследовании скорости клубочковой фильтрации (СКФ) обнаружено, что у пациентов с ХрПН на фоне МКБ и дисметаболической нефропатии в фазе ремиссии у 50% пациентов (60 человек) СКФ составляла 90 мл/мин и более. ХБП 1 стадии диагностировали у 40% пациентов (48 человек), ХБП 3 стадии – у 10% пациентов (12 человек).

Среди обследованных больных с ХрПН значительного роста патогенной микрофлоры в моче не отмечено, общее микробное число укладывалось в рамки допустимых значений – 10<sup>3</sup> КОЕ в 1 мл мочи, вследствие чего отсутствовала необходи-

Таблица 2

**Характеристика ЭХО-КГ-симптомов у пациентов с ХрПН**

Показатели	Вторичный ХрПН на фоне МКБ и дисметаболической нефропатии в фазе ремиссии (n=120)			
	1-я группа		2-я группа	
	n	%	n	%
Признаки атеросклероза аорты	24	40,0	27	45,0 p>0,05
Дилатация левого предсердия	2	3,33	13	21,67 p<0,001
Дилатация левого желудочка	-	-	5	8,33 p>0,05
Гипертрофия левого желудочка	4	6,67	47	78,33 p<0,001
Гипертрофия межжелудочковой перегородки	-	-	8	13,33 p>0,05
Митральная регургитация	3	5,0	11	18,33 p<0,01
Снижение ФВ<60%	1	1,67	4	6,67 p<0,01

Примечание. 1-я группа – больные с ХрПН без артериальной гипертензии; 2-я группа – больные с ХрПН в сочетании с артериальной гипертензией.

Таблица 3

**Содержание продуктов липопероксидации и  $\alpha$ -токоферола, общих фосфолипидов и общего холестерина в мембранах ПМЯЛ у больных с ХрПН ( $\bar{X}\pm SD$ )**

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Вторичный ХрПН на фоне МКБ и дисметаболической нефропатии в фазе ремиссии (n=120)	
		1-я группа	2-я группа
ДК, нмоль/10 <sup>5</sup> кл.	60,98±12,63	90,23±43,64**	132,23±65,17** p <sub>1-2</sub> <0,05
МДА, нмоль/10 <sup>5</sup> кл.	10,58±5,24	11,95±6,11	13,34±7,29*
$\alpha$ -ТФ, нмоль/10 <sup>5</sup> кл.	4,02±1,41	3,11±1,17*	2,54±1,17*
ОХ, нмоль/10 <sup>5</sup> кл.	0,131±0,025	0,143±0,037	0,113±0,041* p <sub>1-2</sub> <0,05
ОФЛ, нмоль/10 <sup>5</sup> кл.	0,061±0,018	0,052±0,016	0,033±0,013** p <sub>1-2</sub> <0,01
ОХ/ФЛ	2,14±0,77	2,73±0,34*	3,37±1,03** p <sub>1-2</sub> <0,05

Примечание. \* p<0,05, \*\* p<0,001 по сравнению с контрольной группой, p<sub>1-2</sub> по сравнению с 1-й группой – двусторонний непараметрический U критерий Манна–Уитни.

мость назначения антибактериального лечения. По данным ультразвукового исследования почек, признаки ХрПН обнаружены у всех пациентов обеих групп. Отмечались нечеткость контуров почки, утолщение ее капсулы, повышение эхогенности паренхимы, рубцовые изменения, деформация чашечно-лоханочной системы. Подобные изменения наблюдались у больных страдающих ХрПН шесть лет и более. У 35,8% пациентов (43 человек) регистрировали наличие МКБ (включая пациентов с МКБ в анамнезе), и у 64,1% пациентов (77 человек) отмечено наличие дисметаболической нефропатии. При этом камни в чашечно-лоханочной системе у 26,67% пациентов (16 человек) лоцировались с одной стороны, и у

11,67% пациентов (7 человек) нефролитиаз имел двусторонний характер (преобладали камни до 2 см в диаметре).

У больных с ХрПН в фазе ремиссии сохранялась активация процессов липопероксидации с накоплением в липидной фазе ПМЯЛ первичных и промежуточных продуктов липопероксидации (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида), наряду со снижением содержания  $\alpha$ -токоферола, что, скорее всего, связано с повышением расхода токоферола в условиях повышения скорости липопероксидации (табл. 3).

Интенсивность данных процессов более выражена при сочетании ХрПН с АГ, что, скорее всего, объясняется негативным влиянием высокого АД

**Взаимосвязь систолического артериального давления и диастолического артериального давления с содержанием продуктов липопероксидации,  $\alpha$ -токоферолом, ФЛ и холестерином в мембранах ПМЯЛ у пациентов с ХрПН в сочетании с артериальной гипертензией**

Коррелируемые параметры		Rs	p
САД, мм.рт. ст.	ДК, нмоль/ $10^5$ кл.	0,57	<0,001
	$\alpha$ -ТФ, нмоль/ $10^5$ кл.	-0,45	<0,001
	ОФЛ, нмоль/мл	-0,42	<0,001
ДАД, мм.рт. ст.	ДК, нмоль/ $10^5$ кл.	0,67	<0,001
	МДА, нмоль/ $10^5$ кл.	0,59	<0,001
	$\alpha$ -ТФ, нмоль/ $10^5$ кл.	-0,47	<0,001
	ОФЛ, нмоль/ $10^5$ кл.	-0,46	<0,001
	ХС/ОФЛ	0,6	<0,001

Примечание. Rs – ранговый коэффициент корреляции Спирмена; p – достоверность коэффициента корреляции.

и повышением концентрации воспалительных цитокинов и ангиотензина II на скорость процессов свободно-радикального окисления, в том числе активность липопероксидации.

При исследовании состава липидного бислоя мембран ПМЯЛ у больных с ХрПН в сочетании с АГ в фазе ремиссии обнаружены выраженные изменения липидной цитоархитектоники мембран. Концентрация ОХ в мембранах нейтрофилов у данной группы больных значимо ниже, чем в контрольной группе и у больных с ХрПН без АГ. В этой же группе больных содержание общих фосфолипидов снижено в 1,84 раза относительно практически здоровых лиц и 1,57 раза относительно больных 1-й группы.

Подтверждением роли АГ в процессах липопероксидации и структурно-функциональном состоянии мембран нейтрофилов служили результаты анализа корреляционных взаимосвязей содержания продуктов липопероксидации,  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -ТФ), общих фосфолипидов (ОФЛ) и общего холестерина (ХС) в мембранах ПМЯЛ у больных с ХрПН с повышенным уровнем артериального давления (табл. 4).

Учитывая, что по степени снижения функциональной активности почек различий между группами получено не было, статистически достоверно более высокий уровень диеновых конъюгатов (ДК) и более низкая концентрация  $\alpha$ -ТФ, ОФЛ у пациентов с ХрПН в сочетании с АГ, скорее всего, связана непосредственно с повышением САД и ДАД, так как АГ является независимым фактором, стимулирующим процессы липопероксидации и влияющим на содержание ОФЛ и ХС. Так, по литературным данным, липидная фаза мембран претерпевает аналогичные изменения как при эссенциальной, так и при симптоматической артериальной гипертензии [3, 17].

### ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе клинических проявлений заболевания у больных с ХрПН на фоне МКБ и ДН в фазе клинико-лабораторной ремиссии отмечены: различные проявления астеновегетативного синдрома, обнаруживается увеличение индекса массы миокарда левого желудочка, особенно у лиц с сочетанием ХрПН и артериальной гипертензией. У пациентов с ХрПН в фазе ремиссии, несмотря на отсутствие активного микробно-воспалительного процесса в почечной ткани, имеющиеся проявления, возможно, обусловлены гипоксией, вызванной сохраняющейся артериальной гипертензией.

Артериальная гипертензия является важной детерминантой эндотелиальной дисфункции, активируя провоспалительную активность эндотелия и миграцию иммунных клеток в стенку сосудов. При экспериментальной АГ активируется синтез цитокинов (IL-6, IL-8, ФНО- $\alpha$ ) [14–16], который может приводить к персистенции воспалительного процесса в почечной ткани, а в последующем – прогрессированию заболевания и нарушению функции почек.

В ходе нашего исследования удалось обнаружить, что у больных с ХрПН на фоне МКБ и ДН даже в фазе клинико-лабораторной ремиссии сохраняются изменения активности процессов липопероксидации и структурно-функционального состояния в мембранах нейтрофилов (высокие показатели ДК и МДА, снижение общих фосфолипидов, увеличение коэффициента ХС/ОФЛ на фоне снижения антиоксидантной защитной функции). Данные нарушения более выражены в группе пациентов с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия является независимым фактором, стимулирующим процессы липопероксидации и влияющим на содержание ОФЛ и ХС [17].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, получены ряд новых клинико-лабораторных и инструментальных данных у больных с ХрПН в фазе клинико-лабораторной ремиссии заболевания: различные проявления астеновегетативного синдрома, увеличение индекса массы миокарда левого желудочка, особенно у пациентов с артериальной гипертензией. Также у больных со вторичным ХрПН на фоне нефролитиаза и дисметаболической нефропатии в фазе ремиссии заболевания в мембранах нейтрофилов сохраняются активность процессов липопероксидации и сниженный антиоксидантный статус, особенно у лиц с сочетанием ХрПН и артериальной гипертензии, что требует продолжения лечебных мероприятий, в том числе применения гипотензивных препаратов, антиоксидантов, даже в фазе клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Тиктинский ОЛ, Калинина СН. Пиелонефриты СПбМАПО. Медиа пресс – СПб., 1996; 239 с
2. Цветчих ВЕ, Крылов ВИ, Лернер ГЯ и др. Активность процессов перекисного окисления липидов и состояние нейрогуморальных механизмов регуляции у больных хроническим пиелонефритом. *Тер архив* 1992; 62 (11): 80–82
3. Жмуров ВА, Крылов ВИ, Кашуба ЭА, Чимаров ВМ. Нефропатии (Аспекты мембранологии). Тюмень: Тюменский гос. университет, Тюменский мед. институт, 1993; 360 с.
4. Осолков СА. Клинико-биохимические особенности хронического пиелонефрита у жителей различных климато-географических регионов: Дис. ... д-ра мед наук. Тюмень, 2001; 340
5. Пыриг ЛА, Мельман НЯ, Шинкаренко НР и др. Липидный метаболизм у больных с хронической почечной недостаточностью в условиях систематического гемодиализа. *Урол нефрол* 1979; (3): 51-54
6. Чихладзе НМ, Чазова ИЕ. Симптоматические артериальные гипертензии. *Диагностика и лечение М.*, 2005; 37
7. Картовенко ИВ, Голиков АП, Давыдов БВ, Андреев АА. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Пат физиология и экспериментальная терапия* 2004; (1): 8-10.
8. Архипенко ЮВ, Каган ВЕ, Козлов ЮП. Модификация ферментной системы транспорта  $Ca^{+2}$  в саркоплазматическом ретикулуме при перекисном окислении липидов. Молекулярные механизмы изменения активности  $Ca^{+2}$ -АТФазы. *Биохимия* 1983; Т.48, (3): 433-441
9. Коровина НА, Гаврюшова ЛП, Мумладзе ЭБ. и др. Дисметаболические нефропатии у детей. *Consilium medicum* 2009; (7): 29-41
10. Стальная ИД. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот. *Современные методы в биохимии*, М. 1977; 63-64
11. Стальная ИД, Гаришвили ТГ. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии*, М. 1977; 66-68
12. Крылов ВИ, Виноградов АФ, Еремеева СИ и др. Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов *Лаб дело* 1975; (4): 205-206
13. Спиричев ВБ, Матусин ИИ, Бронштейн ЛМ. Витамин Е. Экспериментальная витаминология, Л. 1979; 18-57
14. Capers QT, Alexander RW, Lou P et al. Monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic tissues of hypertensive rats *Hypertension* 1997; (30): 1397-1402
15. Luvara G, Pueyo ME, Philippe M et al. Chronic blockade of NO synthase activity induces a proinflammatory phenotype in the arterial wall: prevention by angiotensin II antagonism *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; (18): 1408-1416
16. Sanz-Rosa D, Oubina MP, Cediel E et al. Effect of ATI receptor antagonism on vascular and circulating inflammatory mediators in SHR: role of NF-kappaB/IkappaB system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; (288): 111-115
17. Жмуров ВА, Малишевский МВ, Гапон ЛИ, Кашуба ЭА. Мембранопатологические и иммунологические аспекты гипертонической болезни. Тюмень 1993; 225

Поступила в редакцию 12.09.2012 г.

Принята в печать 27.03.2013 г.

