

# 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 • № 4 • 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 • № 4 • 2013**

## ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

*Дорогие коллеги!*

Напоминаем Вам, что наш журнал теперь выходит 6 раз в год.

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 24.06.2013. Подписан в печать 01.08.2013. 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) 346-01-65; факс: (812) 234-65-30  
E-mail: [journal@nephrolog.ru](mailto:journal@nephrolog.ru); интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

Оригинал-макет и печать издательства «Левша. Санкт-Петербург».  
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,  
тел./факс (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: [levsha@levshaprint.ru](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: 812-234-91-91

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

Профессор кафедры – **Каюков Иван Глебович**

Тел.: 812-346-39-26

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

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

Тел.: 812-234-57-36

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

**Деканат факультета последипломного обучения, тел.: 812-499-71-09**

**ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

ГАЛИШОН П., ГЕРТИГ А.  
Эпителиально-мезенхимальная трансформация как биомаркер почечного фиброза: готовы ли мы применить теоретические знания на практике?

**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

НОВИКОВА М.С., ЛЕВАНКОВСКАЯ Е.И., ШВЕЦОВ М.Ю., ЗИЛОВ А.В., ШИЛОВ Е.М.  
Возможности терапии хронической болезни почек: коррекция инсулинорезистентности (обзор литературы и собственные данные)

САВЕНКОВА Н.Д., ЧЕМОДАНОВА М.А., ПАНКОВ Е.А.  
Острое повреждение почек у детей

ПАК Л.Б., ДУБИКОВ А.И., КАБАНЦЕВА Т.А., ВАСИЛЮК А.А., ГРИГОРЯН О.М.  
Апоптоз и патология почек

РАСИН М.С., БОРЗЫХ О.А., МОРМОЛЬ И.А.  
Роль рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, в физиологии и патологии почек

РАХМАТУЛЛИНА Л.Н., ГУРЕВИЧ К.Я.  
Применение биоимпедансного монитора состава тела (BCM) в клинической практике у диализных больных (обзор литературы)

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ  
Клинические исследования**

НАГАЙЦЕВА С.С., ШВЕЦОВ М.Ю., ШАЛЯГИН Ю.Д., ПЯГАЙ Н.Л., ИВАНОВА Е.С., ШИЛОВ Е.М.  
Факторы риска повышения альбуминурии как раннего маркера хронической болезни почек в разных возрастных группах

ИСКЕНДЕРОВ Б.Г., СИСИНА О.Н.  
Факторы риска и исходы острого повреждения почек у пациентов с сохранной функцией почек, подвергнутых аортокоронарному шунтированию

КУДРИНА П.И., АРЬЕВ А.Л.  
Регионально-экологические аспекты церебро-ренальных взаимодействий у лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в Республике Саха (Якутия), страдающих хронической ишемией мозга

КОЛЕСНИКОВ С.В., БОРИСОВ А.С.  
Нелинейный метод прогнозирования неблагоприятных ренальных исходов у пожилых кардиохирургических пациентов

СИНЮТИН А.А., ВАТАЗИН А.В., ЗУЛЬКАРНАЕВ А.Б., КАНТАРИЯ Р.О., КРСТИЧ М.  
Применение плазмафереза для коррекции функциональных нарушений и расстройств микроциркуляции почечного аллотрансплантата в раннем послеоперационном периоде

СИПОВСКИЙ В.Г., ДОБРОНРАВОВ В.А., КОРУННАЯ А., СМИРНОВ А.В.  
Клинико-морфологический анализ изменений перитубулярных микрососудов интерстиция почек у больных с IgA-нефропатией (IgAN) с оценкой активности лектинового пути системы комплемента

**ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ  
Актуальные проблемы урологии**

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., АНТОНОВ А.В., АВАЗХАНОВ Ж.П.  
Выбор метода лечения крупных камней верхних отделов мочеточников

**НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ**

ПОЛУХИНА Е.В., МОСКАЛЕНКО Н.В., КАНИН Е.С., ПАВЛОВ В.И., ЯНЧУК В.П.  
Случай выраженной метастатической кальцификации периартикулярных тканей у пациента на хроническом гемодиализе

**LEADING ARTICLE**

9 GALICHON P., HERTIG A.  
Epithelial to mesenchymal transition as a biomarker in renal fibrosis: are we ready for the bedside?

**REVIEWS AND LECTURES**

17 NOVIKOVA M.C., LEVANKOVSKAYA E.I., SHVETSOV M.Yu., ZILOV A.V., SHILOV E.M.  
Possibilities of therapy of the chronic kidney disease: correction insulin resistance (review of literature and own data)

26 SAVENKOVA N.D., CHEMODANOVA M.A., PANKOV E.A.  
Acute kidney injury in children

36 PAK L.B., DUBIKOV A.I., KABANCEVA T.A., VASILYUK A.A., GRIGORYAN O.M.  
Apoptosis and nephropathies

44 RASIN M.S., BORZYKH O.A., MORMOL' I.A.  
Peroxisome proliferator-activated receptors in kidney physiology and pathology

49 RAKHMATULLINA L.N., GUREVICH K.Y.  
Application bioimpedance body composition monitor (BCM) in clinical practice in dialysis patients (literature review)

**ORIGINAL ARTICLES  
Clinical investigations**

58 NAGAYTSEVA S.S., SHVETSOV M.Yu., SHALYAGIN Yu.D., PYAGAY N.L., IVANOVA E.S., SHILOV E.M.  
Assessment of albuminuria and chronic kidney disease risk factors in different gender groups

63 ISKENDEROV B.G., SISINA O.N.  
Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with intact renal function undergoing coronary artery bypass grafting

68 KUDRINA P.I., ARYEV A.L.  
Regional environmental aspects of cerebro-renal interactions of elderly and senile age persons, living in the Republic of Sakha (Yakutia), suffering from chronic ischemia of brain

77 KOLESNIKOV S.V., BORISOV A.S.  
Nonlinear method for predicting adverse renal outcomes in elderly cardiac surgery patients

83 SINYUTIN A.A., VATAZIN A.V., ZUL'KARNAEV A.B., KANTARIA R.O., KRSTICH M.  
The correction of function and microcirculation disturbances of renal allografts with plasmapheresis in early postoperative period

89 SIPOVSKIY V.G., DOBRONRAVOV V.A., KARUNNAYA A.V., SMIRNOV A.V.  
Clinical and morphological analysis of changes of peritubular microcirculation vessels of kidney interstitial tissue in patients with iga-nephropathy (igan) with estimation of lectin pathway of complement activation

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

95 AL'-SHUKRI S.Kh., ANTONOV A.V., AVAZKHANOV Zh.P.  
Large upper ureteral stones treatment choice

**PRACTICAL NOTES**

100 POLUKHINA E.V., MOSKALENKO N.V., KANIN E.S., PAVLOV V.I., YANCHUK V.P.  
A case of severe metastatic calcification of periarticular tissues in a patient on chronic hemodialysis

© П.Галишон, А.Гертиг, 2013  
УДК 616.61-002.7-02:575.17

*П. Галишон<sup>1,2,3</sup>, А. Гертиг<sup>1,2,3</sup>*

## ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ КАК БИОМАРКЕР ПОЧЕЧНОГО ФИБРОЗА: ГОТОВЫ ЛИ МЫ ПРИМЕНИТЬ ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ЗНАНИЯ НА ПРАКТИКЕ?

*P. Galichon, A. Hertig*

## EPITHELIAL TO MESENCHYMAL TRANSITION AS A BIOMARKER IN RENAL FIBROSIS: ARE WE READY FOR THE BEDSIDE?

<sup>1</sup> Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), UMR S702, 4 rue de la Chine, Paris, 75020, France; <sup>2</sup> Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne Universités, 4 place Jussieu, Paris, 75005, France; <sup>3</sup> Urgences néphrologiques et transplantation rénale de l'hôpital Tenon, assistance publique des hôpitaux de Paris, 4 rue de la Chine, Paris, 75020, France.

### РЕФЕРАТ

За последние 20 лет концепция эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), которая ранее была ограничена рамками эмбриологии и онкологии, была применена к фиброзу и, в частности, к почечному фиброзу. Интерес к ЭМТ в контексте почечного фиброза проистекает из наблюдений, показавших, что эпителиальные клетки могут претерпевать фенотипические изменения, делающие их похожими на фибробласты. Гипотеза о том, что ЭМТ является источником интерстициальных фибробластов, стала предметом ожесточенных дебатов, что, в свою очередь, привело к недооценке ЭМТ как биомаркера почечного фиброза. В этом обзоре мы описываем эволюцию методов распознавания ЭМТ при заболеваниях почек, протекающих с формированием фиброза, и коснёмся клинического значения этих методов в диагностике различных заболеваний почек. Ввиду большого разнообразия этих методик и необходимости их стандартизации, мы предостерегаем от некорректного использования маркеров ЭМТ. Мы предлагаем совместное использование β-катенина и виментина для диагностики ЭМТ в нефрологии, поскольку этот метод одновременно является чувствительным, и имеет прогностическое значение, что удовлетворяет критериям скринингового теста. И наконец, мы обсуждаем потенциальный интерес диагностики ЭМТ для понимания механизмов почечного фиброза и клинической практики в целом.

**Ключевые слова:** эпителиально-мезенхимальная трансформация, фибробласт, фиброз, β-катенин, виментин.

### ABSTRACT

Over the past two decades, the concept of the epithelial to mesenchymal transition (EMT) has been imported from embryology and oncology to fibrosis, particularly in the kidney. This interest in EMT in the context of renal fibrosis stems from observations of epithelial cells undergoing phenotypic changes reminiscent of fibroblasts. Whether EMT is actually a source of interstitial fibroblasts has been the subject of heated debate, and this controversy has caused physicians to neglect the value of EMT as a biomarker in renal fibrosis. In this review, we describe the evolution of the techniques used to detect EMT during fibrosing renal diseases, and what information they provide in the diagnosis of various renal diseases. Highlighting the great heterogeneity of these techniques and the need to standardize them, we warn against some misleading uses of EMT markers. We suggest using the association of vimentin and β-catenin for the diagnosis of EMT in renal pathology because it is both sensitive and prognostic, thus satisfying the properties required for a screening test. Finally, we discuss the potential interests to diagnose EMT for the comprehension of renal fibrosis and for clinical practice.

**Key words:** epithelial to mesenchymal transition, fibroblast, fibrosis, β-catenin, vimentin.

### Вступление: концепция эпителиально-мезенхимальной трансформации

*Простое всегда ложно,  
а сложное бесполезно.  
Поль Валери (1941)*

Стого момента как эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ) была впервые описана

Pierre Galichon Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), UMR. S702, 4 rue de la Chine, Paris, 75020, France, E-mail: galichon@orange.fr

Elisabeth Nay, интерес к этому явлению продолжает расти. Одна из причин, по которой это происходит, заключается в том, что концепция более не ограничивается эмбриологией и онкологией. Первоначально ЭМТ была описана в эмбриологии как инструмент органогенеза, при котором клетки теряли свой эпителиальный фенотип и приобретали особенности, присущие мезенхимальным клеткам, после чего мигрировали для формирования новых органов во время внутриутробного развития [1].

Этот феномен, сейчас называемый ЭМТ тип 1 [2], похож на ЭМТ тип 3, которая обеспечивает раковым клеткам способность к метастазированию и резистентность к химиотерапии [3]. ЭМТ тип 2 описывает поразительную способность эпителиальных клеток под действием повреждающих факторов претерпевать схожие трансформации и тем самым приводить к образованию новых интерстициальных фибробластов.

ЭМТ впервые была ассоциирована с фиброгенезом 15 лет назад при исследовании клеток почечных канальцев, aberrантно экспрессирующих фибробласт-специфичный протеин (FSP)1 в модели болезни антител к тубулярной мембране мышей [4]. Это позволило Strutz и соавт. выдвинуть гипотезу, согласно которой некоторые фибробласты имеют эпителиальное происхождение. Это предположение было подтверждено, когда Iwano показал, что эпителиоциты почечных канальцев, содержащие ген-репортер *lacZ*, в большом количестве представлены среди пула интерстициальных фибробластов (более 36% всех фибробластов) в мышинной модели почечного фиброза, индуцированного двусторонней уретральной обструкцией [5]. Еще больший интерес к ЭМТ был проявлен нефрологическим сообществом год спустя, когда Zeisberg и соавт. показали, что костный морфогенетический протеин (BMP)7 может вызывать обратное развитие ЭМТ у мышей, подвергавшихся действию нефротоксичной сыворотки и даже почечного фиброза [6].

Однако несколько исследований оспаривают реальность существования ЭМТ при почечном фиброзе. В экспериментах на эпителиоцитах почечных канальцев в различных экспериментальных моделях (Nabivenom plus angiotensin<sub>2</sub> у крыс, унilaterальная уретральная обструкция или ишемия – реперфузия у мышей) не удалось идентифицировать одиночный фибробласт, произошедший от эпителиоцита почечного канальца [7, 8]. На данный момент существование 2-го типа ЭМТ обсуждается так ожесточенно, что сторонники и противники этой гипотезы выглядят непримиримыми [9].

Параллельно этому поиск доказательства существования ЭМТ при патологии почек у человека проводился используя в основном иммуногистохимию. Очевидно, что исследования на пациентах не позволяют точно определить ЭМТ в соответствии со всеми необходимыми критериями (особенно возможность миграции через базальную мембрану). Вот почему некоторые авторы, включая нас, используют более «мягкие» термины, такие как «частичная ЭМТ», «ЭМТ-подобные изменения», «эпителиальные фенотипические изменения»

или «экспрессия маркеров ЭМТ», таким образом избегая наиболее спорного аспекта ЭМТ. Однако число данных, свидетельствующих об экспрессии маркеров ЭМТ в условиях почечного фиброза растет, и мы верим, что на основании наличия по крайней мере некоторых черт ЭМТ в условиях фиброза ткани может быть достигнут консенсус, что, в свою очередь, даст нам возможность использовать часть фундаментальной концепции ЭМТ как клинического биомаркера.

#### **ЭМТ: неправильно понятая концепция**

Неправильное толкование эпителиальной пластичности возможно проистекает из мнения о том, что эпителиальная клетка, претерпевающая ЭМТ, должна стать новым фибробластом. Однако для того, чтобы установить факт ЭМТ, не нужно, чтобы эпителиоцит стал какой-либо другой специфической клеткой. ЭМТ устанавливается при наличии фенотипических и функциональных изменений, которые делают клетку похожей на мезенхимальную клетку.

Это ни в коей мере не означает, что эпителиальная клетка станет фибробластом. Строго говоря, термин «мезенхима» является синонимом примитивной соединительной ткани, т.е. любой ткани, которая:

- 1) не является ни эпителиальной, ни мышечной, ни нервной (смотри Ross и соавт., стр. 54 и 115 [10]);
- 2) функция которой заключается в выработке экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), служащего опорой для других типов клеток для обеспечения нормального их функционирования.

Как было недавно подчеркнуто, миграция эпителиальных клеток из канальцевых структур в интерстиций, где они будут продуцировать матрикс (и таким образом действовать как новые фибробласты), является «крайней» формой ЭМТ и не является необходимым критерием для диагностики ЭМТ [9, 11].

#### **ЭМТ отражает глобальный фиброгенез**

Термин «ЭМТ», по определению, ограничен молекулярными событиями, происходящими в эпителиальных клетках, но наличие ЭМТ отражает более общий процесс, вовлекающий другие клеточные популяции. Так, увеличение экспрессии эпителием мезенхимальных генов наблюдается и в почечном интерстиции. При IgA-нефропатии, фокально-сегментарном гломерулосклерозе или при диабетической нефропатии экспрессия в интерстиции  $\alpha$ -гладкомышечного актина ( $\alpha$ -SMA) и FSP1 коррелирует с прогрессированием заболевания вне зависимости от происхождения FSP1-позитивных клеток [12–14]. Причиной, по которой

иммуногистохимия оказывает неоценимую помощь и является важным диагностическим инструментом, является то, что она обладает крайне высокой чувствительностью в определении экспрессии мезенхимальных протеинов, особенно в высокодифференцированных эпителиальных клетках, подверженных той или иной форме повреждения. Выявление структурных маркеров намного проще, когда они экспрессируются в клетках *de novo*, и сложнее, если экспрессия этих маркеров увеличена только в мезенхимальных клетках, таких как фибробласты, у которых имеется базальная экспрессия этих маркеров, в эндотелиальных клетках с виртуальной цитоплазмой или в плохо определяемых типах клеток, таких как перициты. Согласно концепции о ЭМТ, как о части глобального фиброгенеза, использование ДНК-микрочипов сделало возможным количественное измерение экспрессии мезенхимальных генов внутри всего коркового вещества, полученного из биопсийного материала, и оказалось, что, «как правило», суммарная экспрессия повышена в трансплантатах с развивающимся фиброзом [15–17]. Аналогичным образом, предварительные результаты показывают, что мРНК-экспрессия ЭМТ-генов может быть использована как неинвазивный суррогатный маркер ренального фиброза в моче, даже если происхождение исследуемых клеток мочи неизвестно [18].

#### **FSP1: исторически установленный, но неоднозначный маркер ЭМТ**

Вехой в изучении второго типа ЭМТ была идентификация FSP1 by Strutz и соавт., что дало возможность изучать эпителий как активный участник тканевого фиброгенеза [4]. На данный момент экспрессия FSP1 эпителием канальцев считается неопровержимым критерием в постановке «диагноза» ЭМТ. Мы убеждены, что этот тезис будет пересмотрен по трем причинам. Первое, чувствительность FSP1, как маркера фибробластов, была поставлена под сомнение, так как многие аутентичные фибробласты не экспрессируют его [14, 19–21]. Второе, его специфичность также остается предметом дискуссий, так как в некоторых исследованиях было показано, что FSP1 может экспрессироваться лейкоцитами, в частности, макрофагами [19, 21–26]. Даже если антитела, использованные для выявления лейкоцитов в некоторых из этих исследований, сами имеют перекрестную/перекрывающую специфичность, тем не менее, последняя публикация, использующая мышиную модель повреждения печени, показала, что большинство FSP1-позитивных клеток являются F4/80-позитивными, при том что F4/80 служит

наиболее специфичным маркером макрофагов [21]. Даже если aberrантная экспрессия FSP1 почечным эпителием является высокоспецифичной для болезней почек с формированием фиброза, это не обязательно означает, что FSP1-позитивные клетки образуют неофибробласты (впрочем, это верно для всех маркеров ЭМТ). Таким образом, хотя было показано, что FSP1 индуцирует ЭМТ *in vitro* [4, 27, 28], способствуя метастазированию опухолевых клеток, последствия экспрессии FSP1 в тубулярном эпителии в условиях фиброгенеза еще предстоит определить [29]. И последнее, определение FSP1 путем использования иммуногистохимии в образцах, содержащих эпителий, претерпевающий ЭМТ, происходит редко [4, 14, 30] и иногда затруднено (к примеру, оно будет отрицательно в случае, если в качестве фиксажа используется смесь этилового спирта, формалина и уксусной кислоты [30]). В итоге, учитывая вышеперечисленные наблюдения, FSP1 не может использоваться как маркер в исследовании биопсионного материала почки.

#### **Диагностика ЭМТ в тубулярных структурах: практические соображения**

Важно использовать несколько маркеров одновременно для того, чтобы определить скоординированные изменения, ассоциированные с ЭМТ в эпителиальных структурах [31]. В исследованиях образцов почечной ткани человека, миграция канальцевых клеток за пределы базальной мембраны не может быть обнаружена. Кроме того, свидетельства того, что в тубулярных клетках снижена экспрессия эпителиальных маркеров, всегда дискутабельны, в связи с тем, что различные сегменты канальцев даже в физиологических условиях по-разному экспрессируют классические эпителиальные протеины, такие как кадгерины, цитокератины и др. [32, 33]. К примеру, E-кадгерин минимально экспрессируется в проксимальном канальце, таким образом, утверждение, что E-кадгерин снижен или не экспрессируется, подразумевает, что исследуются дистальные канальцы [30].

В отличие от исследований на животных, правомерный клинический диагноз ЭМТ означает скорее не потерю эпителиального фенотипа, а aberrантное приобретение мезенхимальных свойств, обнаруживаемых в эпителиальных клетках. У человека могут быть использованы два вида маркеров ЭМТ, которые можно классифицировать в соответствии с их структурным (к примеру изменения в формировании цитоскелета) или функциональным (к примеру продукция экстрацеллюлярного матрикса) значением. Излагая кратко, экспрессия структурных протеинов (к примеру виментина)

### Различные комбинации маркеров ЭМТ, использованные в исследованиях у человека

Исследование	Использованные маркеры ЭМТ <sup>1</sup>
Jinde [45]	$\alpha$ -SMA <sup>1+</sup> , цитокератины <sup>+</sup> , коллагены <sup>+</sup>
Rastaldi [46]	Виментин <sup>+</sup> , $\alpha$ -SMA <sup>+</sup> , цитокератин-, ZO1-, P4H <sup>+</sup> , HSP47 <sup>2+</sup> , коллаген1 <sup>+</sup>
Vongwiwatana [47]	Е-кадгерин-, цитокератин-, виментин <sup>+</sup> , S100A4 <sup>+</sup> , $\alpha$ -SMA <sup>+</sup> , HSP47 <sup>+</sup>
Vitalone [56]	Е-кадгерин <sup>+</sup> , $\alpha$ -SMA <sup>+</sup> или Е-кадгерин <sup>+</sup> , S100A4 <sup>+</sup>
Hertig [30, 52, 57]	Виментин <sup>+</sup> , транслокация $\beta$ -катенина <sup>+</sup>

<sup>1</sup> Неполный список различных комбинаций маркеров для определения ЭМТ у человека. Обратите внимание на противоречивые критерии ЭМТ, касающиеся эпителиальных маркеров; <sup>2</sup> актин гладкомышечных клеток; <sup>3</sup> белок теплового шока.

присуща покоящимся мезенхимальным клеткам, в то время как экспрессия функциональных протеинов свойственна активированным мезенхимальным клеткам. Гетерогенность этих маркеров может быть использована, так как она позволяет фиксировать ЭМТ-подобные изменения на разных стадиях, в зависимости от особенности болезни и чувствительности и специфичности, необходимых для диагноза (таблица).

К примеру виментин является промежуточным филаментом, компонентом цитоскелета мезенхимальных клеток. Его экспрессия ассоциирована с фенотипом клетки, в частности, с формой, подвижностью, адгезией [34]. При опухолях он играет роль при апоптозе, инвазии и метастазировании и, таким образом, является новой мишенью для терапии [35–37]. Для виментин-нокаутных мышей характерно замедленное заживление ран [38]. Виментин, по-видимому, играет роль в некоторых, хотя не во всех, моделях почечного повреждения и репарации [39, 40]. Он не экспрессируется нормальными зрелыми тубулярными клетками, но выраженно экспрессируется интерстициальными клетками, ножковыми отростками подоцитов и незначительно эндотелиальными клетками [41, 42]. Это в тоже время служит внутренним положительным контролем. Виментину не хватает специфичности как мезенхимальному маркеру, но он очень чувствителен, так как неизменные клетки почечного канальцевого эпителия при окрашивании на виментин дают абсолютно негативный результат и положительный – уже на самой ранней стадии почечного повреждения. Важно то, что экспрессия виментина не исключает возможность обратимого повреждения эпителия; экспрессия виментина эпителием была продемонстрирована в модели преходящего почечного повреждения с последующим полным восстановлением ткани

[43, 44]. В любом случае, высокая чувствительность методов выявления делает его отличным кандидатом на место маркера раннего повреждения канальцевого аппарата.

С другой стороны –  $\alpha$ -SMA, маркер активированных фибробластов, и белок теплового шока (HSP)47, маркер продукции коллагена, являются менее чувствительными, но более четко связаны с фиброзом [45–47].  $\beta$ -Катенин является маркером, вызывающим особый интерес в данном контексте; в зависимости от его локализации в клетке он может быть или структурным эпителиальным маркером, или функциональным мезенхимальным маркером. Таким образом, поскольку  $\beta$ -катенин соединяет Е-кадгерин с молекулами актина в цитоскелете эпителиальных клеток, они ведут себя как эпителиальные клетки, но он может перемещаться в цитозоль, а затем в ядро, где действует как мезенхимальный транскрипционный фактор в клетках, претерпевающих ЭМТ. В различных экспериментальных моделях, таких как уретральная обструкция, модель трансплантации почки Fisher – Lewis, адриамициновая нефропатия, было показано, что  $\beta$ -катенин является ключевым активатором ЭМТ, особенно внутри Wnt-пути [48–51]. Хотя любое повреждение, по-видимому, должно приводить к экспрессии структурных протеинов, характерных для фибробластов, только продолжительное и повторное повреждение приводит к активации функциональной ЭМТ, тем самым активируя продукцию ЭМТ интактным эпителием.

#### ЭМТ при болезнях почек у человека

Экспрессия маркеров ЭМТ в нативных почках была исследована Jinde у 127 пациентов с IgA-нефропатией, быстро прогрессирующим гломерулонефритом и болезнью минимальных изменений (БМИ) [45]. Через год было проведено другое исследование, материалом послужили 133 биопсии с девятью различными диагнозами [46]. Впечатляет, что в этих двух исследованиях была обнаружена частая экспрессия маркеров ЭМТ при всех болезнях почек, кроме БМИ, при которой маркеры ЭМТ либо экспрессируются редко, либо вообще не экспрессируются. Оказалось, что появление маркеров ЭМТ является не просто сопутствующим болезням почек феноменом, а ассоциировано с выраженностью интерстициального фиброза и нарушения функции почки [45, 46]. У пациентов с множественной миеломой и крайне фиброгенной цилиндрической нефропатией экспрессия маркеров ЭМТ была самой высокой, в том числе при морфологически сохранных канальцах [52].

Напротив, экспрессия маркеров ЭМТ не была обнаружена у пациентов с явной протеинурией при БМИ [45, 46, 52]. Данные согласуются с тем, что высокая протеинурия, наблюдаемая при БМИ, редко ассоциирована с интерстициальным фиброзом или почечной недостаточностью [53]. Это решительно поддерживает идею использования ЭМТ как биомаркера почечного фиброгенеза. Более того, в исследовании, выполненном Rastaldiet и соавт., маркеры ЭМТ коррелировали с функцией почки в подгруппе из 45 человек с легкой степенью почечного фиброза или инфильтрации, что подчеркивает великолепную чувствительность этих маркеров [46]. Другие исследования фокусировались на пациентах с одним определенным заболеванием. В оригинально задуманном исследовании Yamaguchi и соавт. показали корреляцию между экспрессией маркеров ЭМТ подоцитами мочи и тяжестью диабетической нефропатии [54]. В конечном счете, на примере почечных трансплантатов лучше всего документирована взаимосвязь между маркерами ЭМТ и тяжестью заболевания почек. Vongwiwatana и соавт. показали взаимосвязь между сывороточным креатинином, протеинурией и историей Т-клеточного отторжения [47]. В другой группе пациентов со стабильной функцией почек в течение 3 мес после трансплантации нами была показана ассоциация между маркерами ЭМТ и более высокими креатинином сыворотки, временем холодной ишемии и субклиническим острым отторжением [30].

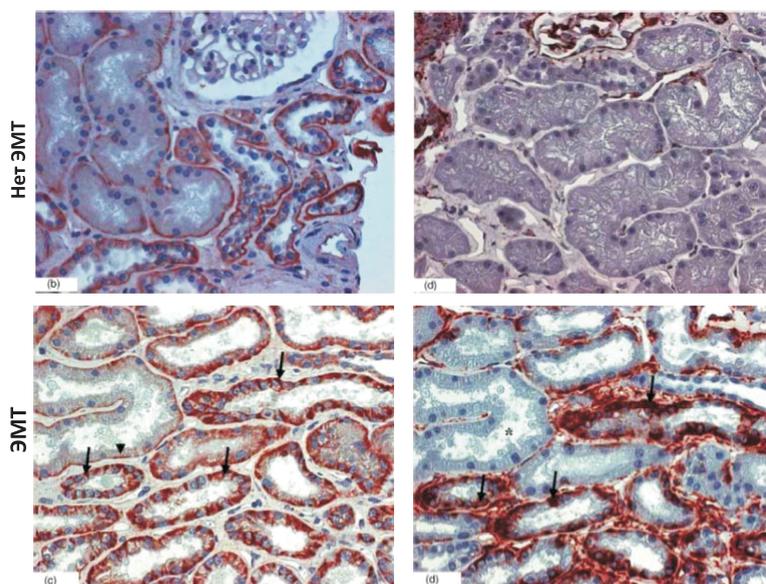
#### **Маркеры ЭМТ имеют прогностическое значение для почечных трансплантатов**

По определению, для изучения корреляции между экспрессией маркеров ЭМТ с фиброгенезом, т.е., с прогрессированием фиброза во времени, необходимы последовательные биопсии. Эта информация может быть получена при трансплантации почек, так как реципиенты подвергаются повторным протокольным биопсиям после трансплантации [55]. Прогностический потенциал экспрессии маркеров ЭМТ в почечных трансплантатах был оценен в двух исследованиях, но их выводы оказались противоречивыми. Первое исследование показало отсутствие корреляции между экспрессией маркеров ЭМТ через 1 мес после трансплантации и наличием тубулоинтерстициального повреждения через 3 мес [56]. Наша интерпретация этих результатов заключается в следующем, экспрессия маркеров ЭМТ в течение месяца после трансплантации связана с острыми и транзиторными факторами, сопряженными с ишемическим – реперфузионным повреждением или с хирургической процедурой трансплантации,

что не имеет существенного значения для отдаленного прогноза выживаемости трансплантата. Кроме того, в этом исследовании ЭМТ определялась по окрашиванию или FSP1, или  $\alpha$ -SMA в тубулярных клетках, одновременно окрашенным на Е-кадгерин. Этот диагностический критерий спорен, потому что 1) экспрессия Е-кадгерина классически подавляется во время ЭМТ и отсутствует после её завершения и 2) как было отмечено ранее, чувствительность  $\alpha$ -SMA и FSP1, как маркеров ЭМТ, низка, потому что при ЭМТ у человека они экспрессируются поздно и/или редко. Такой выбор маркеров возможен для небольшой популяции клеток. В другом исследовании мы обнаружили, что экспрессия двух других маркеров ЭМТ, упомянутых выше, виментина и  $\beta$ -катенина, через 3 мес после трансплантации действительно имеет прогностическое значение и связана с более быстрым прогрессированием интерстициального фиброза в трансплантате и снижением почечной функции через 12 мес. Более того, при использовании мультивариантного анализа экспрессия маркеров ЭМТ и интерстициальное или канальцевое воспаление были единственными факторами, ассоциированными с возникновением фиброза через 12 мес после трансплантации [57]. Эти результаты были подтверждены недавним исследованием, в котором экспрессия виментина тубулярными клетками ассоциировалась с более выраженным интерстициальным фиброзом и атрофией канальцев, а также худшей функцией трансплантата при среднем сроке наблюдения 5 лет [58]. Мы полагаем, что выбор  $\beta$ -катенина и виментина является верным, так как в случае повреждения канальцев они экспрессируются рано [43, 44], а иммуногистохимические способы их определения являются надежными (рисунок).

#### **Перспективы**

Хотя ЭМТ является патологическим процессом, общим для многих нефропатий, сопровождающихся фиброзом, тем не менее остается вопрос это один или несколько видов ЭМТ? Так как исследования, изучающие экспрессию маркеров ЭМТ при различных почечных патологиях, немногочисленны, на данный момент неизвестно, существуют ли высокоспецифичные маркеры ЭМТ для разных болезней почек. Теоретически, однако, ЭМТ может быть вызвана различными основными молекулами, каждая из которых способна активизировать процесс [59, 60]. Например, гликогенсинтетаза 3 $\beta$  служит эффектором множества путей индукции ЭМТ, увеличивая эффективность Snail и  $\beta$ -катенина как про-ЭМТ-транскрипционных факторов [61]. Гипоксия может вызывать ЭМТ посредством ин-



Определение эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) с помощью иммуногистохимического окрашивания  $\beta$ -катенина и виментина, а также определение последующего прогностического значения шкалы ЭМТ. Экспрессия маркеров ЭМТ  $\beta$ -катенина и виментина в почечном трансплантате во время имплантации (нет ЭМТ) и через 3 мес после имплантации (ЭМТ). Нормальная базальная линейная экспрессия  $\beta$ -катенина стала нерегулярной и распространилась на цитоплазму, а виментин экспрессировался de novo ЭМТ-положительных канальцах.

	$\beta$ катенин		виментин		
% (+) канальцев:	0	<10%	10-24%	25-50	>50%
Полуколичественная оценка:	0	1	2	3	4
Статус ЭМТ	-	-	+	+	+

дукции Snail, но Snail не специфичен для гипоксии, и другие основные гены, задействованные в ЭМТ, каждый отдельно могут быть индуцированы гипоксией [62–64]. Хотя идентификация уникального «основного запускающего механизма» [60] почечного фиброза была бы важным этапом в создании препаратов для таргетной терапии, но множественные и специфичные для болезней молекулы были бы предпочтительнее как биомаркеры.

Стратегия борьбы с ЭМТ ассоциируется с возможным лечением фиброза. Так как оба процесса тесно связаны, то сложно определить, является лечение анти-ЭМТ или антифибротическим. Так, TGF- $\beta$ , известный как индуктор ЭМТ и как профибротическая молекула, был предметом исследования Zeisberg и соавт., в котором использовался BMP7 для подавления ЭМТ; было показано, что канальцевая ЭМТ и фиброз могут быть обратимыми, однако это не позволяет сделать вывод, что фиброз обратим через анти-ЭМТ-эффект [6]. Тем не менее, это была, возможно, самая многообещающая экспериментальная терапия за последние несколько десятилетий; в которой маркеры ЭМТ эффективно использовали для мониторинга повреждения эпителия *in vivo*. Были протестированы так же и другие стратегии лечения фиброза, в связи с их анти-ЭМТ-эффектом (к примеру, фактор роста гепатоцитов [65], парикальцитол [49] и юглол [66–68]).

### Выводы

Существует достаточно доказательств того, что, по крайней мере, некоторые маркеры ЭМТ экс-

прессируются во время формирования фиброза в почечной ткани. Такие биомаркеры очень полезны по сравнению с традиционным гистологическим исследованием, так как они выявляют фиброгенез, в отличие от фиброза. Они очень чувствительны и экспрессируются на ранней стадии болезни. Эта чувствительность особенно очевидна для экспрессии виментина, который недавно был использован в клиническом исследовании (clinical trial NCT#01079143), в котором осуществлялся скрининг раннего повреждения канальцев в почечных трансплантатах с помощью определения виментина и  $\beta$ -катенина в канальцах. Подобные ранние маркеры также очень полезны в нефрологических исследованиях, так как они позволяют характеризовать и определять стадию различных вариантов поражения почек на начальном этапе развития болезни. Кроме того, эти маркеры имеют значимое прогностическое значение. При внедрении антифибротических молекул в фармакопею, маркеры ЭМТ помогут в идентификации пациентов с высоким риском и предоставят краткосрочный и окончательный критерий эффективности терапевтических стратегий. И в заключение концепция ЭМТ стимулирует исследовательскую деятельность в отношении фиброгенеза в зрелых тканях и помогает лучше понять профибротическую молекулярную среду.

### Вклад авторов

Оба автора участвовали в замысле и одобрили окончательный вариант рукописи. P. Galichon написал статью. A. Hertig редактировал текст.

**Конфликт интересов**

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Hay ED. The mesenchymal cell, its role in the embryo, and the remarkable signaling mechanisms that create it. *Developmental Dynamics* 2005; 233:706-720
2. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119:1420-1428
3. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139:871-890
4. Strutz F, Okada H, Lo CW, Danoff T, Carone RL, Tomaszewski JE, Neilson EG. Identification and characterization of a fibroblast marker: FSP1. *J Cell Biol* 1995; 130:393-405
5. Iwano M, Plieth D, Danoff TM, Xue C, Okada H, Neilson EG. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 2002; 110:341-350
6. Zeisberg M, Hanai J, Sugimoto H, Mammoto T, Charytan D, Strutz F, Kalluri R. BMP-7 counteracts TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat Med* 2003; 9:964-968
7. Faulkner JL, Szykalski LM, Springer F, Barnes JL. Origin of interstitial fibroblasts in an accelerated model of angiotensin II-induced renal fibrosis. *Am J Pathol* 2005; 167:1193-1205
8. Humphreys BD, Lin SL, Kobayashi A, Hudson TE, Nowlin BT, Bonventre JV, Valerius MT, McMahon AP, Duffield JS. Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Am J Pathol* 2010; 176:85-97
9. Zeisberg M, Duffield JS. Resolved: EMT produces fibroblasts in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1247-1253
10. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Histology. A text and atlas 1995
11. Hertig A, Flier SN, Kalluri R. Contribution of epithelial plasticity to renal transplantation-associated fibrosis. *Transplant Proc* 2010; 42:S7-12
12. Essawy M, Soylemezoglu O, Muchaneta-Kubara EC, Shortland J, Brown CB, eNahas AM. Myofibroblasts and the progression of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:43-50
13. Giannico G, Yang H, Neilson EG, Fogo AB. Dystroglycan in the diagnosis of FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1747-1753
14. Nishitani Y, Iwano M, Yamaguchi Y, Harada K, Nakatani K, Akai Y, Nishino T, Shiiki H, Kanauchi M, Saito Y, Neilson EG. Fibroblast-specific protein 1 is a specific prognostic marker for renal survival in patients with IgAN. *Kidney Int* 2005; 68:1078-1085
15. Scherer A, Gwinner W, Mengel M, Kirsch T, Raulf F, Szustakowski JD, Hartmann N, Staedtler F, Engel G, Klupp J, et al. Transcriptome changes in renal allograft protocol biopsies at 3 months precede the onset of interstitial fibrosis/tubular atrophy (IF/TA) at 6 months. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2567-2575
16. Rodder S, Scherer A, Raulf F, Berthier CC, Hertig A, Couzi L, Durrbach A, Rondeau E, Marti HP. Renal allografts with IF/TA display distinct expression profiles of metzincins and related genes. *Am J Transplant* 2009; 9:517-526
17. Einecke G, Reeve J, Sis B, Mengel M, Hidalgo L, Famulski KS, Matas A, Kasiske B, Kaplan B, Halloran PF. A molecular classifier for predicting future graft loss in late kidney transplant biopsies. *J Clin Invest* 2010; 120:1862-1872
18. Muthukumar T, Ding R, Snopkowski C, Hummel A, Sharma VK, Dadhania D, Seshan S, Suthanthiran M, Anglicheau D. Non-invasive diagnosis of renal interstitial fibrosis and tubular atrophy (IF/TA) by measurement of epithelial to mesenchymal transition (EMT) genes in urine. *American Journal of Transplantation* 2009; 9:226-227
19. Le Hir M, Hegyi I, Cueni-Loffing D, Loffing J, Kaissling B. Characterization of renal interstitial fibroblast-specific protein 1/S100A4-positive cells in healthy and inflamed rodent kidneys. *Histochem Cell Biol* 2005; 123:335-346.
20. Okada H, Ban S, Nagao S, Takahashi H, Suzuki H, Neilson EG. Progressive renal fibrosis in murine polycystic kidney disease: an immunohistochemical observation. *Kidney Int* 2000; 58:587-597
21. Osterreicher CH, Penz-Osterreicher M, Grivennikov SI, Guma M, Koltsova EK, Datz C, Sasik R, Hardiman G, Karin M, Brenner DA. Fibroblast-specific protein 1 identifies an inflammatory subpopulation of macrophages in the liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:308-313
22. Gibbs FE, Barraclough R, Platt-Higgins A, Rudland PS, Wilkinson MC, Parry EW. Immunocytochemical distribution of the calcium-binding protein p9Ka in normal rat tissues: variation in the cellular location in different tissues. *J Histochem Cytochem* 1995; 43:169-180
23. Inoue T, Plieth D, Venkov CD, Xu C, Neilson EG. Antibodies against macrophages that overlap in specificity with fibroblasts. *Kidney Int* 2005; 67:2488-2493
24. Flatmark K, Maeldandsmo GM, Mikalsen SO, Nustad K, Varaas T, Rasmussen H, Meling GI, Fodstad O, Paus E. Immunofluorometric assay for the metastasis-related protein S100A4: release of S100A4 from normal blood cells prohibits the use of S100A4 as a tumor marker in plasma and serum. *Tumour Biol* 2004; 25:31-40
25. Grigorian M, Tulchinsky E, Burrone O, Tarabykina S, Georgiev G, Lukanidin E. Modulation of mts1 expression in mouse and human normal and tumor cells. *Electrophoresis* 1994; 15:463-468
26. Cabezon T, Celis JE, Skibshoj I, Klingelhofer J, Grigorian M, Gromov P, Rank F, Myklebust JH, Maeldandsmo GM, Lukanidin E, Ambartsumian N. Expression of S100A4 by a variety of cell types present in the tumor microenvironment of human breast cancer. *Int J Cancer* 2007; 121:1433-1444
27. Okada H, Danoff TM, Kalluri R, Neilson EG. Early role of Fsp1 in epithelial-mesenchymal transformation. *Am J Physiol* 1997; 273:F563-574
28. Schneider M, Hansen JL, Sheikh SP. S100A4: a common mediator of epithelial-mesenchymal transition, fibrosis and regeneration in diseases? *J Mol Med* 2008; 86:507-522
29. Boye K, Maeldandsmo GM. S100A4 and metastasis: a small actor playing many roles. *Am J Pathol* 2010; 176:528-535
30. Hertig A, Verine J, Mougnot B, Jouanneau C, Ouali N, Sebe P, Glotz D, Ancel PY, Rondeau E, Xu-Dubois YC. Risk factors for early epithelial to mesenchymal transition in renal grafts. *Am J Transplant* 2006; 6:2937-2946
31. Zeisberg M, Neilson EG. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions. *J Clinical Investigation* 2009; 119:1429-1437
32. Prozialeck WC, Lamar PC, Appelt DM. Differential expression of E-cadherin, N-cadherin and beta-catenin in proximal and distal segments of the rat nephron. *BMC Physiol* 2004; 4:10
33. Robertson D, Savage K, Reis-Filho JS, Isacke CM. Multiple immunofluorescence labelling of formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue. *BMC Cell Biol* 2008; 9:13
34. Mendez MG, Kojima S, Goldman RD. Vimentin induces changes in cell shape, motility, and adhesion during the epithelial to mesenchymal transition. *Faseb J* 2010; 24:1838-1851
35. Zhu QS, Rosenblatt K, Huang KL, Lahat G, Brobey R, Bolshakov S, Nguyen T, Ding Z, Belousov R, Bill K, et al. Vimentin is a novel AKT1 target mediating motility and invasion. *Oncogene* 2011; 30:457-470
36. Lahat G, Zhu QS, Huang KL, Wang S, Bolshakov S, Liu J, Torres K, Langley RR, Lazar AJ, Hung MC, Lev D. Vimentin is a novel anti-cancer therapeutic target; insights from in vitro and in vivo mice xenograft studies. *PLoS One* 2010; 5:e10105
37. Wei J, Xu G, Wu M, Zhang Y, Li Q, Liu P, Zhu T, Song A, Zhao L, Han Z, et al. Overexpression of vimentin contributes to prostate cancer invasion and metastasis via src regulation. *Anticancer Res* 2008; 28:327-334
38. Eckes B, Colucci-Guyon E, Smola H, Nodder S, Babinet C, Krieg T, Martin P. Impaired wound healing in embryonic and adult mice lacking vimentin. *J Cell Sci* 2000; 113(Pt 13):2455-2462
39. Terzi F, Henrion D, Colucci-Guyon E, Federici P, Babinet C, Levy BI, Briand P, Friedlander G. Reduction of renal mass is lethal in mice lacking vimentin. Role of endothelin-nitric oxide imbalance.

*J Clin Invest* 1997; 100:1520-1528

40. Terzi F, Maunoury R, Colucci-Guyon E, Babinet C, Federici P, Briand P, Friedlander G. Normal tubular regeneration and differentiation of the post-ischemic kidney in mice lacking vimentin. *Am J Pathol* 1997; 150:1361-1371

41. Maretta M, Marettova E. Immunohistochemical demonstration of vimentin and S-100 protein in the kidneys. *Gen Physiol Biophys* 1999; 18(1):100-102

42. Holthofer H, Miettinen A, Lehto VP, Lehtonen E, Virtanen I. Expression of vimentin and cytokeratin types of intermediate filament proteins in developing and adult human kidneys. *Lab Invest* 1984; 50:552-559

43. Grone HJ, Weber K, Grone E, Helmchen U, Osborn M. Coexpression of keratin and vimentin in damaged and regenerating tubular epithelia of the kidney. *Am J Pathol* 1987; 129:1-8

44. Witzgall R, Brown D, Schwarz C, Bonventre JV. Localization of proliferating cell nuclear antigen, vimentin, c-Fos, and clusterin in the postischemic kidney. Evidence for a heterogeneous genetic response among nephron segments, and a large pool of mitotically active and dedifferentiated cells. *J Clin Invest* 1994; 93:2175-2188

45. Jinde K, Nikolic-Paterson DJ, Huang XR, Sakai H, Kurokawa K, Atkins RC, Lan HY. Tubular phenotypic change in progressive tubulointerstitial fibrosis in human glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:761-769

46. Rastaldi MP, Ferrario F, Giardino L, Dell'Antonio G, Grillo C, Grillo P, Strutz F, Muller GA, Colasanti G, D'Amico G. Epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in human renal biopsies. *Kidney Int* 2002; 62:137-146

47. Vongwiwatana A, Tasanarong A, Rayner DC, Melk A, Halloran PF. Epithelial to mesenchymal transition during late deterioration of human kidney transplants: the role of tubular cells in fibrogenesis. *Am J Transplant* 2005; 5:1367-1374

48. He W, Dai C, Li Y, Zeng G, Monga SP, Liu Y. Wnt/beta-catenin signaling promotes renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:765-776

49. He W, Kang YS, Dai C, Liu Y. Blockade of Wnt/beta-catenin signaling by paricalcitol ameliorates proteinuria and kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:90-103

50. Surendran K, Schiavi S, Hruska KA. Wnt-dependent beta-catenin signaling is activated after unilateral ureteral obstruction, and recombinant secreted frizzled-related protein 4 alters the progression of renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2373-2384

51. vonToerne C, Schmidt C, Adams J, Kiss E, Bedke J, Porubsky S, Gretz N, Lindenmeyer MT, Cohen CD, Grone HJ, Nelson PJ. Wnt pathway regulation in chronic renal allograft damage. *Am J Transplant* 2009; 9:2223-2239

52. Hertig A, Bonnard G, Uliniski T, Colombat M, Jouanneau C, Baugey E, Bensman A, Ronco P, Rondeau E, Xu-Dubois Y-C. Tubular nuclear accumulation of snail and epithelial phenotypic changes in human myeloma cast nephropathy. *Human Pathology* 2011

53. Brenner BM. *The Kidney* 2008; 1: 995-996

54. Yamaguchi Y, Iwano M, Suzuki D, Nakatani K, Kimura K, Harada K, Kubo A, Akai Y, Toyoda M, Kanauchi M, et al. Epithelial-mesenchymal transition as a potential explanation for podocyte depletion in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:653-664

55. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M,

Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008; 8:753-760

56. Vitalone MJ, O'Connell PJ, Jimenez-Vera E, Yuksel A, Wavamunno M, Fung CL, Chapman JR, Nankivell BJ. Epithelial-to-mesenchymal transition in early transplant tubulointerstitial damage. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1571-1583

57. Hertig A, Anglicheau D, Verine J, Pallet N, Touzot M, Ancel PY, Mesnard L, Brousse N, Baugey E, Glotz D, et al. Early epithelial phenotypic changes predict graft fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2008

58. de Matos AC, Camara NO, Tonato EJ, Durao Junior Mde S, Franco MF, Moura LA, Pacheco-Silva A. Vimentin expression and myofibroblast infiltration are early markers of renal dysfunction in kidney transplantation: an early stage of chronic allograft dysfunction? *Transplant Proc* 2010; 42:3482-3488

59. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003; 112:1776-1784

60. Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:212-222

61. Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7:131-142

62. Peinado H, Del Carmen Iglesias-de la Cruz M, Olmeda D, Csiszar K, Fong KS, Vega S, Nieto MA, Cano A, Portillo F. A molecular role for lysyl oxidase-like 2 enzyme in snail regulation and tumor progression. *Embo J* 2005; 24:3446-3458

63. Higgins DF, Kimura K, Bernhardt WM, Shrimanker N, Akai Y, Hohenstein B, Saito Y, Johnson RS, Kretzler M, Cohen CD, et al. Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2007; 117:3810-3820

64. Sun S, Ning X, Zhang Y, Lu Y, Nie Y, Han S, Liu L, Du R, Xia L, He L, Fan D. Hypoxia-inducible factor-1alpha induces Twist expression in tubular epithelial cells subjected to hypoxia, leading to epithelial-to-mesenchymal transition. *Kidney Int* 2009; 75:1278-1287

65. 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

66. Reese S, Vidyasagar A, Jacobson L, Acun Z, Esnault S, Hullett D, Malter JS, Djamali A. The Pin 1 inhibitor juglone attenuates kidney fibrogenesis via Pin 1-independent mechanisms in the unilateral ureteral occlusion model. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2010; 3:1

67. Hills CE, Squires PE. TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and therapeutic intervention in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2009; 31:68-74

68. Bedi S, Vidyasagar A, Djamali A. Epithelial-to-mesenchymal transition and chronic allograft tubulointerstitial fibrosis. *Transplant Rev (Orlando)* 2008; 22:1-5

Перевод И.И. Трофименко

Поступила в редакцию 14.06.2013 г.

Принята в печать 02.07.2013 г.

© М.С.Новикова, Е.И.Леванковская, М.Ю.Швецов, А.В.Зилов, Е.М.Шилов, 2013  
УДК [616.61-036.12:612.349]-08

*М.С. Новикова<sup>1</sup>, Е.И. Леванковская<sup>2</sup>, М.Ю. Швецов<sup>2</sup>, А.В. Зилов<sup>3</sup>,  
Е.М. Шилов<sup>2</sup>*

## ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: КОРРЕКЦИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

*M.C. Novikova, E.I. Levankovskaya, M.Yu. Shvetsov, A.V. Zilov, E.M. Shilov*

## POSSIBILITIES OF THERAPY OF THE CHRONIC KIDNEY DISEASE: CORRECTION INSULIN RESISTANCE (REVIEW OF LITERATURE AND OWN DATA)

<sup>1</sup>Отдел нефрологии Научно-исследовательского института уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, <sup>2</sup>кафедра нефрологии и гемодиализа факультета последипломного профессионального образования врачей, <sup>3</sup> кафедра эндокринологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Россия

### РЕФЕРАТ

Значение метаболического синдрома (МС) в глобальном распространении хронической болезни почек (ХБП) привело к многочисленным международным исследованиям, которые продемонстрировали тесную ассоциацию патогенетической платформы этого синдрома – инсулинорезистентности (ИР) и компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) на самых ранних этапах развития нефропатии. На основании полученных данных, было сделано предположение, что терапия, направленная на снижение ИР, может замедлить прогрессирование ХБП. Нами было изучено потенциальное влияние коррекции ИР на течение нефропатии и факторы риска ХБП, ассоциированные с ИР. Коррекция ИР сопровождалась улучшением таких показателей, как ОТ, ИМТ, индекс НОМА, сывороточный уровень ЛВП, ТГ, гиперлептинемия, дефицит адипонектина, с одновременной нормализацией показателей почечного процесса (снижение гиперфильтрации, микроальбуминурии и увеличению уровня СКФ у пациентов со сниженной фильтрационной способностью почек). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что коррекция ИР в целом оказывает положительное действие на многочисленные факторы риска развития нефропатии и может предотвратить или замедлить прогрессирование ХБП у больных с метаболическим синдромом.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, гиперфильтрация, метформин, метаболический синдром, факторы риска хронической болезни почек.

### ABSTRACT

The importance of the metabolic syndrome (MS) in the global prevalence of chronic kidney disease (CKD) has led to numerous international studies, which showed a close association of this syndrome pathogenesis platform – insulin resistance (IR) and compensatory hyperinsulinemia (HI) – with a glomerular filtration rate (GFR) at the very early stages of nephropathy. Based on these data, it was suggested that therapy aimed at reducing IR may slow the progression of CKD. We have investigated a potential effect of IR correction on the course of nephropathy and on the CKD risk factors, associated with IR. IR correction in these studies was attended by improve of parameters such as waist circumference, body mass index, HOMA-IR, HDL, triglycerides, hyperleptinemia, adiponectin deficiency, with contemporary normalization of renal activity indexes (decrease of hyperfiltration, microalbuminuria and increase of GFR level in patients with decreased filtration capacity of kidneys). The data indicate that correction of IR has a positive effect on many risk factors of nephropathy development and can prevent or slow the progression of CKD in patients with metabolic syndrome.

**Key words:** insulin resistance, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, hyperfiltration, metformin, metabolic syndrome, chronic kidney disease risk factors.

Распространенность заболеваний, при которых развивается хроническая болезнь почек (ХБП), значительна и в настоящее время продолжает увеличиваться. Прежде всего, это касается метаболических расстройств – сахарного диабета типа 2 и

ожирения, которые признаны неинфекционными эпидемиями и являются важными компонентами метаболического синдрома (МС) [1]. Результаты многоцентровых проспективных исследований (Modification of Diet in Renal Disease study, Atherosclerosis Risk in Communities study, Third National

Леванковская Е.И. E-mail: elevankovskaya@gmail.com; тел: 909-940-6262

Health and Nutrition Survey) свидетельствуют о значении МС и его диагностических критериев в распространенности ХБП [2–5]. Учитывая общность факторов риска кардиоренального взаимодействия, важность проблемы ХБП обусловлена, прежде всего, увеличением вероятности сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, которые усиливаются при усугублении дисфункции почек и, в целом, определяют прогноз больных с ХБП (Hypertension Detection and Follow-up Program, Heart Outcomes Prevention Evaluation, Framingham Heart study, Multiple Risk Factor Intervention Trial) [6–8].

Ключевым звеном в патогенезе МС и отдельных его компонентов, по мнению большинства исследователей, является первичная инсулинорезистентность (ИР), которая проявляется снижением эффектов эндогенного и экзогенного инсулина, компенсаторной гиперинсулинемией и избытком свободных жирных кислот в сыворотке крови [9–11]. При анализе данных Third National Health and Nutrition Survey ряд исследователей установили прямую ассоциацию ИР, определяемой индексом НОМА (Homeostasis Model Assessment – математическая модель оценки гомеостаза), с показателями выраженности патологического процесса в почках – величиной скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии. Это позволило данным авторам обсуждать гипотезу о том, что терапия, направленная на коррекцию ИР, будет способствовать снижению темпов прогрессирования ХБП [4, 5].

М.С. Новиковой и соавт. в исследовании, включавшем мужчин с МС (критерии МС International Diabetes Federation, 2005 г.) и андрогенным дефицитом (n=76), было показано, что поражение почек у больных с МС проходит ряд последовательных клинических этапов: гиперфильтрации (ГФ), нормофильтрации, гипофильтрации (стадия хронической почечной недостаточности) с параллельным нарастанием альбуминурии [12].

Вместе с тем, результаты крупных проспективных клинических исследований, включавших больных с сахарным диабетом типа 2, артериальной гипертензией и ожирением, также доказывают, что развитие этапа ГФ является ранним признаком формирования ХБП, предшествующим возникновению микроальбуминурии (МАУ) и представляющим собой самостоятельный патогенетический механизм, индуцирующий дальнейшее поражение почек [12–14]. Кроме этого, Sh. Shastri и соавт. при анализе данных популяционного исследования (n=920 985) установили, что наличие ГФ ассоциировано с высоким риском общей смертности, что, по-видимому, отражает сопутствующие ГФ

системные нарушения гемодинамического и воспалительного характера [15].

В выполненном в нашей клинике (совместно с Эндокринологическим научным центром) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было изучено влияние терапии тестостероном («Небидо®», «Bayer Shering Pharma AG», Германия) на факторы риска ХБП (ИР, висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперлептинемия) и признаки почечного поражения (ГФ, МАУ), так как установлено, что андрогенный дефицит является фактором риска развития и прогрессирования МС у мужчин (Massachusetts Male Aging Study, European Prospective Investigation Into Cancer in Norfolk) [16, 17]. Результаты работы свидетельствуют о том, что наличие стадии ГФ у пациентов с МС является обратимым, и коррекция ИР, начатая на этом этапе поражения почек, может замедлить дальнейшее развитие ХБП. Через 30 нед от начала терапии тестостероном в основной группе (n=38) было отмечено снижение альбуминурии ( $\Delta = -15\%$ ,  $p=0,02$ ) и ГФ ( $\Delta\text{СКФ} = -8\%$ ,  $p=0,01$ ). Распространенность ГФ в основной группе уменьшилась на 26%, в то время как в контрольной группе (n=38) – увеличилась на 44% ( $p=0,04$ ). При этом частота ИР, определяемая по индексу НОМА, снизилась в основной группе ( $\Delta = -28\%$ ,  $p=0,03$ ) и выросла в контрольной ( $\Delta = +38\%$ ,  $p=0,02$ ). В основной группе также были получены положительные результаты относительно: объема талии (ОТ) ( $\Delta = -3\%$ ,  $p=0,03$ ), значения диастолического артериального давления ( $\Delta = -6\%$ ,  $p=0,04$ ), содержания липопротеидов высокой плотности ( $\Delta = +20\%$ ,  $p=0,04$ ) и лептина ( $\Delta = -39\%$ ,  $p=0,02$ ), а также имелась тенденция к различию по уровням триглицеридов ( $\Delta = -22\%$ ,  $p=0,06$ ) и величине систолического артериального давления ( $\Delta = -5\%$ ,  $p=0,09$ ). В контрольной группе было выявлено уменьшение объема талии ( $\Delta = -2,8\%$ ,  $p=0,04$ ) и уровня лептина ( $\Delta = -32\%$ ,  $p=0,03$ ). Таким образом, было установлено, что терапия препаратом тестостерона (Небидо) способствует коррекции ИР. При этом снижаются выраженность альбуминурии и ГФ (табл. 1, рис. 1).

Результаты нескольких проспективных исследований, включающих больных с идиопатической IgA-нефропатией и хронической посттрансплантационной нефропатией, рассматривающие отдельные стадии ХБП, также подтверждают дополнительный вклад ИР в развитие нефропатии [18, 19]. В настоящее время среди ассоциированных с ИР факторов почечного поражения выделяют изменение гормональной активности жировой ткани [20, 21], сопровождающееся усилением оксидативного

## Клиническая характеристика основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=38)	Контрольная группа (n=38)	p
	Число (%) / X±SD	Число (%) / X±SD	
Возраст, лет	52,4±10,1	52,7±8,1	0,8
Сахарный диабет типа 2	N=6 (23,5%)	N=5 (13,9%)	0,3
ИАПФ	N=16 (45,7%)	N=12 (33,3%)	0,2
Статины	N=5 (14,3%)	N=2 (5,6%)	0,2
Метформин	N=6 (17,1%)	N=5 (13,9%)	0,7
Масса тела, кг	107,8±19,4	105,9±21,1	0,6
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,1±5,3	32,4±7,9	0,2
ОТ, см	116±14,0	113,5±13,8	0,4
Индекс НОМА	9,3±10,7	6,3±5,6	0,1
САД, мм рт. ст	138,5±19,8	136,0±14,5	0,5
ДАД, мм рт. ст.	89,1±9,8	88,5±9,6	0,7
ТГ, ммоль/л	2,3±1,7	2,2±1,8	0,7
ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,2	1,2±0,3	0,01
Глюкоза, ммоль/л	6,4±3,0	6,3±1,4	0,7
Тестостерон, нмоль/л	7,8±4,0	9,4±6,6	0,2
Св. тестостерон, нмоль/л	150,1±63,6	147,1±91,8	0,8
Лептин, нг/мл	29,2±23,8	27,9±30,9	0,8
Инсулин, мкЕД/мл	33,7±35,6	22,4±18,6	0,1
СКФст, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	102,7±30,9	103,6±24,7	0,8
СКФк-г, мл/мин	139,4±51,5	138,2±42,8	0,9
АЛБ/КРЕ, мг/ммоль	2,6±4,0	2,8±9,7	0,8

Примечание. Количественные данные представлены в виде средней арифметической ± стандартное отклонение; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – объем окружности талии; САД – значение систолического артериального давления; ДАД – значение диастолического артериального давления; ТГ – уровень триглицеридов в сыворотке; ЛВП – содержание липопротеидов высокой плотности в сыворотке; СКФк-г – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта–Голта; p СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная на стандартную поверхность тела.

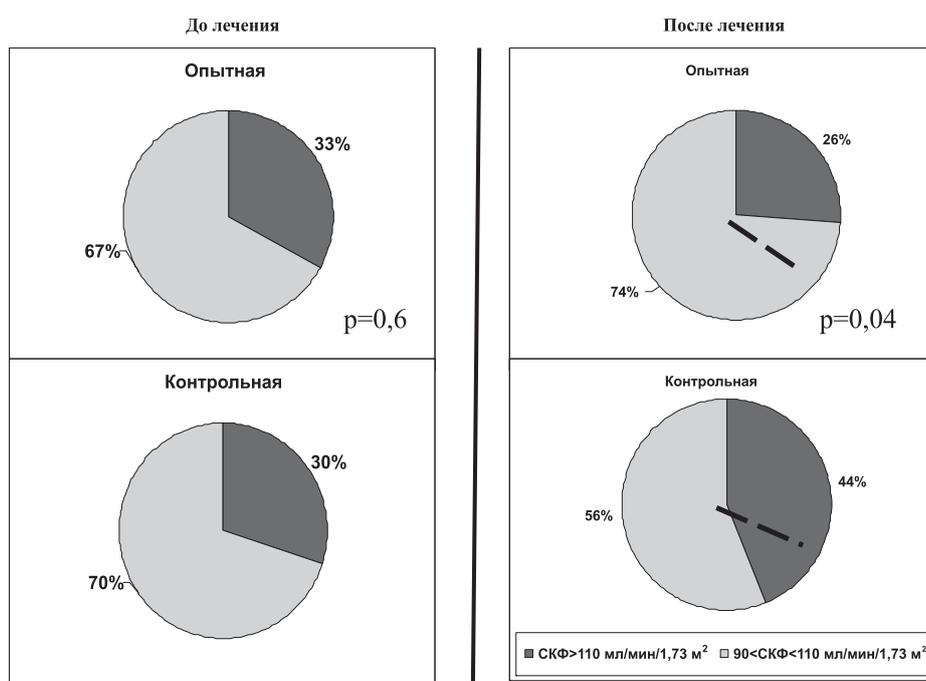


Рис. 1. Динамика значений СКФ в основной и контрольной группах.

стресса и системным воспалением [22, 23], влияние которых реализуется через дисфункцию эндотелия [24–26], активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [27–29], липотоксические эффекты свободных жирных кислот и другие нарушения липидного обмена, возникающие в результате рецепторной дисрегуляции, включающей усиление экспрессии белков системы SREBP (белки, связывающиеся со стерол-чувствительным регуляторным элементом) с одновременным снижением регуляции ядерных рецепторов группы PPAR (Peroxisome Proliferator-



Рис. 2. Механизмы почечного поражения, ассоциированные с инсулинорезистентностью (адаптировано по X. Ruan и соавт. [35], I.M. Wahba и соавт. [38]).

Activated Receptors – рецепторы, активируемые индукторами пероксисом) [30–33]. Действие перечисленных факторов приводит к формированию стойкой гломерулярной гипертензии (состояние гиперфилтрации), что сопровождается избыточной пролиферацией мезангиальных клеток с усилением выработки внеклеточного матриксного протеина и развитием тубулоинтерстициальных изменений с исходом в глобальный нефросклероз [34, 35].

Одновременно с этим в настоящее время сформировано четкое представление о влиянии почечной дисфункции на процессы гомеостаза глюкозы через развитие тканевой ИР и изменений активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, которые усугубляются по мере прогрессирования ХБП и также могут вносить самостоятельный вклад в формирование нефросклероза [36, 37] (рис. 2).

Учитывая возможный самостоятельный вклад ИР в развитие почечной патологии, в нашей клинике было изучено влияние ИР на скорость прогрессирования хронических иммуновоспалительных заболеваний почек на всех стадиях ХБП. Исследование включало больных первичными медленно прогрессирующими хроническими гломерулонефритами (ХГН) и хроническими тубулоинтерстициальными нефритами (хТИН) ( $n=81$ , из них 91% – больные с ХГН, 9% – с хТИН, средний возраст больных  $46,7 \pm 13,8$  года), ХБП 1–5 стадий. Принимая во внимание, что темпы прогрессирова-

ния ХБП определяются прежде всего характером нефропатии, в исследование были включены больные с медленно прогрессирующими хроническими иммуновоспалительными заболеваниями почек (в среднем по группе потеря СКФ  $3,7 \pm 2,2$  мл/мин в год). С целью определения связи ИР с уровнем СКФ на каждой стадии ХБП в поперечном одномоментном исследовании были сформированы группы больных в зависимости от возраста, которые мы рассматривали как последовательные этапы ХБП (табл. 2, рис. 3).

Рассмотрение модели возрастных групп показало, что поражение почек у больных с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями почек и наличием ИР также проходит ряд последовательных клинических этапов: ГФ, нормофилтрации и гипофилтрации (в отличие от больных с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями почек без ИР). Вместе с тем, данные множественного дисперсионного анализа свидетельствуют о том, наличие ИР (наряду с таким прогностическим фактором, как возраст) у больных с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями почек ассоциировано с более высокими темпами потери СКФ и более ранним развитием тяжелых стадий ХБП. ( $p < 0,02$ ) (рис. 4).

При анализе влияния коррекции ИР на маркеры почечного повреждения (СКФ, суточная протеинурия) у больных с хроническими иммуновоспа-

**Группы больных с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями почек в зависимости от возраста и наличия инсулинорезистентности (ИР), X±SD**

Возраст (годы)	Группа ИР + (n=48)			группа ИР - (n=33)				p
	больные (n)	СКФк-г, мл/мин	рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	больные (n)	СКФк-г, мл/мин	Р	рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	
<30	8	154,2±62,5	124,4±40,3	5	105,8±24,5	0,1	87,8±21,8	0,05
30–50	15	59,2±32,5	57,0±41,8	13	77,2±34,3	0,1	69,2±27,9	0,06
50–70	25	72,1±40,0	64,2±35,8	15	59,2±19,9	0,6	59,0±22,2	0,5

Примечание. СКФк-г – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта–Голта; рСКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная на стандартную поверхность тела.

лительными заболеваниями почек 1–3 стадиями ХБП в сочетании с МС и одновременной оценкой динамики традиционных (висцеральное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия) и нетрадиционных факторов риска ХБП (дефицит адипонектина, высокий уровень С-реактивного белка и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа – ПАИ-1) было показано, что снижение ИР сопровождается положительной динамикой течения нефропатии в сочетании с нормализацией воспалительных и метаболических показателей.

Используемая в исследовании комбинация метформина и сулодексида была выбрана с учетом прямого влияния метформина на ИР и доказанной эффективности метформина в терапии больных с СД II типа, гликемией натощак и нарушением толерантности к глюкозе (Diabetes Prevention Program, 2002; The Indian Diabetes Prevention Program, 2006) [39, 40], а также стабилизирующим влиянием метформина на массу тела [41], благоприятным действием в отношении системы гемостаза, функции сосудистого эндотелия [42,43], хронического воспаления [44] и липидного профиля [45]. Помимо этого, возможность применения метформина, обладающего самостоятельными кардиопротектив-

ными и ангиопротективными свойствами (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998; Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes, 2000), представляет большой интерес у больных с ХБП, которые являются группой высокого риска сердечно-сосудистых катастроф [46, 47]. Последние исследования расширили границы применения метформина у пациентов с ХБП. В международных стандартах лечения 2009 года (National Evidence Based Guidelines for Blood Glucose Control in type 2 diabetes) рекомендовано с осторожностью применять метформин у пациентов с уровнем рСКФ 45–30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и считать уровень рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> абсолютным противопоказанием для его назначения [48].

Сулодексид является препаратом, обладающим широким спектром биологической активности, включающей метаболический эффект, улучшение функции сосудистого эндотелия и дополнительное антитромботическое и профибринолитическое действие. Многочисленными исследованиями, включавшими больных СД I и II типов на разных

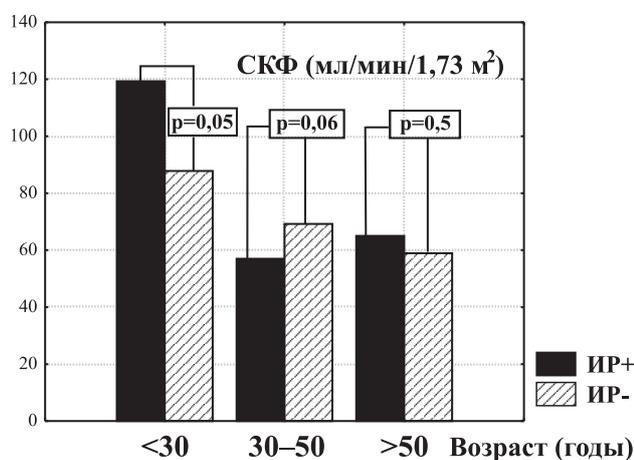


Рис. 3. Изменение СКФ в зависимости от наличия инсулинорезистентности (ИР) в разных возрастных группах.