© А.И.Гоженко, Н.Д.Филипец, 2013  
УДК [616.61:661.31]-092.4

*А.И. Гоженко<sup>1</sup>, Н.Д. Филипец<sup>1</sup>*

## НЕФРОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ АКТИВАЦИИ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК КРЫС

*A.I. Gozhenko, N.D. Filipets*

## THE RENOTROPIC EFFECTS OF ADENOSINE TRIPHOSPHATE-SENSITIVE POTASSIUM CHANNEL ACTIVATION DEPENDING ON THE FUNCTIONAL STATE OF KIDNEYS IN RATS

<sup>1</sup>Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта, г. Одесса; кафедра фармакологии Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** изучение нефротропных эффектов активатора аденозинтрифосфатчувствительных калиевых каналов флокалина. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Эксперименты проведены на лабораторных нелинейных белых крысах массой 0,15–0,17 кг в условиях 5% водной нагрузки. В первой серии флокалин вводили семь дней зондом внутривентрикулярно в дозе 5 мг/кг на 1% слизи крахмала. Во второй серии экспериментов препарат применяли однократно через 2 ч после моделирования токсической нефропатии подкожным введением хлорида ртути в дозе 1 мг/кг. В моче и плазме крови определяли содержание ионов натрия и калия методом пламенной фотометрии, концентрацию креатинина – колориметрическим методом, белок в моче – сульфосалициловым методом. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** На фоне повторного введения препарата у крыс повышался диурез, увеличивалась экскреция креатинина и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Повышалась концентрация ионов калия в плазме крови и уменьшалась концентрация ионов калия в моче, концентрация ионов натрия в моче и натрийурез уменьшались. На модели сулемовой нефропатии после введения флокалина увеличивались диурез, экскреция креатинина и СКФ, уменьшалась протеинурия, концентрация ионов калия в моче и калийурез повышался. При этом нормализовался показатель натриемии, возрастала экскреция ионов натрия с мочой. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Более выраженная водовыделительная реакция у крыс после введения флокалина на фоне развитии сулемовой нефропатии способствует повышению почечной экскреции ионов натрия и калия при отсутствии электролитных нарушений в плазме крови. Повышение СКФ и антипротеинуретический эффект обуславливают ренопротективное действие препарата при формировании токсической нефропатии.

**Ключевые слова:** активация аденозинтрифосфатчувствительных калиевых каналов, флокалин, почки.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the study was to: research of renotropic effects of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels activator Flocalin. **MATERIAL AND METHODS.** The experiments were made in laboratory non-linear white rats 0,15-0,17 kg of weight under conditions of 5% water load. The first series of experiments consisted of intraventricular administration of Flocalin with a tube in the dose of 5 mg/kg on 1% amyllum mucus over the period of 7 days. In the second series of experiments Flocalin was administered once in 2 hours after modeling of toxic nephropathy by subcutaneous injection of mercuric chloride 1 mg/kg. Urine and plasma levels of sodium and potassium ions were measured using flame photometry. Quantitative analysis of creatinine was performed with colorimetric assay. Urine protein was estimated using sulfosalicylic acid test. **RESULTS.** The repeated administration of Flocalin to the rats increased diuresis, as well as creatinine excretion and glomerular filtration rate (GFR). We observed elevation of plasma potassium levels and diminution of urine potassium concentration. At the same time plasma sodium levels and natriuresis decreased. After Flocalin administration in the model of sublimate nephropathy we observed the increase of diuresis, creatinine excretion and GFR, decrease of proteinuria and elevation of urine potassium levels and kaliuresis. This was followed by plasma sodium level rate normalization and increment of potassium ions excretion in the urine. **CONCLUSION.** A more pronounced reaction of water excretion after administration of Flocalin to the rats under conditions of sublimate nephropathy contributes to the increase of renal sodium and potassium excretion with the absence of electrolyte changes in blood plasma. Elevation of GFR and antiproteinuric effect determine renoprotective action of Flocalin in toxic nephropathy.

**Key words:** adenosine triphosphate-sensitive potassium channels activation, Flocalin, kidneys.

### ВВЕДЕНИЕ

Многофакторность причин нефрологических заболеваний предопределяет поиск лекарственных

средств, направленных на улучшение деятельности почек и угнетение повреждающих влияний на органы-мишени. Взаимосвязь патогенетических механизмов развития и прогрессирования ренальной и кардиоваскулярной патологии [1–3] обуславливает интерес научного поиска нефротропных

Филипец Н.Д. Украина, г. Черновцы, 58002, Театральная площадь, д. 2. Буковинский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, тел. раб. +38(037)22 3 52 62; моб. +380506080496; E-mail: natalya.dmi@gmail.com

влияний представителей фармакологической защиты миокарда. Безусловно, оптимизация гемодинамического режима, контролируемого сердцем, и основных процессов почечной регуляции водно-солевого баланса формируют приоритетность выбора медикаментозной терапии.

В связи с этим заслуживают внимания активаторы калиевых каналов (АКК) – класс кардиопротекторных, антиангинальных и вазоактивных средств. К прямым кардиопротекторам относится новый активатор аденозинтрифосфатчувствительных калиевых ( $K_{ATP}$ ) каналов, фторсодержащий аналог пинацидила флокалин [4]. Открытие или пролонгация длительности открытого состояния калиевых каналов препятствует поступлению ионов кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы, что тормозит вазоконстрикторные и свободнорадикальные реакции, сохраняет энергоресурсы клеток миокарда [5–7]. Общность направлений органопротекции способствует изучению нефротропных свойств оригинального отечественного АКК. Влияние на сосудистый тонус, восстановление клеточного ионного баланса изначально являются факторами ренопротекции, адаптирующими почечные гомеостатические механизмы к измененным условиям. Целью настоящей работы было исследование нефротропных эффектов активатора  $K_{ATP}$ -каналов флокалина при изменении функционального состояния почек после увеличения объема внеклеточной жидкости у интактных крыс и в условиях развития токсической нефропатии.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 36 лабораторных нелинейных белых крысах массой 0,15–0,17 кг, которых содержали на гипонатриевом режиме питания со свободным доступом к отстоянной водопроводной воде. В первой серии флокалин вводили семь дней зондом внутрижелудочно в дозе 5 мг/кг на 1% слизи крахмала в объеме 5 мл/кг. Через 30 мин после последнего введения объем внеклеточной жидкости увеличивали 5% водной нагрузкой. Во второй серии экспериментов препарат вводили однократно через 2 ч после моделирования токсической нефропатии подкожным введением 0,1% раствора хлорида ртути в дозе 1 мг/кг [8], и через 30 мин проводили водную нагрузку. Контрольным группам (во второй серии контролем также являлась группа крыс с токсической нефропатией) внутрижелудочно вводили слизь крахмала и выполняли водную нагрузку. Диурез регистрировали через 2 ч. Эвтаназию проводили под нембуталовым наркозом (1% раствор этиминала натрия, 20 мг/кг) в соответствии с положением

«Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которые используются в экспериментах и других научных целях» (Страсбург, 1986). В моче и плазме крови определяли содержание ионов натрия и калия методом фотометрии пламени на ФПЛ-1. Концентрацию креатинина в моче – методом Фолина, в плазме крови – методом Попера в модификации Мерзона по реакции с пикриновой кислотой с последующей колориметрией на спектрофотометре СФ-46 [9]. Белок в моче определяли по реакции с сульфосалициловой кислотой. Стандартизированные по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и массе тела показатели рассчитывали по общепринятым формулам [10]. Статистический анализ межгрупповых отличий проводили при помощи компьютерной программы «Statgrafics» с использованием t-критерия Стьюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования продемонстрировали способность флокалина изменять состояние почечных функций в условиях водной нагрузки у здоровых крыс и после нефротоксического воздействия хлорида ртути. Показатели, характеризующие деятельность почек после гипергидратации организма на фоне многократного введения препарата (табл. 1), указывали на повышение диуреза, увеличение экскреции креатинина, активацию скорости клубочковой фильтрации и на неизменную экскрецию белка.

Отмечалось повышение содержания ионов калия в плазме крови. Вместе с тем, концентрация ионов калия в моче уменьшалась, а показатель калийуреза не отличался от контрольного значения. Содержание ионов натрия в плазме крови не изменялось, концентрация ионов натрия в моче и натрийурез уменьшались.

На модели сулемовой нефропатии (табл. 2) ренальное влияние флокалина проявлялось возрастающей динамикой диуреза, экскреции креатинина и СКФ. Обращает внимание выраженный антипротеинуретический эффект: показатели экскреции белка у крыс после введения препарата практически достигали контрольных значений. Концентрация ионов калия в плазме не изменялась. Содержание ионов калия в моче увеличивалось, регистрировалось калийуретическое действие флокалина. Уровень натриемии, возросший при формировании острой почечной недостаточности, нормализовался после активации  $K_{ATP}$ -каналов. Падение натрийуреза при поражении почек сулемой под влиянием флокалина сменялось возрастанием экскреции ионов натрия до значений показателя у интактных животных.

Таблица 1

**Показатели функционального состояния почек крыс в условиях 5% водной нагрузки после введения флокалина (5 мг/кг, 7 дней, X±m)**

Показатели	Контроль, n=6	Флокалин, n=6	p
Диурез, мл/2 ч	4,0±0,15	4,5±0,12	<0,01
Экскреция креатинина, мкмоль/2 ч	2,5±0,09	3,3±0,24	<0,01
Скорость клубочковой фильтрации, мкл/мин	349,8±26,57	517,0±52,12	<0,05
Концентрация белка в моче, г/л	0,002±0,0004	0,002±0,0003	>0,1
Экскреция белка, мг/2 ч	0,06±0,002	0,008±0,0014	>0,1
Экскреция белка, мг/100мкл КФ	0,002±0,0006	0,002±0,0004	>0,1
Концентрация K <sup>+</sup> в плазме крови, ммоль/л	6,1±0,33	8,2±0,61	<0,05
Концентрация K <sup>+</sup> в моче, ммоль/л	7,3±1,05	4,9±0,20	<0,05
Экскреция K <sup>+</sup> , мкмоль/2 ч	29,9±4,99	21,9±1,12	>0,1
Концентрация Na <sup>+</sup> в плазме крови, ммоль/л	122,7±1,80	122,1±1,94	>0,1
Концентрация Na <sup>+</sup> в моче, ммоль/л	0,83±0,192	0,32±0,028	<0,05
Экскреция Na <sup>+</sup> , мкмоль/2 ч	3,35 ± 0,845	1,39 ± 0,082	<0,05

Примечание. В табл. 1 и 2: n – число наблюдений, p – достоверность различий, КФ – клубочковый фильтрат.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение внутрипочечной гемодинамики в результате вазодилатации при активации K<sub>ATФ</sub>-каналов повышает скорость клубочковой фильтрации. В условиях функциональной водной нагрузки, как и многие антигипертензивные агенты, флокалин вызывает преимущественное расширение приводящей артериолы и стабилизацию внутриклубочкового давления крови. Снижение натриевой экскреции (см. табл. 1) означает, что диуретический эффект препарата является следствием увеличения клубочковой фильтрации.

Сопоставление сравнительно небольшой разницы показателей диуреза с увеличением в 1,5 раза СКФ демонстрирует функциональную способность здоровых почек выводить избыток воды за счет преимущественной активации клубочкового сектора нефрона. Отсутствие протеинурии при этом позволяет исключить гиперфильтрацию при стимуляции K<sub>ATФ</sub>-каналов. Вместе с тем, уменьшение в 2,4 раза выделения ионов натрия свидетельствует о сохранении способности почек после введения флокалина поддерживать осмотический баланс при гипергидратации организма. По-видимому, клеточ-

Таблица 2

**Показатели функционального состояния почек крыс при формировании сулемовой нефропатии после введения флокалина в дозе 5 мг/кг в условиях водной нагрузки (X+m)**

Показатели	Контроль, n=6	Сулемовая нефропатия, n=6	p	Сулемовая нефропатия + флокалин, n=6	p
Диурез, мл/2 ч/100г	3,5±0,52	2,0±0,20		3,1±0,12	1/2<0,05 2/3<0,001
Экскреция креатинина, мкмоль/2 ч	1,9±0,30	2,2±0,03		3,1±0,17 p<0,01	1/2<0,05 2/3<0,001
Скорость клубочковой фильтрации, мкл/мин	390,5±70,30	303,7±30,30	НД	602,4±56,	1/2<0,05 2/3<0,001
Концентрация белка в моче, г/л	0,005±0,001	0,050±0,007		0,01±0,004	<0,001 2/3<0,01
Экскреция белка, мг/2 ч	0,020±0,007	0,09±0,013		0,03±0,012	1/2<0,01 2/3<0,05
Экскреция белка, мг/100 мкл КФ	0,005±0,001	0,030±0,006		0,006±0,0021	1/2<0,01 2/3<0,01
Концентрация K <sup>+</sup> в плазме крови, ммоль/л	6,20±0,30	5,90±0,69		6,6±0,58	НД
Концентрация K <sup>+</sup> в моче, ммоль/л	6,40±0,77	16,6±0,53		18,7±0,73	1/2<0,001 1/3<0,001 2/3<0,05
Экскреция K <sup>+</sup> , мкмоль/2 ч	22,8±3,46	32,7±3,55	НД	58,5±3,56	1/3<0,001 2/3<0,01
Концентрация Na <sup>+</sup> в плазме крови, ммоль/л	127,9±5,28	140,4±1,46		120,0±13,33	1/2<0,05
Концентрация Na <sup>+</sup> в моче, ммоль/л	0,27±0,037	0,19±0,014		0,38±0,097	1/2<0,05
Экскреция Na <sup>+</sup> , мкмоль/2 ч	1,02±0,25	0,39±0,062		1,22±0,32	1/2<0,05 2/3<0,05

ные эффекты АКК изменяют калиевый обмен в организме и обуславливают увеличение плазменного содержания катиона, что и наблюдалось при применении флокалина – концентрация ионов калия в плазме крови повышалась в 1,3 раза. Несмотря на допустимое пропорционально СКФ изменение фильтрационного заряда ионов калия, уровень его экскреции не менялся. Так как в условиях водного диуреза концентрация ионов калия в моче меньше, чем в плазме крови, вероятнее всего, флокалин повышает канальцевую калиевую реабсорбцию.

В условиях формирования токсического поражения почек отчетливо проявлялись нефротропные эффекты флокалина (см. табл. 2).