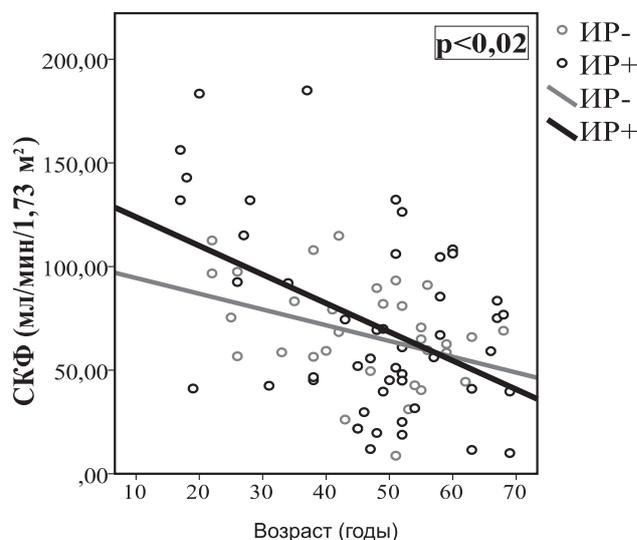


Рис. 4. Скорость снижения СКФ в группах больных с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями почек в зависимости от наличия инсулинорезистентности (ИР).

Таблица 3

**Клиническая характеристика трех групп больных, X±SD**

Показатель	Группа 1 стандартная терапия	Группа 2 сулодексид	Группа 3 метформин + сулодексид	p
Больные (n)	12	12	11	1,0
Возраст (годы)	50,9 ± 12,4	51,3 ± 10,6	51,8 ± 12,4	0,7
ОТ (см)	104,5 ± 9,8	103,1 ± 9,5	108,2 ± 16,2	0,1
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	31,8 ± 4,4	29,0 ± 4,7	33,1 ± 6,9	0,4
Индекс НОМА	2,8 ± 1,1	3,4 ± 2,8	4,6 ± 3,1	0,4
С-пептид (нг/мл)	2,4 ± 1,1	2,4 ± 1,7	3,7 ± 1,4	0,1
ЛВП (ммоль/л)	1,1 ± 0,4	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,2	0,8
ТГ (ммоль/л)	1,9 ± 0,5	2,5 ± 0,9	2,8 ± 1,2	0,9
САД (мм рт. ст.)	135,0 ± 20,4	136,8 ± 9,8	138,8 ± 10,5	0,8
ДАД (мм рт. ст.)	85,0 ± 10,7	87,5 ± 6,9	92,1 ± 9,4	0,6
С-РБ (мг/л)	6,4 ± 9,7 (n=10)	3,7 ± 2,8 (n=12)	4,6 ± 4,9 (n=10)	0,9
ПАИ-1 (нг/мл)	131,9 ± 60,5 (n=10)	165,7 ± 84,5 (n=10)	183,6 ± 85,5 (n=10)	0,7
Адипонектин (нг/мл)	14,0 ± 12,4 (n=10)	12,4 ± 6,8 (n=12)	9,3 ± 5,2 (n=10)	0,9
Протеинурия (г/сутки)	0,5 ± 0,7	0,7 ± 0,8	0,6 ± 0,5	0,7
СКФк-г (мл/мин)	76,4 ± 33,1	69,5 ± 25,4	77,7 ± 33,4	0,7
рСКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	66,9 ± 26,6	66,3 ± 17,5	64,8 ± 23,8	0,9

Примечание. С-РБ – уровень с-реактивного белка в сыворотке; ПАИ-1 – содержание ингибитора активатора плазминогена 1-го типа в плазме.

Таблица 4

**Структура медикаментозной в трех группах больных**

Группа препарата	Группа 1 стандартная терапия	Группа 2 сулодексид	Группа 3 метформин + сулодексид	p
ИАПФ	50% (n=6)	58% (n=7)	42% (n=5)	0,7
БРА	25% (n=3)	8% (n=1)	17% (n=2)	0,5
Статины	42% (n=5)	34% (n=4)	25% (n=3)	0,7

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА – препараты из группы блокаторов рецепторов к ангиотензину II.

стадиях диабетической нефропатии [49, 50], а также в ряде клинических работ, выполненных у больных с ХГН [51, 52], было продемонстрировано его антипротеинурическое и антипролиферативное действие. Среди возможных эффектов сулодексида

обсуждается способность восстанавливать содержание гепарансульфата в составе протеогликанов базальной мембраны капилляров, подоцитов и гломерулярного эндотелия почек [53, 54], а также подавлять активность факторов роста, в частности,

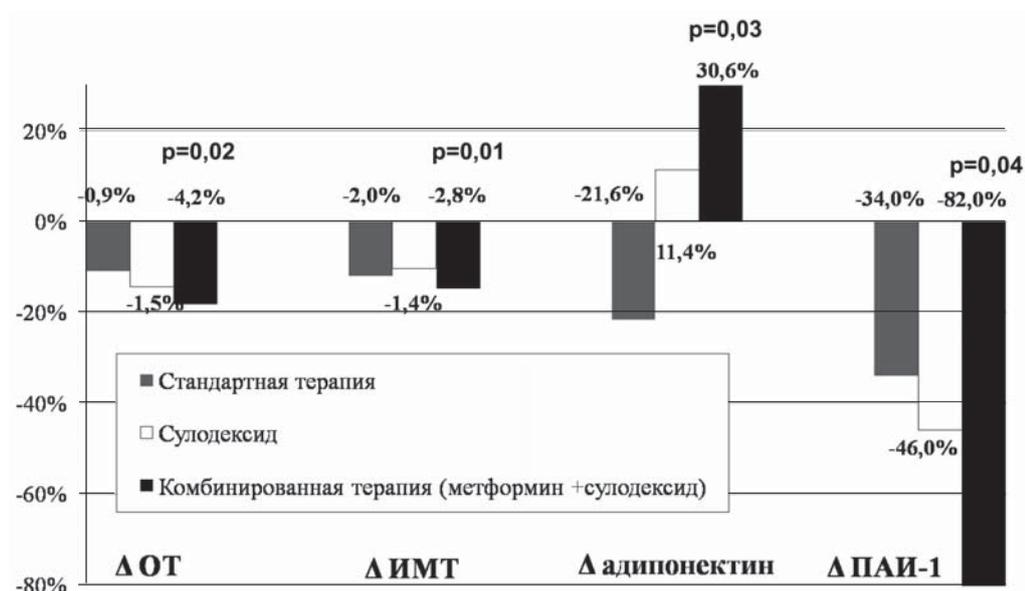


Рис. 5. Изменение (Δ) метаболических факторов риска ХБП через 6 мес лечения в группах стандартной терапии, сулодексида и комбинации препаратов (метформин и сулодексид) в сочетании со стандартной терапией.

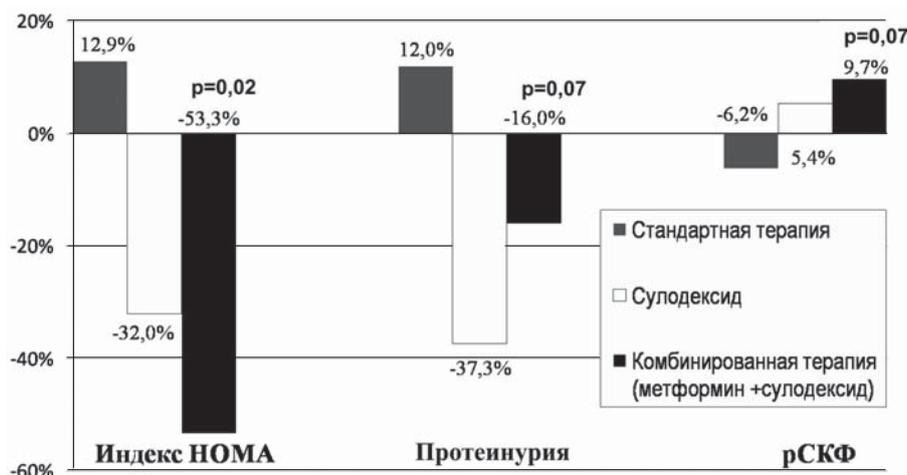


Рис. 6. Изменение ( $\Delta$ ) показателей почечного процесса и ИР (индекс НОМА) через 6 мес лечения в группах стандартной терапии, сулодексида и комбинации препаратов (метформин и сулодексид) в сочетании со стандартной терапией.

трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  [55, 56].

В проведенном нами исследовании были сформированы три группы наблюдения и фармакологической коррекции ИР: контрольная группа (n=12), получавшая стандартную нефропротективную терапию (антигипертензивные препараты, статины); группа (n=12), получавшая сулодексид и стандартную нефропротективную терапию, и группа комбинированной терапии (n=11), получавшая комбинацию метформина и сулодексида в сочетании со стандартной нефропротективной терапией (табл. 3). Сулодексид назначался в дозе 600 липопротеинлипазных единиц (ЛЕ) в виде внутримышечных инъекций, в количестве 10 инъекций, с последующим переходом на прием препарата в виде капсул в дозе 500 ЛЕ/сут, что соответствует 50 мг в сутки. Метформин в комбинации с сулодексидом (по указанной выше схеме) назначался в дозе 850 мг в сутки с последующим увеличением суточной дозы в течение 2 нед до 1700 мг. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, исходному уровню СКФ, основным оцениваемым метаболическим показателям, характеру почечной патологии и структуре стандартной терапии ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 3, 4).

Эффект комбинированной терапии (комбинация метформина и сулодексида) через 6 мес лечения заключался в снижении выраженности факторов прогрессирования ХБП, таких как ОТ, ИМТ, дефицит адипонектина и содержание в плазме ПАИ-1 (рис. 5).

Указанная динамика сочеталась с достоверным снижением ИР и тенденцией к улучшению показателей функции почек (повышение фильтрационной способности:  $\Delta_{СКФ} = 11,0\%$ ,  $p=0,07$ ;  $\Delta_{рСКФ} = 9,7\%$ ,  $p=0,07$ ; снижение протеинурии  $\Delta = -16,0\%$ ,  $p=0,07$ ) (рис. 6).

В группе, получающей терапию сулодекси-

дом, определен позитивный, но не достигавший статистической значимости тренд в отношении оцениваемых показателей функции почек. В группе стандартной нефропротективной терапии обращает на себя внимание увеличение уровня маркеров ИР с параллельным снижением фильтрационной способности и нарастанием протеинурии, хотя с помощью методов вариационной статистики эта тенденция также не была подтверждена.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют обсуждать самостоятельное негативное влияние ИР, осуществляемое посредством усугубления состояния ГФ через ряд системных механизмов сосудистого поражения (гемодинамического, воспалительного и метаболического характера) даже в ситуации, когда количество функционирующих нефронов уже снижено по причине хронического иммуновоспалительного заболевания почек. Данные, свидетельствующие об улучшении показателей почечного процесса в группе комбинированной терапии (метформин и сулодексид), по-видимому, отражают комплексное положительное действие коррекции ИР на течение ХБП, осуществляемое через нормализацию метаболических показателей и снижение влияния ассоциированного с ИР системного воспаления, что, однако, требует проведения дальнейших исследований для уточнения патогенетических механизмов этой динамики.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гурьева ИВ. Общее руководство Международной Диабетической Федерации по сахарному диабету 2 типа (краткое изложение). *Сах диабет* 2007; 4: 54
2. Menon V, Li L, Wang X et al. Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (1): 44-52
3. Muntner P, He J, Astor BC et al. Traditional and Nontraditional Risk Factors Predict Coronary Heart Disease in Chronic

- Kidney Disease: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 529-538
4. 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
  5. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2134-2140
  6. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер арх* 2004; 6: 39-47
  7. Mann JFE. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: implications for the use of ACE inhibitors. *Kidney Int* 2003; 63: 192-196
  8. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG et al. Chronic kidney disease as a Predictor of the cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2008; 102: 47-53
  9. Дедов ИИ, Мельниченко ГА (ред.). *Ожирение*. Мед. информ. агентство. М.: 2004; 48-99
  10. Дедов ИИ, Балаболкин МИ, Мамаева ГГ и др. *Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета*. Пособие для врачей. М., 2005
  11. Anastassios JP, Nandini AJ, Greenberg AS. Adipocytokines and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 447-452
  12. Новикова МС, Калинин СЮ, Борисов ВВ. Метаболический синдром и хроническая болезнь почек: роль возрастного андрогенного дефицита. Новые подходы к лечению. *Тер арх* 2008; 80(10): 41-46
  13. Palatini P, Mormino P, Dorigatti F. Glomerular hyperfiltration predicts the development of microalbuminuria in stage 1 hypertension: The HARVEST. *Kidney Int* 2006; 70: 578-584
  14. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A et al. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am Physiol Renal Physiol* 2000; 278(5): 817-22
  15. Shastri Sh, Sarnak MJ. High eGFR and mortality: high true GFR or a marker of frailty? *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 680-682
  16. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O. Testosterone, sex hormone binding globulin and testosterone predict the development of non insulin dependent diabetes mellitus in men. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 889-97
  17. Khaw K, Chir M, Dowsett M et al. Endogenous Testosterone and Mortality Due to All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer in Men European Prospective Investigation Into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007; 116: 2694-2701
  18. Kaartinen K, Syrjanen J, Harmoinen A et al. Insulin resistance and the progression of IgA glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 778-788
  19. Porrini E, Bayes V, Diaz JM et al. Hyperinsulinemia and Hyperfiltration in Renal Transplantation. *Transplant* 2009; 87: 274-279
  20. Кутырина ИМ, Шестакова МВ, Савельева СА и др. Вклад ожирения в поражение почек у больных с сахарным диабетом 2 типа. *Тер арх* 2010; 6: 21-25
  21. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-mediated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 550-562
  22. Тугушева ФА, Зубина ИМ, Митрофанова ОВ. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек. *Нефрология* 2007; 11(3): 29-47
  23. Guichard C, Moreau R, Pessayre D et al. NOX family NADPH oxidases in liver and pancreatic islets: A role in the metabolic syndrome and diabetes? *Biochem Soc Trans* 2008; 36: 920-929
  24. Фонсека В (ред.). *Метаболический синдром*. Практика, М., 2011; 192-203
  25. Мухин НА, Фомин ВВ, Сагинова ЕА. Эндотелиальная дисфункция и поражение почек при ожирении. *Вестн РАМН* 2006; 12: 25-31
  26. Сагинова ЕА, Галлямов МГ, Северова ММ. Современные представления о поражении почек при ожирении. *Клин нефрол* 2010; 2: 66-71
  27. Нанчикеева МЛ, Козловская ЛВ, Фомин ВВ и др. Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброгенеза у больных артериальной гипертензией с поражением почек. *Клин нефрол* 2009; 4: 54-58
  28. Кутырина ИМ, Крячкова АА, Савельева СА, Шестакова МВ. Роль альдостерона в поражении почек при метаболическом синдроме, ассоциированном с ожирением. *Клин нефрол* 2010; 4: 34-38
  29. Fowler J, Krueth S, Bernlohr D, Katz S. Renin dynamics in adipose tissue: adipose tissue control of local renin concentrations. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296(2): 343-350
  30. Kamijo A, Kimura K, Sugaya T et al. Urinary free fatty acids bound to albumin aggravate tubulointerstitial damage. *Kidney Int* 2002; 62: 1628-1637
  31. Thomas ME, Harris KP, Walls J et al. Fatty acids exacerbate tubulointerstitial injury in protein-overload proteinuria. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F640-F647
  32. Wu Y, Liu Z, Xiang Z et al. Obesity-related glomerulopathy: Insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples. *Endocrinology* 2006; 147: 44-50
  33. Jiang T, Liebman SE, Lusia MS et al. Role of altered renal lipid metabolism and the sterol regulatory element binding proteins in the pathogenesis of age-related renal disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2608-2620
  34. Федорова ЕЮ, Кутырина ИМ. Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении. *Нефрология и диализ* 2006; 8(2): 102-111
  35. Ruan X, Guan Y. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *J Diabetes* 2009; 1: 236-245
  36. Fliser D, Pacini G, Engelleiter R et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 1998; 53: 1343-1347
  37. Sechi A, Catena C, Zingaro L et al. Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure. *Diabetes* 2002; 15: 1226-1232
  38. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-mediated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 550-562
  39. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. Diabetes Prevention Program Research Group. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403
  40. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2006; 49: 289-297
  41. Fontbonne A, Charles M, Juhan-Vague I et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19: 920-926
  42. Cabalero AE, Delgado A, Aguilar-Salinas CA et al. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8): 3943-3948
  43. De Aguilar LGR, Bahia LR, Villela N et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 2006; 29: 1083-1089
  44. Isoda K, Young JL, Zirlik A et al. Human Vascular Wall Cells Metformin Inhibits Proinflammatory Responses and Nuclear Factor- $\kappa$ B in Human Vascular Wall Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 611-617
  45. De Fronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The multicenter metformin group. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-549
  46. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UK-PDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865
  47. Holmes D, Fitzgerald P, Goldberg AM et al. The PRESTO (Prevention of restenosis with tranilast and its outcomes) protocol: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2000; 139: 23-31

48. Colagium S, Flack J, Barker G et al. National Evidence Based Guideline for Blood Glucose control in type 2 diabetes 2009; 121-128
49. Dedov I, Shestakova M, Vorontzov A, Palazzini E. A randomized, controlled study of sulodexide therapy for the treatment of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2295–2300
50. Семенова ИВ, Чугунова ЛА, Ильин АВ и др. Влияние гликозаминогликанов на течение диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2010; 2: 2-7
51. Blouza S, Dakhli S, Abid H et al. Efficacy of low-dose oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. *J Nephrol* 2010; 23 (04): 415-424
52. Gambaro G, Kinalska I, Oksa A, Pont'uch P. Oral Sulodexide Reduces Albuminuria in Microalbuminuric and Macroalbuminuric Type 1 and Type 2 Diabetic Patients: The Di.N.A.S. Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1615–1625
53. Gluhovschi G, Schiller A, Raica M et al. The effects of the therapy with natural glycosaminoglycans (sulodexide) on proteinuria in different types of glomerulonephritis. *Medicine and Biology* 2001; 8(1): 26-30
54. Bang K, Chin HJ, Chae DW et al. Anti-Proteinuric Effect of Sulodexide in Immunoglobulin A Nephropathy. *Yonsei Med J* 2011; 52: 588-594
55. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 52(12):2646-2655
56. Gambaro G, Kong NCT. Glycosaminoglycan treatment in glomerulonephritis? An interesting option to investigate. *J Nephrol* 2010; 23 (03): 244-252

Поступила в редакцию 29.05.2013 г.  
Принята в печать 02.07.2013 г.

*Н.Д. Савенкова<sup>1</sup>, М.А. Чемоданова<sup>1</sup>, Е.А. Панков<sup>1</sup>*

## ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

*N.D. Savenkova, M.A. Chemodanova, E.A. Pankov*

## ACUTE KIDNEY INJURY IN CHILDREN

<sup>1</sup>Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Россия

## РЕФЕРАТ

В обзоре литературы приведены особенности классификации, этиологии, клинических проявлений, результаты исследования биомаркеров повреждения (NGAL, IL-18, KIM-1) и биомаркеров функции (концентрация креатинина и цистатина С сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации), терапия и исход острого повреждения почек у детей.

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, дети.

## ABSTRACT

In the literature review there are features of classification, etiology and clinical manifestations, results of injury biomarkers study (NGAL, IL-18, KIM-1) and biomarkers of function (concentration of creatinine and serum cystatin C, glomerular filtration rate), treatment and outcome of acute kidney injury in children.

**Key words:** acute kidney injury, children.

*Актуальность проблемы.* Острое повреждение почек (ОПП) является актуальной проблемой педиатрической нефрологии. Актуальность проблемы ОПП у детей обусловлена многообразием причин развития и тяжестью ОПП с высоким риском исхода в хроническую болезнь почек (ХБП) в детском возрасте [1–4].

*Классификация ОПП у детей.* Рабочей группой Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) (2000) введено более широкое, чем острая почечная недостаточность, понятие «острое повреждение почек», разработана классификация ОПП у взрослых. Терминология и классификация ОПП приняты на 2-й Международной консенсус-конференции группы ADQI и опубликованы R. Bellomo, C. Ronco, J.A. Kellum и соавт. [5]. Классификация получила название RIFLE, образованная первыми буквами каждой из последовательно выделенных стадий ОПП: риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure), потеря (Loss), терминальная почечная недостаточность (End stage renal disease) [5]. ОПП у взрослых считают быстрым (в течение 48 ч) снижением функции почек, которое определяется как нарастание абсолютных значений сывороточного креатинина на 26,4 мкмоль/л или более, относительное повышение концентрации сывороточного

креатинина, равное или более 50% (в 1,5 раза от базального уровня), или снижение объема мочи (документированная олигурия при диурезе менее 0,5 мл/кг массы тела/ч в течение 6 ч) [5, 6].

В отличие от классификации RIFLE у взрослых, у детей в классификации p-RIFLE для оценки тяжести ОПП используются расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Schwartz (1976), учет диуреза за 8 и 16 ч (табл. 1) [1].

Расчетная СКФ по Schwartz с учетом уровня креатинина сыворотки крови [7] и диуреза является стандартизированным показателем для диагностики и оценки тяжести ОПП у детей [1].

В отечественной нефрологии вопрос ОПП у детей и взрослых пациентов вынесен на обсуждение А.В. Смирновым и соавт. (2009) [8, 9].

*Терминология ОПП у детей.* В отечественной и зарубежной литературе используется терминология, представленная в табл. 2.

*Эпидемиологические исследования ОПП у детей.* В педиатрии исследованию распространенности ОПП посвящено много работ. Частота ОПП у детей, находящихся в педиатрических отделениях реанимации и интенсивной терапии, составляет от 10 до 58% [1–4, 10–15]. По данным N. Bresolin и соавт. (2013) у 126 детей, находящихся в отделении интенсивной терапии, диагностировано развитие ОПП в 46% [4]. Высокий процент развития ОПП

Савенкова Н. Д. ГБОУ ВПО СПбГПМУ 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, (812) 4165286, e-mail: Savenkova@NS12254.spb.edu

**Классификация ОПП по р-RIFLE у детей [1]**

Класс	Клиренс креатинина по формуле Schwartz	Диурез
Risk Риск	↓ СКФ на 25%	< 0,5 мл/кг/ч ≥ 8 ч
Injury Повреждение	↓ СКФ на 50%	< 0,5 мл/кг/ч ≥ 16 ч
Failure Недостаточность	↓ СКФ на 75% или СКФ < 35 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	< 0,3 мл/кг/ч ≥ 24 ч или анурия ≥ 12 ч
Loss Потеря функции	Персистирующая недостаточность ≥ 4 нед	
End stage renal disease Терминальная почечная недостаточность	Персистирующая недостаточность ≥ 3 мес	

Таблица 2

**Терминология острого повреждения почек**

В отечественной литературе	В зарубежной литературе
Острое повреждение почек	Acute kidneys injury
Острое почечное повреждение	Acute kidney injury

отмечают у недоношенных детей, у детей, перенесших хирургическое вмешательство на сердце, родившихся в тяжелой асфиксии, у детей при полиорганной недостаточности и сепсисе [1, 10–15]. Новорожденные имеют высокий риск развития ОПП, особенно после операции на сердце, при тяжелой асфиксии или преждевременных родах, сепсисе.

Согласно данным М.А. Чемодановой (2012), при экзогенных отравлениях ОПП у детей диагностировано в 50,7% [16, 17]. L. Patzer (2008) описывает лекарственно индуцированный в 16% всех случаев ОПП у детей [18].

S.L. Goldstein, P. Devarajan (2011) отмечают, что эпидемиология обычного ОПП у детей сдвигается от первичного почечного повреждения к вторичному почечному повреждению вследствие другого системного заболевания и его лечения [3]. В табл.

3 приведены данные S.L. Goldstein (2012) об эпидемиологических исследованиях ОПП у детей [11].

*Этиология ОПП у детей.* S.P. Andreoli [2] описаны частые причины ОПП у детей (табл. 4).

Общепринято выделять причины ОПП: прerenальные, ренальные и постренальные. К прerenальным относится, прежде всего, снижение истинного внутрисосудистого объема, к ренальным – острый канальцевый некроз, к постренальным – обструкция на уровне мочеточников или уретры [2].

S.P. Andreoli (2009) показал, что причины ОПП ассоциированы с возрастом ребенка. Так, у детей до 2 лет развитие ОПП чаще ассоциировано с кортикальным некрозом, тромбозом почечной артерии или вены, гипоксическим/ишемическим повреждением, обструктивной уropатией, дисплазией почек, в то время как у детей и подростков 12–18 лет чаще отмечается развитие ОПП при быстро прогрессирующем гломерулонефрите, системных васкулитах, интерстициальном нефрите, обструктивной уropатии, токсическом, гипоксическом и ишемическом повреждении [2].

В 16% из всех случаев ОПП у детей индуци-

Таблица 3

**Эпидемиология острого повреждения почек у детей (Goldstein S.L., 2012)**

Автор	Время наблюдения	Контингент обследованных	Причины ОПП
Williams D.M. et al. (2002)	1978–1988	Все госпитализированные	ГУС – 38%, онкология – 8%
	1988–1998		ГУС – 22%, онкология – 17%
Hui-Stickle S. et al. (2005)	1999–2001	Все госпитализированные	Ишемия – 21%, нефротоксины – 16%, болезни почек – 7%
Akcan-Arikan A. et al. (2007)	2005–2006	Педиатрические реанимации	Пневмония – 33%, сепсис – 27%, кардиология – 10%
Ball E.F., Kara T. (2008)	2001–2006	Педиатрические реанимации, пациенты, получающие ЗПТ	Кардиология – 58%, ГУС – 17%, сепсис – 13%

Таблица 4

**Частые причины острого повреждения почек (Andreoli S.P., 2009)**

Преренальная недостаточность
Пониженный истинный внутрисосудистый объем
Пониженный эффективный внутрисосудистый объем
Внутреннее почечное заболевание
Острый тубулярный некроз (вазомоторная нефропатия)
Гипоксические/ишемические инсульты
Вызванная медикаментами
Опосредованная токсином
Эндогенные токсины — гемоглобин, миоглобин
Экзогенные токсины — этиленгликоль, метанол
Мочекислая нефропатия и синдром лизиса опухоли
Интерстициальный нефрит
Вызванный лекарствами
Идиопатический
Гломерулонефрит
Сосудистые повреждения
Ренальный артериальный тромбоз
Ренальный венозный тромбоз
Кортикальный некроз
ГУС
Гипоплазия/дисплазия без или с обструктивной уропатией
Идиопатическая
Контакт с нефротоксическими лекарствами внутриутробно
Наследственное почечное заболевание
Аутосомно-доминантный поликистоз почек
Аутосомно-рецессивный поликистоз почек
Синдром Альпорта
Серповидно-клеточная анемия
Ювенильный нефронофтиз
Обструктивная уропатия/повреждение нижних отделов
Обструкция в одной почке
Билатеральная уретерообструкция
Уретральная обструкция
Разрыв мочевого пузыря

рована нефротоксичностью лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, амфотерицин В, противовирусные препараты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ингибиторы кальций-нейрина, рентгеноконтрастные препараты и др.) [18].

М.А.Чемодановой (2012) установлено, что в этиологической структуре отравлений, протекающих с ОПП у 38 детей, преобладают отравления нестероидными противовоспалительными препаратами и ненаркотическими анальгетиками (26,3%), смесью лекарств (21%), веществами наркотического действия (каннабиноиды, амфетамины, опиаты) (15,8%), алкогольными напитками (7,9%), развитие ОПП при экзогенных отравлениях возникает в подростковом возрасте в 94,7% случаев [16, 17].

Г.А. Porter и соавт. (2003) [19] классифицировали различные лекарственные препараты, основываясь на патофизиологических механизмах развития ОПП (табл. 5).

В исследовании М.А. Чемодановой (2012) установлено, что у детей и подростков с экзогенными отравлениями лекарственными средствами и тяжелыми металлами в 96% возникают тубулоинтерстициальные поражения, характеризующиеся полиурией, никтурией, гипостенурией, протенурией, абактериальной лейкоцитурией, гематурией, глюкозурией [16, 17, 20].

*Диагностика ОПП у детей.* Концентрация креатинина сыворотки крови, объем выделяемой мочи и расчетная СКФ по формуле Schwartz являются стандартными показателями для диагностики ОПП у детей [1].

Таблица 5

**Классификация лекарственных препаратов, вызывающих ОПП, по патофизиологическим механизмам [19]**

Вид почечного повреждения	Лекарства, вызывающие ОПП
Преренальное ОПП	НПВП, ингибиторы АПФ, циклоспорин А, норэпинефрин, антагонисты рецепторов ангиотензина-II, диуретики, интерлейкины, кокаин, митомицин-С, такролимус, эстроген, хинин
Острый канальцевый некроз	Антибиотики: аминогликозиды, цефалоспорины, амфотерицин В, рифампицин, ванкомицин, фоскарнет, пентамидин НПВП, глафенин, рентгеноконтрастные препараты, ацетаминофен, циклоспорин А, цисплатин, иммуноглобулины, декстран, мальтоза, маннитол, сахароза, тяжелые металлы
Острый интерстициальный нефрит	Антибиотики: ципрофлоксацин, метициллин, бензилпенициллин, ампициллин, цефалоспорины, оксациллин, рифампицин НПВП, в том числе глафенин, ацетилсалициловая кислота, напроксен, фенпрофен, фенилбутазон, пироксикам, толметин, зомепирак, рентгеноконтрастные препараты, сульфаниламиды, тиазиды, фенитоин, фуросемид, аллопуринол, циметидин, омепразол, фениндион
Канальцевая обструкция	Сульфаниламиды, метотрексат, метоксифлуран, глафенин, триамтерен, ацикловир, этиленгликоль, ингибиторы протеаз
Гиперчувствительные ангииты	Бензилпенициллин, ампициллин, сульфаниламиды
Тромботическая микроангиопатия	Митомицин С, циклоспорин А, оральные контрацептивы

В соответствии с рекомендациями KDIGO (2011), у пациентов с риском ОПП следует проводить мониторинг в сыворотке крови концентрации креатинина и объема мочи. Частота и продолжительность мониторинга определяется индивидуально в зависимости от степени риска и конкретной клинической ситуации [21].

Одним из важных факторов того, что ОПП остается нерешенной проблемой в педиатрической нефрологии, является отсутствие диагностического теста на ранней стадии ОПП у детей [22–25]. Считают, что концентрация креатинина в крови, используемая как диагностический тест при постановке диагноза ОПП, является маркером повреждения почек на более поздних стадиях [23–25].

Активно проводятся исследования по выявлению диагностического теста ранних проявлений ОПП у детей [22–25]. Биомаркер определяют как характеристику, которая измеряется объективно и является индикатором нормального биологического процесса, патогенетического процесса или фармакологического ответа на терапию [23]. Z. Al-ismaili, A. Palijan, M. Zappitelli (2011) считают, что надо проявлять большую осторожность и проводить «перспективное» исследование биомаркера. Последнее выполняется за счет выявления сильной связи с известными клиническими параметрами до принятия биомаркера как конечного показателя [23]. Как только новый кандидат-биомаркер (такой как протеин) идентифицирован, его надо оценить тщательным образом поэтапно, прежде чем использовать в клинике на людях. Серия событий, ведущих к использованию нового биомаркера у постели больного, может называться как «развитие биомаркера» [23].

В табл. 6 представлены фазы развития биомаркера [23, 26, 27].

Во время исследования биомаркера в фазе 2 (трансляционной) биомаркер оценивается по его способностям выявлять наличие или отсутствие заболевания, а во время фазы 3, 4 диагностировать болезни на клинически соответствующей временной точке (до повышения креатинина сыворотки). В фазе 5 оценивается снижение заболеваемости и смертности у пациентов с ОПП [23]. Успех биомаркера в выполнении этих задач измеряется по его диагностическим характеристикам: как чувствительность и специфичность для предсказания ОПП [28].

В результате исследований определены биомаркеры ранних стадий ОПП у детей: в крови – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, NGAL) и цистатин С, в моче – NGAL, интерлейкин-18 (IL-18) и молекула-1 почечного повреждения (KIM-1) [23, 25, 28, 29].

*Концентрация цистатина С в крови.* Известно, что цистатин С-белок с молекулярной массой 13 кДа, относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, синтезируется ядродержащими клетками, фильтруется в клубочках, полностью реабсорбируется. Сывороточный цистатин С оценен в некоторых исследованиях как потенциальный ранний биомаркер ОПП [29]. По данным других исследований, цистатин С не является непосредственным маркером почечного тубулярного повреждения при ОПП у детей, а скорее альтернативным креатинину, более точным тестом для оценки скорости клубочковой фильтрации [22, 23, 25, 30].

*Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов.*

NGAL – белок с молекулярной массой 25 кДа, секретируется активированными нейтрофилами и рядом других клеток. NGAL фильтруется в клубочках и полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах [23, 25].

Таблица 6

### Предлагаемые фазы «развития биомаркера»

Z. Al-ismaili, A. Palijan, M. Zappitelli (2011) модификация S.G. Coca (2008), M.S. Pepe (2001)

Цели	Фаза	Цели для биомаркера
Фаза выявления	1	Идентифицировать направление для биомаркера ОПП Определить приоритетные идентифицированные направления
Трансляционная фаза	2	Оценить диагностическую точность Оценить способность отличать ОПП от не ОПП
	3	Оценить способность биомаркера выявить доклинические характеристики ОПП или другие характеристики ОПП (например, тяжесть заболевания, прогноз) Определить критерии для положительного скрининг-теста
Стадия валидности	4	Определить оперативные характеристики скрининг теста, основанного на биомаркере в соответствующей группе лиц, за счет определения скорости выявления и ошибочной скорости (перспективное исследование)
	5	Оценить снижение заболеваемости и смертности при ОПП по данным скрининг-теста (воздействие на население)

Повышение NGAL в сыворотке крови встречается при патологии почек, печени легких, инфекциях. Первое исследование в отношении взаимосвязи NGAL и ОПП проведено у 71 ребенка, перенесшего операцию на сердце [31]. Концентрация NGAL в моче и крови повышалась через 2 ч после операции только у больных, у которых впоследствии развивалась ОПП. В связи с этим авторы считали NGAL ранним биомаркером ишемического ОПП после оперативных вмешательств на сердце у детей [31].

По результатам исследования M. Benzer (2012), у 91 ребенка (средний возраст  $8,7 \pm 4,29$  года) с контраст-индуцированной нефропатией определена значимость сывороточного NGAL для ранней диагностики ОПП [32].

A. Peco-Antic, I. Vukicevic, J. Kotur и соавт. (2012) в исследовании 107 пациентов, находившихся в кардиальной хирургии, выявили развитие ОПП в 11% случаев. Авторы отметили повышение сывороточного и мочевого NGAL уже через 2–6 ч после оперативного вмешательства, что позволило им сделать вывод, что NGAL является ранним маркером ОПП [29].

#### *Интерлейкин-18 (IL-18).*

Известно, что IL-18 – провоспалительный цитокин. У больных с острым тубулярным некрозом обнаруживают высокие концентрации IL-18 в моче [23, 25]. Исследование в фазе 2 первоначально продемонстрировало, что госпитализированные больные с острым тубулярным некрозом (включая детей и взрослых) имели более высокие средние концентрации IL-18 в моче, чем другие пациенты. Исследование в фазе 3 биомаркера показало повышение IL-18 в моче у детей на ранней стадии ОПП [33].

K.K. Washburn и соавт. (2008) установили, что пиковые концентрации IL-18 в моче повышались с увеличением тяжести течения ОПП у критически больных детей (некардиологических), но были малоинформативны, как ранний прогностический признак ОПП. Кроме этого, IL-18 в моче повышался значительно у детей, у которых диагностировали сепсис [34].

#### *Молекула-1 почечного повреждения.*

KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) представляет собой трансмембранный гликопротеин типа 1 с молекулярной массой 104 кДа. Экстрацеллюлярный домен имеет характеристики, говорящие о том, что KIM-1 вовлекается во взаимодействие «клетка–клетка» или «клетка–матрица» [23]. Первое сообщение W.K. Han и соавт. (2008) о педиатрическом исследовании у 40 детей, перенесших операцию на сердце, выявило, что концентрация KIM-1 в

моче спустя 12 ч после операции имела высокую чувствительность для выявления последующей ОПП [35].

#### *Белок, связывающий жирные кислоты L-типа.*

Клетки проксимальных канальцев экспрессируют протеин печеночного типа, связывающий жирные кислоты (L-type Fatty Acid Binding Protein, L-FABP), который помогает транспортировать и участвует в метаболизме свободных жирных кислот, фильтруемых в мочу [23]. K.D. Portilla и соавт. (2008) у 40 детей, перенесших операцию на сердце в связи с врожденной патологией, оценивали анализы мочи до операции и через 4–12 ч после операции, ежедневно креатинин в сыворотке крови [36]. Авторы установили, что концентрации L-FABP повышались спустя 4–12 ч у больных с ОПП и без ОПП, но значительно выше у детей, у которых в последующем развивалась ОПП. Уровень L-FABP повышался в среднем за сутки до повышения концентрации креатинина сыворотки и мог быть использован как критерий последующего развития ОПП [36]. В настоящее время для стандартных клинических баз измерение L-FABP у детей не является общедоступным [3].

Z.H. Endre, J.W. Pickering (2013) рекомендуют с целью диагностики ОПП у пациентов учитывать биомаркеры функции (креатинин, цистатин С и СКФ) и биомаркеры повреждения (NGAL, KIM-1 и др.). Авторы считают, что такой подход позволит осуществлять диагностику ОПП у пациентов на основе структурных или функциональных критериев и терапию на ранней стадии [25].

*Степени тяжести ОПП у детей.* В соответствии с классификацией ОПП у детей по p-RIFLE (Akcan-Arikan A., Zappitelli M., Loftis L.L. et al., 2007) проводится определение степени тяжести [1]. Для оценки тяжести ОПП у детей используют скорость клубочковой фильтрации, рассчитанную по формуле Schwartz (1976), учет диуреза за 8 и 16 ч [1, 8, 9].

Оценка степени тяжести ОПП у детей осуществляется в динамике основного заболевания, так как возможен прогрессирующий переход в более тяжелые стадии ОПП. По данным педиатрических отделений интенсивной терапии, у детей с ОПП различной этиологии, с учетом перечисленных критериев чаще диагностируют классы риска, повреждения и недостаточности.

M. Tanyldiz, M. Ekim, T. Kendirli и соавт. (2012), в соответствии с критериями p-RIFLE, определили классы ОПП у детей после перенесенной операции на сердце: R (риск) в 25,5%; I (повреждение) в 20,4,%; F (недостаточность) в 15,3% [14].

S. Bhojani, C. Kidson, I. Ramage (2012) отметили развитие ОПП в 45% случаев у детей с пороками сердца после перенесенной операции [12].

Представляется показательным исследование N. Bresolin, A.P. Bianchini, C.A. Haas (2013), демонстрирующее динамику прогрессирования тяжести ОПП у детей в отделении интенсивной терапии [4]. Авторы проводили обследование 126 детей, из них у 84 (66,7%) при поступлении не отмечено признаков ОПП, однако в дальнейшем у 16 детей (19%) диагностировано ОПП: класса R у 6, I у 5, F у 5. У 42 из 126 детей, госпитализированных с ОПП (класс R – у 26, I – у 12, F – у 4) отмечено прогрессирование в более тяжелые стадии ОПП. Из 26 детей с ОПП класса R в динамике у 5 констатирована трансформация в класс I (19,2%), у 5 – в класс F (19,2%).

По данным N. Bresolin, A.P. Bianchini, C.A. Haas (2013), смертность детей с ОПП в 12 раз выше, чем без ОПП [4]. Данное исследование показывает важность раннего выявления причин развития ОПП у детей, поступивших в отделения интенсивной терапии, мониторингования почасового объема мочи, креатинина сыворотки и СКФ по Schwartz и ведения больных в соответствии с тяжестью ОПП.

Большинство исследований посвящено изучению особенностей развития ОПП у детей, находившихся в интенсивной терапии после хирургических вмешательств, редко предметом специального исследования являлась оценка степени тяжести ОПП у детей с отравлениями. S. Hui-Stickle, E.D. Brewer, S.L. Goldstein (2005), L. Patzer (2008) указывают на развитие ОПП в 16% при приеме нефротоксичных препаратов [15].

По данным М.А. Чемодановой (2012), у 38 детей с ОПП, развившимся при экзогенных отравлениях, диагностированы классы: R в 44,7%, I в 18,5%, F в 34,2%, L в 2,6%. Класс R установлен у 17 детей при отравлениях смесью лекарств, НПВП/ННА, наркотическими препаратами (амфетаминами, каннабиноидами, опиатами), противосудорожным препаратом (карбамазепином), тяжелыми металлами (свинцом). Класс I диагностирован у 7 детей при отравлениях нестероидными противовоспалительными препаратами и ненаркотическими анальгетиками (анальгином и смесью НПВП/ННА), смесью лекарств, алкоголем, наркотическими препаратами. Класс F диагностирован у 13 детей, из них при отравлениях нестероидными противовоспалительными препаратами и ненаркотическими анальгетиками (анальгином, нимесулидом и смесью НПВП/ННА), алкоголем (энергетическими напитками), наркотическими препаратами (опиатами), бензи-

ном, смесью лекарств, антибактериальным препаратом (гентамицином), тяжелыми металлами (кадмием). Класс L – у пациента с отравлением грибами. ОПП класса R достоверно чаще развивалось у детей с отравлениями смесью лекарств (35,3%), класса I и класса F – при отравлении НПВП/ННА (42,8 и 30,7% соответственно,  $p < 0,05$ ) [16, 17].

#### *Стратегия терапии ОПП у детей.*

Стратегия терапии строится с учетом основного заболевания и степени тяжести ОПП у детей [37–39].

М. Zappitelli, S. Goldstein (2009) считают, что в настоящее время не существует единой лечебной стратегии терапии ОПП у детей. Отсутствие консенсуса является результатом неспособности выявлять ОПП на достаточно раннем этапе [37]. Авторы предлагают общую стратегию ведения детей с ОПП (табл. 7).

Таблица 7

#### **Терапия острого повреждения почек Zappitelli M., Goldstein S. (2009)**

Лечение основного заболевания
Коррекция электролитных нарушений
Предупреждение / нормализация нарушений водного баланса
Предупреждение дальнейшего повреждения почки
Обеспечение адекватным питанием
Коррекция дозировок лекарственных препаратов
Заместительная почечная терапия

Важное значение для прогноза исхода ОПП у детей отводится терапии основного заболевания [37–39].

S. Ricca (2011) отмечает, что в случаях развития ОПП у детей при системных заболеваниях и как следствие новых видов лечения (трансплантация костного мозга, печени, операция на сердце) требуются более длительное пребывание в отделении интенсивной терапии, длительная заместительная почечная терапия диализом [39].

В соответствии с рекомендациями KDIGO (2012), у пациентов на любой стадии ОПП показано обеспечение калорийности диеты на уровне 20–30 ккал/сут [22]. Квоту белка определяют следующим образом: пациентам с ОПП, не нуждающимся в ЗПТ, рекомендовано назначать 0,8–1,0 г/кг/сут; пациентам, получающим ЗПТ 1,0–1,5 г/кг/сут; пациентам, получающим продленную ЗПТ максимально до 1,7 г/кг/сут [37].

#### *Терапия ОПП без диализа.*

Оценка состояния внутрисосудистого объема важна для диагностики обратимости ОПП с помощью введения жидкости. Поддержание состояния

**Виды острой заместительной почечной терапии**  
(Zappitelli M., Goldstein S., 2009)

Вид лечения	Преимущества	Недостатки
Интермиттирующий гемодиализ	Короткое время процедуры	Необходим сосудистый доступ
	Точная ультрафильтрация	Гемодинамическая нестабильность
Перитонеальный диализ	Нет необходимости для сосудистого доступа	Менее эффективен, чем гемодиализ/продленная заместительная почечная терапия
	Минимальная необходимость в оборудовании	
	Минимальная необходимость в подготовке	
	Возможен для детей до 1 года	
	Длительное лечение	
Продленная почечная заместительная терапия	Точная ультрафильтрация, которая может изменяться в зависимости от артериального давления пациента	Необходим сосудистый доступ
	Меньшие цикловые объемы	
	Цитратная антикоагуляция	

внутрисосудистого объема может предотвратить трансформацию преренальной ОПП в острый тубулярный некроз [37, 38].

M. Zappitelli, S. Goldstein (2009) считают, что назначение жидкости детям с ОПП определяется индивидуальной клинической ситуацией. Безопасным начальным объемом является восполнение потерь жидкости (400 мл/м<sup>2</sup> поверхности тела для больных с нормальной температурой, выше для пациентов с лихорадкой и ниже для пациентов на ИВЛ, имеющих более низкие внепочечные потери жидкости) плюс восстановление текущих потерь жидкости с мочой, дыханием, через желудочно-кишечный тракт. Такая инфузионная программа может оказаться недостаточной для больных в ситуации острого снижения объема циркулирующей крови [37]. Восполнение внутрисосудистого объема важно для больных с острой гиповолемией и септическим шоком [37, 38]. При отсутствии гиповолемии жизненно важным является тщательный расчет баланса жидкостей путем мониторинга объема выделенной мочи и введенной пациенту жидкости [37, 38]. Перегрузка жидкостью является самостоятельным фактором риска смертности больных с ОПП в отделениях реанимации и интенсивной терапии [37–39]. По данным S. Pисса (2011), перегрузка жидкостью на каждый 1% у детей с ОПП в критическом состоянии увеличивает риск смертности на 3% [39].

KDIGO (2012) предлагают не использовать диуретики для лечения ОПП, за исключением случаев перегрузки объемом [21]. Однако практика использования фуросемида либо в виде интермиттирующего болюса, либо в виде длительной

инфузии (0,1–0,3 мг/кг/ч) обладает определенным потенциалом для поддержания диуреза у больных детей с риском развития анурии [37].

M. Zappitelli, S. Goldstein (2009) рекомендуют детям с олиго/анурической почечной недостаточностью или острым тубулярным некрозом не назначать препараты калия или фосфатов, если у них не выявлена гипокалиемия или гипофосфатемия, но даже в этих случаях их надо назначать с большой осторожностью. Следует ограничить прием натрия и жидкости, чтобы предотвратить развитие отеков и гипертензии. Наоборот, пациенты с ОПП, индуцированным лекарственной нефротоксичностью и проявляющимся интерстициальным нефритом, часто демонстрируют полиурию, в связи с чем они относятся к группе риска в отношении тяжелых потерь жидкости и развития дизэлектролитемии. В связи с этим особое внимание обращают на контроль концентрации калия в сыворотке крови, ЭКГ-мониторинг и коррекцию гиперкалиемии при ОПП у детей [37–39]. Гиперкалиемия требует неотложной терапии [37–39].

*Заместительная почечная терапия при ОПП у детей.* Заместительная почечная терапия (ЗПТ) должна быть начата немедленно, как только выявлены опасные для жизни нарушения водного и электролитного баланса, кислотно-основного состояния [22, 37, 39]. Показаниями для проведения заместительной почечной терапии при ОПП у детей являются гиперкалиемия, тяжелая гиперфосфатемия (особенно, если сопровождается гипокальциемией), некомпенсированный метаболический ацидоз и перегрузка жидкостью, высокие уровни мочевины и креатинина в крови

[22, 37–39]. Z.B. Ozcağar и соавт. (2009) показали преимущество заместительной почечной терапии методом перитонеального диализа у детей с ОПП с корригируемыми минимальными осложнениями. Перитонит диагностирован у детей в 12% [40].

В табл. 8 представлены различные положительные и отрицательные особенности методов острой заместительной почечной терапии при ОПП у детей по M. Zappitlli, S. Goldstein [37].

#### *Исходы ОПП у детей.*

ОПП с полиэтиологической структурой у детей и взрослых может завершаться полным выздоровлением, выздоровлением с дефектом или трансформироваться в терминальную почечную недостаточность [3, 8, 9].

S.L. Goldstein, P. Devarajan (2011) указывают на то, что частота случаев ОПП и ХБП растет, но недостаточно много известно о частоте перехода ОПП в ХБП [3]. Степень выраженности и продолжительность ОПП у детей являются определяющими факторами прогрессирования в хроническую болезнь почек [3, 8, 9].

По данным S. Hui-Stickle и соавт. (2005), в 34% у 176 детей, перенесших ОПП, диагностированы снижение функции почек, вплоть до необходимости острой заместительной почечной терапии диализом [15]. D.J. Askenazi и соавт. (2006) при изучении катамнеза (3–5 лет) этих детей установили выживаемость 79,9%, у 16 больных – терминальную почечную недостаточность. Причем не все дети, перенесшие ОПП, наблюдались педиатром-нефрологом должным образом с мониторингом функции почек [24].

М.А. Чемодановой (2012) показаны исходы ОПП при экзогенных отравлениях у 38 детей: выздоровление – в 57,9%, развитие ХБП – в 39,5%, летальный исход – в 2,6% [16, 17].

В соответствии с рекомендациями KDIGO (2011), пациенты с перенесенным ОПП должны наблюдаться в течение 3 мес на предмет оценки степени восстановления функции почек, повторного эпизода ОПП или ухудшения течения уже имеющейся ХБП [21].

S.L. Goldstein, P. Devarajan (2011) рекомендуют детям, леченным в неонатальных и педиатрических отделениях интенсивной терапии, после эпизода ОПП находиться под врачебным наблюдением в течение 5 лет с целью контроля восстановления функции почек и возможного исхода в ХБП. Авторы считают, что мониторинг функции почек у детей, перенесших ОПП, позволит оценить прогрессирование в ХБП и прогнозировать лечение [3].

В современной педиатрической нефрологической практике часто используемые маркеры ХБП – это величина СКФ и протеинурии [3]. Биомаркеры проверяют на их способность стратифицировать пациентов, которые имеют большой риск перехода ОПП в ХБП. Ряд биомаркеров ОПП активно выдвигаются как ранние индикаторы для диагностики ХБП [3]. Считают, что у детей биомаркеры необходимы для раннего определения перехода ОПП в ХБП [3, 23, 25].

Z.H. Endre, J.W. Pickering (2013) подвели итог по результатам 49 опубликованных и отобранных в случайном порядке плацебо-контролируемых исследований (одно из них в педиатрической популяции) по лечению ОПП у пациентов без использования диализа. Авторы предлагают, чтобы в исследованиях на ранней стадии ОПП биомаркеры повреждения и выздоровления оценивались как измерения краткосрочных результатов (<7 дней), биомаркеры функции (креатинин сыворотки крови, цистатин С и СКФ) оценивались как среднесрочные результаты (от 7 дней до 3 мес), а долгосрочные результаты, например летальность и выживание без диализа, оценивались не как первичные, а как вторичные результаты (для прогнозирования долгосрочных результатов могут быть использованы биомаркеры повреждения или функции) [25].

Новая стратегия в ведении детей после ОПП, рекомендованная ведущими нефрологическими школами [3, 25], должна быть внедрена в практическое здравоохранение. Большое значение имеет продолжительное наблюдение педиатром-нефрологом детей после ОПП с контролем функции почек.

Определенные трудности в проведении исследований по теме обзора могут быть связаны с неверным переводом термина «Acute kidney injury». А.В. Смирнов (2013) считает, что правильным, с точки зрения положений научной концепции ОПП, является термин «Острое повреждение почек», но не «Острое почечное повреждение» [41].

При прогрессировании ОПП диагноз ХБП у детей устанавливается с учетом диагностических критериев [42–44]. Стратификацию степеней тяжести хронической болезни почек у детей, перенесших острое почечное повреждение, следует проводить в соответствии с международными (K/DOQI, 2002) и национальными (Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и соавт., 2012) рекомендациями [42–44].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В соответствии с классификацией по RIFLE стандартизированы определение, диагностические

критерии ОПП у детей. Необходимо внедрить в педиатрическую нефрологическую практику терминологию и классификацию ОПП по p-RIFLE с целью своевременной диагностики с учетом биомаркеров повреждения и функции, с целью определения степени тяжести и назначения адекватной терапии. Внедрение классификации ОПП у детей по p-RIFLE в отечественную педиатрическую нефрологическую практику является делом ближайшего времени.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2007; 71 (10): 1028-1035
2. Andreoli SP. Clinical Evaluation of Acute Kidney Injury in Children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology*, sixth ed. Springer Verlag, 2009; 2: 1603-1618
3. Goldstein SL, Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? *Pediatr Nephrol* 2011; 26 (1): 29-40
4. Bresolin N, Blanchini AP, Haas CA. Pediatric Acute Kidney Injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol* 2013; 28 (3): 485-492
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. (ADQI workgroup). Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8 (4): 204-212
6. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11 (2): 31
7. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58(2): 259-263
8. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА, Кучер АГ. Острое повреждение почек – новое понятие в нефрологии. *Клин нефрология* 2009; 1: 11-15
9. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Дегтерева ОА и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. *Нефрология* 2009; 13 (3): 9-18
10. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A et al. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (4): 948-954
11. Goldstein SL. Acute kidney injury in children and its Potential Consequences in Adulthood. *Blood Purif* 2012; (33): 131-137
12. Bhojani S, Kidson C, Ramage I. Acute Kidney Injury in Cyanotic Heart Disease patients admitted to PICU – A retrospective case control study. *Pediatr Nephrol* 2012; 27 (9): 1768-1769
13. Stajic N, Bogdanovic R, Spasojevic-Dimitrijeva B et al. Acute kidney injury in pediatric patients hospitalized in two Serbian tertiary care centers during one year. *Pediatr Nephrol* 2012; 27 (9): 1773
14. Tanyildiz M, Ekim M, Kendirli T et al. Assessment of Acute Kidney Injury (AKI) in children after cardiac surgery in intensive care units. *Pediatr Nephrol* 2012; 27 (9): 1768
15. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (1): 96-101
16. Chemodanova M, Savenkova N. Acute kidney injury (AKI) in children with exogenous poisoning. *Pediatr Nephrol* 2012; 27 (9): 1763-1764
17. Чемоданова МА, Савенкова НД, Минченко СИ, Кошелева ЛН. Острое повреждение почек у детей и подростков при

отравлениях. Материалы IV российского Форума «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения», СПб, 2012; 246-247

18. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23 (12): 2159-2173
19. Porter GA, Palmer BF, Henrich WL. Clinical relevance In: DeBroe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA eds. *Clinical nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals*, 2nd ed. Dordrecht: Kluwer Academic, 2003; 3-20
20. Чемоданова МА, Савенкова НД. Особенности повреждения почек при острых отравлениях у детей. *Нефрология* 2011; 16(1):66-73
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter Suppl* 2012; (2) Issue 1:1-126
22. Ситникова ВП, Настаушева ТЛ, Пашкова ЮВ, Попова ИН. Определение скорости клубочковой фильтрации на основании сывороточной концентрации цистатина С у детей. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2013; 12 (1):79-83
23. Al-Ismaili Z, Palijan A, Zappitelli M. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol* 2011; 26 (1):29-40
24. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM et al. 3-5 year longitudinal follow up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 69(1): 184-189
25. Endre ZH, Pickering JW. Acute kidney injury clinical trial design: old problems, new strategies. *Pediatr Nephrol* 2013; 28 (2): 207-217
26. Coca SG, Parikh CR. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 481-490
27. Pepe MS, Etzioni R, Feng Z et al. Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1054-1061
28. Van Stralen KJ, Stel VS, Reitsma JB et al. Diagnostic methods I: sensitivity, specificity, and other measures of accuracy. *Kidney Int* 2009; 75: 1257-1263
29. Peco-Antic A, Vukicevic I, Kotur J et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(9): 1620
30. Пашкова ЮВ, Ситникова ВП. Практическое значение различных формул расчета скорости клубочковой фильтрации у детей с использованием эндогенных маркеров. *Фундаментальные исследования* 2013; 2: 140-144
31. Mishra J, Dent C, Tarabishi R et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-1238
32. Benzer M, Alpay H, Baykan O et al. Early detection of acute kidney injury. Is it possible? *Pediatr Nephrol* 2012; 27(9): 1619
33. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:405-414
34. Washburn KK, Zappitelli M, Arican AA et al. Urinary interleukin-18 is an acute injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 566-572
35. Han WK, Waikar SS, Johnson A et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73:863-869
36. Portilla KD, Dent C, Sugaya T et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery *Kidney Int* 2008; 73: 465-472
37. Zappitelli M, Goldstein S. Management of Acute Kidney Failure. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology*, sixth ed. Springer Verlag, 2009; Vol 2:1618-1628
38. Кемпер М. (Kemper M.) Острая почечная недостаточность (острое повреждение почек). В: Детская нефрология, практическое руководство, ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. Литера, М., 2010; 338-345
39. Picca S. Management of acute kidney injury. Abstracts. 44<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the European Society for Pa-

diatric Nephrology, 14-17 September 2011, Dubrovnik, Croatia. *Pediatr Nephrol* 2011; 26 (4): 1742

40. Ozcakar ZB, Cakar N, Altas B et al. Peritoneal dialysis in acute kidney injury. 43<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology, 2-5 September 2009, Birmingham, UK. *Abstract booklet* 2009: 55

41. Смирнов АВ. Примечание главного редактора журнала «Нефрология» к вопросу о терминологии в нефрологии. *Нефрология* 2013; 17 (2): 104-105

42. National Kidney Foundation. K/DOKI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl. 1): 1-266

43. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003; 111 (6): 1416-1421

44. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и соавт. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология* 2012; 16 (1): 89-115

Поступила в редакцию 14.06.2013 г.

Принята в печать 02.07.2013 г.

*Л.Б. Пак<sup>1</sup>, А.И. Дубиков<sup>1</sup>, Т.А. Кабанцева<sup>4</sup>, А.А. Василюк<sup>2</sup>, О.М. Григорян<sup>3</sup>***АПОПТОЗ И ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК***L.B. Pak, A.I. Dubikov, T.A. Kabanceva, A.A. Vasilyuk, O.M. Grigoryan***AROPTOSIS AND NEPHROPATHIES**<sup>1</sup>Кафедра факультетской терапии, <sup>2</sup>кафедра факультетской хирургии и урологии, <sup>3</sup>V курс лечебного факультета Тихоокеанского государственного медицинского университета, <sup>4</sup>нефрологическое отделение клинической больницы № 2, г.Владивосток, Россия**РЕФЕРАТ**

Обзор дает представление о влиянии некоторых молекулярных механизмов апоптоза на развитие нефропатий различного генеза. Описаны пути реализации и значение молекул апоптоза (p53, PUMA, MDM2, p21) в развитии патологии почек, связанных с повреждением клубочков, ишемией, в развитии почечной недостаточности. Охарактеризован тонкий механизм влияния молекулы p53 на онкогенез. Отмечено, что экспрессия p53 определяет нефротоксичность ряда противоопухолевых препаратов. Функции проапоптотического протеина PUMA определены лишь в контексте онкогенеза и нефротоксичности. Рассмотрена роль молекулы MDM2 как предиктора опухолевой пролиферации и эволюции волчаночного нефрита. Описан существенный вклад белка p21 в развитие острой почечной недостаточности, фокально-сегментарного гломерулосклероза, диабетической нефропатии, а также в прогрессирование аутоиммунных процессов в почках. Апоптоз является активным механизмом в развитии хронической болезни почек, и его дальнейшее изучение определяет возможность поиска инновационных подходов в предупреждении, прогнозировании и лечении болезней почек.

**Ключевые слова:** апоптоз, p53, PUMA, MDM2, p21, нефропатия.**ABSTRACT**

The review gives an idea of impact of some molecular mechanisms of apoptosis on the development of nephropathies of various origins. Ways of realization and contribution of molecules (p53, PUMA, MDM2, p21) in renal disease associated with glomerular injury, ischemia, in the development of renal failure and their participation in the progression and prognosis of renal disorders were described. A subtle mechanism of the effect of the molecule p53 on cancerogenesis is revealed. The expression of p53 protein defines a nephrotoxicity of a number of chemotherapeutic drugs. Changes and influence of a proapoptotic protein PUMA were defined only in a context of cancerogenesis and nephrotoxicity. The role of a molecule MDM2 as predictor of cancerogenesis and clinical course of lupus nephritis is considered. Role of molecule MDM2 as a predictor of neoplastic proliferation and evolution of lupus nephritis was studied. The senescence marker, p21 molecule makes a contribution to development of acute renal failure, focal-segmental glomerulosclerosis, diabetic nephropathy, autoimmune disorders in kidneys. Recognizing apoptosis as one of mechanisms in development of kidney diseases, this review gives strong incentive for further research and discovery of innovative approaches for prevention, prognosis and treatment of nephropathies.

**Key words:** apoptosis, p53, PUMA, MDM2, p21, nephropathy.**ВВЕДЕНИЕ**

Хроническая болезнь почек (ХБП) становится одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения и общества в целом [1, 2]. Результаты эпидемиологических исследований последних десятилетий показали, что она встречается гораздо чаще, чем предполагалось ранее. В развитых странах по своей значимости она сближается с болезнями сердечно-сосудистой системы, опухолями и травмами [1]. Несмотря на достижения современной нефрологии, не все звенья патогенеза, а также факторы риска, модификация которых позволила бы снизить темпы прогрессирования почечной патологии, хорошо изучены [1–3]. Актуальным направлением

становится детальное исследование реализации различных механизмов патогенеза в развитии заболеваний почек, их точная морфологическая диагностика и выявление новых биологических мишеней для целенаправленного лечения. Немалый интерес представляют данные о роли апоптоза в развитии иммуно- и неиммуопосредованных нефропатий.

Цель настоящего обзора – анализ роли различных молекулярных механизмов реализации апоптоза (p53, PUMA, Mdm 2 и p21) в патогенезе иммунных и неиммунных нефропатий.

**Апоптоз принимает участие в развитии нефропатий различной этиологии**

Прогрессирование иммунных и неиммунных нефропатий характеризуется клеточной пролиферацией с накоплением внеклеточного матрикса и

Пак Л.Б. Кафедра факультетской терапии Тихоокеанского государственного медицинского университета. E-mail: lpak073@gmail.com

последующим развитием нефросклероза [4]. При этом компоненты матрикса повышают чувствительность мезангия к различным индукторам апоптоза [3]. Считается, что нарушение функции почек определяется не только степенью гломерулосклероза, но и выраженностью тубулоинтерстициальных нарушений [4]. Гибель клеток канальцевого эпителия, наряду с некрозом, может происходить и путем апоптоза, который в ряде случаев является важной причиной развития острого повреждения почек [3–5].

Следует отметить, что различные заболевания почек сопровождаются специфическими особенностями запрограммированной клеточной смерти. Так, при большинстве различных морфологических вариантов гломерулонефрита отмечается ингибция апоптоза [3, 4]. В свою очередь, гломерулосклероз, кортикальный некроз, обструктивные нефропатии, рефлюкс-нефропатии, гидронефроз, поликистоз, интерстициальный нефрит (в том числе циклоспориновая нефропатия), посттрансплантационное острое повреждение почек сопровождаются его активацией [6, 7].

В здоровых почках взрослого человека ежедневно подвергается апоптозу около 3% гломерулярных клеток [4]. При пролиферативных вариантах гломерулонефрита интенсивность апоптоза клеток клубочка достоверно коррелирует с их общим числом [4, 7]. Показано, что при мезангиопролиферативном гломерулонефрите выраженность апоптоза взаимосвязана с интенсивностью протеинурии [8]. Что касается люпус-нефрита, то обнаружена взаимосвязь между интенсивностью апоптоза и индексом хронизации [7, 9, 10].

Ряд исследователей указывают на рост числа клеток, подвергающихся апоптозу при гломерулопатиях по мере прогрессирования гломерулосклероза, в том числе при люпус-нефрите и IgA-нефропатии [6, 11, 12]. Антипролиферативный эффект может быть достигнут индукцией остановки клеточного цикла, сопровождающегося апоптозом, через активацию p53, p21 и Waf-молекул, но не механизма, основанного на передаче «смертельного» сигнала через систему Fas-рецептор – Fas-лиганд. В то же время, при различных вариантах гломерулопатий выявлена активация экспрессии лиганда рецептора Fas и антиапоптотического белка Bcl-2 [2, 13]. Показано, что гиперэкспрессия Bcl-2 ассоциирована с избыточной пролиферацией мезангиоцитов при гломерулонефрите [4, 5].

Некоторые авторы считают актуальным исследование роли малых RasGTPas-молекул (Ras-proteinguanosine triphosphate) в механизмах

развития почечного фиброза. Установлено, что RasGTPas-молекулы управляют пролиферацией клеток, их дифференцировкой и апоптозом. Разные изоформы Ras играют разную роль в регуляции внеклеточного синтеза матрикса фибробластами и клетками мезангия [14].

Определённый интерес представляет изучение вклада в развитие нефропатий отдельных белков, участвующих в тонких процессах регуляции апоптоза и старения клеток.

#### **Молекула p53 – активный участник апоптоза почечных клеток**

Белок p53 (молекулярная масса 53 кДа) является продуктом гена-супрессора опухоли TP53 и экспрессируется во всех клетках организма. Он играет роль транскрипционного фактора и активируется при накоплении повреждений ДНК. В результате экспрессии p53 происходит остановка клеточного цикла и репликации ДНК, а при сильном стрессовом сигнале – активация апоптоза.

Ключевая роль молекулы p53 в развитии апоптоза неоспорима [5, 7, 15, 16]. Первоначально повышенный интерес к белку p53 был обусловлен его исключительной особенностью препятствовать развитию новообразований [5, 7, 15, 17]. К настоящему времени выявлено множество функций этого белка, таких как регуляция продолжительности жизни, размножения, развития, метаболизма и многое другое [15, 16]. Более того, перечень функций p53 неуклонно растет. В последние годы установлена роль нарушений функции гена-супрессора опухоли TP53 в развитии не только онкологических, но также и сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, метаболических заболеваний; обсуждается участие p53 в процессах старения организма [15]. Являясь фактором транскрипции, p53 действует за счет активации или подавления транскрипции как минимум 129 генов-мишеней [16].

Инактивация p53-протеина в опухолях человека, а также высокая частота развития новообразований у мышей с нокаутом гена TP53 – наиболее веские доказательства противоопухолевой функции этого гена [5, 13, 17]. Белок p53 активируется в ответ на различные стрессовые сигналы, которые свидетельствуют об уже произошедшем или возможном злокачественном перерождении клетки. Повреждение ДНК, гипоксия, активация онкогенов и репликативный стресс, потеря нормальных клеточных контактов – лишь некоторые из них [18, 19]. В соответствии с популярной теорией, молекула p53 «решает» судьбу клетки в зависимости от типа, величины и продолжительности стрессового сигнала [15]. При незначительной стимуляции

белок p53 временно останавливает клеточный цикл, увеличивает выработку антиоксидантов и запускает процесс репарации, давая клетке возможность восстановить ДНК и продолжить свою физиологическую программу, иными словами, осуществляет «профилактику» опухолей. В случае сильной и/или продолжительной стрессовой стимуляции, нерепарируемых повреждений ДНК или активации онкогенов белок p53 действует радикально, удаляя такую клетку путем апоптоза или навсегда останавливая ее жизненный цикл в процессе клеточного старения [19, 20].

Неудивительно, что большинство исследований и в канцерогенезе почек направлено на изучение роли молекулы p53 [21–24]. Потеря функции белка p53 – критический признак развития опухоли. Мутации этого гена, вплоть до его потери, встречаются в большинстве случаев злокачественных новообразований. Исключением является карцинома почки. Так, Н. Warburton и соавт. обнаружили MDM2/p14ARF-независимый механизм регуляции активности протеина p53 в клетках карциномы почечного эпителия, где мутации белка p53 редко встречаются [24]. По другим данным, экспрессия Bcl-2 коррелирует с благоприятным прогнозом, лучшей выживаемостью и соответствует начальной стадии почечно-клеточного рака [25]. Японские авторы предполагают наличие тесной связи между инфекцией HPV и экспрессией (мутацией) белка p53, что может играть определённую роль в развитии и прогрессировании почечной карциномы [26].

#### Оксид азота

Особая роль в регуляции процессов клеточной смерти принадлежит оксиду азота (NO). Оксид азота – бесцветный газ, молекулярная масса 30,0 г/моль. Синтез осуществляется семейством NO-синтаз (NOS). NOS-ферменты – члены гемсодержащего суперсемейства ферментов, названных монооксигеназами. В зависимости от структуры и функций NOS разделяются на три группы: эндотелиальные (eNOS), нейрональные (nNOS) и индуцибельные (iNOS).