Волюморегулирующая функция почек восстанавливалась благодаря влиянию препарата на почечный кровоток и характеризовалась повышенным диурезом при двукратном увеличении СКФ по сравнению с показателями у нелеченных крыс. Активация экскреторной функции почек после введения АКК проявлялась повышением в 1,4 раза выделения с мочой эндогенного креатинина. Учитывая прямую связь протеинурии с динамикой прогрессирования почечной недостаточности, особого внимания заслуживает антипротеинуретический эффект препарата. Применение флокалина уменьшает в 5 раз концентрацию белка в моче и в 3 раза понижает двухчасовую протеинурию, а при перерасчете по СКФ показатель экскреции белка с мочой уменьшался в 5 раз. Увеличение объема клубочкового фильтрата, как и фильтрационной натриевой загрузки, способствовало снижению концентрации ионов натрия в плазме крови при введении флокалина. Модуляция клеточного ионного баланса отображалась на процессах канальцевого транспорта ионов натрия. Сниженный в 2,6 раза показатель почечной экскреции ионов натрия при поражении хлоридом ртути превышал в 3 раза это значение после фармакологической активации калиевых каналов. Механизм калийуретического действия связан как с повышением СКФ, так и увеличением канальцевой секреции ионов калия под влиянием флокалина в условиях токсической нефропатии. При этом выход ионов калия из тканевых депо обеспечивает стабильность концентрации катиона в плазме крови.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что флокалин активирует волюморегулирующую функцию почек в условиях 5% водной нагрузки. Водовыделительная реакция более существенна

после стимуляции  $K_{ATP}$ -каналов на начальной стадии развития экспериментальной сулемовой нефропатии и это, в свою очередь, сказывается на увеличении почечной экскреции осмотически активных ионов натрия и калия. При этом не снижается концентрация исследуемых катионов в плазме крови. Учитывая то, что основой побочных эффектов диуретиков являются электролитные, а именно, гипокалиемические нарушения, можно исключить неблагоприятные воздействия АКК, обусловленные ионным дисбалансом. Ренопротективное действие флокалина реализуется на клубочковом и канальцевых уровнях нефрона с нормализацией почечных процессов – фильтрации и канальцевого транспорта на уровне проксимального канальца, о чем свидетельствует снижение протеинурии. Вместе с тем, значительное повышение скорости клубочковой фильтрации и антипротеинуретический эффект определяют потенциальную возможность флокалина замедлять процесс формирования токсической нефропатии.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-14
2. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008; 34: 957-962
3. McCullough PA, Haapio M, Mankad S et al. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1777-1784
4. Мойбенко ОО, Струтинський РБ, Ягупольський ЛМ, Мохорт МА. Розробка та підготовка до впровадження нового вітчизняного кардіопротекторного препарату – фторвмісного активатора АТФ-залежних калієвих каналів Флокалін. *Наука та інновації* 2006; 2(4): 114-119
5. Мойбенко ОО, Струтинський РБ, Ягупольський ЛМ, Шаламай АС. Організація заводського виготовлення препарату Флокалін – нового вітчизняного спазмолітика і кардіопротектора. *Наука та інновації* 2009; 5(1): 80-84
6. Strutynskiy RB, Neshcheret AP, Tumanovska LV et al. Cardioprotective effects of flocalin in vivo experiments: influence on the hemodynamic and on the damage of myocardium under ischemia-reperfusion. *Int J Phys Pathophys* 2010; 1(3): 211-218
7. Voitychuk OI, Strutynskiy RB, Yagupolskii LM et al. Sarcolemmal cardiac KATP channels as a target for the cardioprotective effects of the fluorine-containing pinacidil analogue flocalin. *Brit J Pharmacol* 2011; 162(3):701-711
8. Гоженко АИ, Карчаускас ВЮ, Долوماتов СИ. Влияние водной и гиперосмотической нагрузок на клиренс креатинина при экспериментальной нефропатии, вызванной хлоридом ртути. *Нефрология* 2002; 6(5): 72-74
9. Берхин ЕБ, Иванов ЮИ. *Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена*. Алтайское кн. изд-во, Барнаул, 1972; 98-116
10. Рябов СИ, Наточин ЮВ. *Функциональная нефрология*. Лань, СПб., 1998; 45-76

Поступила в редакцию 05.03.2013 г.

Принята в печать 27.03.2013 г.

© О.В.Ветряков, В.Н.Быков, М.А.Юдин, 2013  
УДК [66.062.59:615.9-06:616.61-001]-092.4

*О.В. Ветряков<sup>1</sup>, В.Н. Быков<sup>1</sup>, М.А. Юдин<sup>1</sup>*

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВАЗАПРОСТАНА, ЛОЗАРТАНА И АНТИОКСИДАНТНОЙ РЕЦЕПТУРЫ НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОТРАВЛЕНИИ КРЫС ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ

*O.V. Vetryakov, V.N. Bykov, M.A. Yudin*

## THE STUDY OF THE VASOPROSTAN, LOSARTAN AND ANTIOXIDATIVE FORMULATION EFFECTS ON THE COURSE OF ACUTE KIDNEY INJURY IN RATS EXPOSED TO ETHYLENE GLYCOL

<sup>1</sup>Научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия.

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Изучение влияния препаратов, обладающих эндотелио- и ренопротективной активностью, на течение острого повреждения почек (ОПП) у крыс после отравлений этиленгликолем тяжелой степени. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** ОПП моделировали на крысах путем внутрижелудочного введения этиленгликоля в дозе 2/3 ЛД<sub>50</sub>. После отравления крыс разделяли на группы и ежедневно в течение 7 сут вводили лозартан, вазaproстан и антиоксидантную рецептуру (АОР), контрольной группе вводили физиологический раствор. Через 3, 7, 14 и 28 сут после отравления у животных исследовали показатели суточного диуреза, концентрацию креатинина, мочевины в сыворотке крови и проводили оценку мочевого осадка. Полученные данные сравнивали с интактными животными. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено снижение летальности в группе животных, получавших вазaproстан и АОР и 4-кратное увеличение этого показателя после терапии лозартаном. Из всех препаратов только вазaproстан через 2 сут после введения нефротоксиканта достоверно уменьшал уровень азотемии. Применение лозартана, напротив, приводило более чем 8- и 18-кратному повышению содержания креатинина и мочевины соответственно. Вазaproстан и АОР ускоряли обратное развитие ОПП с 14 до 7 сут. Объем суточной мочи у животных этих групп в 1,5 и 4 раза превышали показатели контроля и интактных крыс. Из всех препаратов только введение АОР через 14–28 сут после отравления этиленгликолем приводило к нормализации показателей суточного диуреза. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение лозартана на фоне отравления этиленгликолем сопряжено с риском перехода ОПП в стадию декомпенсации. Введение вазaproстана и АОР ускоряет обратное развитие этиленгликоль-индуцированной ОПП.

**Ключевые слова:** отравление этиленгликолем, токсическая ОПП, антиоксидантная терапия, лозартан, вазaproстан.

### ABSTRACT

**THE AIM OF THE STUDY** was to investigate the effects of drugs with endothelio- and renoprotective activity on the course of acute kidney injury (AKI) in rats after the severe ethylene glycol poisoning. **MATERIALS AND METHODS.** AKI was examined on rat model by intragastric administration of 2/3 LD<sub>50</sub> ethylene glycol. After poisoning rats were divided into groups and treated daily with losartan, vasoprostan and antioxidative formulation (AF) for 7 days. The control group was treated with saline solution. Diurnal diuresis rates, serum creatinine and urea concentrations were analyzed at 3, 7, 14 and 28 days following poisoning. Urinary sediment was also assessed. The received data were compared with intact animals. **RESULTS.** It was noticed the decrease in lethality in group treated with vasoprostan and AF and 4-fold increase in this rate after losartan treatment. Among all the drugs tested only vasoprostan significantly decreased azotemia level 2 days after exposure to the toxicant. On the contrary, losartan administration led to more than 8- and 18-fold increase of creatinine and urea, respectively. Vasoprostan and AF improved the reparation of renal functions from 14 (untreated group) to 7 (treated group) days. Daily urine production in these groups was 1.5- and 4-fold greater than in control and intact rats. Among all the drugs tested only AF administration in 14-28 days after ethylene glycol poisoning resulted in restoration of normal daily urine production. **CONCLUSION.** Administration of losartan in ethylene glycol poisoning is associated with risk of ARF transition to the decompensation stage. Vasoprostan and AF administration improve restoration of ethylene glycol-induced AKI.

**Key words:** ethylene glycol poisoning, toxic AKI, antioxidant therapy, losartan, vasoprostan.

### ВВЕДЕНИЕ

До настоящего времени частота развития острого повреждения почек (ОПП) после отравлений

этиленгликолем, несмотря на проведение комплекса детоксикационных мероприятий, достигает 30% [1, 2]. В отдаленном постинтоксикационном периоде на фоне проведения поддерживающей терапии нередко наблюдаются признаки нарушения функ-

Юдин М.А. Санкт-Петербург; ул. Лесопарковая, д. 4. НИИ (ВМ) ВМедА им. С.М. Кирова, тел: +7-812-527-79-11, mihei\_bridge@mail.ru

ции почек, требующие проведения дополнительных сеансов гемодиализа. Неудовлетворительные результаты лечения отравлений этиленгликолем и другими нефротоксикантами определяют актуальность поиска новых средств фармакологической коррекции и профилактики развития ОПП.

Патогенетическое действие этиленгликоля на структуры нефрона не ограничивается некрозом эпителия канальцевой системы. Накапливаясь в тканях, нефротоксикант способствует формированию отека и гидроскопической дегенерации клеточных элементов клубочков [2]. К числу важнейших факторов, определяющих течение ОПП, относится внутривисцеральная вазоконстрикция [3]. Именно нарастание паравазального отека и вазоконстрикция приносящих артериол способствуют нарастанию тканевой гипоксии и избыточному образованию свободных радикалов. Метаболиты этиленгликоля вызывают паралитическое расширение веноулярного отдела гемомикроциркуляторного русла почек, образование эритроцитарных сладжей и набухание эндотелиальной выстилки [4]. Расположение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их «первичными мишенями», которые могут повреждаться при воздействии этиленгликоля. Расстройства гемомикроциркуляции позволяют рассматривать вазоактивные препараты в качестве средств адьювантной терапии ОПП, индуцированной этиленгликолем. Учитывая немаловажную роль нарушений микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции в патогенезе отравлений этиленгликолем, цель настоящей работы состояла в изучении влияния препаратов, обладающих эндотелио- и ренопротективной активностью на течение ОПП у крыс после отравлений этиленгликолем тяжелой степени.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в соответствии с Национальными и Международными правилами работы с лабораторными животными, а ее выполнение санкционировано Комиссией по биоэтике (IACUC), утвержденной начальником института от 19.11.2009 г. Эксперименты выполнены на 450 крысах-самцах Wistar массой 180–200 г, которых содержали в стандартных условиях вивария. За 12 ч до начала эксперимента животных лишали пищи. Для моделирования ОПП однократно внутривисцерально (в/ж) вводили этиленгликоль в дозе  $2/3$  ЛД<sub>50</sub> (6,1 г/кг). Наблюдение за выжившими крысами осуществляли на протяжении 28 сут.

Животных делили на 5 групп: 1-я – интактная, 2-я – контроль отравления (отравление и в/ж

введение физиологического раствора), 3-я – контроль терапии [отравление и в/ж введение лозартана («Actavis Group hf.», Исландия) 20 мг/кг]; 4-я – опыт [отравление и в/в введение вазапранола («Swarz Pharma», Германия) 10 мкг/кг]; 5-я – опыт (отравление и введение АОР [альфа-липоевая кислота («Berlin-Chemie», Германия) в/м 10 мг/кг, токоферола ацетат (Россия) в/ж 20 мг/кг, аскорбиновая кислота (Россия) в/б 20 мг/кг, унитиол (Россия) в/б 50 мг/кг]. Препараты применяли ежедневно однократно в течение 7 сут после отравления. Первое введение фармакологических средств осуществляли на пике алкогольной атаксии (через 30 мин от момента отравления этиленгликолем). Препараты АОР вводили одномоментно, продолжительность между введением первого и последнего препарата не превышала 1 мин. Выбор доз эндотелиопротективных средств определялся их вазодилатирующим действием в отношении сосудистого русла [5, 6]. Подбор доз препаратов в составе АОР основывался на данных оценки антирадикальной активности [7].

После отравления этиленгликолем животных помещали в метаболические клетки и собирали мочу в условиях спонтанного диуреза в течение 24 ч. Изучаемые показатели в пробах мочи определяли, используя полоски «DekaPhan Leuco» («Pliva-Lachema», Чехия). Повторные анализы мочи у выживших животных выполняли через 2, 7, 14 и 28 сут после начала эксперимента. Исследование концентрации креатинина (мкмоль/л) и мочевины (ммоль/л) в сыворотке крови выполняли в те же сроки на биохимическом анализаторе Synchron CX3 Delta. На 3-, 7-, 14-е и 28-е сутки от начала эксперимента проводили оценку мочевого осадка на микроскопе «Leica DMRE» (ув.  $\times 400$ ).

Сравнение средних значений лабораторных данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки значимости межгрупповых различий альтернативных показателей использовали  $\chi^2$ -критерий Пирсона.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Введение крысам этиленгликоля в дозе  $2/3$  ЛД<sub>50</sub> сопровождалось развитием у животных выраженной атаксии, вплоть до полной утраты способности к передвижению. В контрольной группе в течение 3 сут после отравления отмечали гибель животных. Общий показатель гибели составил 23% (табл. 1).