Известно, что NO обладает противовоспалительными свойствами и воздействует на иммунную систему [5, 19]. Результаты исследований ряда авторов свидетельствуют об участии NO в запрограммированной смерти клетки. Показано, что NO усиливает потенциал мембраны митохондрий и изменяет химическую структуру цитохрома C. Это ведёт к высвобождению цитохрома из митохондрий, что, в свою очередь, активирует каспазу-3, которая является основным эффектором апоптоза [27].

In vitro установлено разрушающее действие NO

на клеточную ДНК [28]. In vivo гистохимические исследования почек при IgA-нефропатии выявили значительное нарастание интенсивности апоптоза в клетках почечного эпителия, где была наиболее выражена экспрессия индуцибельной NO-синтазы (iNOS), что определяло отрицательный прогноз [28]. К тому же двойная индукция активности iNOS и молекулы p53 приводила к быстрому прогрессированию почечной недостаточности [28, 29].

Подчеркивается роль оксидативного стресса в развитии нефропатий, как правило, связанных с так называемыми экологическими причинами. В частности, показаны ассоциированы с ним нарастание экспрессии p53, p21, cyclin E и белков CDK2, нарушение клеточного цикла, хромосомные отклонения и геномная неустойчивость [30].

Имеются данные о значительном вкладе молекулы p53 в обеспечение апоптотической гибели клеток при феномене почечной ишемии–реперфузии, являющегося частой причиной развития острого повреждения почек и характеризующегося обширным повреждением тубулярного аппарата и микрососудов почек [31]. Так, кратковременное подавление активности белка p53 пифитрином-α (PFTα) – одним из малых ингибиторов p53 с радиопротективными свойствами – обеспечивало значительную защиту почек в мышинных моделях феномена почечной ишемии–реперфузии [32, 33]. Следовательно, активация молекулы p53 может способствовать повреждению почек при острой ишемии благодаря гипоксической индукции апоптоза.

В литературе описана цисплатин-индуцированная нефротоксичность, определяемая активностью белка p53, о чем свидетельствует её отсутствие у p53-дефицитных мышей [34–36]. Цисплатин-индуцированный апоптоз не развивался при введении PFTα как в условиях in vitro, так и in vivo. Этот защитный эффект PFTα сопровождался ингибированием экспрессии проапоптотических генов [37, 38]. Подобным образом подавляется и пуromицинаминонуклеозид – индуцированный апоптоз подоцитов [39]. Другие авторы изучали влияние правастатина на цисплатин-индуцированное повреждение почек [40]. Они показали, что правастатин смягчает это повреждение, подавляя в почках синтез малонового диальдегида – маркера перекисного окисления липидов, тем самым снижая активность белка p53.

Подобного рода исследования свидетельствуют о том, что ингибиторы активности белка p53 могут уменьшить тяжесть p53-опосредованных патологических процессов. Тем самым подчеркивается

практическая значимость понимания роли p53-молекулы и определяются возможности новых терапевтических стратегий при заболеваниях почек.

### Молекула PUMA

Белок PUMA (p53 upregulated modulator of apoptosis) индуцируется во многих типах клеток за счет активации p53-молекулы, развивающейся в ответ на повреждение генома [5, 7, 15, 16]. Подобно большинству других ВНЗ-белков, изоформы PUMA связывают Bcl-2-подобные белки (антагонисты апоптоза), локализованные в митохондриях, способствуя высвобождению цитохрома C и реализации быстрой клеточной гибели. Этот феномен описан как митохондриальный путь апоптоза, осуществляемый путем не прямой нейтрализации антиапоптотических эффектов молекул Bax и/или Bak-белков семейства Bcl-2 [7, 16].

Факторы, изменяющие окислительно-восстановительный гомеостаз в клетках, как, например, гипоксия и окислительный стресс, способны стимулировать экспрессию PUMA как *in vitro*, так и *in vivo* [5]. Известно, что окислительное повреждение ДНК при гидронефрозе может вызывать p53-зависимый апоптоз через репрессию APE (ДНК-репарирующая эндонуклеаза) [6].

Нефротоксическое действие цисплатина, широко используемого в терапии опухолей, сопровождалось повышенной экспрессией молекул PUMA и p53 в клетках почек, вызывая их острое повреждение [37, 41]. Возможно, ингибирование p53 и PUMA-белков может иметь значение для профилактики и лечения цисплатин-индуцированного острого повреждения почек. Это подтверждается исследованиями на мышиных моделях ингибирующего эффекта PFT $\alpha$  на цисплатин-индуцированную регуляцию белка PUMA в клетках почечных канальцев [38].

Данные о действии ресвератрола, SIRT<sub>1</sub>-активатора (sirtuin 1-NAD-depend ent protein deacetylase) свидетельствуют о снижении активности цисплатин-индуцированного апоптоза за счет деацетилирования белка p53, подавления активности Bcl-XL и PUMA молекул в клетках проксимальных канальцев почек при одновременном повышении скорости клубочковой фильтрации [41, 42]. Эти результаты показывают, что модуляция функций PUMA и белков p53 с помощью молекулы SIRT<sub>1</sub> может ослабить цисплатин-индуцированное повреждение почек.

Данные других исследований указывают на то, что ресвератрол, обладающий химиопрофилактическими свойствами против некоторых видов опухолей и сердечно-сосудистых заболеваний, ока-

зывает положительное влияние на продолжительность жизни, уровень липидов, а также обладает профилактическими свойствами при некоторых вирусных инфекциях [43]. Ресвератрол способен индуцировать апоптоз благодаря усилению экспрессии Bax, Bak, PUMA, Noxa, Vim, p53, TRAIL, TRAIL-R1/DR4 и TRAIL-R2/DR5 молекул с одновременным снижением экспрессии Bcl-2, Bcl-XL, Mcl-1-молекул и сурвивина [38, 43]. Ресвератрол стимулирует экспрессию ингибиторов CDK p21/WAF1/CIP1 и p27/KIP1, усиливает проапоптотический эффект цитокинов, химиотерапевтических препаратов и гамма-излучения и, таким образом, вызывает остановку клеточного цикла на G<sub>1</sub>- и G<sub>1</sub>/S-фазах при поражении печени и почек [41, 43].

В силу того, что геномная нестабильность является отличительной чертой канцерогенеза, логичным является изучение механизмов ее развития. Гибель клеток может быть связана с гипоксией, индуцирующей высокую активность проапоптотического белка PUMA. В результате, *in vivo* показано, что даже в клетках, в которых функция белка p53 была нарушена, апоптоз являлся важным ответом на гипоксию и ишемию опухоли, а блокада этой реакции позволяла выживать клеткам с аномальным геномом и способствовала активизации канцерогенеза [44].

В то же время делеция у мышей гена PUMA не сопровождалась повышением частоты образования опухолей [44]. Это может быть связано с тем, что мутантный ген TP53, лишенный способности вызывать апоптоз, но способный вызывать остановку клеточного цикла, хорошо защищает мышей от развития опухолей [21]. Результаты этих исследований ясно указывают на существование дополнительных p53-зависимых механизмов, вносящих вклад в противоопухолевую защиту.

Таким образом, достаточно хорошо показано, что белок PUMA может активироваться в ответ на гипоксию и ишемию почек в различных типах клеток, определяя канцерогенез и нефротоксичность. Однако работ по изучению его роли в развитии гломерулопатий нет, что определяет актуальность научных изысканий в данном направлении.

### Молекула Mdm 2

Mdm2 (murine double minute-2) – онкоген-кодируемый клеточный фосфопротеин, с молекулярной массой 90 кДа, связывается с p53 и, таким образом, блокирует p53-опосредованную транскрипцию. С учетом вышеизложенного становится понятным участие в развитии нефропатий основного антагониста белка p53 молекулы Mdm 2. Процесс разрушения молекулы p53 в системе 26S-протеосом

иницируется несколькими убиквитиновыми лигазами типа E3 [16]. Наиболее изученной среди них является убиквитиновая лигаза Mdm2, которая сама является продуктом гена, активируемого белком p53. Установлено участие и других убиквитинлигаз типа E3 (Cop1, Pirh2, ARF-BP/MULE, CHIP) в регуляции количества белка p53, причем две из них (Cop1 и Pirh2), подобно белку Mdm2, выступают в качестве транскрипционных мишеней и, таким образом, вместе с p53 образуют обратные регуляторные связи [7].

Важным компонентом регуляции активности Mdm2-белка служит близкородственный белок MdmX, который имеет сходное строение, но в отличие от Mdm2 не обладает E3-убиквитинлигазной активностью [16]. Белок MdmX связывается с N-концевой областью p53-молекулы, подавляет её транскрипционную активность, но не вызывает разрушения. Он также способен гетеро-олигомеризоваться с Mdm2-белком, что, с одной стороны, приводит к стабилизации молекулы Mdm2, а с другой – к ускорению разрушения MdmX. Таким образом, количество и активность белка p53 определяется соотношением Mdm2 и MdmX.

Важным регулятором Mdm2-зависимого разрушения p53-молекулы выступает белок ARF (alternate reading frame) – продукт альтернативной трансляции гена CDKN2A, который также кодирует ингибиторциклин-зависимую киназу (белок p16) [7]. ARF обладает свойствами опухолевого супрессора, и его отсутствие приводит к фенотипу, напоминающему отсутствие белка p53. Связываясь с Mdm2-молекулой, ARF подавляет её убиквитинлигазную активность и вызывает активацию белка p53, тем самым повышая чувствительность клеток к апоптозу.

Ген MDM2 функционирует в значительном количестве человеческих сарком и в этих клетках сохраняются аллели p53 дикого типа, что позволяет предположить, что MDM2 может действовать путем нейтрализации функций p53 в процессе онкогенеза. Хотя гиперэкспрессия MDM2 была зарегистрирована примерно при различных видах опухолей человека. В ряде исследований изучали причастности данной молекулы к развитию рака почек и мочевыводящих путей [45–47].

Данные анализа экспрессии белков p53 и MDM2 при карциноме почечного эпителия показали преобладание активности молекулы p53, тогда как экспрессия MDM2 определялась более часто при высококодифференцированных опухолях. К тому же, гиперэкспрессия MDM2/p53 являлась

предиктором плохого прогноза [46]. В результате исследования транскрипционной активности p53 в панели почечно-клеточного рака и вклада MDM2 и p14 ARF в регуляцию активности p53-молекулы, обнаружено, что эта деятельность в значительной степени регулируется MDM2 и в меньшей степени p14 ARF [24]. Еще одна гипотеза неудач в лечении почечно-клеточной карциномы базируется на взаимодействии между MDM2-молекулой и NME2 (non-metastatic cells 2)-белком. MDM2-белок, супрессируя NME2, приводит к потере подвижности клетки и, таким образом, подавляет развитие метастатического процесса [48].

Другие данные свидетельствуют о том, что в случае переходно-клеточной карциномы одновременная оценка активности p53- и MDM2-белков может являться значимым предиктором опухолевой пролиферации и прогноза [49, 50]. Получены данные о действии антагонистов MDM2-молекул Nutlin-3a и MI 219 в фазе G2/M клеточного цикла [5, 7]. Они вызвали значимый некроз клеток аденокарциномы предстательной железы, не влияя на ближайшие эпителиальные клетки [50].

В исследовании потенциальных механизмов развития волчаночного нефрита выявлена повышенная экспрессия и активация MDM2-белка в селезенке и почках мышей с экспериментальной моделью волчанки (линия MRL-фас (lpr)) [3, 4]. Лечение этих мышей Nutlin-3a, являющимся ингибитором Mdm2-молекулы, предотвратило развитие нефрита и сопровождалось увеличением длительности жизни. Индукция активности MDM2-белка способствовала пролиферации плазматических клеток и CD<sub>3</sub>(+), CD<sub>4</sub>(-), CD<sub>8</sub>(-) Т-клеток, продуцирующих антитела [7]. Подавление же активности MDM2-белка привело к уменьшению признаков системного воспаления, демонстрируя перспективу подобного терапевтического подхода к лечению волчаночного нефрита [51].

Следовательно, белок MDM2 находится в тесной антагонистической связи с молекулой p53 и принимает активное участие в развитии нефропатий. Однако работы, посвященные изучению его роли в патогенезе гломерулопатий, являются единичными.

### **P21-протеин**

P21(cyclin-dependent kinase inhibitor 1A) – внутриклеточный белок-ингибитор циклин-зависимой киназы с молекулярной массой 21кДа. P21 протеин является маркером репликативного старения клеток.

Как уже было сказано выше, наряду с индукцией апоптоза, белок p53 может останавливать деление

клеток, влияя на динамику клеточного цикла [15, 16]. Ингибитор циклин-зависимых киназ CDK2/4 белок p21 (продукт гена CDKN1A) был первой идентифицированной транскрипционной мишенью молекулы p53 [15].

Повышение активности белка p21 происходит даже при незначительных колебаниях активности молекулы p53, что приводит к кратковременной остановке клеточного цикла в поздней фазе G1, до начала синтеза ДНК [15]. Задержка клеток в фазе G1 важна для поддержания целостности генома, поскольку она предотвращает репликацию поврежденной ДНК. Задержка клеточного цикла в фазе G1 определяется тем, что белок p21 блокирует активность CDK2 и CDK4 циклин-зависимых киназ, тем самым предотвращая фосфорилирование pRb (retinoblastoma protein) и запуск транскрипции таких генов, как CyclinK, hCDC4, p53RFP, а также комплекса генов, ответственных за синтез ДНК [7]. Задержка клеточного цикла, опосредованная p21-белком, позволяет клетке устранить незначительные повреждения, после чего уровень белка p53 возвращается к норме и клетка вновь может совершать деления [16].

В некоторых клеточных системах, даже в ответ на значительные повреждения ДНК-клетка подвергается не апоптозу, а необратимо прекращает деление [5]. Состояние необратимой остановки клеточного цикла трактуется как форма клеточного старения (senescence) [15]. Это состояние иногда называют репликативным старением [7, 15]. P53-зависимое репликативное старение играет определяющую роль в супрессии карцином и сарком при фармакологической реактивации белка p53 или при введении дикого типа белка p53 с помощью вирусных векторов [15, 26, 52].

Заметную роль в развитии репликативного старения играет длительная индукция p53-зависимого синтеза белка p21, причём сходный эффект наблюдается даже в p53-негативных клетках при искусственной стимуляции синтеза белка p21 [7, 15]. Свой вклад в установлении p53-зависимого репликативного старения клеток вносят и другие p53-регулируемые гены, в том числе ген PAI-1 (plasminogen activator inhibitor type 1), однако роль белка p21 в этом процессе доминирует [7, 53]. На это указывают опыты с мышами, имеющими дефектный по апоптозной функции мутант p53, который, тем не менее, способен индуцировать синтез белка p21. Такой мутант хорошо защищает мышей от образования опухолей, в строгой зависимости от уровня активности белка p21. Тем не менее, сама по себе делеция гена p21 у мышей

не приводит к заметному повышению частоты опухолей [11, 54].

В других работах изучался non-ras 21-кДа протеин, как индикатора контроля лечения злокачественных опухолей. При этом благоприятный ответ четко коррелировал со снижением в сыворотке количества p21, тогда как увеличенные или постоянно высокие уровни p21-протеина после лечения свидетельствовали о наличии метастазов [55]. Некоторые авторы рассматривают p21-активированную киназу 1 (Pak1) как потенциальную мишень для лечения карциномы клеток почечного эпителия, невосприимчивую к химио- и радиотерапии [56].

Малые двухцепочечные РНК (dsRNA) являются новым классом молекул, которые регулируют экспрессию гена. Накопленные данные предполагают, что некоторые dsRNA могут функционировать как супрессоры роста опухоли благодаря индукции синтеза белка p21 [57].

В ряде работ показано, что удаление гена-ингибитора циклин-зависимой киназы p21 (WAF1/CIP1) у мышей с частичной нефрэктомией тормозит прогрессирование хронической болезни почек. Авторы приходят к выводу, что управление активностью молекулы p21 может способствовать уменьшению или даже предотвращению прогрессирования почечной недостаточности [58].

Согласно некоторым исследованиям, протеин p21 играет определённую роль в развитии острого повреждения почек [59, 60]. Так, в трех различных моделях острого повреждения почек (ишемия, обструкция мочеточников и токсическое действие цисплатина) ген p21 WAF1/CIP1/SDI1, белок которого связан с остановкой клеточного цикла, дифференцировкой клеток и клеточным старением, был активирован в клетках почки крысы. Авторы продемонстрировали защитную функцию ингибитора циклин-зависимой киназы p21, вероятно, помогающего скоординировать деятельность клеточного цикла таким образом, чтобы оптимизировать восстановление почечных эпителиальных клеток после острого повреждения и уменьшить степень самого повреждения [58, 60, 61].

Другие исследования показали, что mTERT (mouse telomerase reverse transcriptase) и белок p21 могут быть новыми маркерами определения длительности ишемического интервала при почечной ишемии – реперфузии [33]. Так, mTERT был значительно активирован в почках после короткого периода ишемии (до 20 мин), а экспрессия p21 наблюдалась после длительного (более 30 мин) ишемического интервала. Выявленная динамика может иметь большое значение для прогнозирования развития острого повреждения почек.

В серии работ у p21-дефицитных мышей идентифицированы прогрессирующая подоцитопения с капиллярным некрозом, сопровождающаяся гиперплазией париетальных эпителиальных клеток и приводящая к фокально-сегментарному гломерулосклерозу [29, 62].

Ингибитор циклин-зависимой киназы белок p21 затрагивает многие процессы, относящиеся к иммунной системе. Изменения активности этого белка могут быть причиной прогрессии системного аутоиммунного процесса. Так дефицит, p21-белка значительно усиливает Т-клеточную активацию, приводя к развитию волчаночноподобной нефропатии [63]. Изучение генов p53-исполнительного элемента Gadd45a и p21 в эксперименте показало, что их недостаточная активность резко ускоряет развитие аутоиммунного процесса с появлением высокого титра антител к дву- и односпиральной ДНК, гистону, а также с тяжелыми гематологическими расстройствами, аутоиммунным гломеруло-нефритом и преждевременной смертью особей [10].

В одной из работ приводятся данные о наличии корреляции между ускоренным старением эпителиальных клеток почечных канальцев и развитием IgA-нефропатии [11].

Еще один аспект возможного влияния молекулы p21 на патологический процесс – диабетическая нефропатия, при которой ключевым моментом ранних стадий является гипертрофия мезангиальных клеток. Высокий уровень глюкозы, трансформирующего фактора роста-бета (TGF-бета), ангиотензина-II, и, возможно, других факторов, индуцируя ингибиторы циклин-зависимых киназ (CDK), включая p21Cip1 и p27Kip1, приводит к остановке G1-фазы клеточного цикла в мезангиальных клетках. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на этом этапе уменьшает клубочковую гипертрофию и снижает экспрессию ингибиторов CDK (p21Cip1 и p27Kip1), что свидетельствует о том, что на остановку клеточного цикла можно терапевтически влиять [64, 65].

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что вклад апоптоза в реализацию различных форм патологии почек находится еще в процессе осмысления, хотя уже сейчас ясно, что в одних случаях он может быть ключевым, а в других – определяет тот патологический фон, на котором разворачиваются специфические процессы. Дальнейшие исследования в области патофизиологии запрограммированной гибели клеток открывают большие перспективы для разработки инновационных подходов в предупреждении, прогнозировании и лечении многих патологических процессов в почках.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Томилина НА, Бикбов БТ. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек. *Тер арх* 2005; (6): 87-89
2. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ, Есяян АМ. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации. *Нефрология* 2007; (4): 7-17
3. Цаликова ФД. Апоптоз в патогенезе нефропатий. *Нефрология и диализ* 1999; (3): 127-130
4. Savill J. Apoptosis and the Kidney. *J Am Soc Nephrol* 1994; (5): 12-21
5. Ярилин АА. Апоптоз: природа феномена и его роль в норме и при патологии. В: *Актуальные проблемы патофизиологии*. Мороз Б.Б., ред. Медицина, М., 2001; 13-56
6. Chang IY, Kim JN, Jun JY et al. Repression of apurinic/apyrimidinic endonuclease by p53-dependent apoptosis in hydronephrosis-induced rat kidney. *Free Radic Res* 2011; 45 (6): 728-34
7. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-257
8. Shankland SJ, Hugo C, Coats SR et al. Changes in cell-cycle protein expression during experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1996; 50 (4): 1230-9
9. Onel KB, Huo D, Hastings D et al. Lack of association of the TP53 Arg72Pro SNP and the MDM2 SNP309 with systemic lupus erythematosus in Caucasian, African American, and Asian children and adults. *Lupus* 2009; 18 (1): 61-6
10. Salvador JM, Hollander MC, Nguyen AT et al. Mice lacking the p53-effector gene Gadd45a develop a lupus-like syndrome. *Immunity* 2002; 16 (4): 499-508
11. Liu J, Yang JR, He YN et al. Accelerated senescence of renal tubular epithelial cells is associated with disease progression of patients with immunoglobulin A (IgA) nephropathy. *Transl Res* 2012; 159 (6): 454-63
12. Wang JS, Tseng HH, Shih DF et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and apoptosis in human lupus nephritis. *Nephron* 1997; 77 (4): 404-11
13. Cho DS, Joo HJ, Oh DK, Kang JH, Kim YS, Lee KB, Kim SJ. Cyclooxygenase-2 and p53 expression as prognostic indicators in conventional renal cell carcinoma. *Yonsei Med J* 2005; 46 (1): 133-40
14. Martínez-Salgado C, Rodríguez-Peña AB, López-Novoa JM. Involvement of small RasGTPases and their effectors in chronic renal disease. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65 (3): 477-92
15. Вильгельм АЭ, Заика АИ, Прасолов ВС. Координированное взаимодействие мультифункциональных членов семейства p53 влияет на важнейшие процессы в многоклеточных организмах. *Молекулярная биология* 2011; 45 (1): 180-197
16. Чумаков ПМ. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме. *Успехи биологической химии* 2007; (47): 3-52
17. Govender D, Harilal P, Hadley GP, Chetty R. p53 protein expression in nephroblastomas: a predictor of poor prognosis. *Br J Cancer* 1998; 77 (2): 314-8
18. Naesens M. Replicative senescence in kidney aging, renal disease, and renal transplantation. *Discov Med* 2011; 11 (56): 65-75
19. Vousden KH, Prives C. 2009. Blinded by the light: the growing complexity of p53. *Cell* 137, 413-431
20. Uzzo RG, Rayman P, Kolenko V, et al. Mechanisms of apoptosis in T cells from patients with renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5 (5): 1219-29
21. Kucab JE, Phillips DH, Arlt VM. Linking environmental carcinogen exposure to TP53 mutations in human tumours using the human TP53 knock-in (Hupki) mouse model. *FEBS J* 2010; 277 (12): 2567-83
22. Pedersen AE, Stryhn A, Justesen S et al. Wild type p53-specific antibody and T-cell responses in cancer patients. *J Immunother* 2011 Nov-Dec; 34 (9): 629-40
23. Van den Berg L, Segun AD, Mersch S et al. Regulation of

- p53 isoform expression in renal cell carcinoma. *Front Biosci* (Elite Ed) 2010; 2 : 1042-53
24. Warburton HE, Brady M, Vlatković N et al. p53 regulation and function in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2005; 65 (15): 6498-503
25. Itoi T, Yamana K, Bilim V et al. Impact of frequent Bcl-2 expression on better prognosis in renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer* 2004; 90 (1): 200-5
26. Kuwahara M, Fujisaki N, Kagawa S et al. Determination of p53 protein and high-risk human papillomavirus DNA in carcinomas of the renal pelvis and ureter. *Int J Mol Med* 1998; 1 (4): 703-7
27. Vaseva AV, Moll UM. The mitochondrial p53 pathway. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1787 (5): 414-20
28. Qiu LQ, Sinniah R, Hsu SI. Coupled induction of iNOS and p53 upregulation in renal resident cells may be linked with apoptotic activity in the pathogenesis of progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (8): 2066-78
29. Suzuki T, Matsusaka T, Nakayama M et al. Genetic podocyte lineage reveals progressive podocytopenia with parietal cell hyperplasia in a murine model of cellular/collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 2009; 174 (5): 1675-82
30. Mishra PK, Raghuram GV, Panwar H et al. Mitochondrial oxidative stress elicits chromosomal instability after exposure to isocyanates in human kidney epithelial cells. *Free Radic Res* 2009; 43 (8): 718-28
31. McLaren BK, Zhang PL, Herrera GA. P53 protein is a reliable marker in identification of renal tubular injury. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004; 12 (3): 225-229
32. Dagher PC, Mai EM, Hato T et al. The p53 inhibitor pifithrin- $\alpha$  can stimulate fibrosis in a rat model of ischemic acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 302 (2): F284-91
33. Hochegger K, Koppelstaetter C, Tagwerker A et al. p21 and mTERT are novel markers for determining different ischemic time periods in renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292 (2): F762-8
34. Bhatt K, Zhou L, Mi QS et al. MicroRNA-34a is induced via p53 during cisplatin nephrotoxicity and contributes to cell survival. *Mol Med* 2010; 16 (9-10): 409-16
35. Wang J, Biju MP, Wang MH et al. Cytoprotective effects of hypoxia against cisplatin-induced tubular cell apoptosis: involvement of mitochondrial inhibition and p53 suppression. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (7): 1875-85
36. Wei Q, Dong G, Yang T et al. Activation and involvement of p53 in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293 (4): F1282-91
37. Jiang M, Wei Q, Wang J et al. Regulation of PUMA- $\alpha$  by p53 in cisplatin-induced renal cell apoptosis. *Oncogene* 2006; 25 (29): 4056-66
38. Kindt N, Menziesbach A, Van de Wouwer M et al. Protective role of the inhibitor of apoptosis protein, survivin, in toxin-induced acute renal failure. *FASEB J* 2008; 22 (2): 510-21
39. Rincon J, Romero M, Viera N et al. Increased oxidative stress and apoptosis in acute puromycinaminonucleoside nephrosis. *Int J Exp Pathol* 2004; 85 (1): 25-33
40. Fujieda M, Morita T, Naruse K et al. Effect of pravastatin on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30 (7): 603-15
41. Kim DH, Jung YJ, Lee JE et al. SIRT1 activation by resveratrol ameliorates cisplatin-induced renal injury through deacetylation of p53. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301 (2): F427-35
42. Kume S, Haneda M, Kanasaki K et al. Silent information regulator 2 (SIRT1) attenuates oxidative stress-induced mesangial cell apoptosis via p53 deacetylation. *Free Radic Biol Med* 2006; 40 (12): 2175-82
43. Shankar S, Singh G, Srivastava RK. Chemoprevention by resveratrol: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Biosci* 2007; 12: 4839-54
44. Nelson DA, Tan TT, Rabson AB et al. Hypoxia and defective apoptosis drive genomic instability and tumorigenesis. *Genes Dev* 2004; 18 (17): 2095-107
45. Noon AP, Vlatković N, Polański R et al. p53 and MDM2 in renal cell carcinoma: biomarkers for disease progression and future therapeutic targets? *Cancer* 2010; 116 (4): 780-90
46. Haitel A, Wiener HG, Baethge U et al. MDM2 expression as a prognostic indicator in clear cell renal cell carcinoma: comparison with p53 overexpression and clinicopathological parameters. *Clin Cancer Res* 2000; 6 (5): 1840-4
47. Moch H, Sauter G, Gasser TC et al. p53 protein expression but not mdm-2 protein expression is associated with rapid tumor cell proliferation and prognosis in renal cell carcinoma. *Urol Res* 1997; 25 Suppl 1 : S25-30
48. Polanski R, Maguire M, Nield PC et al. MDM2 interacts with NME2 (non-metastatic cells 2, protein) and suppresses the ability of NME2 to negatively regulate cell motility. *Carcinogenesis* 2011; 32 (8): 1133-42
49. Hashimoto H, Sue Y, Saga Y et al. Roles of p53 and MDM2 in tumor proliferation and determination of the prognosis of transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Int J Urol* 2000; 7 (12): 457-63
50. Tsao CC, Corn PG. MDM-2 antagonists induce p53-dependent cell cycle arrest but not cell death in renal cancer cell lines. *Cancer Biol Ther* 2011; 10 (12): 1315-25
51. Allam R, Sayyed S G, Kulkarni OP et al. Mdm2 promotes systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (11): 2016-27
52. Niwa T, Shimizu H. Indoxyl sulfate induces nephrovascular senescence. *J Ren Nutr* 2012; 22 (1): 102-6
53. Samarakoon R, Overstreet JM, Higgins SP, Higgins PJ. TGF- $\beta$ 1  $\rightarrow$  SMAD/p53/USF2  $\rightarrow$  PAI-1 transcriptional axis in ureteral obstruction-induced renal fibrosis. *Cell Tissue Res* 2012; 347 (1): 117-28
54. Willenbring H, Sharma AD, Vogel A et al. Loss of p21 permits carcinogenesis from chronically damaged liver and kidney epithelial cells despite unchecked apoptosis. *Cancer Cell* 2008; 14 (1): 59-67
55. Shalitin C, Epelbaum R, Moskovitz B et al. Increased levels of a 21-kDa protein in the circulation of tumor-bearing patients. *Cancer Detect Prev* 1994; 18 (5): 357-65
56. O'Sullivan GC, Tangney M, Casey G et al. Modulation of p21-activated kinase 1 alters the behavior of renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 2007; 121 (9): 1930-40
57. Whitson JM, Noonan EJ, Pookot D et al. Double stranded-RNA-mediated activation of P21 gene induced apoptosis and cell cycle arrest in renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 2009; 125 (2): 446-52
58. Megyesi J, Price PM, Tamayo E et al. The lack of a functional p21(WAF1/CIP1) gene ameliorates progression to chronic renal failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 (19): 10830-5
59. Hochegger K, Koppelstaetter-Megyesi J, Udvarhelyi N et al. The p53-independent activation of transcription of p21 WAF1/CIP1/SDI1 after acute renal failure. *Am J Physiol* 1996; 271 (6 Pt 2): F1211-6
60. Megyesi J, Andrade L, Vieira JM et al. Positive effect of the induction of p21WAF1/CIP1 on the course of ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 60 (6): 2164-72
61. Megyesi J, Andrade L, Vieira JM et al. Coordination of the cell cycle is an important determinant of the syndrome of acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283 (4): F810-6
62. Srivastava T, Garola RE, Singh HK. Cell-cycle regulatory proteins in the podocyte in collapsing glomerulopathy in children. *Kidney Int* 2006; 70 (3): 529-35
63. Balomenos D, Martin-Caballero J, Garcia MI et al. The cell cycle inhibitor p21 controls T-cell proliferation and sex-linked lupus development. *Nat Med* 2000; 6 (2): 171-6
64. Wolf G. Cell cycle regulation in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2000; 77: S59-66
65. Wolf G, Fan YP, Weiss RH. Exogenous attenuation of p21(Waf1/Cip1) decreases mesangial cell hypertrophy as a result of hyperglycemia and IGF-1. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (3): 575-84

© М.С.Расин, О.А.Борзых, И.А.Мормоль, 2013  
УДК 616.61:612.84/88

*М.С. Расин<sup>1</sup>, О.А. Борзых<sup>1</sup>, И.А. Мормоль<sup>1</sup>*

## РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ, АКТИВИРУЮЩИХ ПРОЛИФЕРАЦИЮ ПЕРОКСИСОМ, В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК

*M.S. Rasin, O.A. Borzykh, I.A. Mormol'*

## PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS IN KIDNEY PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY

<sup>1</sup>Кафедра внутренней медицины № 3 Украинской медицинской стоматологической академии, г. Полтава, Украина

### РЕФЕРАТ

Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPAR), ядерные транскрипционные факторы из семейства гормональных рецепторов, осуществляют контроль над углеводным и жировым обменом, энергетическим гомеостазом, активностью иммунной системы, воспалением и состоянием эндотелия сосудов. Все три типа PPAR экспрессированы в почках и играют важную роль в физиологии и патологии этих органов, выполняя протективную, противовоспалительную и антипролиферативную функцию при диабетической нефропатии, гломерулонефрите и остром повреждении почек.

**Ключевые слова:** рецепторы PPAR, физиология и патология почек.

### ABSTRACT

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR), nuclear transcription factors from family of hormonal receptors, carry out control above a carbohydrate and fatty acid metabolism, energy homeostasis, activity of the immune system, inflammation and endothelia of vessels. All of three types of PPAR's are expressed in kidney and play an important role in physiology and pathology of these organs, executing renoprotective action by inflammation, diabetes mellitus nephropathy, acute renal failure, glomerulonephritis and other damages.

**Key words:** receptors PPAR, kidney physiology and pathology.

### ВВЕДЕНИЕ

Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (peroxysome proliferators activating receptors, PPAR), принадлежат к суперсемейству из 48 гормональных ядерных транскрипционных факторов – внутриклеточных протеинов, управляющих транскрипцией множества генов. Известны три изомера: PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  и PPAR $\beta/\delta$ , имеющие различное представительство в тканях и активируемые как общими, так и различными (специфическими) лигандами. PPAR связывают процессы питания, физической активности (энергетического гомеостаза), жирового и углеводного обмена с состоянием иммунной системы (уровнем системного воспаления), эндотелия сосудов, резистентности к инсулину – основными патогенетическими механизмами внутренних болезней [1, 2]. При этом, PPAR, судя по экспериментальным и клиническим данным, выступают как универсальный защитный

механизм, противодействующий стрессорным воздействиям на ткани разных органов, в том числе и почек [3, 4].

Исследования на моделях у животных выявили ренопротективную роль PPAR при повреждении и дисфункции почек. Например, PPAR $\beta/\delta$  предотвращает ишемическое/реперфузионное (И/Р) острое повреждение почек, уменьшая медулярный некроз и воспаление [5]. Экспрессия всех трех типов PPAR повышена в почках больных диабетом [6, 7]. Агонисты PPAR $\gamma$ : розиглитазон и пиоглитазон, оказывают действие не только при И/Р поражениях почек у больных с сахарным диабетом, но и поражении почек другого генеза [8, 9].

**Молекулярный механизм действия, распространение в тканях и физиологическая роль изомеров PPAR**

#### PPAR $\alpha$

PPAR $\alpha$  наиболее распространены в печени, миокарде, коре почек, скелетных мышцах – тканях с высокой способностью к окислению жирных кислот (ЖК); клетках иммунной системы, эндотелии (ЭС) и гладкой мускулатуре сосудов.