Введение АОР полностью предупреждало гибель животных. На фоне терапии вазапраноном гибель единичных особей отмечали только в первые сутки. Частота гибели животных, получавших

Таблица 1

**Влияние препаратов на частоту (%) и сроки наступления гибели крыс после отравления этиленгликолем в дозе 2/3 ЛД<sub>50</sub>**

Группа / препарат	Относительная частота (%) и сроки наступления гибели				$\chi^2$ -критерий в сравнении с контролем
	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	Общая гибель, %	
Контроль (0,9% NaCl)	11,5 (3/26)	7,6 (2/26)	3,8 (1/26)	23,0 (6/26)	-
Вазапрантан	3,8 (1/26)	0 (0/26)	0 (0/26)	3,8 (1/26)	2,67
АОР	0 (0/26)	0 (0/26)	0 (0/26)	0 (0/26)	4,76*
Лозартан	34,6 (9/26)	34,6 (9/26)	23,0 (6/26)	92,3 (24/26)	24,77**

Примечание. \* различия по отношению к контролю достоверны при  $p < 0,05$  ( $3,842 < \chi^2 < 6,635$ ); \*\* различия по отношению к контролю достоверны при  $p < 0,001$  ( $\chi^2 > 10,8$ ); в скобках указано количество животных с признаком по отношению к общему количеству крыс в группе.

Таблица 2

**Влияние препаратов на динамику концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови крыс после отравления этиленгликолем в дозе 2/3 ЛД<sub>50</sub> ( $\bar{X} \pm m$ , n=6)**

Срок наблюдения	Показатель	Экспериментальные группы				
		Интактная	Контроль	АОР	Вазапрантан	Лозартан
2 сут	Мочевина	4,31±0,17	18,27±4,33**	16,10±2,19***	8,83±1,43 <sup>Δ</sup>	77,57±8,71*** <sup>Δ</sup>
	Креатинин	35,71±2,50	76,50±8,67**	52,50±5,21*	43,83±1,83 <sup>Δ</sup>	263,50±48,42*** <sup>Δ</sup>
7 сут	Мочевина	4,48±0,09	6,67±0,66**	7,62±2,12*	9,38±1,06**	
	Креатинин	35,98±3,14	43,33±6,21	38,17±2,93	37,33±2,03	
14 сут	Мочевина	4,10±0,29	4,65±0,76	7,17±1,73	5,50±0,64	
	Креатинин	36,70±0,50	34,50±2,22	37,67±2,32	38,02±2,88	
28 сут	Мочевина	4,52±0,71	3,72±0,49	3,85±0,36	4,45±0,55	
	Креатинин	34,67±3,38	40,00±1,15	37,83±1,66	38,67±2,68	

Примечание. \* различия с показателями интактной группы достоверны при  $p < 0,05$ ; \*\* различия с показателями интактной группы достоверны при  $p < 0,01$ ; \*\*\* различия с показателями интактной группы достоверны при  $p < 0,001$ ; <sup>Δ</sup> различия с показателями контрольной группы достоверны при  $p < 0,05$ .

лозартан к исходу 3 сут, составила 92,3% и почти в 4 раза превышала показатель контрольной группы (при  $p < 0,001$ ). Вследствие высокой летальности животных, получавших терапию лозартаном, данная группа после 3 сут наблюдения была исключена из эксперимента.

На 2-е сутки после отравления этиленгликолем регистрировали максимум повышения концентрации маркеров ОПП (табл. 2). Минимальные изменения концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови отмечали у крыс, получавших терапию вазапрантаном (отличие от контроля при  $p < 0,05$ ). Содержание креатинина и мочевины после терапии АОР было сопоставимо с контролем и в 1,5 и 4 раза превышало показатель интактных животных соответственно. Сопоставляя данные гибели крыс и параметры уремической интоксикации контрольной группы и группы, получавшей АОР, можно высказать предположение о высокой роли вторичных неспецифических механизмов «оксидативного повреждения» в ранние сроки отравлений этиленгликолем. Очевидно, что применение в

схемах терапии ОПП АОР, включающего водо- и жирорастворимые антиоксиданты и детоксиканты, позволит увеличить вероятность благоприятного исхода интоксикации.

Введение крысам лозартана (20 мг/кг) сопровождалось более чем 3-кратным (при  $p < 0,05$ ) повышением креатинина и достоверным 8- и 18-кратным увеличением мочевины относительно показателей животных контрольной и интактной групп соответственно.

На 7-е сутки и в последующие сроки наблюдения концентрация креатинина во всех группах соответствовала интактным животным. В отличие от креатинина снижение уровня мочевины до диапазона внутривидовой нормы происходило через 14 сут. О влиянии препаратов на функцию почек свидетельствовали данные суточного диуреза в различные сроки после отравления крыс этиленгликолем (табл. 3).

На 2-е сутки интоксикации развитие экспериментальной ОПП в контрольной группе подтверждалось более чем 2-кратным снижением

Таблица 3  
**Влияние препаратов на динамику суточного диуреза крыс после отравления этиленгликолом в дозе 2/3 ЛД<sub>50</sub> ( $\bar{X} \pm m$ , n=6)**

Группа	Срок наблюдения	Количество, мл	Цвет	Относительная плотность	Нитриты, ед.	pH, ед.	Белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Лейкоциты, мкл	Эритроциты, мкл
Интактная	2 сут	16,0±3,48	Светло-желтый	1,021±0,002	0,17±0,16	6,63±0,09	0,10±0,06	0,47±0,29	7,5±1,12	1,67±1,05
	7 сут	6,5±1,80*	Темно-желтый	1,026±0,002	1,50±0,29**	5,88±0,12**	0,48±0,13*	4,1±0,80**	37,0±12,50*	80,0±17,44**
Контроль (0,9% NaCl)	14 сут	5,8±1,09*	Желтый	1,023±0,003	2,0±0,48**	5,88±0,15	0,48±0,15*	2,8±0,61**	50,0±14,43**	40,0±9,13**
	28 сут	37,5±3,80**	Бледно-желтый	1,006±0,001**	1,98±0,21***	5,88±0,12	0,23±0,075	2,14±0,27**	12,5±7,22	7,12±0,50
Вазапостан	28 сут	36,9±3,6**	Бледно-желтый	1,006±0,001***	1,75±0,25***	5,75±0,25	0,15±0,08	1,80±0,71	11,5±3,24	5,00±2,04
	2 сут	9,4±1,41	Желтый	1,020±0,001	0,40±0,24*	5,80±0,20**	0,30±0,10	3,3±0,51**	37,0±11,36*	26,0±9,80 <sup>Δ</sup>
	7 сут	19,88±1,90 <sup>ΔΔ</sup>	Желтый	1,010±0,003*** <sup>ΔΔ</sup>	0,75±0,25 <sup>Δ</sup>	6,00±0,41	0,30±0,01*	1,3±0,16 <sup>ΔΔ</sup>	2,5±1,47*** <sup>ΔΔ</sup>	8,75±1,25*** <sup>ΔΔ</sup>
	14 сут	30,0±6,19	Бледно-желтый	1,010±0,003**	0,50±0,30 <sup>ΔΔ</sup>	6,03±0,16	0,15±0,07	1,37±0,31	3,8±0,81*	6,43±2,35
АОР	28 сут	17,1±2,2	Желтый	1,015±0,001 <sup>Δ</sup>	0,29±0,10 <sup>ΔΔΔ</sup>	6,00±0,16	0,09±0,05	0,62±0,13	2,8±0,81*	3,10±0,81
	2 сут	9,8±1,79	Желтый	1,020±0,001	0,80±0,20*	6,00±0,13	0,30±0,05*	1,7±0,83	49,0±15,87*	9,0±4,3 <sup>ΔΔ</sup>
АОР	7 сут	24,1±4,42 <sup>ΔΔ</sup>	Светло-желтый	1,010±0,003*** <sup>ΔΔ</sup>	0,50±0,29 <sup>Δ</sup>	5,63±0,24	0,30±0,01*	1,6±0,84	2,8±0,68*** <sup>ΔΔ</sup>	6,25±2,39 <sup>ΔΔ</sup>
	14 сут	16,2±4,11	Желтый	1,010±0,010	0,75±0,25 <sup>ΔΔ</sup>	6,13±0,47	0,15±0,09	0,81±0,16 <sup>ΔΔ</sup>	3,7±2,39	7,50±2,64
	28 сут	10,7±5,9	Желтый	1,010±0,005	0,25±0,15 <sup>ΔΔΔ</sup>	6,25±0,14	0,08±0,04	0,31±0,47	3,1±2,39	6,75±3,76
Лозартан	2 сут	2,1±0,60*** <sup>ΔΔ</sup>	Мутно-розовый	1,030±0,003*	2,00±0,09***	5,50±0,29**	3,00±1,15*	14,1±2,78*** <sup>ΔΔΔ</sup>	68,7±6,20*** <sup>ΔΔ</sup>	175,0±27,87*** <sup>ΔΔ</sup>

Примечание. \* различия со значениями интактной группы достоверны при  $p < 0,05$ ; \*\* различия со значениями интактной группы достоверны при  $p < 0,01$ ; \*\*\* различия со значениями интактной группы достоверны при  $p < 0,001$ ; <sup>Δ</sup> различия со значениями контрольной группы достоверны при  $p < 0,05$ ; <sup>ΔΔ</sup> различия со значениями контрольной группы достоверны при  $p < 0,01$ ; <sup>ΔΔΔ</sup> различия со значениями контрольной группы достоверны при  $p < 0,001$ .

объема суточного диуреза по отношению к интактным животным (при  $p < 0,05$ ). Выраженная протеинурия (более 0,3 г/л) и эритроцитурия, регистрируемые на фоне олигурии, свидетельствовали о повреждении клубочков нефрона, а 10-кратное увеличение уровня глюкозы (при  $p < 0,001$ ) – о поражении канальцевой системы почек. В отличие от группы контроля и терапии лозартаном показатели суточного диуреза и относительной плотности после введения вазапостана и АОР достоверно не отличались от интактных животных. Нефропротективное действие вазапостана и АОР подтверждалось достоверным снижением эритроцитурии по сравнению с контролем. В этих группах регистрировали снижение протеинурии. Введение АОР предупреждало развитие выраженной глюкозурии и подтверждалось отсутствием достоверных отличий от интактной группы.

На фоне введения лозартана отмечали мутно-розовый оттенок мочи и выраженную эритроцитурию, свидетельствующие о макрогематурии. Резкое снижение объема суточного диуреза в 8 раз по отношению к интактным крысам (при  $p < 0,01$ ) и в 3 раза по отношению к группе контроля (при  $p < 0,05$ ) свидетельствовали о тяжелых нарушениях фильтрационной функции почек и формировании олигоанурической стадии ОПП.

Для этой группы были характерны гиперстенурия (при  $p < 0,05$ ), выраженная протеинурия (3,0±1,15 г/л) и глюкозурия (14,1±2,78 ммоль/л). Грубые нарушения биохимического и клеточного состава мочи на фоне введения лозартана позволило сделать вывод о его неблагоприятном влиянии на течение ОПП. Отсутствие влияния препаратов на уровень лейкоцитов и нитритов позволяли предположить о развитии воспаления в структурах мочевыделительной системы.

Через 7 сут после введения этиленгликоля в дозе 2/3 ЛД<sub>50</sub> у животных контрольной группы в суточной моче сохранялись признаки затянувшейся олигоанурической стадии ОПП, с незначительным снижением проявлений глюкозурии и эритроцитурии. Вазапостан и АОР оказывали активирующее влияние на механизмы мочеобразования. В этих группах объем суточной мочи

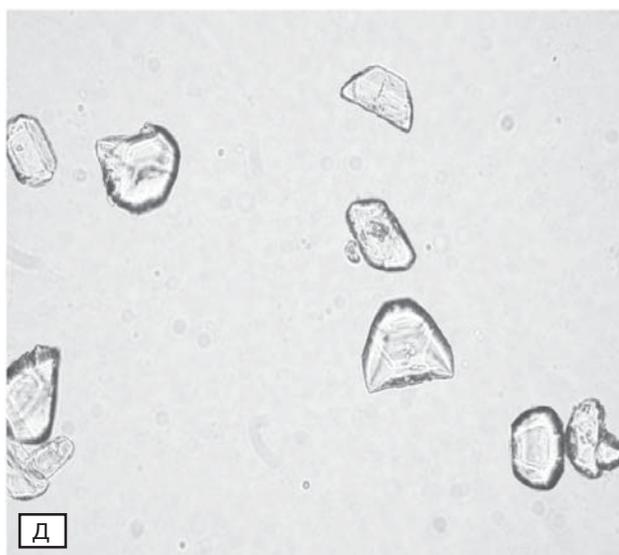
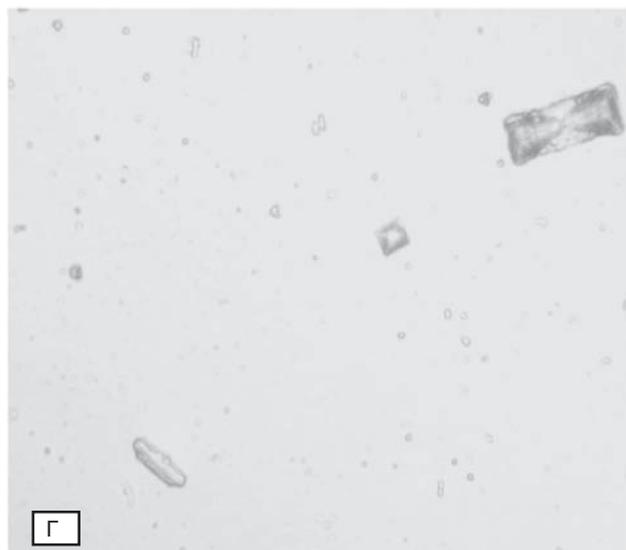
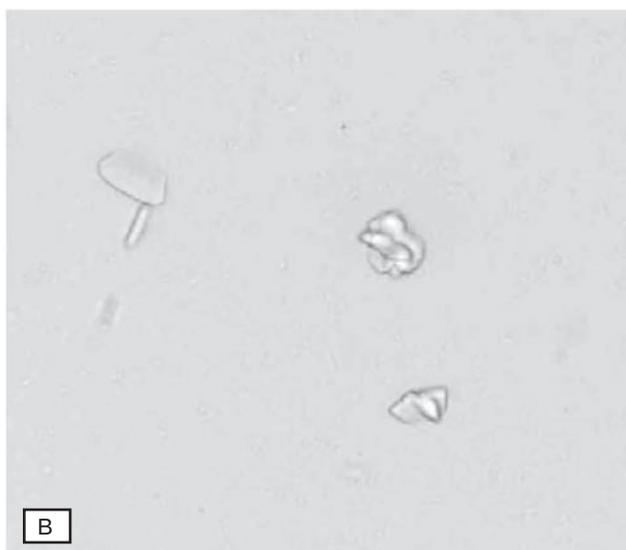
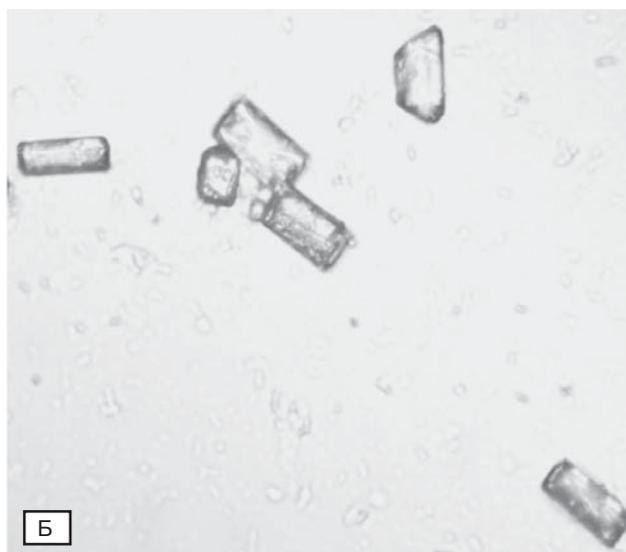