Борзых О.А. 36000, Украина, г. Полтава, ул. Шевченко, д. 23, Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра внутренней медицины № 3. Тел. +380532676269, факс: +380532595887, моб. +380503047311 E-mail: oksana.borzykh@rambler.ru

Лигандами PPAR $\alpha$  являются ненасыщенные ЖК (НЖК) с длинной цепью: линолевая, линоленовая и арахидоновая (больше, чем у остальных двух типов PPAR), в концентрациях, близких к физиологическим, и медиаторы воспаления: лейкотриен В<sub>4</sub> и 8(S)-гидрокси-эйкозотетраеновая кислота, в меньшей степени насыщенные ЖК, нестероидные противовоспалительные средства и фибраты. Способность последних вызывать бурную пролиферацию пероксисом у грызунов явилась причиной открытия PPAR $\alpha$  [10].

PPAR $\alpha$  контролирует экспрессию наиболее важных, лимитирующих ферментов митохондриального окисления ЖК [11]. Жизненно важная роль PPAR $\alpha$  проявляется при голодании. Голодание у мышей с удаленным геном PPAR $\alpha$  сопровождается тяжелой гипогликемией, гипокетонемией и повышенным уровнем неэстерифицированных ЖК в крови, а при питании жирной пищей они накапливают огромное количество жиров в печени, что указывает на дисрегуляцию поглощения и окисления ЖК.

Агонисты PPAR $\alpha$  – фибраты, снижают уровень системного воспаления, уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов клетками иммунной системы. PPAR $\alpha$  уменьшают адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке и ингибируют их трансэндотелиальную миграцию. В культурах клеток PPAR $\alpha$  угнетает транскрипцию провоспалительных генов путем экспрессии ядерных транскрипционных факторов каппа  $\beta$  (NF $\kappa$  $\beta$ ) и активирующего протеина-1 (activated protein-1). Это ведет к уменьшению продукции молекул адгезии (Vascular Cell Adhesion Molecule-1, VCAM-1) в клетках эндотелия. Таким образом, и на системном, и на тканевом, и на клеточном уровнях PPAR $\alpha$  демонстрируют противовоспалительную активность [12].

#### **Роль PPAR $\alpha$ в физиологии и патологии почек**

PPAR $\alpha$  вовлечены в регуляцию метаболизма и поддержание баланса продукции и расхода энергии [13]. Они наиболее распространены в проксимальных канальцах и медуллярном веществе, где они вовлечены в систему деградации протеинов путем поддержания гомеостаза АТФ [14], контроле бета-окисления ЖК и регуляции цитохрома P-450 в проксимальных канальцах [15].

Клофибрат активирует PPAR $\alpha$  и индуцирует экспрессию ключевых ферментов бета-окисления ЖК в коре почек. В условиях голодания дефицит PPAR $\alpha$  приводит к нарушениям энергоснабжения и функции почек [16]. Голодающие мыши с удаленным геном PPAR $\alpha$  демонстрируют увеличение альбуминурии с аккумуляцией альбумина в прок-

симальных канальцах, что указывает на значение PPAR $\alpha$  в реабсорбции альбумина и предотвращении деградации сегментов нефрона.

Лиганды PPAR $\alpha$  – фибраты, широко используются в клинике для лечения атеросклероза (АС) и его осложнений у лиц с высоким уровнем триглицеридов. Помимо коррекции дислипидемии, фибраты обладают противовоспалительной активностью. В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [17] было установлено снижение микроальбуминурии – маркера повреждения почек и сосудов [18].

Результаты клинического исследования FIELD (Fenofibrate Intervention for Event Lowering in Diabetes) показали позитивный эффект фибратов в отношении развития диабетической нефропатии [19] и других микрососудистых осложнений [20]. У крыс с генетическим СД II типа терапия фенофибратом снижает экскрецию альбумина и улучшает мезангиальную экспансию [21].

Клофибрат ингибирует индуцированную оксидативным стрессом экспрессию провоспалительных агентов в гломерулярных мезангиальных клетках [22], что предотвращает пролиферацию гломерулярного матрикса [23]. Фибраты применяются при болезнях, в основе которых лежит воспалительный процесс: АГ, атеросклерозе, остром повреждении почек (ОПП) [24].

Лиганды PPAR $\alpha$  снижают выраженность ОПП, индуцированной цисплатином [25, 26]. Установлено, что ОПП, вызванная цисплатином или И/Р, сопровождается уменьшением экспрессии и транскрипционной активности PPAR $\alpha$  в почках, что вызывает снижение пероксисомального и митохондриального окисления жирных кислот. Фибраты снижают уровень повреждения почек при ОПП. Современные исследования с использованием андроген-индуцируемого почками протеина 2 (KAP2) подтверждают протективную роль PPAR $\alpha$  в почках. Простаглицлин может действовать как индуктор и способствовать перемещению PPAR $\alpha$  в ядро, где они блокируют провоспалительный NF $\kappa$  $\beta$ . Адипонектин осуществляет ренопротективный эффект в отношении И/Р-повреждения с участием PPAR $\alpha$  [8, 14].

#### **PPAR $\gamma$**

PPAR $\gamma$  наиболее широко распространены в белой и бурой жировой ткани, макрофагах, ЭС, толстой кишке и селезенке, найдены также в скелетной и сердечной мышце, печени, почках, мочевом пузыре. При этом PPAR $\gamma$ 2 избирательно располагается в жировой ткани. Натуральными лигандами PPAR $\gamma$  являются нативные и окислен-

ные НЖК, такие как олеиновая, линоленовая, эйкозопентаеновая и арахидоновая, простагландины G2 и 15d-PGJ2, являющиеся наиболее мощными природными лигандами [10].

Уже после внедрения тиазолидинонов (ТЗД), как эффективных средств лечения СД II типа, стало ясно, что эта группа препаратов является специфическими и наиболее мощными активаторами PPAR $\gamma$ , что впервые связало PPAR $\gamma$  с проблемами инсулинорезистентности и гомеостаза глюкозы [27].

PPAR $\gamma$  имеет две изоформы PPAR $\gamma$ 1 и PPAR $\gamma$ 2, отличающиеся наличием у последней 30 дополнительных аминокислот в N-терминале. PPAR $\gamma$ 2 экспрессированы почти исключительно в жировой ткани, тогда как PPAR $\gamma$ 1 находятся во всех остальных тканях. Основное место действия PPAR $\gamma$  – жировая ткань и макрофаги [10]. Физиологическая роль состоит в контроле над адипогенезом и кругооборотом ЖК. При избыточном питании PPAR $\gamma$  стимулируют образование новых адипоцитов и направляют избыток ЖК в подкожную, метаболически мало активную жировую ткань. Тем самым они снижают содержание нативных и окисленных ЖК в мышечной ткани и уменьшают липотоксичность, что приводит к восстановлению чувствительности к инсулину [28].

PPAR $\gamma$  угнетает продукцию жировой ткани, макрофагами и другими клетками иммунной системы провоспалительных цитокинов: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, резистина и других провоспалительных цитокинов. ТЗД, как и фибраты, обладают противовоспалительной активностью как на системном, так и на локальном уровнях. PPAR $\gamma$  экспрессированы во всех клетках иммунной системы [29].

И.П. Кайдашев показал ведущую роль активации NF $\kappa$ B макрофагов в развитии воспаления и нарушений липидного и углеводного обмена у больных СД II типа и метаболическим синдромом, как известно, страдающих инсулинорезистентностью (ИР) [30]. Существование активированных NF $\kappa$ B названо им «синдромом прекондиционирования NF $\kappa$ B», лежащим в основе развития ИР [30]. PPAR $\gamma$  являются антагонистами NF $\kappa$ B, что, вероятно, лежит в основе их противовоспалительной активности [3]. И.П.Кайдашев и соавт. в серии экспериментов продемонстрировали, что агонист PPAR $\gamma$  – розиглитазон, стимулируют апоптоз моноцитов/макрофагов, выделенных из крови больных с явлениями метаболического синдрома, снижает продукцию ими реактивного кислорода и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) [31], что свидетельствует о значительной противовос-

палительной активности PPAR $\gamma$  [32]. Эти данные подтверждены многими исследованиями [29].

#### **Роль PPAR $\gamma$ в физиологии и патологии почек**

PPAR $\gamma$  преимущественно распространены в медуллярных собирательных трубочках и эпителии лоханок [33], что важно как связующее звено между PPAR $\gamma$  и раком. Использование более специфических антител обнаружило наличие рецепторов в клубочках, проксимальных и дистальных канальцах, петле Генле и интима-медии сосудов почек [34]. Современные исследования указывают на важную роль PPAR $\gamma$  в развитии почек, метаболизме липидов, активации ренин-ангиотензиновой системы и реабсорбции воды и натрия в дистальной собирательной системе [35].

Активация PPAR $\gamma$ , как и PPAR $\alpha$ , снижает гиперпродукцию мезангиального матрикса в экспериментальных моделях диабетической нефропатии. Розиглитазон снижал аккумуляцию экстрацеллюлярного протеина и коллагена IV [36]. PPAR $\gamma$ , помимо противовоспалительного эффекта, снижает активность фактора роста опухоли-бета (TGF- $\beta$ 1) и ингибитора активатора плазминогена-1, что снижает синтез и увеличивает протеолиз экстрацеллюлярного матрикса и способствует уменьшению размеров клубочков – основного механизма развития диабетической нефропатии [36]. Агонист PPAR $\gamma$  – пиоглитазон, снижает индуцированную гипергликемией гипертрофию подоцитов и препятствует ангиопатии капилляров в клубочках [37].

PPAR $\gamma$  контролирует транскрипцию гена гамма-субъединицы эпителиального натриевого канала клеток собирательных трубочек. ТЗД вызывают реабсорбцию натрия и воды в собирательных трубочках, что приводит к отекам и сердечной недостаточности – основного побочного, иногда фатального, эффекта этой группы препаратов [38]. Выяснение этого механизма позволяет противодействовать этому применению диуретиков. PPAR $\gamma$  вовлечены в метаболизм углеводов и липидов в почках. Дислипидемия играет важную роль в патогенезе диабетической нефропатии, что было отмечено еще Киммельстилем и Вильсоном в 1936 году [39]. Генетически обусловленная недостаточность PPAR $\gamma$  и полиморфизм Про12Ала играют протективную роль при диабетической нефропатии [25].

PPAR $\gamma$  контролирует ген активатора ренина. ТЗД могут усиливать продукцию ренина. Несмотря на это и роль PPAR $\gamma$  в реабсорбции натрия, суммарно PPAR $\gamma$  оказывают небольшое гипотензивное действие и препятствуют гипертензивному действию ангиотензина-II [40].

## PPAR $\beta/\delta$

До последних 5–6 лет роль PPAR $\beta/\delta$  в физиологии и патологии была изучена меньше, чем PPAR  $\alpha$  и  $\gamma$ . Это было связано с отсутствием синтетических лиганд PPAR $\beta/\delta$ , которые бы использовались в клинике, и меньшей заинтересованностью фармакологических кампаний. Поэтому большая часть данных была получена в экспериментах по удалению гена PPAR $\beta/\delta$ . С появлением высоко-селективных агонистов и антагонистов PPAR $\beta/\delta$  стало понятно, что они играют не меньшую, если не большую роль в патогенезе атеросклероза, чем остальные PPAR's [32].

PPAR $\beta/\delta$  в отличие от PPAR  $\alpha$  и  $\gamma$ , имеющих ограниченные зоны распределения в тканях, широко распространены и являются наиболее важным представителем семейства PPAR в мышечной ткани, где обеспечивают потребление мышцами СЖК, и таким образом играют важную роль в метаболизме жирных кислот, жировом обмене и энергетическом гомеостазе [32]. Вторым специфичным для PPAR $\beta/\delta$  местом является кожа, в которой эти рецепторы осуществляют противовоспалительную роль и участвуют в заживлении и восстановлении кожи после травм. PPAR $\beta/\delta$ , как и PPAR- $\alpha$  и - $\gamma$ , экспрессированы в клетках иммунной системы, ЭС и гладкомышечных клетках сосудов и, таким образом, участвуют в патогенезе атеросклероза.

PPAR $\beta/\delta$  контролируют воспалительный статус моноцитов/макрофагов частично путем ассоциации/диссоциации с транскрипционным ко-репрессором В-клеточной лимфомы-6 (BCL-6) [41]. В отсутствие лиганд PPAR $\beta/\delta$  ассоциированы с BCL-6 и подавляют его противовоспалительную активность. При этом растет уровень провоспалительных медиаторов. Добавление лиганд PPAR $\beta/\delta$  (то же в клетках, лишенных гена PPAR $\beta/\delta$ , или с доминант-негативной мутацией этого гена) приводит к диссоциации комплекса и восстановлению противовоспалительной активности BCL-6 [42].

### Роль PPAR $\beta/\delta$ в физиологии и патологии почек

PPAR $\beta/\delta$  широко распространены в почках с наибольшей концентрацией в проксимальных канальцах, коре и мозговом веществе почек [32]. Увеличение экспрессии PPAR $\beta/\delta$  играет протективную роль при диабетической и И/Р-нефропатии [5]. Эти данные подтверждены М. Collino и соавт. [43].

Учитывая общность лиганд и молекулярных механизмов действия всех изомеров PPAR, следует предполагать, что PPAR $\beta/\delta$  играет не меньшую роль в патологии почек, чем другие два изомера PPAR. Однако на сегодня исследования со специфиче-

скими агонистами и антагонистами PPAR $\beta/\delta$  не проведены.

### Заключение и перспективы дальнейших исследований

Все три изотипа PPAR экспрессированы в почках и играют важную роль в физиологии и патологии человека. PPAR $\alpha$  представлены в проксимальных канальцах и медулярном веществе почек. Они поддерживают энергетический гомеостаз почек, обеспечивая окисление жирных кислот, и деградацию протеинов. Они предохраняют проксимальные сегменты почек от разрушения при голодании и липотоксичности при избыточном питании. PPAR $\gamma$  преимущественно распространены в медулярных собирательных трубочках и эпителии лоханок, а также в клубочках, проксимальных и дистальных канальцах, петле Генле и интима-медии сосудов почек. Они необходимы для нормального развития почек, участвуют в метаболизме жиров и углеводов, реабсорбции натрия и воды в дистальных собирательных трубочках и контролируют активность ренина. PPAR $\beta/\delta$  широко распространены с наибольшей концентрацией в проксимальных канальцах, коре и мозговом веществе почек.

Все три типа PPAR обладают противовоспалительной и антипролиферативной активностью и осуществляют ренопротективное действие при диабетической нефропатии, воспалительных заболеваниях почек – гломерулонефритах и острой почечной недостаточности. Последнее заключение экспериментально подтверждено только для PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$  и лишь частично для PPAR $\beta/\delta$ . Поэтому необходимо более детально изучить роль PPAR $\beta/\delta$  в почках. В перспективе использовать для профилактики и лечения диабетической нефропатии, гломерулонефрита и ОПН двойных и тройных агонистов PPAR.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Расин АМ, Кайдашев ИП, Расин МС. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном заболевании легких (обзор литературы). *Український терапевтичний журн* 2006; (2): 100-108
2. Fan Y, Wang Y, Tang Z. Suppression of pro-inflammatory adhesion molecules by PPAR-delta in human vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(2): 315–321
3. Расин ОМ, Кайдашев ИП, Расин МС. Молекулярні механізми протизапальної дії глітазонів та статинів: роль PPAR- $\gamma$ . *Міжнародний ендокринологічний журн* 2007; 6(12): 71-76
4. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–874
5. Letavernier E, Perez J, Joye E, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta/\delta$  exerts a strong protection from ischemic acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005; 16(8): 2395–2402

6. Rodríguez-Calvo R, Serrano L, Coll T, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta/\delta$  inhibits lipopolysaccharide-induced cytokine production in adipocytes by lowering nuclear factor- $\kappa$ B activity via extracellular signal-related kinase 1/2. *Diabetes* 2008; 57(8): 2149–2157
7. Lepenies J, Hewison M, Stewart PM, Quinkler M. Renal PPAR $\gamma$  mRNA expression increases with impairment of renal function in patients with chronic kidney disease. *Nephrology* 2010; 15(7): 683–691
8. Chung BH, Lim SW, Ahn KO, et al. Protective effect of peroxisome proliferator activated receptor gamma agonists on diabetic and non-diabetic renal diseases. *Nephrology* 2005; 10[Suppl 2]: 40–43
9. Cuzzocrea S. Peroxisome proliferator-activated receptors gamma ligands and ischemia and reperfusion injury. *Vascular Pharmacology* 2004; 41(6): 187–195
10. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999; 20: 649–688
11. Li AC, Binder CJ, Gutierrez A et al. Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPARalpha, beta/delta, and gamma. *J Clin Invest* 2004; 114(11): 1564–1576
12. Zandbergen F, Plutzky J. PPAR-alpha in atherosclerosis and inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771(8): 972–82
13. Portilla D, Dai G, Peters JM, et al. Etomoxir-induced PPAR $\alpha$ -modulated enzymes protect during acute renal failure. *Am J Physiol* 2000; 278(4): 667–675
14. Kamijo Y, Hora K, Tanaka N, et al. Identification of functions of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  in proximal tubules. *J Am Society of Nephrol* 2002; 13(7): 1691–1702
15. Thomas MC, Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C. The Renoprotective Actions of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Agonists in Diabetes. *PPAR Res* 2012; 2012: 456–529
16. Sugden MC, Bulmer K, Gibbons GF, Holness MJ. Role of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  in the mechanism underlying changes in renal pyruvate dehydrogenase kinase isoform 4 protein expression in starvation and after refeeding. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2001; 395(2): 246–252
17. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Arch Intern Med* 2011; 172(10): 761–769. doi:10.1001/archinternmed.2011.2230.
18. Czekalski S. Microalbuminuria as a reversible marker of kidney and vascular damage. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 2006; 10(4): 166–168
19. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59(1): 260–269
20. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *The Lancet* 2005; 366(9500): 1849–1861
21. Park CW, Zhang Y, Zhang X, et al. PPAR $\alpha$  agonist fenofibrate improves diabetic nephropathy in db/db mic. *Kidney Int* 2006; 69(9): 1511–1517
22. Wilmer W. PPAR- $\alpha$  ligands inhibit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-mediated activation of transforming growth factor- $\beta$ 1 in human mesangial cells. *Antioxidants & Redox Signaling* 2002; 4(6): 877–884
23. Li L, Emmett N, Mann D, Zhao X. Fenofibrate attenuates tubulointerstitial fibrosis and inflammation through suppression of nuclear factor- $\kappa$ B and transforming growth factor- $\beta$ 1/Smad3 in diabetic nephropathy. *Experimental Biology and Medicine* 2010; 235(3): 383–391
24. Robinson E, Grieve DJ. Significance of peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system in health and disease. *Pharmacology & Therapeutics* 2009; 122(3): 246–263
25. Pollex RL, Mamakeesick M, Zinman B, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  polymorphism Pro12Ala is associated with nephropathy in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2007; 21(3): 166–171
26. Li S, Bhatt R, Megyesi J, et al. PPAR- $\alpha$  ligand ameliorates acute renal failure by reducing cisplatin-induced increased expression of renal endonuclease G. *American Journal of Physiology* 2004; 287(5): 990–998
27. Lehmann JM. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J. Biol. Chem* 1995; 270: 12953–12956
28. Li Andrew C, Christopher K. Glass PPAR- and LXR-dependent pathways controlling lipid metabolism and the development of atherosclerosis. *Journal of Lipid Research* 2010; (45): 2161–2173
29. Ohshima K, Masaki M, Masatsugu H. Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  in Vascular Inflammation. *Journal of International Vascular Medicine* 2012; Internet resource. v. 2012.
30. Кайдашев ИП. NF- $\kappa$ B-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. *Международный эндокринологический журн* 2011; 3(35): 35–40
31. Кайдашев ИП, Расін ОМ, Микитюк МВ, Расін МС. Аторвастатин та розиглітазон індукують апоптоз моноцитів/макрофагів крові: роль поліморфізму гена PPAR $\gamma$ . *Ліки* 2007; 4: 55
32. Bishop-Bailey D, Bystrom O. Emerging roles of peroxisome proliferator-activated receptor- $\beta/\delta$  in inflammation. *Pharmacology & Therapeutics* 2009; 124: 141–150
33. Ko GJ, Kang YS, Han SY, et al. Pioglitazone attenuates diabetic nephropathy through an anti-inflammatory mechanism in type 2 diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(9): 2750–2760
34. Ohga S, Shikata K, Yozai K, et al. Thiazolidinedione ameliorates renal injury in experimental diabetic rats through anti-inflammatory effects mediated by inhibition of NF- $\kappa$ B activation. *American Journal of Physiology* 2007; 292(4): 1141–1150
35. Kiss-Tóth E, Tamás R. PPAR $\gamma$  in Kidney Physiology and Pathophysiology. *PPAR Res* 2008; 2008: 183108. doi: 10.1155/2008/183108.
36. Calkin AC. PPAR- $\alpha$  and - $\gamma$  agonists attenuate diabetic kidney disease in the apolipoprotein E knockout mouse. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(9): 2399–2405
37. Yang H-C, Ma L-J, Ma J, Fogo AB. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist is protective in podocyte injury-associated sclerosis. *Kidney Int* 2006; 69(10): 1756–1764
38. Hong G, Lockhart A, Davis B, et al. PPAR $\gamma$  activation enhances cell surface ENaC $\alpha$  via up-regulation of SGK1 in human collecting duct cells. *The FASEB Journal* 2003; 17(13): 1966–1968
39. Kimmelstiel P, Wilson C. Inter-capillary lesions in the glomeruli of the kidney. *The American Journal of Pathology* 1936; 12(1): 83–98
40. Takai S, Jin D, Kimura M, et al. Inhibition of vascular angiotensin-converting enzyme by telmisartan via the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonistic property in rats. *Hypertension Research* 2007; 30(12): 1231–1237
41. Lee, CH, Chawla A, Urbiztondo N, et al. Transcriptional repression of atherogenic inflammation: modulation by PPAR- $\delta$ . *Science* 2003; 302(5644): 453–457
42. Takata Y, Liu J, Yin I. PPAR- $\delta$  mediated anti-inflammatory mechanisms inhibit angiotensin II-accelerated atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(11): 4277–4282
43. Collino M. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta/\delta$  agonism protects the kidney against ischemia/reperfusion injury in diabetic rats. *Free Radical Biology and Medicine* 2011; 50 (issue 2): 345–353

Поступила в редакцию 15.04.2013 г.

Принята в печать 02.07.2013 г.

© Л.Н.Рахматуллина, К.Я.Гуревич, 2013  
УДК [616.61-008.64-036.12-085.38:612.56]-08:612.89

*Л.Н. Рахматуллина<sup>1</sup>, К.Я. Гуревич<sup>2</sup>*

## ПРИМЕНЕНИЕ БИОИМПЕДАНСНОГО МОНИТОРА СОСТАВА ТЕЛА (ВСМ) В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У ДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*L.N. Rakhmatullina, K.Y. Gurevich*

## APPLICATION BIOIMPEDANCE BODY COMPOSITION MONITOR (BCM) IN CLINICAL PRACTICE IN DIALYSIS PATIENTS (LITERATURE REVIEW)

<sup>1</sup>Кафедра внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup>Fresenius Medical Care

### РЕФЕРАТ

Адекватный контроль гидратации играет важную роль в лечении диализных больных. Хорошо известно, что хроническая перегрузка жидкостью вызывает гипертензию и гипертрофию левого желудочка, напротив, дегидратация может быть связана с возникновением интрадиализных осложнений. Гипергидратация и дегидратация являются причинами увеличения заболеваемости и смертности у больных на диализе. Точное определение состояния гидратации у диализных больных остается сложной задачей и часто основывается на клинических критериях из-за отсутствия точных измерительных инструментов. Метод биоимпедансной спектроскопии определяет состояние гидратации и состава тела, достоверность которых была подтверждена методами изотопного разведения и другими референтными методами для определения состава тела.

**Ключевые слова:** гемодиализ, перитонеальный диализ, гипергидратация, биоимпедансный анализ, монитор состава тела.

### ABSTRACT

Adequate control of hydration plays an important role in the treatment of dialysis patients. Well known that chronic fluid overload causes hypertension and left ventricular hypertrophy, however dehydration can be associated with intradialysis complications. Hyperhydration and dehydration associated with increased morbidity and mortality in patients on dialysis. The exact definition of the state of hydration in dialysis patients remains a challenge, and is based on clinical criteria and unavailability of accurate measuring instruments. Bioimpedance spectroscopy method determines the state of hydration and body composition, which reliability had been confirmed by isotopic dilution and other reference methods for the determination of body composition.

**Key words:** haemodialysis, peritoneal dialysis, overhydration, bioimpedance analysis, body composition monitor.

Достижение нормального состояния гидратации у диализных больных и определение оптимального «сухого веса» являются одной из самых важных целей в диализной терапии. В клинической практике «сухой вес» чаще всего определяют как наименьшую массу тела, переносимый больным без проявления симптоматики или возникновения интрадиализной гипотензии, которая наблюдается у 20–50% больных [1–3]. Несмотря на значительные достижения в диализной терапии, в настоящее время нет метода для точного определения водного статуса у больных на заместительной почечной терапии (ЗПТ). На сегодняшний день состояние гидратации оценивают с помощью таких клиниче-

ских параметров, как отеки, увеличение массы тела и артериального давления [4]. Но не стоит забывать, что до появления отеков гипергидратация может составлять несколько литров [5, 6]. Изменение «сухого веса» и состава тела может происходить не только за счет изменения водного баланса, но и за счет изменения мышечной или жировой ткани, что характерно именно для диализной популяции больных, имеющих нарушения пищевого статуса [5]. Гипер- или гипогидратация могут оставаться незамеченными при изменении только состава тела, так как при этом масса тела остаётся прежней. Уменьшение мышечной массы и увеличение объема внеклеточной жидкости могут остаться незамеченными и во время острого заболевания. Задержка жидкости может вносить путаницу в оценку пищевого статуса, сохраняя массу тела на

Рахматуллина Л.Н. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. Тел.: 89117231143; E-mail: Leisan\_83@mail.ru

прежнем уровне и маскируя проявления недостаточности питания [6]. Неадекватная оценка «сухого веса» у больных приводит к крайне нежелательным последствиям – недостаточности питания и перегрузке жидкостью.

Гиперволемиа у диализных больных, обусловленная увеличением объема внеклеточной жидкости, способствует повышению риска сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности [7–10]. Гиперволемиа занимает центральное место в развитии и поддержании гипертензии у больных, находящихся на ЗПТ [11–16]. Хроническая перегрузка жидкостью приводит к развитию объем-зависимой гипертензии, плохо поддающейся коррекции гипотензивными препаратами, но хорошо корригируемой с помощью ультрафильтрации [17, 18]. Артериальная гипертензия и гиперволемиа приводят к изменению геометрии левого желудочка (ЛЖ), увеличению толщины стенок и полости ЛЖ [17–24]. Достижение адекватного уровня гидратации у диализных больных приводит к лучшему контролю гипертензии, что способствует регрессии гипертрофии желудочков [25, 26].

Напротив, состояние дегидратации ассоциируется с увеличением интрадиализных и последиализных осложнений: артериальная гипотензия, судороги, тошнота, рвота, снижение перфузии внутренних органов с развитием кардиалгии и нарушения ритма сердца и в целом к снижению качества жизни у этих больных [1, 7, 27].

Отсутствие клинических признаков перегрузки жидкостью не позволяет исключить наличие гипергидратации [6, 7]. Многие больные с низким систолическим артериальным давлением (САД) находятся в состоянии гипергидратации: развитие гипотензии обусловлено сердечной недостаточностью вследствие длительной гипертензии, приводящей к увеличению смертности в этой популяции больных [28–31]. Возникновение гипотензии у гипергидратированных больных во время сеанса диализа может быть связано с большой ультрафильтрацией или высоким ее темпом, снижением объема циркулирующей крови в результате недостаточного восполнения из внесосудистого пространства, а также с наличием диастолической дисфункции ЛЖ [1, 32–35].

Исследования EAPOS [13] и ADEMEX [36] показали важность оценки волемического статуса, что позволяло лучше контролировать артериальное давление и величину сердечного выброса у больных, находящихся на перитонеальном диализе (ПД) [37–39]. На перитонеальном диализе гипергидратацию связывают со снижением объема ультра-

фильтрации и диуреза [40–42], что повышает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [8, 42, 43]. Снижение ультрафильтрации в основном связано с повышением проницаемости перитонеальной мембраны и быстрой адсорбцией глюкозы из диализата, приводящей к снижению осмотического градиента. В исследовании EuroBCM [44] была показана очень слабая взаимосвязь между гипергидратацией и объемом диуреза, которая исчезла при многомерном анализе. Такие же данные были получены и в исследовании S.N. Davison и соавт. [45]. Скорость клубочковой фильтрации имеет обратную взаимосвязь с артериальной гипертензией [46], что способствует возникновению и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии [43, 47]. При снижении скорости клубочковой фильтрации увеличивается риск возникновения перитонитов при ПД [48] и ухудшение состояния пищевого статуса у больных, находящихся на ЗПТ [49]. Снижение остаточной функции почек наблюдается в течение 3–5 лет после начала лечения на ПД [50]. Дополнительным фактором, способствующим потере остаточной функции почек у ПД-больных, является гипогидратация [51].

Продемонстрирована связь между транспортными характеристиками перитонеальной мембраны и гидратацией тканей [52]. Наибольший риск гипергидратации имеют больные с высоким перитонеальным транспортом [53], являющимся фактором летальности в этой группе больных [54].

Недостаточное удаление натрия и более высокий уровень гидратации и гипертензии отмечается у больных, получавших лечение на аппаратном ПД, по сравнению с больными, находящимися на постоянном амбулаторном ПД [55]. По данным другого исследования, уровень гидратации больных на аппаратном ПД и постоянном амбулаторном ПД были сопоставимы [56].

При изменении режима диализа на ежедневный или увеличении длительности сеанса ГД отмечается улучшение состояния волемического статуса [57–59]. Увеличение времени диализа с медленной, непрерывной ультрафильтрацией способствует снижению артериального давления (АД) и количеству гипотензивных препаратов, что, вероятно, связано с достижением «сухого веса» и, соответственно, адекватного водного баланса [11, 60]. В рандомизированном исследовании В.Ф. Culleton и соавт. при увеличении длительности диализа отмечено достижение «сухого веса», снижение АД и регресс гипертрофии ЛЖ [61].

Несоблюдение диетических рекомендаций (ограничение жидкости и соли) даже при наличии

остаточного диуреза может стать причиной появления гипергидратации. Хороший контроль АД с благоприятным эффектом на сердечно-сосудистую систему был продемонстрирован группой турецких исследователей путём ограничения потребления натрия и жидкости [38]. Избыточное употребление соли с пищей и применение высокой концентрации натрия в диализирующем растворе может спровоцировать жажду, увеличение междиализной прибавки массы тела [23]. Снижение натриевой нагрузки способствует лучшему контролю АД [11], в том числе и у больных на перитонеальном диализе [62, 63].

Увеличение междиализного веса приводит к увеличению уровня гидратации и связано с увеличением смертности в результате сердечно-сосудистых осложнений [64]. Большие междиализные прибавки веса у больных на гемодиализе (ГД) приводят к необходимости проведения агрессивной УФ, что, в свою очередь, способствует появлению интрадиализных осложнений. К мерам, предотвращающим подобные эпизоды, в первую очередь относят правильное определение «сухого веса», минимизацию междиализной прибавки и оптимизацию уровня гемоглобина [30, 65].

Сравнительная оценка волемического статуса у больных на ГД и ПД показала, что больные на ПД в большей степени перегружены жидкостью по сравнению с ГД-больными [18, 66, 67].

#### **Принцип работы метода**

Оценка состава тела проводилась с помощью биоимпедансного анализатора (БИА) «Body Composition Monitor» (BCM) – монитор состава тела с программным обеспечением «Fluid Management Tool» (FMT) фирмы «Fresenius» (Германия). Применение данного биоимпедансного анализатора разрешено на территории Российской Федерации, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009/03662, выданное 5 февраля 2009 года.

Принцип работы прибора основан на измерении импеданса тела на разных частотах при прохождении зондирующего тока через ткани организма. Импедансом называют полное электрическое сопротивление тканей [68, 69]. Эта величина имеет две составляющие: активное (омическое) и реактивное (ёмкостное) сопротивление. Активное сопротивление характеризует способность тканей к тепловому рассеянию электрического тока. Реактивное сопротивление характеризуется смещением фазы тока относительно напряжения за счёт ёмкостных свойств клеточных мембран, способных накапливать электрический заряд на своей поверхности. В основе работы биоимпедансного анализатора

лежит физиологическое моделирование и вычисления по сочетанию уравнений (формула Hanai и Cole график), для того, чтобы сначала определить сопротивление внутри- и внеклеточной воды, а затем определить объёмы этих отделов, что необходимо для определения гипергидратации. Ёмкостная модель, описывающая электропроводность взвеси клеток, позволяет рассчитать объём общей воды тела, а также внутри- и внеклеточную воду. Модель состава тела позволяет рассчитать гипергидратацию в трёх секторах организма, тощую и жировую массу тела по показателям внеклеточной и общей воды тела.

Внутриклеточная жидкость от внеклеточной отделена мембраной клеток, не позволяющей переменному электрическому току низкой частоты проникать внутрь клетки. На низких частотах (менее 50 кГц) электрический ток проходит только через межклеточную жидкость, что объясняется наличием у клеток мембраны с электрическим зарядом [68, 69]. Для переменного тока эта ситуация эквивалентна наличию электрической ёмкости малой величины, пропускающей только ток высокой частоты. Общее электрическое сопротивление ткани при прохождении тока низкой частоты зависит преимущественно от объёма внеклеточной жидкости. При увеличении частоты зондирующего тока полное электрическое сопротивление биологических тканей снижается, что объясняется увеличением проницаемости клеточных мембран. Так, при частоте электрического тока более 50 кГц возрастает его способность проходить непосредственно через клетки. На высоких частотах (100 – 1000 кГц) ёмкостное сопротивление мембран снижается, и его плотность вне и внутри клеток становится сравнимой по величине [68, 69].

Биоимпедансный анализатор BCM позволяет выполнять измерения на 50 частотах в диапазоне от 5 до 1000 кГц. Измерения выполняются по интегральной схеме, когда импедансом всего тела является сумма измеренного импеданса руки, туловища и ноги, позволяющего дать оценку параметров всего тела. На руке дистальный электрод накладывается на тыльной поверхности пястных костей кисти, проксимальный электрод – на уровне лучезапястного сустава. На ноге дистальный электрод накладывается на тыльной поверхности плюсневых костей стопы, проксимальный электрод – на уровне голеностопного сустава. При интегральной схеме расположения электродов характер прохождения зондирующего тока таков, что большую часть величины измеренного импеданса составляет импеданс конечностей, в то время как вклад импеданса туловища будет

равен всего лишь 5–10%. В связи с этим наличие диализирующего раствора в брюшной полости у ПД-больных не влияет на полученные результаты [45, 68]. Данные БИА ВСМ позволяют дать комплексную оценку состояния волемиического и пищевого статуса, а наличие компьютерного обеспечения – отслеживать результаты изменения в динамике.

Прибор ориентирован на применение в клинической практике, выходные протоколы методики содержат оценки следующих параметров:

- волемиического статуса – объем общей жидкости тела (ОЖТ), объем внеклеточной жидкости (ВЖ), объем внутриклеточной жидкости (ВКЖ), процент недостатка или избытка внеклеточной жидкости, соотношение ВЖ/ВКЖ, уровень гиповолемии или гипергидратации (л);

- пищевого статуса – тощая масса (ТМ), жировая масса (ЖМ), клеточная масса (КМ), индекс тощей массы (ИТМ), индекс жировой массы (ИЖМ), индекс массы тела (ИМТ).

Анализ параметров производился в абсолютных (л, кг) и относительных единицах (%), а также в расчётных показателях (индексы, соотношения). Полученные параметры состава тела больного автоматически сравнивались с референтными значениями людей без хронической почечной недостаточности и максимальным значением при оценке волемиического статуса у диализных больных. Референтный диапазон значений в биоимпедансном анализаторе ВСМ был определен для популяции 1000 здоровых людей от 18 до 75 лет с индексом массы тела от 18–32 кг/м<sup>2</sup>. Диапазон значений был определен от 10-го до 90-го перцентиля обследованной популяции в соответствии с возрастом и полом.

На точность измерений БИА ВСМ влияют такие биологические факторы, как наличие острого воспалительного заболевания, так как величина импеданса зависит от температуры тела. Противопоказанием для проведения биоимпедансного исследования является наличие у больного кардиостимулятора, из-за возможного влияния переменного зондирующего тока на работу искусственного водителя ритма [68, 70, 71]. У больных с ампутированными конечностями выполнение измерения по интегральной схеме невозможно. Неправильное наложение электродов имеет важное значение так как приводит к погрешностям измерения импеданса [68].

#### **Клинические исследования с биоимпедансным анализатором ВСМ**

БИА ВСМ был недавно введен для применения

в повседневной клинической практике у диализных больных. Достоверность оценки показателей водного статуса и состава тела была показана при сравнении с альтернативными методами у здоровых людей и больных, находящихся на заместительной почечной терапии (таблица) [70–76]. Прибор был разработан для использования в популяции диализных больных и активно используется в настоящее время [10, 71, 77]. В нескольких исследованиях было показано, что результаты БИА ВСМ имеют высокую воспроизводимость [74, 77].

Влияние гипергидратации на уровень смертности гемодиализных больных было продемонстрировано в многоцентровом исследовании с участием 269 больных [10]. Выживаемость была оценена спустя 3,5 лет после начала наблюдения. Гипергидратация была определена как увеличение гидратации > 2,5 л или увеличение >15% внеклеточной жидкости. Среднее значение избытка внеклеточной воды до ГД для всех больных составило 8,6 ± 8,9%, и смертность составила 8,5%.

В группе гипергидратированных больных (n = 58) до ГД процент избытка внеклеточной воды составил 19,9 ± 5,3%, а смертность – 14,7%. В качестве значимых предикторов смертности были определены отношения рисков (ОР) смерти: для возраста (ОР = 1,05, 1/год; p < 0,001), систолического артериального давления (ОР = 0,986, 1/мм рт. ст.; p = 0,014), сахарного диабета (ОР = 2,766; p < 0,001) и гипергидратации (ОР = 2,102; p = 0,003). Кроме того, в этом же исследовании было выявлено, что у гипергидратированных больных индекс массы тела был ниже и составил 23,9 ± 3,8 кг/м<sup>2</sup>, чем у нормогидратированных больных – 25,8 ± 4,8 кг/м<sup>2</sup> (p < 0,05). Относительная масса жировой ткани у гипергидратированных больных составила в среднем 29,3%, а у нормогидратированных больных – 33,8% (p < 0,05).

Европейское исследование [75] с участием 1500 ГД больных из 22 диализных центров (средний возраст: 64 ± 14 лет, средний ИМТ: 26,8 ± 5,4 кг/м<sup>2</sup>; среднее систолическое артериальное давление: 141 ± 24 мм рт. ст.) показало, что 25% больных находились в состоянии гипергидратации до сеанса ГД (> 2,5 л), из них у 38% было выявлено нормальное систолическое АД (< 140 мм рт. ст.). В другом Европейском исследовании 500 ГД-больных из 8 диализных центров была проведена оценка систолического артериального давления (САД) и уровня гидратации до сеанса ГД [78]. По полученным данным у 95 (19%) больных было выявлено нормальное САД и уровень гидратации (–1,1 – 1,1 л), примерно у одной трети (133 больных) САД

### Результаты оценки состава тела с помощью БИА ВСМ и альтернативными методами [75]

Показатели ВСМ	Методы золотого стандарта	Количество исследуемых	R <sup>2</sup>	Mean± SD	Публикации
Внеклеточная вода	Бромид	120 здоровых людей, 32 ГД-больных	0,76	0,1±1,8 л	[70]
Внутриклеточная вода	Общий калий тела		0,78	0,2±2,3 л	
Общая вода тела	Дейтерий		0,88	0,2±2,3 л	
	Тритий	42 здоровых человека	0,94	1,06±1,9 л	
Жировая ткань	2-х энергетическая рентгеновская абсорбциометрия	41 ГД-больных, 321 здоровых человека	0,82	1,1±4,2 кг	[72]
	Воздушная плетизмография	25 ГД-больных, 141 здоровых человека	0,84	1,0±4,1 кг	
Безжировая масса тела	4-х компонентная модель	25 ГД-больных, 141 здоровых человека	0,9	0,2±3,5 кг	[73]
	2-х энергетическая рентгеновская абсорбциометрия	22 ГД-больных, 222 здоровых человека	0,89	0,9±3,7 кг	
Гипергидратация	Клиническая оценка	370 ГД-больных		0,23±1,51 л	[76]
	Объём ультрафильтрации	55 ГД-больных	R=0,76	0,015±0,8 л	[74]

было < 150 мм рт. ст и уровень гидратации < 2,5 л. Гипертензию с гипергидратацией (САД >150 мм рт. ст и гидратацию > 2,5 л) выявили у 74 (15%) больных, а гипертензию без гипергидратации (АД было > 150 мм рт. ст и гидратация < 1,1 л) у 69 (13%) больных. Нормотензия при гипергидратации (АД было < 140 мм рт. ст. и гидратация > 2,5 л) отмечена у 52 (10%) больных. По данным рандомизированного исследования в 5 диализных центрах среди большой когорты 370 ГД-больных (50% больные с сахарным диабетом) [79] не было выявлено различий в уровнях гидратации между больными с сахарным диабетом и без него. У 98 (26%) больных после ГД уровень гидратации не соответствовал нормальному уровню (-1,1 – 1,1 л) и колебался от -2,5 до 2 л. Оценка клинических параметров и уровня гидратации, по данным БИА ВСМ, у 139 больных из 3 диализных центров показала, что в группе гипергидратированных больных преобладали мужчины (77%), достоверно большее число больных (94%) имели артериальную гипертензию, наибольший объём ультрафильтрации и низкий индекс массы тела – 25,0 ± 4,3 кг/м<sup>2</sup> [80]. В одноцентровом проспективном исследовании 135 ГД-больных в течение года [81] провели сравнительную оценку данных гидратации БИА ВСМ и АД, концентрации натрийуретического пептида. Всех больных разделили на две группы: 1-я группа – коррекция «сухого веса» проводилась по клиническим данным, 2-я группа – по данным БИА ВСМ. В 1-й группе артериальное давление, индекс массы тела и уровень гидратации остались без изменения, но было отмечено снижение значения натрийуретического пептида с 5,238 до 3,883 пг/мл (p = 0,05). Во 2-й группе, несмотря на остав-

шиеся без изменения ИМТ и уровень гидратации, отмечено снижение систолического артериального давления (144,6 ± 14,7 против 135,3 ± 17,8 мм рт.ст., p < 0,001) и диастолического АД (79,5 ± 9,7 против 73,2 ± 11,1 мм рт. ст., p < 0,001). Также наблюдалось снижение уровня натрийуретического пептида с 7,552 до 4,561 пг/мл (p = 0,001). Оценка клинических показателей и уровня гидратации в исследовании 79 ГД-больных (до сеанса ГД) [82] показала, что уровень гипергидратации составил 2,6 ± 2,4 л, среднее количество гипотензивных препаратов – 2,4 ± 1,5 (из них 50,7% составили диуретики). Отмечена корреляционная зависимость между гидратацией и систолическим артериальным давлением (r = 0,39, p = 0,0006). Также было выявлено снижение уровня гидратации на 1,2 л при повышении относительной жировой массы на 10%. В проспективном исследовании 52 ГД-больных была показана эффективность коррекции волемического статуса по данным БИА ВСМ в течение года [83]. Измерение проводили не реже 1 раза в месяц (до ГД). Проводили сравнительную оценку данных ВСМ с клиническими данными (АД) и показателями эхокардиографии. Больные были разделены на три группы: гипергидратированные больные – 13 (25%), избыток объема внеклеточной жидкости (> 15% или > 2,5 л), гипогидратированные больные – 12 (23%), нормогидратированные больные – 27 (52%). На фоне коррекции волемического статуса в гипергидратированной группе перегрузка жидкостью снизилась на 2,0 л (p < 0,001) без увеличения интрадиализных осложнений. Это привело к снижению систолического артериального давления на 25 мм рт.ст. (p=0,012) и к 35% уменьшению доз используемых антигипертензивных препаратов

( $p=0,031$ ). Фракция выброса в группе гипергидратированных больных увеличилась с 51,8 до 58,4% ( $p=0,021$ ). В группе больных с гипогидратацией общий объем жидкости увеличился на 1,3 л ( $p=0,004$ ), без значительного увеличения АД до диализа и было отмечено 73% снижение интрадиализных осложнений ( $p < 0,001$ ).

В Европейском многоцентровом исследовании [44] с участием 639 ПД-больных из 28 центров провели оценку показателей БИА ВСМ с клиническими, лабораторными данными, а также видом ПД и вариантом перитонеального транспорта. Исследование проводили при заполненной брюшной полости (с поправкой на пустую брюшную полость). Только у 39,9% больных была выявлена нормоволемия ( $-1,1 - 1,1$  л). Гипергидратация ( $> 1,1$  л) обнаружена у 53,4% больных, из них выраженная ( $> 2,5$  л или  $> 15\%$  внеклеточной жидкости) – у 25,2% ПД-больных. Гипогидратация ( $< -1,1$  л) отмечена у 6,7% ПД-больных. Среди всех обследованных 85,4% больных получали гипотензивную терапию. Зависимости артериального давления от уровня гидратации выявлено не было. Только 26,8% больных имели нормотензию и нормогидратацию, 25,8% больных – гипертензию и гипергидратацию. Уровень гидратации у мужчин в среднем составил 2,19 л по сравнению с женщинами – 1,03 л ( $p < 0,001$ ) и у больных с сахарным диабетом по сравнению с недиабетиками – 1,92 л против 1,52 л ( $p=0,06$ ). Отмечено достоверное увеличение уровня гидратации при повышении проницаемости брюшины ( $p < 0,001$ ) и снижении объема суточного диуреза ( $p < 0,001$ ). Различия в уровнях гидратации между больными, находящимися на постоянном амбулаторном ПД и циклерном ПД, были незначительные (1,3 л против 0,9 л,  $p = 0,06$ ). Корреляционный анализ выявил отрицательную зависимость между уровнем гидратации и концентрацией альбумина ( $r=-0,42$ ), гематокритом ( $r= -0,31$ ) и уровнем гемоглобина ( $r= -0,34$ ). Связи волемического статуса с суточным объемом ультрафильтрации ( $r=0,10$ ) и со скоростью клубочковой фильтрации выявлено не было. При множественном регрессионном анализе выявлены положительные взаимосвязи между уровнем гидратации и пожилым возрастом, мужским полом, наличием сахарного диабета, повышенным систолическим АД, а также использованием хотя бы один раз в день высокоосмолярного раствора для обмена и отрицательные с гипоальбуминемией, низким индексом массы тела. Отсутствие влияния диализирующего раствора, находящегося в брюшной полости, на показатели БИА ВСМ продемонстрировано у 17 ПД-больных

[84]. Средняя гидратация составила при пустой брюшной полости ( $0,99 \pm 1,17$  л) и при полной ( $0,94 \pm 1,27$  л). Корреляционный анализ выявил сильную связь между объемами жидкости, измеренными с полной и пустой брюшной полостью ( $r = 0,93$ ).

В пилотном исследовании с участием 25 ГД-больных была выявлена сильная корреляционная зависимость между степенью спадения нижней полой вены и показателем гидратации ( $r= -0,71$ ,  $p = 0,000$ ) [85]. Степень спадения нижней полой вены на вдохе определяли по E. Cheriex и соавт. [86]. Критериями для оценки волемического статуса по E. Cheriex служили: нормогидратация 40–75%, гипогидратация  $> 75\%$ , гипергидратации  $< 40\%$ .

В одноцентровом исследовании [87] с участием 79 ПД-больных была исследована эффективность БИА ВСМ в оценке волемического статуса с показателями эхокардиографии. Средний возраст больных составил  $47 \pm 14$  лет; ПД-стаж –  $30 \pm 17$  мес. Среднее значение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) составило  $117 \pm 37$  г/м<sup>2</sup>. У 46% больных была выявлена гипертрофия левого желудочка. Средняя величина гипергидратации составила  $1,3 \pm 1,7$  л, процент избытка объема внеклеточной жидкости  $7,6 \pm 9,3\%$ . Корреляционный анализ выявил зависимость между относительной величиной объема внеклеточной жидкости и ИММЛЖ ( $r=0,237$ ,  $p < 0,036$ ). Кроме того, у больных с гипертрофией ЛЖ уровень гидратации был выше ( $1,79 \pm 1,82$  л), чем у больных без неё ( $0,93 \pm 1,62$ ,  $p = 0,003$ ). При выполнении линейного регрессионного анализа было установлено, что относительная величина объема внеклеточной жидкости была независимым фактором риска развития гипертрофии левого желудочка ( $t = 2,558$ ,  $p = 0,01$ ).

В исследовании 25 ПД-больных показано, что показатели БИА ВСМ, измеренные с пустой брюшной полостью (без диализирующего раствора), лучше отражают состояние гидратации и связаны с параметрами эхокардиографии [88]. Средняя величина ИММЛЖ составила  $131 \pm 43$  г/м<sup>2</sup>, фракции выброса –  $64 \pm 10\%$ . Гидратация у больных с полной брюшной полостью составила  $1,67 \pm 1,51$  л и  $1,68 \pm 1,48$  л в зависимости от включения или исключения диализирующего раствора. У больных с пустой брюшной полостью среднее значение гидратации составило  $2,12 \pm 1,76$  л и  $1,91 \pm 1,56$  л.

В одноцентровом сравнительном исследовании больных, находящихся на гемо- и перитонеальном диализе (измерения выполняли с полной брюшной полостью) [67], было показано отсутствие разли-

чий в уровне гидратации между ГД-больными (до ГД) и ПД-больными ( $1,9 \pm 1,7$  л и  $2,1 \pm 2,3$  л). Гидратация ГД-больных после сеанса гемодиализа была значительно ниже по сравнению с ПД-больными ( $0,6 \pm 1,7$  л и  $2,1 \pm 2,3$  л,  $p < 0,001$ ). Гипергидратация была выявлена у 24,1% ГД-больных до сеанса ГД по сравнению с 22,3% ПД-больных и по сравнению с 10% ГД-больных после сеанса ГД ( $p < 0,001$ ). Также в этом исследовании была выявлена положительная взаимосвязь уровня гидратации с возрастом и мужским полом.

Таким образом, нарушение волемического статуса связано с развитием сердечно-сосудистых осложнений, повышением заболеваемости и смертности в популяции диализных больных. Анализ литературы показал, что контроль гидратации приводит к более эффективному управлению артериальной гипертензией, снижению гипотензивной терапии и регрессу гипертрофии левого желудочка и, как следствие, снижению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Клинические методы оценки гидратации несовершенны вследствие влияния многочисленных физиологических и патологических факторов. Метод мультиметрической биоимпедансометрии представляется наиболее простым, безопасным и информативным для оценки водного и питательного статуса в повседневной клинической практике. Показатели биоимпедансного анализатора ВСМ дают более объективную оценку уровня гидратации по сравнению с клиническими данными, что позволяет предупредить возникновение гипергидратации без риска возникновения гиповолемии с развитием интрадиализных осложнений, гипотензии и снижения качества жизни больных в целом.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шишкин АН, Федорова ЮЮ. Интрадиализная гипотония: факторы, ассоциированные с процедурой гемодиализа. *Нефрология* 2012; 16 (2): 64-68
2. Daugirdas JT. Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 [Suppl 4]: 11-17
3. Ozkahya M, Toz H, Qzerkan E et al. Impact of blood control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *J Nephrol* 2002; 15: 655-660
4. Cocchi R, Degli EE, Fabbri A et al. Prevalence of hypertension in patients on peritoneal dialysis: results of an Italian multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1536-1540
5. Woodrow G, Devine Y, Cullen M, Lindley E. Application of bioelectrical impedance to clinical assessment of body composition in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2007; 27: 496-502
6. Agarwal R, Andersen MJ, Pratt JH. On the importance of pedal edema in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 153-158
7. Бовкун ИВ, Румянцев АШ. Оценка тактики проведения сеанса гемодиализа у больных с разной величиной артериального давления. *Нефрология* 2006; 10 (3): 62-67
8. Новикова НА, Гендлин ГЕ, Сторожаков ГИ и др. Выживаемость больных хронической терминальной почечной недостаточностью, получающих постоянный амбулаторный перитонеальный диализ. *Клиническая нефрология* 2010; 4: 26-33
9. Macheck P, Jirka T, Moissl U et al. Optimal fluid status assessed with bioimpedance spectroscopy reduces IMES and hospitalisation in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant plus* 2008; 1(Suppl 2): 322
10. Wizemann V, Wabel P, Chamney P et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1574-1579
11. Ляшенко ОА, Корнеев АМ, Гуревич КЯ. Коррекция артериальной гипертензии у больных на программном гемодиализе. *Врач* 2011; 2: 63-66
12. Ates K, Nergizoglu G, Keven K et al. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 767-776
13. Brown EA, Davies SJ, Rutherford P et al. Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: the European APD Outcome Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2948-2957.
14. Menon MK, Naimark DM, Bargman JM et al. Long-term blood pressure control in a cohort of peritoneal dialysis patients and its association with residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (11): 2207-2213.
15. Tonbul Z, Altintepe L, Sözlü C et al. The association of peritoneal transport properties with 24-hour blood pressure levels in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2003; 23 (1): 46-52
16. Wong PN, Mak SK, Lo KY et al. Factors associated with poorly-controlled hypertension in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Singapore Med J* 2004; 45 (11): 520-524
17. Konings CJAM., Kooman JP, Schonck M et al. Fluid status, blood pressure, and cardiovascular abnormalities in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002; 22: 477 - 487
18. Дудко МЮ, Шутов ЕВ, Капитанов ЕН, Ермоленко ВМ. Влияние нарушений водного баланса на состояние сердечно-сосудистой системы у больных на заместительной почечной терапии. *Нефрология и диализ* 2006; 8 (3): 244-249
19. Ляшенко ОА, Гуревич КЯ, Корнеев АМ. Клинические, лабораторные и инструментальные характеристики, ассоциированные с артериальной гипертензией у больных, находящихся на программном гемодиализе. *Нефрология* 2011; 15 (2): 49-56
20. Ветчинникова ОН, Пронина ВП, Агальцов МВ, Кантария РО. Ремоделирование левого желудочка сердца у больных на перитонеальном диализе. *Клиническая нефрология* 2012; 1: 21-30
21. Sinha AD, Agarwal R. Can chronic volume overload be recognized and prevented in hemodialysis patients? The pitfalls of the clinical examination in assessing volume status. *Semin Dial* 2009; 22: 480-482
22. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S et al. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53: 500-507
23. Kayikcioglu M, Tumuklu M, Ozkahya M et al. The benefit of salt restriction in the treatment of end-stage renal disease by haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 956-962
24. Wang X, Axelsson J, Lindholm B, Wang T. Volume status and blood pressure in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 2005; 23: 373-378
25. Kutlay S, Dincer I, Sengul S et al. The long-term behavior and predictors of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 485-492
26. Белов ВВ, Ильичева ОЕ. Динамика показателей хронической сердечной недостаточности у больных хронической болезнью почек при почечно-заместительной терапии. *Нефрология* 2006; 10 (1): 35-39
27. Charra B, Chazot C. Volume control, blood pressure and cardiovascular function. Lessons from hemodialysis treatment. *Nephron Physiol* 2003; 93: 94-101
28. D'Amico G, Locatelli F. Hypertension in dialysis: pathophysiology and treatment. *J Nephrol* 2002; 15: 438-445
29. Levin NW. What clinical insights from the early days of

- dialysis are being overlooked today? *Semin Dial* 2005; 18: 13–14
30. Saint-Remy A, Krzesinski JM. Optimal blood pressure level and best measurement procedure in hemodialysis patients. *Vasc Health Risk Manag* 2005; 1: 235–244
31. Li Z, Lacson E, Lowrie EG, Ofsthun N et al. The epidemiology of systolic blood pressure and death risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 606–615
32. Шутов АМ, Мастыков ВЭ, Едигарова ОМ. Использование доплер-эхокардиографии для уточнения «сухого веса» больного на программном гемодиализе. *Нефрология* 2004; 8(2): 35-39
33. Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66(3):1212–1220
34. Stegmayr BG. Ultrafiltration and Dry Weight – What are the Cardiovascular Effects? *Artif Organs* 2003; 27(3): 227 – 229
35. Zucchelli P, Santoro A. Dry weight in hemodialysis: volemic control. *Semin Nephrol* 2001; 3: 286–290
36. Paniagua R, Amato D, Vonesh E et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1307–1320
37. Davies SJ, Woodrow G, Donovan K et al. Icodextrin improves fluid status of peritoneal dialysis patients: results of a double-blind randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2338–2344
38. Asci G, Ozkahya M, Duman S et al. Volume control associated with better cardiac function in longterm peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2006; 26:85–88
39. Wong PN, Mak SK, Lo KY, Tong GM, Wong AK. Factors associated with poorly-controlled hypertension in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Singapore Med J* 2004; 45 (11): 520–524
40. Nishimura K, Kamiya Y, Miyamoto K et al. Molecular weight of polydisperse icodextrin effects its oncotic contribution to water transport. *J Artif Organs* 2008; 11:165–169
41. Lin X, Lin A, Ni Z et al. Daily peritoneal ultrafiltration predicts patient and technique survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:2322–2327
42. Jansen MA, Termorshuizen F, Korevaar JC et al. Predictors of survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68:1199–1205
43. Van Biesen W, Verbeke F, Devolder I, Vanholder R. The relation between salt, volume, and hypertension: clinical evidence for forgotten but still valid basic physiology. *Perit Dial Int* 2008; 28: 596–600
44. Van Biesen W, Williams JD, Covic AC et al. Fluid Status in Peritoneal Dialysis Patients: The European Body Composition Monitoring (EuroBCM) Study Cohort. *PLoS ONE* 2011; 6(2): e17148
45. Davison SN, Jhargri GS, Jindal K, Pannu N. Comparison of volume overload with cycler-assisted versus continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1044–1050
46. Huang WH, Chen KH, Hsu CW et al. Residual renal function – one of the factors associated with arterial stiffness in peritoneal dialysis patients: Insight from a retrospective study in 146 peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 2008; 26: 133–137
47. Wang AY. The John F. Maher Award Recipient Lecture 2006. The “heart” of peritoneal dialysis: residual renal function. *Perit Dial Int* 2007; 27: 116–124
48. Han SH, Lee SC, Ahn SV et al. Reduced residual renal function is a risk of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2653–2658
49. Chandna SM, Kulinskaya E, Farrington K. A dramatic reduction of normalized protein catabolic rate occurs late in the course of progressive renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2130–2138
50. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Lameire N. Peritoneal dialysis in anuric patients: concerns and cautions. *Semin Dial* 2002; 15: 305–310
51. Jansen MAM, Hart AAM, Korevaar JC et al. Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 1046–1053
52. Davies SJ, Brown EA, Reigel W et al. What is the link between poor ultrafiltration and increased mortality in anuric patients on automated peritoneal dialysis? Analysis of data from EAPOS. *Perit Dial Int* 2006; 26: 458–465
53. Wiggins KJ, Rumpfeld M, Hawley CM, O’Shea A et al. Baseline and time-averaged fluid removal affect technique survival in peritoneal dialysis in a non-linear fashion. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12: 218–223
54. Sipahioglu MH, Aybal A, Unal A et al. Patient and technique survival and factors affecting mortality on peritoneal dialysis in Turkey: 12 years’ experience in a single center. *Perit Dial Int* 2008; 28(3): 238–245
55. Carmona RA, Fontan PM, Naveiro GR et al. Compared time profiles of ultrafiltration, sodium removal, and renal function in incident CAPD and automated peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:132–145
56. Davenport A, Willicombe M. Comparison of fluid status in patients treated by different modalities of peritoneal dialysis using multi – frequency bioimpedance. *Int J Artif Organs* 2009; 32:779–786
57. Pierratos A. Daily nocturnal home hemodialysis. *Kidney Int* 2004; 65:1975–1986
58. Wabel P, Moissl U, Chamney P et al. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:2965–2971
59. Ozkahya M, Ok E, Toz H et al. Long-term survival rates in haemodialysis patients treated with strict volume control. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3506–3513
60. Fagugli RM, Pasini P, Quintaliani G et al. Association between extracellular water, left ventricular mass and hypertension in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2332–2338
61. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: A randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298 (11): 1291–1299
62. Davies S, Carlsson O, Simonsen O et al. The effects of low-sodium peritoneal dialysis fluids on blood pressure, thirst and volume status. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1609–1617
63. de Paula FM, Peixoto AJ, Pinto LV et al. Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66 [Suppl 3]: 1232–1238
64. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP et al. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation* 2009; 119: 671–679
65. Родин И.Н. Инструментальное определение «сухого веса» и оптимального объема ультрафильтрации у больных в условиях лечения программным гемодиализом. *Нефрология и диализ* 2002; 4(1): 41–44
66. Zhu F, Wystrychowski G, Kitzler T et al. Application of bioimpedance techniques to peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol* 2006; 150: 119–128
67. Devolder I, Verleysen A, Vijt D et al. Body composition, hydration, and related parameters in hemodialysis versus peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2010; 30:1–7
68. Мартиросов ЭГ, Николаев ДВ, Руднев СГ. *Технологии и методы определения состава тела человека*. Наука, М., 2006; 102–127
69. Николаев ДВ, Смирнов АВ, Бобринская ИГ, Руднев СГ. Глава 2. Биоимпеданс и его измерение. В: *Биоимпедансный анализ состава тела человека*. Наука, М., 2009; 49–89
70. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas* 2006; 27: 921–933
71. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM et al. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 80–89
72. Moissl U, Bosaeus I, Lemmey A et al. Validation of a 3C model for determination of body fat mass. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 A: 257
73. Moissl U, Wabel P, Chamney PW et al. Validation of a bio-

impedance spectroscopy method for the assessment of fat free mass. *NDT Plus* 2008; 1(Suppl 2): 215

74. Wabel P, Chamney PW, Moissl U et al. Reproducibility of bioimpedance spectroscopy (BIS) in health and disease (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 [Suppl 6]: 137

75. Wabel P, Chamney P, Moissl U, Jirka T. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purif* 2009; 27: 75-80

76. Passauer J, Miller H, Schleser A et al. Evaluation of clinical dry weight assessment in haemodialysis patients by bioimpedance spectroscopy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 A: 256

77. Wizemann V, Rode C, Wabel P. Whole-body spectroscopy (BCM) in the assessment of normovolemia in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 2008; 161: 115-118

78. Wabel P, Moissl U, Chamney P et al. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2965-2971

79. Passauer J, Petrov H, Schleser A. Evaluation of clinical dry weight assessment in haemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 1: 1-7

80. Ponce P, Taborsky P, Vlasak J. Assessment and reduction of fluid overload using a body composition monitor. *NDT Plus* 2009; 2 (4): 335-336

81. Onofriescu M, Mardare NG, Segall L et al. Randomized trial of bioelectrical impedance analysis versus clinical criteria for guiding ultrafiltration in hemodialysis patients: effects on blood pressure, hydration status, and arterial stiffness. *Int Urol Nephrol* 2012; 44(2): 583-591

82. Tapolyai M, Faludi M, Reti V et al. Dialysis patients fluid overload, antihypertensive medications, and obesity. *J ASAIO* 2011; 57(6): 511-515

83. Machek P, Jirka T, Moissl U et al. Guided optimization of fluid status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 538-544

84. Parmentier SP, Schirutschke H, Schmitt B et al. Influence of peritoneal dialysis solution on measurements of fluid status by bioimpedance spectroscopy (abstract). *Int Urol Nephrol* 2012; <http://www.springerlink.com/content/2v08u83q00u62t18/>

85. Rosina J, Vranova J, Remes O et al. Bioimpedance Spectroscopy as a noninvasive method of determination of the hydration status in hemodialysis patients. *Acta Mechanica Slovaca* 2010; 14 (2): 72-77

86. Cheriex E, Leunissen K, Janssen J et al. Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of «dry weight» in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 563-568

87. Hur E, Gungor O, Musayev O et al. Bioimpedance spectroscopy for the detection of hypervolemia in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2011; 27: 65-70

88. Sipahi S, Hur E, Demirtas S et al. Body composition monitor measurement technique for the detection of volume status in peritoneal dialysis patients: the effect of abdominal fullness. *Int Urol Nephrol* 2011; 43(4):1195-1199

Поступила в редакцию 17.05.2013 г.

Принята в печать 02.07.2013 г.

© С.С.Нагайцева, М.Ю.Швецов, Ю.Д.Шалягин, Н.Л.Пягай, Е.С.Иванова, Е.М.Шилов, 2013  
УДК 616.61-036.12-08:616.633.962.3

*С.С. Нагайцева<sup>1</sup>, М.Ю. Швецов<sup>1</sup>, Ю.Д. Шалягин<sup>2</sup>, Н.Л. Пягай<sup>2</sup>,  
Е.С. Иванова<sup>2</sup>, Е.М. Шилов<sup>1</sup>*

## ФАКТОРЫ РИСКА ПОВЫШЕНИЯ АЛЬБУМИНУРИИ КАК РАННЕГО МАРКЕРА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

*S.S. Nagaytseva, M.Yu. Shvetsov, Yu.D. Shalyagin, N.L. Pyagay,  
E.S. Ivanova, E.M. Shilov*

## ASSESSMENT OF ALBUMINURIA AND CHRONIC KIDNEY DISEASE RISK FACTORS IN DIFFERENT GENDER GROUPS

<sup>1</sup>Кафедра нефрологии и гемодиализа факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; <sup>2</sup>Фиалил по медицинской профилактике Московской области «Клинический центр восстановительной медицины и реабилитации», Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** оценка уровня альбуминурии в разных возрастных группах у жителей Московской области, обращающихся в Центры здоровья, а также уточнение ее связи с различными факторами риска ХБП. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Было проведено обследование 1623 человек: 390 (24%) мужчин, 1233 (76%) женщины в возрасте 18–85 лет. Все обследованные были разделены на две группы: 1-я группа – лица более молодого возраста – < 50 лет для мужчин и < 55 лет для женщин; 2-я группа – лица более старшего возраста – > 50 лет для мужчин и > 55 лет для женщин. У всех обследуемых оценивали альбуминурию (АУ) с помощью тест-полосок. Для оценки факторов риска ХБП была разработана анкета, отражающая пол, возраст, антропометрические данные пациентов, наличие сопутствующих заболеваний, приверженность здоровому образу жизни, курение. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Частота АУ > 30 мг/л среди лиц более старшего возраста составила 48%, частота АУ > 30 мг/л среди лиц более молодого возраста – 39%,  $p < 0,001$ . Для лиц более молодого возраста были характерны жалобы на отеки, одышку, сердцебиение, жажду, а также указание на наличие протеинурии в анамнезе, изменение в почках по данным УЗ-исследования в анамнезе, наличие ожирения, курение, низкая физическая активность. У лиц старшего возраста – боли в мышцах ног и никтурия. Наличие сахарного диабета, артериальной гипертонии, гиперхолестеринемии, отягощенной наследственности по СД, АГ и ХБП, а также частый прием анальгетиков достоверно были связаны с высоким уровнем АУ как в более молодой, так и в более старшей возрастной группе. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Высокая АУ у обследованных более старшего возраста встречалась чаще. Разные возрастные категории характеризуются особенностями картины факторов риска высокой АУ, которые следует учитывать при проведении скрининга.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек (ХБП), альбуминурия, артериальная гипертония, сахарный диабет, ожирение.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the study was to reveal chronic kidney disease (CKD) risk factors and degree of albuminuria (AU) in different age groups applying to Health Centers in the Moscow Region of Russia and also improvement of its association with different CKD risk factors. **METHODS.** 1623 subjects (390 (24%) men and 1233 (76%) women, age 18-85 years) were studied. The participants were divided into two age groups: younger participants (age <50 in men and <55 in women) and elderly participants (age >50 in men and >55 in women). AU was evaluated by dipstick test in casual urine samples. We developed questionnaire collecting information about health complaints, lifestyle, medical and family history. **RESULTS.** In elderly participants (age >50 in men and >55 in women) AU>30 mg/L was found in 48%, and in younger participants in 39%,  $p < 0,001$ . In younger participants AU>30 mg/L was significantly associated with edema (66,7%), dyspnea (63,2%), palpitation (56,4%), chest pain (83,3%), thirst (73,7%), history of proteinuria (67,5%), history of ultrasound CKD signs (47,4%), obesity (56,2%), smoking (46,4%), low physical activity (34,0%). History of hyperglycemia and diabetes, history of hypertension, hyperlipidemia, family history of CKD, family history of diabetes was associated with high level of AU in both age groups. **CONCLUSION.** Our data reflect high prevalence of AU>30 mg/L in elderly population. Different age groups are characterized by features of high AU risk factors, which should be taken into the national screening program.