Рисунок. Микрофотография мочевого осадка у крыс на 3-е сутки после отравления этиленгликолем и введения препарата.

в 1,5 и 4 раза превышал показатели контрольной и интактной групп, что свидетельствовало о развитии полиурической стадии ОПП. Введение АОР приводило к нормализации уровня глюкозы и клеточного состава суточной мочи. Эффективность вазапростана подкреплялась снижением количества лейкоцитов. Уровень протеинурии в обеих опытных группах в 3 раза (при  $p < 0,05$ ) превышал показатель у интактных животных и мог служить признаком сохранявшейся дисфункции клубочкового аппарата почек.

Развитие у животных контрольной группы полиурии (при  $p < 0,05$ ) на фоне изостенурии (при  $p < 0,01$ ) через 14 и 28 сут после отравления этиленгликолем свидетельствовало о формировании полиурической стадии ОПП. В этот срок отмечали существенное снижение протеинурии и лейкоцитурии. На фоне терапии АОР суточный объем мочи, ее относительная плотность, уровень глюкозы и белка, а также клеточный состав соответствовали показателям интактных животных и сохранялись до окончания эксперимента. У животных, получавших терапию вазапростаном, как и через 7 сут отмечали признаки полиурии и гипостенурии.

При микроскопической оценке мочевого осадка животных контрольной группы на 3-и сутки интоксикации наблюдали выраженную кристаллурию (рисунок, Б). Оксалаты были правильной формы, преимущественно цилиндрической или трапециевидной. Размеры кристаллов во всех экспериментальных группах практически не отличались. На фоне терапии лозартаном сохранялось избыточное кристаллообразование, а их количество соотносилось с данными контрольной группы (рисунок, Д). Применение вазапростана и, в большей степени, АОР позволяло снизить проявления оксалатурии по сравнению с контролем (рисунки, В, Г).

При анализе мочевого осадка в другие сроки после отравления 7, 14 и 28 сут количество кристаллов во всех опытных группах соответствовало интактным животным (рисунок, А).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Данные литературы указывают на целесообразность использования эндотелио- и ренопротективных препаратов в качестве адьювантных средств терапии ОПП для уменьшения внутривисцеральной вазоконстрикции, паравазального отека и избыточного образования радикалов [8]. Проведенное экспериментальное исследование с использованием фармакологических зондов (лозартан – уменьшает ангиотензин II опосредованную артериальную вазоконстрикцию, вазапростан – оказывает перифе-

рическое сосудорасширяющее и антиагрегантное действие, АОР – тормозит свободно-радикальные и оказывает детоксицирующее действие) позволило уточнить механизмы развития ОПП и обозначить подходы к совершенствованию терапии отравлений этиленгликолем.

Показано, что назначение ряда вазоактивных средств в остром периоде развития ОПП сопряжено с ухудшением выделительной функции почек. Ежедневное в/ж введение крысам лозартана (20 мг/кг) приводит к ранней декомпенсации ОПП и гибели более 90 % отравленных животных. При экстраполяции на человека (60 кг) по методу Улановой [9] исследованная доза лозартана (20 мг/кг) составит 200 мг, что 2-кратно превышает рекомендованную суточную дозу для человека. Очевидно, что превышение дозы препарата могло спровоцировать развитие побочных эффектов в условиях ОПП. Об усугублении тяжести поражения ткани почек через 2 сут достоверно свидетельствует: более чем 3-кратное по сравнению с контролем повышение креатинина и 8- и 18-кратное увеличение мочевины в сыворотке крови относительно показателей животных в контрольной и интактной группе, соответственно, более чем 2-кратное снижение объема суточного диуреза по отношению к интактным животным. Выраженная протеинурия (более 0,3 г/л) и эритроцитурия на фоне олигурии свидетельствуют о повреждении клубочков нефрона, а 10-кратное увеличение уровня глюкозы (при  $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем – о поражении канальцевой системы почек. Избыточное кристаллообразование у животных контрольной группы и группы, получавшей лозартан, также может рассматриваться как диагностический признак развития ОПП и вторичный фактор повреждения почек в результате обтурационных постренальных расстройств. Очевидно, что эти процессы на фоне нарастания ацидоза, равно как и продолжительная вазодилатация артериол в результате блокады рецепторов ангиотензина II, могли усилить нефротоксическое действие этиленгликоля и его метаболитов в отношении ткани почек.

Отчетливое положительное влияние на течение ОПП, вызванной этиленгликолем, оказывали препарат простагландина E вазапростан и АОР. На фоне курсового применения вазапростана показатель гибели животных уменьшался до 3,8 %, а после терапии АОР был достоверно ниже значений контрольной группы (23 %). Введение вазапростана, в отличие от АОР, предупреждало увеличение креатинина и мочевины в сыворотке крови крыс через 2 сут после отравления. Такие эффекты

препарата могли быть реализованы посредством улучшения гемомикроциркуляции ткани почек и доказывают необходимость назначения эндотелиопротективных препаратов в ранний период интоксикации этиленгликолем. Показано, что вазапостан и АОР оказывали активирующее влияние на механизмы мочеобразования и уменьшали проявления оксалатурии на 3-и сутки интоксикации. В этих группах через 7 сут после отравления объем суточной мочи в 1,5 и 4 раза превышал показатели в контрольной и интактной группе, что свидетельствовало о развитии полиурической стадии ОПП. На фоне терапии АОР в период 14–28 сут после отравления этиленгликолем суточный объем мочи, ее относительная плотность, уровень глюкозы и белка, а также клеточный состав соответствовали показателям интактных крыс. У животных, получавших терапию вазапостаном, до конца эксперимента сохранялись признаки полиурии и гипостенурии. Полученные результаты позволяют рассматривать активацию процессов свободно-радикального окисления и нарушение гемомикроциркуляции в качестве одного из важных вторичных механизмов токсического действия этиленгликоля на ткань почек и рекомендовать назначение АОР для ускорения обратного развития ОПП.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение лозартана у крыс в дозе 20 мг/кг на фоне отравления этиленгликолем сопряжено с риском перехода ОПП в стадию декомпенсации. Введение вазапостана и АОР ускоряет обратное развитие этиленгликоль-индуцированной ОПП. Че-

рез 7 сут после отравления этиленгликолем объем суточной мочи в 1,5 и 4 раза превышает показатели у животных в контрольной и интактной группе. Вазапостан достоверно уменьшает проявления азотемии у крыс через 2 сут после отравления этиленгликолем.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Adhiyaman V. Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med* 2001; 94 (10): 512-514
2. De Broe ME. Clinical nephrotoxins. Renal injury from drugs and chemicals, Second Edition. *Springer Science* 2004; 712
3. Tarloff JB, Lash LH. Toxicology of the Kidney, 3-rd Edition (Target Organ Toxicology Series). *Inform HealthCare* 2004; 1200
4. Пермяков АВ, Витер ВИ, Неволлин НИ. Судебно-медицинская гистология Руководство для врачей. (Изд. второе, перераб. и доп.). Экспертиза, Ижевск-Екатеринбург, 2003; 214
5. Sun D, Liu CX, Ma YY, Zhang L. Protective effect of prostaglandin E<sub>2</sub> on renal microvascular injury in rats of acute aristolochic acid nephropathy. *Ren Fail* 2011; 33 (2): 225-232
6. Li JS, Sharifi AM, Schiffrin EL. Effect of AT1 angiotensin-receptor blockade on structure and function of small arteries in SHR. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30 (1): 75-83
7. Фомичев АВ. Оценка нарушений умственной и физической работоспособности при острых нетяжелых отравлениях нейротропными веществами и их фармакологическая коррекция антиоксидантами. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, ВМедА, СПб, 2004; 38
8. Caravati EM, Erdman AR, Christianson G et al. Ethylene glycol exposure: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol* 2005; 43: 327–345
9. Хабриев РУ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. «Медицина», М., 2005; 102

Поступила в редакцию 18.02.2013 г.  
Принята в печать 27.03.2013 г.

© М.С. Мосоян, С.Х. Аль-Шукри, Д.М. Ильин, Е.В. Ершов, 2013  
УДК 616.61-005.4-089

*М.С. Мосоян<sup>1</sup>, С.Х. Аль-Шукри<sup>1</sup>, Д.М. Ильин<sup>1</sup>, Е.В. Ершов<sup>1</sup>*

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО ЗАЖИМА ДЛЯ ОТКРЫТОЙ РЕЗЕКЦИИ СРЕДНЕГО СЕГМЕНТА ПОЧКИ В УСЛОВИЯХ РЕГИОНАРНОЙ ИШЕМИИ КАК АЛЬТЕРНАТИВА КЛАССИЧЕСКОЙ КЛИНОВИДНОЙ РЕЗЕКЦИИ

*M.S. Mosoyan, S.Kh. Al-Shukri, D.M. Ilin, E.V. Ershov*

## THE FIRST EXPERIENCE OF NOVEL CLAMP TO PERFORM OPEN PARTIAL NEPHRECTOMY UNDER REGIONAL ISCHEMIA FOR THE TUMORS LOCALIZED IN THE MIDDLE PART OF THE KIDNEY AS A GOOD ALTERNATIVE FOR THE TRADITIONAL METHOD

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

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Описать новый способ резекции по поводу опухолей, локализованных в среднем сегменте почки, с применением зажима на почечную паренхиму для исключения тотальной ишемии органа. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Открытая резекция почки с применением нового зажима была выполнена 3 пациентам, в том числе одному пациенту с единственной оставшейся почкой. Доступ к почке осуществлялся через XI межреберье. Во всех случаях опухоли локализовались в среднем сегменте почки по ее наружному краю. Инструмент с формой бранш в виде полумесяца был наложен вокруг опухоли, остунив 2 см от ее края. Сосудистая ножка почки не пережималась. Производилась резекция опухоли в бескровном поле с последующим ушиванием ложа опухоли и паренхимы почки. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Время операции составляло 90, 115 и 120 мин. Время локальной ишемии равнялось 17, 18 и 21 мин соответственно. Осложнений не наблюдалось. Уровень креатинина сыворотки крови в двух случаях изменился с 0,088 до 0,095 ммоль/л и с 0,101 до 0,103 спустя 24 ч после операции. У пациента с единственной оставшейся почкой креатинин спустя 24 ч увеличился с 0,112 до 0,130 ммоль/л. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение регионарной ишемии в ходе резекции почки обеспечивает лучшее сохранение почечной функции. Использование нового инструмента для пережатия почечной паренхимы уменьшает сложность и снижает риски оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** резекция почки, регионарная ишемия, зажим на паренхиму, новый зажим, опухоль среднего сегмента почки.

### ABSTRACT

**AIM OF STUDY** was to report about the novel type of partial nephrectomy performed with the help of special parenchymal clamp for tumors localized in the medial part of the kidney and to show the benefits of regional ischemia over traditional vascular clamping in the terms of early functional outcomes. **PATIENTS AND METHODS.** Three cases of the open partial nephrectomy with the novel parenchymal clamp were explored. Among the patients there was a man with a solitary kidney. The incision was made under the XIth rib. All the tumors were localized in the middle part of the kidney laterally. The novel clamp with the semilunar branches was placed around the tumor and 2 cm proximally. The vascular pedicle was not clamped. The procedure then was performed in the bloodless field, after that the kidney wound was sutured. **RESULTS.** The operation time was 90, 115 and 120 min. Time of local ischemia was 17, 18 and 21 min. There were no complications. In two cases serum creatinine level increased from 0,088 and 0,101 to 0,095 and 0,103 mmol/l respectively 24 hours after the procedure. In the patient with solitary kidney serum creatinine level increased from 0,112 to 0,130 mmol/l. **CONCLUSIONS.** Regional ischemia provides better early functional outcomes during open partial nephrectomy than traditional total ischemia. The novel clamp helps to reduce the risks and difficulty of the procedure.

**Key words:** partial nephrectomy, regional ischemia, parenchymal clamp, novel clamp, middle part kidney tumor.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время резекция является стандартным методом лечения рака почки в стадии T1a

(<4 см) и завоевывает позиции в лечении больных с раком почки в стадии T1b (4–7 см) при условии, что подобное вмешательство технически осуществимо и опухолевый узел может быть удален полностью [1, 2]. Резекция опухолей более 7 см в диаметре рассматривается как возможная и безопасная опция в

Мосоян М.С. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, кафедра урологии СПбГМУ им. акад.И.П.Павлова, тел.: 921-9632277, E-mail: moso03@yandex.ru

случае, если выполняется в урологической клинике экспертного уровня [3].

Целью нефронсберегающей операции является максимальное сохранение функции почек не в ущерб онкологическим результатам [2]. В этом аспекте европейскими урологами особое внимание уделяется длительности ишемии почки, поскольку установлено, что ее продолжительность напрямую связана с риском развития острого повреждения почек в раннем послеоперационном периоде, а также с развитием хронической болезни почек высокой стадии в течение нескольких лет после вмешательства [4]. Длительность тепловой ишемии почки более 20 мин (а холодной – более 35 мин) приводит к необратимым изменениям почечной паренхимы и снижению клиренса креатинина в течение 3 мес после операции [5–7]. Этим объясняется стремление хирургов выполнять резекции почек в условиях так называемой «нулевой» ишемии («zero ischemia»), для обеспечения которой в ходе лапароскопической и робот-ассистированной резекции почки было предложено использовать фармакологическую гипотонию в сочетании с селективной микродиссекцией артерии, питающей опухоль [8–10].

Альтернативным способом достижения локальной ишемии является наложение зажима на почечную паренхиму проксимальнее опухоли. Для этих целей нами были предложены инструмент для открытой (решение о выдаче патента №201212127161 от 29.06.2012 г.) и лапароскопической/робот-ассистированной (патент №107471 от 20 августа 2011 г.) резекции почки. Применение их ограничено локализацией опухоли в верхнем и/или нижнем сегменте. Резекцию почки по поводу опухоли, локализованной в среднем сегменте, мы предложили выполнять с помощью нового зажима, который позволяет удалить опухоль в условиях регионар-

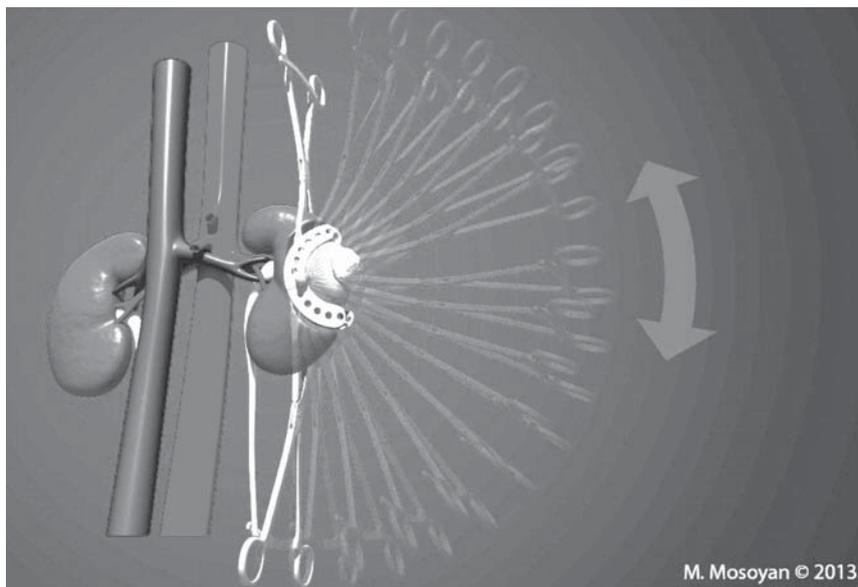


Рис. 1. Зажим для резекции среднего сегмента почки. Показана свобода вращения инструмента в зажатом состоянии.

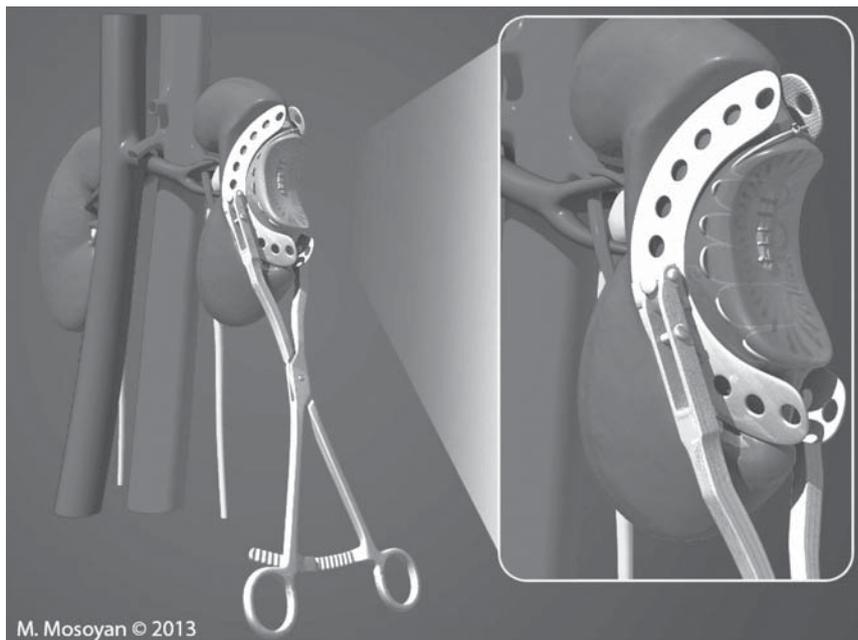


Рис. 2. Ушивание раны почки при зажатом инструменте в бескровном операционном поле.

ной ишемии в бескровном операционном поле. В данном исследовании мы описываем первый опыт применения этого инструмента в ходе открытой резекции почки.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Новый зажим (патент №118540 от 27 июля 2012 г.) для пережатия почечной паренхимы в ходе открытой резекции почки состоит из двух вращающихся рабочих поверхностями в форме полумесяца (рис. 1). Бранши зажима снабжены кольцевидными рукоятками и кремальерой. Благо-

даря рабочим поверхностям специальной формы возможно наложение зажима на паренхиму почки в среднем сегменте.

Троим пациентам, среди которых был пациент с единственной оставшейся почкой, была выполнена открытая резекция почки. Разрезом в XI межреберье ретроперитонеальным доступом была выделена почка. В ходе первой резекции с целью повысить безопасность процедуры была выполнена диссекция жировой клетчатки в воротах почки, что позволило бы нам в случае кровотечения наложить зажим на почечную ножку, однако новый инструмент надежно обеспечил компрессию паренхимы, и наложение сосудистого зажима не потребовалось. В ходе двух последующих операций выделение сосудов почки не производилось. В условиях регионарной ишемии при наложенном на 2 см проксимальнее предполагаемой линии резекции зажиме опухоль была удалена в пределах здоровых тканей. Рана почки была ушита двухрядным швом (рис. 2).

Операционный материал взят на гистологическое исследование. Информация о возрасте, поле пациентов, размере опухоли и уровне сывороточного креатинина до и после операции была зафиксирована. Стадия опухоли и степень злокачественности оценивались в соответствии с классификацией TNM.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Двоим мужчинам в возрасте 62 и 69 лет и одной женщине 65 лет была успешно выполнена открытая резекция почки в условиях регионарной ишемии. Размеры опухолей составляли 3,5, 4,2 и 5 см соответственно. Новообразования располагались в среднем сегменте почек. Время операции составило 90, 115 и 120 мин, а время локальной ишемии – соответственно 17, 18 и 21 мин. Кровопотеря была минимальной, гемотрансфузий не осуществлялось, интра- и после операционных осложнений не было. Уровень креатинина в двух случаях существенно не изменился, составляя до операции 0,088 и 0,101 мкмоль/л, а после операции

– 0,095 и 0,103 мкмоль/л соответственно спустя 24 ч после операции. У пациента с единственной оставшейся почкой креатинин сыворотки крови спустя 24 ч увеличился с 0,112 до 0,130 ммоль/л. Гистологический диагноз во всех случаях: светлоклеточный рак стадии pT1a.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение резекции почки по поводу опухоли среднего сегмента в условиях регионарной ишемии возможно с применением нового зажима. Использование данного инструмента в ходе подобных вмешательств может стать хорошей альтернативой стандартной клиновидной резекции, так как способствует сохранению функции почки в послеоперационном периоде и существенно упрощает технику операции за счет отсутствия необходимости в выделении почечных сосудов.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ljungberg B. Guidelines on renal cell carcinoma. *European Association of Urology* 2012; 25-27
2. Poppel HV. Treatment of localised renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; 60(4): 662-672
3. Becker F. Short-term functional and oncologic outcomes of nephron-sparing surgery for renal tumours  $\geq 7$  cm. *Eur Urol* 2011; 59(6): 931-937
4. Thompson RH. comparison of warm ischemia versus no ischemia during partial nephrectomy on a solitary kidney. *Eur Urol* 2010; 58: 331-336
5. Becker F. Assessing the impact of ischaemia time during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2009; 56: 625-635
6. Porpiglia F. Long-term functional evaluation of the treated kidney in a prospective series of patients who underwent laparoscopic partial nephrectomy for small renal tumors. *Eur Urol* 2012; 62: 130-135
7. Thompson R.H. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2010; 58: 340-345
8. Ukimura O. Three-dimensional reconstruction of renovascular-tumor anatomy to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy. *Eur Urol* 2012; 61(1): 211-217
9. Gill IS. «Zero ischemia» partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. *Eur Urol* 2011; 59(1): 128-134
10. Shao P. Laparoscopic partial nephrectomy with segmental renal artery clamping: technique and clinical outcomes. *Eur Urol* 2011; 59(5): 849-855

Поступила в редакцию 15.03.2013 г.

Принята в печать 27.03.2013 г.

© С.Х.Аль-Шукри, М.И.Горбачев, Е.Т.Голощанов, 2013  
УДК [616.613-003.7-002.193-07]:547.96

*С.Х. Аль-Шукри<sup>1</sup>, М.И. Горбачев<sup>1</sup>, Е.Т. Голощанов<sup>1</sup>*

## ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЛКА ТАММА–ХОРСФАЛЛА У БОЛЬНЫХ С БИЛАТЕРАЛЬНЫМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ НЕФРОЛИТИАЗОМ

*S.H. Al-Shukri, M.I. Gorbachev, E.T. Goloschapov*

## THE VALUE OF STUDIES OF TAMM-HORSFALL PROTEIN IN PATIENTS WITH BILATERAL RECURRENT NEPHROLITHIASIS

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

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Определение концентрации и роли белка Тамма-Хорсфалла (БТХ) в патогенезе рецидивирующего нефролитиаза. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 62 больных с билатеральным рецидивирующим нефролитиазом, 34 больных с односторонним нефролитиазом и 20 больных из группы контроля. БТХ выделяли из суточной мочи пациентов с помощью метода светодинамического рассеяния, который позволяет получать гистограммы распределения частиц по размерам в диапазоне от единиц нанометров до десятков микрон при сохранении нативных свойств субстратов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Среднее значение длины частиц БТХ в контрольной группе составило  $138,4 \pm 1,7$  нм. В группе с односторонним нефролитиазом средняя длина частиц БТХ составила  $186,2 \pm 2,1$  нм. Средняя длина волны БТХ в группе больных с билатеральным нефролитиазом составила  $1962,4 \pm 12,3$  нм. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Концентрация БТХ у лиц с билатеральным рецидивирующим нефролитиазом значительно выше, чем у больных в исследуемых группах, что может стать основой для разработки нового подхода к ранней диагностике уролитиаза, а также для разработки новых фармакологических методик профилактики камнеобразования.

**Ключевые слова:** белок Тамма-Хорсфалла ( БТХ ), рецидивирующий нефролитиаз, метафилактика камнеобразования.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the study was to determination of concentration and role of Tamm-Horsfall protein (THP) in the pathogenesis of recurrent nephrolithiasis. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 62 patients with bilateral recurrent nephrolithiasis, 34 patients with unilateral nephrolithiasis and 20 patients in the control group. THP was isolated from the daily urine of patients with light dynamic scattering method, which produces a histogram of particle size distribution in the range from a few nanometers to tens of microns, while maintaining the properties of native substrates. **RESULTS.** The average value of THP particles length in control group was  $138,4 \pm 1,7$  nm. In the group with unilateral nephrolithiasis mean THP particles length was  $186.2 \pm 2,1$  nm. Mean wavelength of THP in patients with bilateral nephrolithiasis was  $1962.4 \pm 12.3$ nm. **CONCLUSION.** THP concentration in patients with bilateral recurrent nephrolithiasis is much higher than that of patients in study groups, which may be the basis for a new approach to the early diagnosis of urolithiasis, and development of new pharmacological methods of stone formation prevention.

**Key words:** Tamm-Horsfall protein (THP), recurrent nephrolithiasis, metaphylaxis stone formation.

### ВВЕДЕНИЕ

Рост заболеваемости мочекаменной болезнью в последние годы отмечается во многих странах, в том числе и в России. Ученые всего мира прогнозируют дальнейшую тенденцию к росту нефролитиаза в связи с произошедшими существенными изменениями в образе жизни людей: увеличением числа неблагоприятных экологических и социальных факторов, характере питания, оказывающих как прямое, так и опосредованное действие на обменные процессы в организме человека. Актуальность проблемы

нефролитиаза обусловлена её социальной значимостью ввиду того, что в 65–70% случаях болезнь диагностируется у лиц в возрасте 20–55 лет, т.е. в наиболее трудоспособном периоде жизни.

По данным аутопсии, из 27133 исследований частота нефролитиаза составляет 6,0% [1]. Особенно тревожной остается ситуация с рецидивным камнеобразованием, которое имеет место у 42,0–50,0% [2, 3]. Нефролитиаз является одним из наиболее значимых, в медико-демографическом отношении заболеваний мочевой системы, в силу чего вопросы его распространенности и метафилактики постоянно занимают внимание клиницистов и организаторов здравоохранения. Как первичное, так и рецидивное

М.И. Горбачев. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17  
СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, кафедра урологии. Тел. 8(812) 234-91-96, E-mail: mikko85@mail.ru

камнеобразование в мочевых путях следует отнести за счет недостаточного внимания в отношении проведения метаболических исследований, адекватной профилактики и метафилактики нефролитиаза.

Несмотря на широкое внедрение новых высокоэффективных, неинвазивных методов диагностики и лечения мочекаменной болезни, частота рецидива продолжает оставаться высокой – до 38,4% наблюдений [4]. Хорошо известно, что как бы эффективно ни была проведена операция по удалению камня, без последующей комплексной и индивидуально подобранной метафилактики конечный результат лечения будет неудовлетворительным.

В настоящее время одним из направлений метафилактики мочевого камнеобразования является изучение химического состава конкремента с последующим ограничением продуктов питания, содержащих наибольшее количество «камнеобразующих» веществ. При этом не учитывают состояние систем, обеспечивающих стабильность коллоидных свойств мочи. Одним из таких факторов, вызывающих кристаллогенез, может являться дефект продуцирования и активности белка Тамма-Хорсфалла (БТХ) – уромулина [5], который ингибирует кристаллизацию оксалатов *in vitro*. Были отмечены различия в росте кристаллов оксалатов в присутствии БТХ и уромулина [6, 7].

БТХ был впервые выделен из мочи в 1950 году [8]. Это гликопротеин с молекулярной массой 1,4 кД. Сам полипептид с молекулярной массой 85 кД состоит из 616 аминокислотных остатков, среди которых 48 молекул цистеина, образующих 24 дисульфидных мостика. Белок имеет 8 потенциальных сайтов N-гликозилирования, сосредоточенных в 4 доменах [6], диаметр гликозилированной макромолекулы составляет около 200 нм [5, 9, 10]. Изoeлектрическая точка чрезвычайно низкая ( $pI = 3,21$ ), что связано не только с большим количеством остатков сиаловых кислот (около 5% по массе), но и с высоким содержанием карбоксилированных аминокислотных остатков в самом полипептиде.

Продуцируется БТХ в основном в дистальных канальцах нефрона в количестве 50–150 мг/сут, что определяет его низкую концентрацию в моче. При интоксикации, снижении почечного кровотока, в присутствии желчных кислот, при повышении осмолярности мочи, снижении pH мочи или повышении концентрации БТХ полимеризуется в линейные филаменты диаметром около 4 нм с резкими изгибами через каждые 10–14 нм. Молекулярная масса отдельных филаментов может достигать 70 кД. При повышении pH до 8,5 филаменты БТХ деградируют до состояния мономеров без потери

биохимических свойств. Дальнейшая полимеризация приводит к образованию «пучков» филаментов. Такие «пучки» служат основой для формирования гиалиновых цилиндров [11].

Отмечена противовоспалительная роль БТХ [5, 8], в частности, показано, что филаменты БТХ нейтрализуют вирусы гриппа [9]. Особое место отводится БТХ в процессе кристаллизации оксалатов и развитию мочекаменной болезни. E.R. Wenk и соавт. [9] показали, что нормальный БТХ ингибирует рост кристаллов оксалатов [12], а десалированный, наоборот, – ускоряет их образование. Десалирование снимает отрицательный заряд с поверхности молекул БТХ, что приводит к их агрегации. Эти комплексы служат центрами кристаллизации оксалатов. К этому же результату может приводить любое воздействие, вызывающее образование мегамолекулярных комплексов БТХ, в том числе и увеличение ионной силы. Поэтому образование мегамолекулярных комплексов БТХ в растворах с высокой ионной силой может служить маркером уролитиаза на самых ранних, доклинических, стадиях заболевания.

В урологической клинике СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в 2009–2012 гг. изучали диагностическую и прогностическую роль БТХ у больных с билатеральным рецидивирующим нефролитиазом путем анализа состояния БТХ, его салирования и способности к образованию мегамолекулярных комплексов у больных с односторонним и билатеральным, рецидивирующим нефролитиазом. Учитывая системность нарушений у больных с билатеральным нефролитиазом, считаем необходимым выяснить различия в концентрации и структуре БТХ у больных с односторонним и билатеральным нефролитиазом. Это позволит сформулировать новый подход в понимании патогенеза мочевого камнеобразования и может дать дополнительные возможности его прогнозирования.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 62 пациента с билатеральным рецидивирующим нефролитиазом и 34 пациента с односторонними, впервые выявленными камнями почек обоего пола. Группу сравнения составили 20 пациентов, не имевших в анамнезе заболеваний почек и мочевыводящих путей от 25 до 60 лет. БТХ выделяли из суточной мочи пациентов с помощью метода светодинамического рассеяния, который позволяет получать гистограммы распределения частиц по размерам в диапазоне от единиц нанометров до десятков микрон при сохранении нативных свойств субстратов [7]. Метод основан на взаимодействии монохроматического

### Сравнительная характеристика длины молекулы БТХ у больных с нефролитиазом и группы контроля ( $\bar{X} \pm m$ )

	Больные с нефролитиазом		Контрольная группа (n=20)
	Билатеральный (n=62)	Односторонний (n=34)	
Среднее значение длины БТХ, (нм)	1010,4±8,5 $p_2 < 0,0001$ $p_3 < 0,0001$	186,2±2,1 $p_1 < 0,0001$ $p_3 < 0,05$	138,4±1,7

Примечание.  $p_1$  – при сравнении с билатеральным нефролитиазом;  $p_2$  – при сравнении с односторонним нефролитиазом;  $p_3$  – сравнение с контрольной группой.

когерентного излучения со светорассеивающими частицами исследуемой биологической жидкости. Информация обо всех динамических процессах в изучаемой системе содержится в спектре флуктуаций света, рассеянного на частицах в растворе. Спектр флуктуаций фототока на выходе фотоприемника совпадает со спектром рассеянного света и описывается кривой Лоренца (лоренцианом). Полуширина лоренциана прямо пропорциональна коэффициенту диффузии –  $D$ , который, в свою очередь, по формуле Эйнштейна–Стокса связан с гидродинамическим радиусом частиц –  $R_h$ . Таким образом, можно не только получить информацию о размерах частиц, присутствующих в исследуемом образце, но и следить за динамикой образования и распада макромолекулярных комплексов.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе анализа результатов были получены данные о том, что из 20 пациентов группы контроля у 10 (50%) из них определялись частицы с  $R_h=108,9 \pm 0,29$  нм. У 7 (35%) пациентов – частицы с  $R_h=54,6 \pm 5,83$  нм, а у 3 (15%) пациентов той же группы – частицы с  $R_h=251,6 \pm 17,09$  нм. Среднее значение длины частиц составило  $138,4 \pm 1,7$  нм (таблица).

Из группы больных с билатеральным нефролитиазом (62) у 42 (66,6%) пациентов длина волны БТХ составила  $1962,4 \pm 12,3$  нм, у 10 (16,6%) больных –  $R_h=1010,4 \pm 9,2$  нм, у 7 (11,6%) пациентов  $R_h=800,5 \pm 4$  нм, у 3 (5%) больных –  $269,9$  нм. Среднее значение длины частиц составило  $1010,4 \pm 8,5$  нм. Из пациентов с односторонним нефролитиазом (34) у 16 (60%) пациентов  $R_h=250,2 \pm 7,2$  нм, у 8 (10%) пациентов –  $R_h=180,1 \pm 2,3$  нм, у 6 (17,5%) пациентов –  $R_h=115,3 \pm 6,6$  нм, у 4 (12,5%) пациентов –  $R_h=200,4 \pm 3,6$  нм. Среднее значение длины частиц составило  $186,2 \pm 2,1$  нм (см. таблицу).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные данные демонстрируют, что БТХ присутствует в моче лиц контрольной группы

со средними размерами  $138,4 \pm 1,7$  нм. При увеличении ионной силы раствора десалирование снимает отрицательный заряд с поверхности молекул БТХ, что приводит к их агрегации и образованию мегамолекулярных комплексов БТХ со средними размерам  $1010,4 \pm 8,5$  нм. Сформировавшиеся структуры служат центрами кристаллизации оксалатов, что приводит к развитию камнеобразования.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные подтверждают наличие системных механизмов возникновения и развития рецидивирующего билатерального нефролитиаза, что позволяет рекомендовать определение образования мегамолекулярных комплексов БТХ в моче в качестве скрининга для выявления возможных рецидивов двустороннего камнеобразования. Следует считать, что увеличение ионной силы мегамолекулярных комплексов является ранним признаком нефролитиаза и в сочетании с другими методами диагностики позволяет разработать прицельную патогенетическую профилактику рецидивного камнеобразования.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Frequenz GH. Lokalisation und Begleiterkrankungen der Harn steine. Analyse von 1671 Urolithiasis – Obduktionen. *Z Urol Nephrol* 1990; 83 (9): 469-474
2. Pak CYC. Kidney Stone. *Lancet* 1998; 351: 1797-1801
3. Silva JAM, Guerra PG, Raggi P et al. Stone recurrence rate and metaphylaxis in patients underwent extracorporeal shock wave lithotripsy. *10th Eur. Symp. on Urolithiasis* 2002; 279-281
4. Pack CY, Skurla C, Harvey J Graphic display of urinary risk factors for renal stone formation. *J Urol* 1985; 134 (5): 867-870
5. Shiraga H, Min W, Vandusen WJ. et al. Inhibition of calcium oxalate crystal growth in uropontin: Another member of the aspartic acid-rich superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 421
6. Carvalho M, Mulinari RA, Nakagawa Y. Role of Tamm-Horsfall protein and uromodulin in calcium oxalate crystallization. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2002; 35: 1165-1172
7. Tamm I, Horsfall FL. Characterisation and separation inhibitor of viral hemagglutination present in urine. *Proc Biol Med* 1950; 74: 108-114
8. Ланда СБ, Егоров ВВ, Чухловин АБ, Эмануэль ЮВ. Применение метода динамического светорассеяния для исследования обратимых мегамолекулярных комплексов белка Тамма-Хорсфалла и их роли в ранней диагностике уролитиаза. *Клинико-лабораторный консилиум* 2008; 6 (25): 33-39
9. Wenk RE, Bhagavan BS, Rudert J. Tamm-Horsfall uromucoprotein and the pathogenesis of casts, reflux nephropathy, and nephritides. *Pathobiol Annu* 1981; 11: 229-257
10. Гликин АЭ. Полиминерально-метасоматический кристаллогенез. СПб., Нева, 2004. 320 с
11. Rosenfeld R, Bangio H, Gerwig GJ et al. Alectin array-based methodology for the analysis of protein. *J Biochem Biophys Methods* 2007; 70: 415
12. Knorle R, Schnierle P, Koch A. et al. Tamm-Horsfall glycoprotein: role in inhibition and promotion of renal calcium oxalate stone formation studied with Fourier-transform infrared spectroscopy. *Clin Chem* 1994; 40 (9): 1739-1743

Поступила в редакцию 22.01.2013 г.

Принята в печать 27.03.2013 г.

Примечание главного редактора журнала «Нефрология»  
К ВОПРОСУ О ТЕРМИНОЛОГИИ В НЕФРОЛОГИИ

В нефрологии, как и в других областях медицины, очень много терминов условных, не отражающих сути патологических процессов, которые они характеризуют. В подавляющем большинстве случаев эти термины имеют исторические корни и отказаться от них не представляется возможным. Примером может служить «острый ишемический тубулярный некроз», хотя собственно некротических изменений при морфологическом исследовании в канальцах не обнаруживается. Однако, когда речь идет о введении в оборот новых терминов, особенно заимствованных в иностранной литературе, для их перевода на русский язык необходимо не только знание грамматики иностранного языка, но и осознание смысловой нагрузки термина, поскольку дословный перевод в большинстве случаев невозможен.

Редакция журнала «Нефрология» уже обращалась к этой проблеме, когда обсуждался перевод английского термина «chronic kidney disease» на русский язык [1]. В то время фигурировали такие переводы, как «хроническое заболевание почек», «хронические заболевания почек», «хроническое почечное заболевание». Сегодня ни у кого не вызывает сомнения, что вариант перевода «хроническая болезнь почек», который был предложен нами впервые в России [2] является единственно правильным, отражающим суть концепции «chronic kidney disease», предложенной Национальным Почечным Фондом США в 2002 году.

В 2008 году в журнале «Нефрология» была опубликована передовая статья, где нами была изложена концепция международного сообщества нефрологов «acute kidney injury» и предложен перевод этого термина на русский язык как «острое повреждение почек» (ОПП) [3]. В этой же статье мы высказали свои критические замечания в отношении классификаций ОПП RIFLE и AKIN и предложили собственную (классификация НИИ Нефрологии СПб 2008). Через три года с аналогичными предложениями выступили R. Murugan и соавт. [4]. В последнее время термин «acute kidney injury» стал употребляться многими нефрологами

в переводе на русский язык как «острое почечное повреждение». Хотели бы высказать свои соображения в отношении такого перевода и уточнить собственную позицию в этом вопросе, так как проблема не в игре слов или в их перестановке, как может показаться на первый взгляд, и даже не в приоритетах, а затрагивает саму суть концепции «acute kidney injury».

Во-первых, с точки зрения грамматики русского языка, «почечное» является согласованным определением по отношению к слову «повреждение». Говоря иными словами, термин «острое почечное повреждение» означает острый характер уже состоявшегося повреждения почек. Однако концепция «acute kidney injury» говорит о том, что повреждение может быть и внепочечным: преренальным и постренальным. Некоторые авторы выделяют даже стадию пре-преренального повреждения. Если вернуться к русскому языку и тщательно осмыслить две на первый взгляд, казалось бы, одинаковые фразы: «хорошее дорожное покрытие» и «хорошее покрытие дороги», трудно будет признать их идентичность по смыслу. **Концепция «acute kidney injury» утверждает, что есть патогенный фактор, который называется «острое повреждение», причем он может быть и внепочечным (а не только почечным), например, преренальным или постренальным, и только затем он повреждает почку.**

Во-вторых, в судебной практике при решении спорных вопросов часто обращаются к прецедентам. Прецедентом в медицинской науке о терминах является перевод подобных фраз с английского на русский язык в других областях. Например, «acute myocardial infarction» – острый инфаркт миокарда (а не «острый миокардиальный инфаркт»); Polycystic Kidney disease – поликистозная болезнь почек (а не «поликистозная почечная болезнь») и т.д.

Таким образом, единственно правильным с точки зрения положений самой научной концепции, является перевод английского термина «acute kidney injury» на русский язык как «острое повреждение почек».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ. Хроническая болезнь или хроническое заболевание почек? Нефрология 2004; 8 (1): 101-102
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, Добронравов ВА, Кучер АГ.

Острое повреждение почек и острая почечная недостаточность: некоторые уроки международных инициатив. Нефрология 2008; 12 (3): 7-12

4. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? Nat Rev Nephrol 2011; 7(4): 209-217

Поступила в редакцию 06.03.2013 г.  
Принята в печать 27.03.2013 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 и т.д.). Кроме того, в каждом номере представлен раздел «Журнал в журнале», в котором публикуются сообщения по актуальным проблемам урологии и гериатрической нефрологии. С 2013 г. журнал будет издаваться в шести номерах. Два номера журнала будут тематическими. В №3 будут размещены публикации нефрологов-педиатров (ответственная за выпуск д.м.н., профессор Савенкова Наталья Дмитриевна), в №5 будут размещаться публикации нефрологов Южного и Северо-Кавказского федеральных округов РФ (ответственный за выпуск д.м.н., профессор Батюшин Михаил Михайлович).

Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)

– Материалы для последилового образования по нефрологии

– Реклама.

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, имеющие, по мнению Редакции, важное научно-практическое или теоретическое значение.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются Редакционной Коллегией.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, выполненные на современном методическом и методологическом уровне, с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации»; все упомянутые в работе люди должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского назначения, используемые в исследованиях, должны иметь соответствующую регистрацию и сертификаты.

При публикации результатов клинического исследования (научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата) необходимо указание на разрешение соответствующего Этического Комитета.

Средний срок публикации от момента получения рукописи составляет 6 месяцев. Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. **При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов.** При этом преимущество отдается докторантам, аспирантам и соискателям в том случае, если они являются подписчиками журнала. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология» или по индивидуальной договоренности с редакцией журнала «Нефрология» на платной основе.

**Общие правила.** Рукопись статьи должна быть представлена 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 зав. Редакцией Горской Наталье Николаевне

([journal@nephrolog.ru](mailto:journal@nephrolog.ru)). Однако каждый такой случай должен быть предварительно согласован с Редакцией.

**Рукопись статьи должна включать:** 1) титульный лист на русском и английском языке; 2) реферат на русском и английском языке; 3) ключевые слова на русском и английском языке; 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.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств, в скобках, необходимо указать производителя и страну, где он находится.

**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. Рисунки и таблицы размещаются в тексте статьи.

**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! Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.**

**Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений 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 библиографический список не рекомендуется включать ссылки на 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. Таблицы располагаются в тексте статьи в соответствии с первым упоминанием. 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) располагаются в тексте статьи в соответствии с первым упоминанием. Они должны быть представлены в электронном виде в формате \*PCX, \*TIF, \*BMP, \*JPG, а фотографии – только в формате \*TIF. Допустимо представление фотографий на глянцевого бумаге. В таком случае на оборотной стороне мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер фотографии, обозначение верха фотографии. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

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.

#### **Источник финансирования**

Приводятся данные об источнике финансирования (если имеется). Например, «Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты №№ 97-04-49434 и 00-04-49548)».

#### **Конфликт интересов**

• В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов [International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. URL: <http://www.icmje.org/index.html> (Updated April 2010)] конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации хотят выразить признательность за научную или техническую помощь в создании статьи;

• поблагодарить за предоставленную финансовую и материальную поддержку с указанием ее характера;

• раскрыть финансовые отношения, которые могут повлечь за собой «конфликт интересов» (см. «Конфликт интересов»).

В этом разделе могут быть названы лица, внесшие интеллектуальный вклад в написание статьи (с указанием их роли или характера вклада), который, однако, не был достаточным для включения их в число авторов. Характеристика может быть, например, следующей: «научный консультант», «рецензирование проекта исследования», «участие в сборе данных» или «участие в клиническом исследовании». Такие лица должны дать письменное согласие на обозначение своих имен. Авторы несут ответственность за его получение, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представленных данных или выводов статьи.

**Библиографический список** печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылки 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 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 необязательно. С 2013 г. в библиографическом списке после русскоязычного источника в квадратных скобках приводится его транслитерация. Для облегчения подобной работы можно использовать любую программу транслитерации, например Punto Switcher (скачать новую версию бесплатной программы можно по адресу <http://punto.yandex.ru/win/release>).

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

В библиографическом описании сборников трудов научных форумов приводятся фамилии и инициалы авторов, название работы, название издания (тезисы, материалы, труды и т.д. – курсивом), в скобках – место и точная дата проведения форума, место и год издания трудов форума, номера страниц.

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 pulmonary 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

#### **СБОРНИКИ ТРУДОВ НАУЧНЫХ ФОРУМОВ**

1. Трапезникова МФ, Дутов ВВ, Базаев ВВ и др. «Идеальное» дренирование верхних мочевых путей при лечении мочекаменной болезни. *Материалы Первого Российского конгресса по эндоурологии* (Москва, 4–6 июня 2008). 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 (образец – см. ниже; его электронную копию можно получить на сайте журнала «Нефрология»).** На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой

печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Ставя свою подпись, каждый автор, тем самым, передает права на издание своей статьи журналу «Нефрология».

Редакция может потребовать копию разрешения соответствующего Этического Комитета на проведение работы, результаты которой стали основой для статьи.

При направлении статьи только по электронной почте страницы, требующие подписей, печатей, разрешительных виз, должны быть сканированы с оригинала и в таком виде представлены в Редакцию.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6–8 страниц, лекций и обзоров – 20–25 страниц.

**Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, не изменяя их смысла.**

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Авторские гонорары журнал не выплачивает. При соблюдении всех вышеперечисленных правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

1. За публикацию цветных иллюстраций

2. При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).

3. За публикацию статей, носящих рекламный характер.

#### **Авторское право**

Редакция рецензирует, редактирует и публикует переданные авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1. Редакции передается право на оформление, издание, передачу журнала с опубликованным материалом автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и Базах данных, распространение журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение журнала с опубликованным материалом автора (авторов) по подписке;

2. Редакции передается право на переработку материалов (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение изменений в материалы, не представляющих собой их переработку, а также право на публичное использование материалов и демонстрацию их в информационных, рекламных и прочих целях. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать ссылку на автора (авторов);

3. Редакции передается право на воспроизведение (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение материалов) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать ссылку на автора (авторов);

4. Редакции передается право сублицензионных соглашений в пределах тех прав и способов, которые указаны в настоящих Правилах, на весь срок действия исключительных прав без предварительного уведомления и без выплаты автору вознаграждения;

5. Журнал обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права автора (авторов), а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами;

6. Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

7. Автор (авторы) подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

8. Автор (авторы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного журналу «Нефрология» материала. В случае предъявления к журналу «Нефрология» требований третьими лицами, касающиеся нарушений их личных неимущественных и имущественных прав в отношении указанного материала, автор обязуется возместить журналу «Нефрология» понесенные убытки, связанные с такими требованиями третьих лиц;

9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисключительной лицензии;

10. При перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в журнале обязательна.

11. 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;

12. Допускается использование материалов всеми перечисленными способами на территории РФ, а также за ее пределами;

13. Направляя рукопись в журнал «Нефрология», автор (авторы), тем самым, соглашаются на передачу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология». Права на материал считаются переданными журналу «Нефрология» с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется;

14. В том случае, когда автор (авторы) выступает в качестве исключительного правообладателя, а статья носит проблемный или аналитический характер и в ней не представлены материалы конкретного лечебного учреждения, с редакцией журнала «Нефрология» должен быть заключен договор, заверенный личной подписью автора (авторов) и отправленный в редакцию журнала на почтовый адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54, журнал «Нефрология». Текст договора размещен на сайте журнала «Нефрология».

**Направление автором (авторами) материалов в журнал «Нефрология» для публикации считается согласием автора (авторов) на передачу журналу прав, перечисленных выше.**

#### **Рецензирование и редактирование**

Все статьи, поступившие в Редакцию, проходят рецензирование независимыми экспертами. Оригиналы рецензий хранятся в Редакции и предоставляются по запросам Экспертных Советов ВАК.

Если в рецензии имеется указание на необходимость исправления статьи, то она направляется автору (авторам) на доработку. В этом случае датой поступления в Редакцию считается дата возвращения доработанной статьи.

Статья, направленная автору (авторам) на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде в максимально короткие сроки по электронной почте. К переработанной рукописи необходимо приложить письмо от авторов, содержащее ответы на все замечания и поясняющее все изменения, сделанные в статье. Доработанная статья при необходимости повторно направляется на рецензирование. Статья, требующая доработки после рецензирования, снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 1 месяца.

При отрицательном отзыве двух независимых рецензентов статья к печати не принимается.

В случае несогласия с мнением рецензента автор статьи имеет право предоставить аргументированный ответ в Редакцию журнала. По решению Редакционной Коллегии статья может быть направлена на повторное рецензирование другим специалистам.

Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Рукописи и электронные носители информации авторам не возвращаются.

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА  
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору  
журнала «Нефрология»,  
профессору А.В.Смирнову

Сопроводительное письмо к научной статье.

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы, тем самым, соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)

Почтовый адрес:

Телефон:

E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения

Круглая печать учреждения

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечатать».  
 Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45861**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на <u>газету</u> на журнал		индекс издания									
		<b>45861</b>									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому _____ фамилия, инициалы _____											

Доставочная на <u>газету</u> на журнал		индекс издания									
карточка		<b>45861</b>									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов									
наименование издания											
Стоимость подписки на 20__ год по месяцам		руб. коп.									
Количество комплектов											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому _____ фамилия, инициалы _____											
Телефон: _____											

Абонемент на <u>газету</u> на журнал		индекс издания									
		<b>45860</b>									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому _____ фамилия, инициалы _____											

Доставочная на <u>газету</u> на журнал		индекс издания									
карточка		<b>45860</b>									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов									
наименование издания											
Стоимость подписки на 20__ год по месяцам		руб. коп.									
Количество комплектов											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому _____ фамилия, инициалы _____											
Телефон: _____											

<p style="text-align: center;"><b>Абонемент</b> на <del>газету</del> журнал</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center; float: right; margin-left: 20px;"> <b>47959</b>  <small>индекс издания</small> </div> <p style="text-align: right; margin-right: 20px;"><small>количество комплектов:</small></p> <hr/> <p style="text-align: center;"><b>НЕФРОЛОГИЯ</b> <small>наименование издания</small></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 15%;">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> </tr> </table> <p><b>Куда</b> <span style="background-color: #cccccc; display: inline-block; width: 100px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> <small>почтовый индекс</small> _____ <small>адрес</small></p> <hr/> <p><b>Кому</b> _____ <small>фамилия, инициалы</small></p>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													<p style="text-align: center;"><b>Доставочная</b> на <del>газету</del> журнал</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center; float: right; margin-left: 20px;"> <b>47959</b>  <small>индекс издания</small> </div> <p style="text-align: center;"><b>карточка</b></p> <hr/> <p style="text-align: center;"><b>НЕФРОЛОГИЯ</b> <small>наименование издания</small></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;"><b>Стоимость подписки</b></td> <td style="width: 10%; text-align: center;"><small>руб.</small></td> <td style="width: 10%; text-align: center;"><small>коп.</small></td> <td style="width: 10%; text-align: center;"><b>Количество комплектов</b></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>на 20__ год по месяцам</td> <td></td> </tr> <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> </tr> </table> <p><b>Куда</b> <span style="background-color: #cccccc; display: inline-block; width: 100px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> <small>почтовый индекс</small> _____ <small>адрес</small></p> <hr/> <p><b>Кому</b> _____ <small>фамилия, инициалы</small></p> <p style="text-align: right;"><b>Телефон:</b> _____</p>	<b>Стоимость подписки</b>	<small>руб.</small>	<small>коп.</small>	<b>Количество комплектов</b>									на 20__ год по месяцам												1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																														
<b>Стоимость подписки</b>	<small>руб.</small>	<small>коп.</small>	<b>Количество комплектов</b>																																																																						
на 20__ год по месяцам																																																																									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																														