**Key words:** chronic kidney disease (CKD), albuminuria, hypertension, diabetes mellitus, obesity.

Нагайцева С.С. 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр 5, кафедра нефрологии и гемодиализа ФППОВ ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Тел: 8-499-248-41-66 8-903-764-32-64, E-mail: nazsofia@mai.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) занимает среди хронических неинфекционных болезней особое место, поскольку она широко распространена (встречается, по данным различных исследований, у 6–20% населения), связана с резким ухудшением качества жизни, высокой смертностью и в терминальной стадии приводит к необходимости применения дорогостоящих методов заместительной терапии – диализа и пересадки почки [1–4]. Хроническая болезнь почек – надзологическое понятие, объединяющее всех пациентов с сохраняющимися в течение 3 мес и более признаками повреждения почек по данным лабораторных и инструментальных исследований и/или снижением их функции. Рост частоты ХБП частично объясняется увеличением факторов риска ХБП, к которым относится и пожилой возраст. По данным ряда исследований, число пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) возросло почти в два раза за последние 25 лет [5, 6]. Несмотря на успехи нефропротективной терапии, которая, по данным проспективных клинических исследований, позволяет снизить риск развития терминальной почечной недостаточности на 25–50%, ранней диагностике ХБП уделяется недостаточно внимания, в результате чего момент, наиболее благоприятный для нефропротективного лечения, у большей части пациентов оказывается упущен. В рутинной клинической практике при отсутствии любых других признаков хронического повреждения почек уровень альбуминурии (АУ) является единственным и относительно ранним показателем, позволяющим исключить или подтвердить наличие ХБП, особенно в условиях сохранной скорости клубочковой фильтрации [7, 8]. Этот показатель также имеет самостоятельное значение для прогноза скорости прогрессирования ХБП и риска развития сердечно-сосудистых осложнений [9–11].

В России в 2009 году в рамках программы народосбережения было открыто 502 Центра здоровья, деятельность которых направлена на выявление социально значимых болезней, улучшение качества жизни и формирование у населения приверженности здоровому образу жизни. Каждый желающий может пройти в них бесплатное обследование. Однако в настоящее время в программу работы Центров здоровья не заложены задачи выявления ХБП, необходимые для этого диагностические возможности в них отсутствуют.

Целью данного исследования явилась оценка уровня альбуминурии в разных возрастных группах у жителей Московской области, обращающихся в Центры здоровья, а также уточнение ее связи с различными факторами риска (ФР) ХБП.

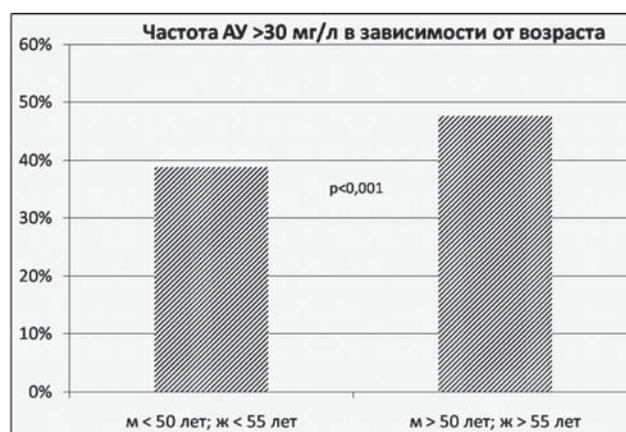
## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было проведено обследование 1965 человек. В исследование вошли 1623 человека: 390 (24%) мужчин, 1233 (76%) женщины. Возраст обследованных составил 18–85 лет. В исследование были включены лица, не наблюдавшиеся у нефролога, которые обратились в Центры здоровья Московской области для составления индивидуального плана по укреплению здоровья и рекомендаций по коррекции факторов риска. Все обследованные были разделены на две возрастные группы: 1-я группа – лица более молодого возраста – <50 лет для мужчин и <55 лет для женщин; 2-я группа – лица более старшего возраста – >50 лет для мужчин и >55 лет для женщин. Исследование прошло в 22 городах Московской области.

Всем обследуемым проводились анализы мочи с помощью тест-полосок («МикроАльбуфан», производства компании «ЭрбаЛахема», Чехия). Диагностические полоски МикроАльбуФан содержат зону для определения альбумина и предназначены для полуколичественного измерения его концентрации в моче. Тест для измерения альбумина в моче основан на принципе изменения цвета кислотно-основного индикатора под влиянием белков. Исследовались разовые порции мочи. Уровень АУ оценивали по следующей шкале: АУ < 30 мг/л и АУ > 30 мг/л.

Для оценки возможных факторов риска ХБП нами была разработана анкета, отражающая пол, возраст, антропометрические данные пациентов, наличие сопутствующих заболеваний, приверженность здоровому образу жизни, курение. Также производился расчет индекса массы тела (ИМТ). В зависимости от значения ИМТ определяли питательный статус: нормальный ИМТ – 20–25 кг/м<sup>2</sup>, избыточная масса тела (предожирение) – 26–30 кг/м<sup>2</sup>, ожирение >30 кг/м<sup>2</sup>.

Из данных анамнеза при проведении обследования выявлялось наличие сахарного диабета или



Частота АУ >30 мг/л в зависимости от возраста. Примечание: АУ – альбуминурия, м – мужчины, ж – женщины.

Таблица 1

**Частота АУ >30 мг/л среди обследованных с различными жалобами в разных возрастных группах**

Фактор	Молодая возрастная группа (<50 лет для мужчин; <50 лет для женщин)			Старшая возрастная группа (>50 лет для мужчин; >50 лет для женщин)		
	Частота АУ (%)		р	Частота АУ (%)		р
	с наличием жалобы	с отсутствием жалобы		с наличием жалобы	с отсутствием жалобы	
Отеки	66,7	37,1	<0,001	56,4	46,2	>0,1
Никтурия	47,9	38,4	>0,1	59,1	45,4	<0,05
Поллакиурия	50,0	38,6	>0,1	49,1	47,5	>0,1
Люмбалгии	52,1	37,5	<0,01	57,4	45,0	<0,05
Императивные позывы на мочеиспускание	57,9	38,5	>0,1	57,1	47,0	>0,1
Вялая струя мочи	55,6	38,7	>0,1	59,3	47,0	>0,1
Рези при мочеиспускании	60,0	38,7	>0,1	44,4	47,7	>0,1
Боли за грудиной	83,3	38,3	<0,01	63,6	46,6	<0,05
Сердцебиение, перебои	56,4	38,2	<0,05	53,8	46,6	>0,1
Одышка	63,2	37,4	<0,001	48,8	47,4	>0,1
Боли в мышцах ног	42,2	38,6	>0,1	57,1	45,6	<0,05
Головные боли или головокружение	46,9	38,0	>0,1	43,8	48,7	>0,1
«Мушки» перед глазами, «искры»	45,9	38,6	>0,1	42,2	48,3	>0,1
Плохой аппетит, отвращение к мясу	71,4	38,4	<0,05	90,0	46,9	<0,01
Общая слабость	44,3	38,4	>0,1	51,6	46,8	>0,1
Кожный зуд	50,0	38,7	>0,1	50,0	47,5	>0,1
Жажда	73,7	38,2	<0,01	62,5	47,2	>0,1

Примечание. АУ – альбуминурия, р – достоверность различий между группой с наличием и отсутствием жалобы.

Таблица 2

**Частота АУ >30 мг/л среди обследованных в разных возрастных группах**

Фактор	Молодая возрастная группа (<50 лет для мужчин; <50 лет для женщин)				Старшая возрастная группа (>50 лет для мужчин; >50 лет для женщин)			
	Частота АУ (%)			р	Частота АУ (%)			р
	с наличием фактора	с отсутствием фактора	затруднялись ответить		с наличием фактора	с отсутствием фактора	затруднялись ответить	
Протеинурия в анамнезе	67,5	34,7	45,9	<0,001	49,2	46,7	51,3	>0,1
Изменения УЗИ в анамнезе	56,2	36,1	45,5	<0,01	53,0	45,7	51,9	>0,1
ХБП у прямых родственников	55,3	37,2	37,1	<0,01	62,3	44,0	57,9	<0,01
Повышение сахара в крови	71,4	36,7	-	<0,001	63,4	43,6	-	<0,01
Сахарный диабет у прямых родственников	48,1	36,7	37,1	<0,05	51,5	44,5	57,9	<0,05
Ожирение	47,4	36,3	-	<0,01	50,0	44,6	-	>0,1
Гиперхолестеринемия	49,7	37,1	-	<0,01	52,3	43,2	-	<0,05
АГ и/или прием антигипертензивных препаратов	51,0	35,2	-	<0,001	50,7	40,1	-	<0,05
ССЗ у прямых родственников	46,9	35,5	37,2	<0,01	50,3	43,2	57,9	<0,05
Курение	46,4	32,6	-	<0,001	50,7	46,6	-	>0,1
Злоупотребление анальгетиками	44,9	36,2	-	<0,05	54,8	43,8	-	<0,05
Физическая активность	34,0	43,4	-	<0,01	46,5	48,7	-	>0,1

Примечание. АУ – альбуминурия, УЗИ – ультразвуковое исследование, ХБП – хроническая болезнь почек, АГ – артериальная гипертензия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, р – достоверность различий между группой с наличием и отсутствием фактора.

эпизодов повышения концентрации глюкозы в сыворотке крови, а также наличие сахарного диабета у прямых родственников. Учитывалось наличие гиперхолестеринемии в прошлом.

Артериальную гипертензию определяли как наличие систолического АД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического АД  $\geq 90$  мм рт. ст. и/или постоянный прием антигипертензивных препаратов.

Обработка полученных данных проведена методами непараметрической статистики с использованием компьютерной программы SPSS Statistics 18,0. Статистически достоверными считались различия в результатах при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате нашего обследования были получены следующие данные.

Частота АУ  $> 30$  мг/л среди лиц более старшего возраста была достоверно выше, чем среди лиц более молодого возраста – 48 и 39%,  $p < 0,001$  (рисунок). Частота АУ  $> 30$  мг/л среди мужского и женского пола была одинаковой (43 и 41%, соответственно).

При сравнительном анализе факторов риска высокой альбуминурии (АУ  $> 30$  мг/л) в разных возрастных категориях были получены следующие различия.

У лиц более молодого возраста имели неблагоприятное значение жалобы на отеки, одышку, сердцебиение, жажду, а также указание на наличие протеинурии в анамнезе, изменение в почках по данным ультразвукового исследования в анамнезе, наличие ожирения, курение, низкая физическая активность. Однако в более старшей возрастной группе эти факторы теряли свое значение (частота АУ  $> 30$  мг/л была высокой как при наличии данного фактора, так и при его отсутствии). Полные данные о частоте АУ в разных группах представлены в табл. 1.

В то же время жалобы на никтурию, боли в мышцах ног у более молодых обследованных не были достоверно связаны с высокой АУ; у лиц более старшего возраста эта связь сохранялась.

Наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, отягощающей наследственности по СД, АГ и ХБП, а также прием анальгетиков достоверно были связаны с высоким уровнем АУ как в более молодой, так и в более старшей возрастной группе (табл. 2).

У обследованных более молодого возраста с ожирением частота АУ  $> 30$  мг/л составила 47,4%, а без ожирения – 36,3%,  $p < 0,01$ . У лиц более старшего возраста эта связь оказалась недостоверной.

Оценивая образ жизни обследуемых, особое внимание уделяли таким факторам, как курение, злоупотребление анальгетиками, занятие физкультурой. У курящих людей более молодого возраста и у тех, кто курил в прошлом, АУ  $> 30$  мг/л встречалась достоверно чаще, чем у тех, кто никогда не курил (46,4 и 32,6% соответственно,  $p < 0,001$ ). У лиц более старшего возраста эта связь не была достоверной.

У обследованных в обеих возрастных группах,

принимающих анальгетики, как минимум, раз в неделю, АУ  $> 30$  мг/л встречалась достоверно чаще, чем у тех, кто не принимает анальгетические препараты или принимает редко (см. табл. 2).

Низкая физическая активность также была связана с повышением АУ. В более молодой группе при частых занятиях физическими упражнениями частота АУ  $> 30$  мг/л составила 34%; а у тех, кто занимался физическими упражнениями эпизодически или не занимался вообще частота АУ  $> 30$  мг/л была 43,4% ( $p < 0,01$ ). Во 2-й группе эта связь не была достоверной.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные подтверждают результаты ранее проведенных исследований о том, что пожилой возраст является одним из ведущих факторов риска ХБП [12–14].

При этом, можно говорить о разных факторах риска повышения АУ как раннего маркера ХБП в разных возрастных группах. В более молодом возрасте АУ  $> 30$  мг/л была ассоциирована с ожирением на фоне пониженной физической активности и сочетанием с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что значения ИМТ  $> 25$  кг/м<sup>2</sup> у молодых людей, даже при отсутствии у них специфической почечной патологии, артериальной гипертензии и сахарного диабета, ассоциируются с нарастанием риска развития ТПН [15].

Для старшей возрастной группы была характерна связь повышенной АУ с никтурией, которая, по-видимому, отражала нарушение концентрационной функции почек. АУ  $> 30$  мг/л была также достоверно связана с болями в мышцах ног, которые отражают наличие выраженного системного атеросклероза и нередко сочетаются с ишемической болезнью почек [16].

Факторы риска ХБП, такие как сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), злоупотребление анальгетиками, а также гиперхолестеринемия, сохраняли свою силу во всех возрастных категориях. Роль АГ, как одного из важнейших факторов риска развития и прогрессирования ХБП, общеизвестна [8, 17, 18]. АГ, как эссенциальная, так и вторичная (ренопаренхиматозная), обладает доказанным в ходе проспективных исследований неблагоприятным влиянием не только на риск ССЗ, но и на скорость прогрессирования ХБП [19].

Наши данные согласуются с рядом эпидемиологических исследований, которые свидетельствуют, что курение является дозозависимым

фактором риска снижения СКФ и появления АУ [20–22]. При этом негативное влияние курения на функциональное состояние почек наблюдается как у мужчин, так и у женщин [23]. Наиболее ярко этот эффект проявляется при сочетании АГ и курения [21].

Частый прием анальгетиков представляет непосредственную угрозу для почек, так как данные препараты могут оказывать токсическое воздействие на эпителий почечных канальцев, а также способствуют их ишемическому повреждению за счет подавления продукции простагландинов [24]. Кроме того, частый прием обезболивающих по поводу цефалгий у пожилых людей нередко отражает плохой контроль АГ и низкую приверженность регулярной антигипертензивной терапии.

Гиподинамия, способствующая формированию эндотелиальной дисфункции, может непосредственным образом влиять на развитие ХБП [25].

Учитывая тесную связь избыточной массы тела с кардиологическими жалобами, низкой физической активностью, можно обсуждать особую роль метаболического синдрома с поражением сердца в развитии ХБП у лиц более молодого возраста, а также потенциальную пользу коррекции образа жизни и целенаправленного повышения физической активности. Изменение со стороны почек при УЗИ в анамнезе также были связаны с ожирением, на основании чего можно предполагать сочетание метаболического синдрома с мочекаменной болезнью.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая АУ у обследованных более старшего возраста встречалась чаще, хотя уровень ее был достаточно высок в обеих возрастных группах. Разные возрастные категории характеризуются особенностями картины факторов риска высокой АУ, которые следует учитывать при проведении скрининга. Для более молодого возраста была характерна связь высокой АУ с избыточной массы тела, курением и гиподинамией, что подчеркивает значение борьбы за здоровый образ жизни.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. *Нефрология* 2006; 10(1):7-13
2. Бикбов БТ, Томилина НА. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ* 2009; 11(3): 144-233
3. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2753-2758
4. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др.

Эпидемиология хронической болезни почек в Вологодской области. *Нефрология* 2004; 8(1): 36-41

5. Coresh J, Selvin E, Stevens L, Manzi J et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298(17): 2038-2047
6. Zhang Q-L, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8:117-124
7. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Каюков ИГ и др. Многогранная альбуминурия: аспекты клинического значения. *Нефрология* 2009; 13(3):33-38
8. Швецов МЮ, Бобкова ИН, Колина ИБ, Камышова ЕС. Современные принципы диагностики и лечения хронической болезни почек: методическое руководство для врачей. Шилов ЕМ, ред. Саратов, 2011
9. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 2005;68:228-236
10. Muntner P, He J, Hamm L. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:745-753
11. Yuyun M, Adler A, Wareham N. What is the evidence that microalbuminuria is a predictor of cardiovascular disease events? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:271-276
12. Locatelli F, Vecchio LD, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17(11):2-7
13. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 278-285
14. Eriksen B, Ingebretsen O. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006; 69: 375-382
15. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006 3;144(1):21-28
16. Verhave JC, Hillege HZ, Burgerhof GM et al. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int.* 2005; 67: 1967-1973
17. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер арх* 2004; 6: 39-46
18. Schiepati A, Remuzzi G. Chronic renal disease as a public health problem: Epidemiology, social and economic implications. *Kidney Int* 2005; 68 (98): 7-10
19. de Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE. The kidney, a cardiovascular risk marker, and a new target for therapy. *Kidney Int Suppl* 2005; 98: 25-29
20. Pinto-Siersma SJ, Mulder J, Janssen WM et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 2000; 133: 585-591
21. Warmoth L, Regalado MM, Simoni J et al. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension. *Am J Med Sci* 2005; 330(3): 111-119
22. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1663-1672
23. Haroun NK, Jaar BG, Hoffman SC et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington Country, Maryland. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2934-2941
24. Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67 (94): 14-18
25. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. *Нефрология* 2012; 16(1): 89-115

Поступила в редакцию 29.05.2013 г.  
Принята в печать 02.07.2013 г.

*Б.Г. Искендеров<sup>1</sup>, О.Н. Сисина<sup>2</sup>***ФАКТОРЫ РИСКА И ИСХОДЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С СОХРАННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК, ПОДВЕРГНУТЫХ АОРТОКОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ***B.G. Iskenderov, O.N. Sisina***RISK FACTORS AND OUTCOMES OF ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH INTACT RENAL FUNCTION UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING**<sup>1</sup>Кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики; <sup>2</sup> кафедра нефрологии, Пензенский институт усовершенствования врачей, Россия**РЕФЕРАТ**

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** изучить частоту развития и факторы риска острого повреждения почек (ОПП), а также особенности его течения в послеоперационном периоде у пациентов, подвергнутых аортокоронарному шунтированию (АКШ). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 548 пациентов (331 мужчина и 217 женщин) в возрасте от 42 до 68 лет (средний возраст 57,9±8,3 года) до и после АКШ с применением искусственного кровообращения. Содержание сывороточного креатинина (sCr) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли до АКШ, после операции ежедневно, перед выпиской домой и через 3 мес после. ОПП диагностировали и классифицировали по уровню sCr, используя критерии AKIN. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** ОПП после АКШ было диагностировано у 132 пациентов (24,1%), из них у 109 пациентов (19,9%) была I стадия ОПП, у 64 пациентов (11,7%) – II стадия и у 29 пациентов (5,3%) – III стадия. У пациентов с ОПП послеоперационные осложнения диагностировались значительно чаще, чем у больных без ОПП. Почечная заместительная терапия (гемодиализ) проводилась у 7 пациентов (36,8%). Среди больных с ОПП госпитальная летальность составила 7,6%, а у пациентов без ОПП – 2,2% ( $\chi^2 = 7,23$ ;  $p = 0,007$ ). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, уровни sCr у пациентов с ОПП наиболее тесно коррелировали с показателями, характеризующими тяжесть операции АКШ, а также такими коморбидными состояниями, как застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий и возраст выше 60 лет.

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, аортокоронарное шунтирование, факторы риска, креатинин сыворотки.**ABSTRACT**

**AIM:** to study frequency and risk factors of AKI and also features of its clinical course in the postoperative period in patients undergoing CABG in a planned order. **PATIENTS AND METHODS.** 548 patients (331 men and 217 women) aged from 42 to 68 years (57,9±8,3 years) were examined before and after CABG by cardiopulmonary bypass. A serum creatinine (sCr) levels and glomerular filtration rate were defined before operation, daily within 7 days after CABG, at discharge from the hospital and in 3 months after discharge. AKI was diagnosed and classified by level of sCr using criteria of RIFLE. **RESULTS.** AKI was diagnosed in 132 patients (24,1%) after CABG, out of them 109 patients (19,9%) had mild AKI, 64 patients (11,7%) – moderate AKI and 29 patients (5,3%) – with severe AKI. Also transient AKI was revealed in 58,3% of the cases, persistent AKI – in 39,4% of the cases and resistant AKI – in 2,3% of the cases. Renal replacement therapy (hemodialysis) was performed in 7 patients (36,8%). An in-hospital mortality among patients with and without AKI was 7,6% and 2,2% respectively ( $\chi^2 = 7,23$ ;  $p = 0,007$ ). **CONCLUSION.** Thus, sCr levels in patients with AKI were associated with such factors as characteristics of severity of CABG surgery, comorbid conditions such as congestive heart failure, hypertension, atrial fibrillation and age higher than 60 years.

**Key words:** acute kidney injury, coronary artery bypass grafting, risk factors, serum creatinine.**ВВЕДЕНИЕ**

В 2004 г. предложено понятие «острого повреждения почек» (ОПП), под которым предлагается понимать острое (часы, недели), потенциально об-

ратимое повреждение почечной паренхимы различной этиологии и патогенеза со снижением или без снижения экскреторной функции почек [1, 2]. Для диагностики ОПП, стратификации его тяжести и исходов в настоящее время используют системы RIFLE и AKIN (Acute Kidney Injury Network), которые хорошо зарекомендовали себя на практике у пациентов, находящихся в критических состояниях [2, 3].

Искендеров Б.Г. 440060, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8, кв. 10. Пензенский институт усовершенствования врачей, кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики. Тел.: 8 906 399 5672. Факс: 8 (8412) 96-45-44. E-mail: iskenderovbg@mail.ru

ОПП является нередким осложнением у пациентов, подвергнутых кардиохирургическим вмешательствам [4–6]. Установлено, что наличие ОПП и ее тяжесть является независимым предиктором долгосрочной смертности [7–9]. Так, относительный риск смерти после операции на сердце при развитии ОПП возрастает в 7,9 раза [5]. По эпидемиологическим данным, в США в период с 2000 по 2009 г. каждый год количество пациентов с ОПП увеличилось на 10%, а количество смертей по этой причине возросло в два раза [4].

Следует отметить, что в большинстве исследований риск развития ОПП изучался у пациентов, которым, наряду с АКШ, выполнялись сопутствующие кардиохирургические вмешательства (коррекция клапанных пороков, пластика аневризмы аорты и т.д.) [7, 8]. В исследования также включали пациентов с ранними послеоперационными осложнениями, требующими повторной операции и/или корригирующих процедур [8, 10], или пациентов, уже имевших почечную дисфункцию, которая существенно увеличивает частоту развития ОПП после операции [11, 12].

Однако у пациентов, подвергнутых АКШ без сопутствующих хирургических вмешательств и с сохранной функцией почек, риск развития ОПП и оценка его исходов изучены недостаточно. Также известно, что, несмотря на реваскуляризацию миокарда и улучшение госпитальных и отдаленных результатов у большинства больных, перенесших острый инфаркт миокарда, некоторые пациенты остаются в группе высокого риска [13, 14]. Поэто-

му представляет интерес изучение факторов риска ОПП, связанных с исходным соматическим состоянием пациентов и характеристикой операции АКШ.

Цель исследования: изучить частоту развития и факторы риска ОПП, а также особенности его течения в послеоперационном периоде у пациентов с сохранной функцией почек, подвергнутых операции АКШ.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В открытое клиническое исследование включили 548 пациентов (331 мужчина и 217 женщин) в возрасте от 42 до 68 лет (средний возраст 57,9±8,3 года), которым в плановом порядке выполнялось АКШ с применением искусственного кровообращения (табл. 1). Контингент представлял сплошную выборку из пациентов, оперированных в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии (г. Пенза), которые через 5–7 дней после операции продолжали лечение в кардиологическом отделении Пензенской городской клинической больницы скорой медицинской помощи им. Г.А. Захарьина. Пациенты повторно обследовались через 3 мес после выписки из стационара.

Коронарная ангиография у всех пациентов выполнялась за 2–4 нед до операции. Критериями исключения из исследования являлись: первичные заболевания почек; проведение комбинированных и/или корригирующих операций в ранний период после АКШ; послеоперационные осложнения – инсульт, периоперационный инфаркт миокарда,

Таблица 1

#### Исходные клинические характеристики обследованных пациентов в группах (n / %)

Признаки	Пациенты без ОПП (n = 416)	Пациенты с ОПП (n = 132)	p
Женщины	152 / 36,5	65 / 49,2	$\chi^2 = 6,08$ ; p = 0,014
Возраст, годы (M ± SD)	54,1 ± 3,5	61,3 ± 4,5	p = 0,01
Острый инфаркт миокарда в анамнезе	93 / 22,4	48 / 36,4	$\chi^2 = 9,57$ ; p = 0,002
Индекс EuroSCORE, баллы (M ± SD)	5,6 ± 0,8	9,4 ± 1,0	p = 0,003
Артериальная гипертензия (АД > 140/90 мм рт. ст.)	116 / 39,9	72 / 54,5	$\chi^2 = 8,16$ ; p = 0,004
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	56 / 13,5	29 / 22,0	$\chi^2 = 4,90$ ; p = 0,027
Постоянная форма фибрилляции предсердий	59 / 14,2	33 / 25,0	$\chi^2 = 7,64$ ; p = 0,006
Застойная сердечная недостаточность	36 / 8,7	25 / 18,9	$\chi^2 = 9,70$ ; p = 0,002
Анемия (Hb < 110 г/л)	32 / 7,7	20 / 15,2	$\chi^2 = 5,65$ ; p = 0,017
Ожирение (индекс массы тела > 29 кг/м <sup>2</sup> )	75 / 18,0	37 / 29,5	$\chi^2 = 5,56$ ; p = 0,018
Уровень sCr, мг/дл (M ± SD)	0,91 ± 0,07	0,92 ± 0,06	p = 0,107
Величина СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (M ± SD)	93,5 ± 6,4	95,4 ± 6,7	p = 0,093

тромбоэмболии, жизнеугрожающие тахикардии; сахарный диабет 2-го типа.

ОПП диагностировали по уровню креатинина сыворотки крови (sCr), используя критерии АКШ [2]. Содержание sCr определяли за 2–3 дня до АКШ, после операции ежедневно, перед выпиской домой и через 3 мес после выписки. С учетом динамики показателей sCr и СКФ после АКШ из 548 пациентов у 132 (24,1%) диагностировано ОПП, в том числе у 109 пациентов (19,9%) I стадия ОПП (1-я группа), у 64 пациентов (11,7%) II стадия (2-я группа) и у 29 пациентов (5,3%) III стадия (3-я группа).

Величину СКФ вычисляли по формуле MDRD (Modification of diet in renal disease study) до и после операции неоднократно, а также через 3 мес после выписки домой [15]. Для прогнозирования исходов АКШ и на основании предикторов вычисляли суммарный операционный кардиальный риск по системе EuroSCORE (European system for cardiac operative risk evaluation) [16]. Протокол данного клинического исследования был одобрен локальным этическим комитетом института.

Среди пациентов с ОПП преобладали мужчины (57,6% против 42,4%), однако по мере ухудшения функции почек достоверно увеличилась численность женщин (табл. 1). Средний возраст пациентов с ОПП было достоверно выше, чем у пациентов без ОПП ( $p=0,01$ ). Суммарный операционный риск кардиальных событий – индекс EuroSCORE у пациентов с ОПП достоверно выше, чем у пациентов без ОПП ( $p=0,003$ ). Высокий риск (6 баллов и выше) перед операцией имел 87,1% пациентов с ОПП и 30,8% пациентов без ОПП. Наиболее часто развитие ОПП ассоциировалось с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП) и застойной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), компенсированной перед операцией. Кроме того, при наличии ожирения, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и анемии достоверно чаще выявлялось ОПП. В сравниваемых группах исходные показатели СКФ и sCr были в пределах нормы и различались недостоверно.

Установлено, что тенденция к нормализации или отсутствие динамики уровня sCr по сравнению с его максимальным уровнем более точно предсказывает прогноз у пациентов с ОПП [8–11]. При оценке исходов ОПП у пациентов, подвергнутых АКШ, пользовались критериями С.Е. Hobsen и соавт. [8].

Полученные данные были обработаны методами вариационной статистики с использованием пакета программ Statistica 6.0. Достоверность различий средних показателей между независимыми

группами при нормальном распределении выборки определяли с помощью t-критерия Стьюдента, различия частоты качественных признаков в группах проверяли с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Корреляционные связи между зависимыми и независимыми переменными изучали с помощью ранговой корреляции Спирмена (Rs). Данные были представлены в виде среднего и его стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Для сравнения групп рассчитывали уровень статистической значимости ( $p$ ), и различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Максимальные уровни sCr и показатели СКФ, выявляемые в первые сутки после АКШ, на основании которых пациенты были верифицированы по стадиям ОПП на различные группы, достоверно отличались по сравнению с пациентами без ОПП (табл. 2). Также выявлены межгрупповые различия этих показателей у пациентов с ОПП.

Кроме того, между группами пациентов с ОПП и без него выявлены достоверные различия по хирургическим характеристикам. Так, продолжительность операции у пациентов без ОПП была достоверно меньше, чем у пациентов с ОПП, за исключением пациентов 1-й группы ( $p=0,086$ ). Продолжительность искусственного кровообращения (ИК) как в общей, так и в отдельных группах пациентов с ОПП была достоверно больше, чем у пациентов без ОПП. Выявлено, что в группе пациентов с ОПП, за исключением пациентов 1-й группы, количество выполняемых сосудистых шунтов достоверно больше, чем у пациентов без ОПП.

Показано, что при необходимости проведения после операции искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение более 48 ч частота развития ОПП резко возрастает. Так, в общей группе пациентов с ОПП частота эпизодов ИВЛ более 48 ч по сравнению с пациентами без ИВЛ была в 3 раза выше ( $\chi^2 = 18,34$ ;  $p < 0,001$ ). Целесообразность проведения инотропной медикаментозной поддержки после отключения аппарата ИК продиктована важностью стабилизации гемодинамики у пациентов с неэффективным кровообращением, что отразилось на частоте и тяжести поражения почек. Такая терапия проводилась в целом у 25,4% пациентов, перенесших АКШ, в том числе у пациентов без ОПП в 22,1% случаев и у пациентов с ОПП в 26,8% ( $\chi^2 = 8,93$ ;  $p = 0,003$ ). В послеоперационном периоде анемия ( $Hb < 110$  г/л) чаще выявлялась у пациентов с ОПП по сравнению с пациентами без ОПП ( $\chi^2 = 8,32$ ;  $p = 0,004$ ), хотя различие между 1-й группой и пациентами без ОПП недостоверно ( $\chi^2 = 1,22$ ;  $p = 0,267$ ).

Таблица 2

**Сравнение хирургических характеристик АКШ и показателей функции почек в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с ОПП и без него (n / %)**

Признаки	Пациенты без ОПП (n = 416)	Пациенты с ОПП (n = 132)			
		Все случаи ОПП (n=132)	1-я группа (n = 71)	2-я группа (n = 42)	3-я группа (n = 19)
Максимальные уровни sCr, мг/дл (M±SD)	0,94 ± 0,06	1,99 ± 0,92***	1,44 ± 0,09	1,96 ± 0,30†††	4,28 ± 0,19###
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (M±SD)	85,8 ± 5,6	46,7 ± 12,9***	56,7 ± 6,1	39,6 ± 4,1††	24,7 ± 2,7###
Продолжительность операции, мин (M±SD)	119,8 ± 11,8	149,0 ± 23,3***	132,4 ± 9,7	157,4 ± 12,9†	190,7 ± 15,3##
Продолжительность ИК, мин (M±SD)	75,3 ± 8,6	94,1 ± 16,0***	85,4 ± 9,0	98,2 ± 12,3†	117,9 ± 15,5###
Количество сосудистых шунтов (M±SD)	2,9 ± 0,7	3,7 ± 1,0***	3,4 ± 1,0	3,9 ± 0,8	4,6 ± 1,1
ИВЛ после операции более 48 ч	31 / 7,5	28 / 21,2***	9 / 12,7	11 / 26,2	8 / 42,1##
Медикаментозная инотропная поддержка после ИК	92 / 22,1	47 / 26,8**	19 / 31,0	17 / 40,5	11 / 57,9#
Анемия после операции (Hb < 110 г/л)	249 / 59,9	98 / 74,2**	47 / 66,2	34 / 81,0	17 / 89,5
Госпитальная летальность	9 / 2,2	10 / 7,6**	1 / 1,4	4 / 9,5	5 / 26,3###
Пребывание в стационаре, дни (M±SD)	12,5 ± 1,5	17,0 ± 4,9***	13,7 ± 2,0	18,3 ± 2,6†	26,3 ± 3,8###

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ИК – искусственное кровообращение; ИВЛ – искусственная вентиляция легких. \*р – сравнение общей группы пациентов с ОПП и без него (\*\* р<0,01; \*\*\* р<0,001); † р – сравнение пациентов 1-й и 2-й групп († р<0,05; †† р<0,01; ††† р<0,001); #р – сравнение пациентов 1-й и 3-й групп (# р<0,05; ## р<0,01; ### р<0,001).

Таблица 3

**Корреляционные связи уровня сывороточного креатинина и потенциальных факторов риска ОПП у пациентов, подвергнутых АКШ**

Независимые переменные	Зависимая переменная – sCr		
	R	t	p
Возраст > 60 лет	0,240	2,817	0,006
Женщины	0,202	2,352	0,020
Коморбидные состояния			
Артериальная гипертензия	0,223	2,607	0,010
Застойная ХСН	0,264	3,117	0,002
Индекс EuroSCORE	0,284	3,383	0,001
Ожирение (ИМТ > 29 кг/м <sup>2</sup> )	0,162	1,873	0,063
ХОБЛ	0,148	1,705	0,091
Фибрилляция предсердий	0,233	2,727	0,007
Хирургические характеристики			
Продолжительность операции	0,780	14,228	< 0,001
Продолжительность ИК	0,398	4,953	< 0,001
Медикаментозная инотропная поддержка после ИК	0,255	3,002	0,003
ИВЛ после операции более 48 ч	0,287	3,419	< 0,001
Анемия, Hb < 110 г/л	0,250	2,945	0,004

В результате госпитальная летальность среди пациентов без ОПП составила 2,2%, а у пациентов с ОПП – 7,6% ( $\chi^2 = 7,23$ ;  $p=0,007$ ), в том числе в 3-й группе – 26,3%. Достоверное различие летальности также отмечено между 1-й и 3-й группами пациентов с ОПП ( $\chi^2=11,21$ ;  $p=0,008$ ). Заместительная почечная терапия (гемодиализ) проводилась у 7 пациентов (36,9%) 3-й группы. Койко-дни, проведенные пациентами без ОПП, были достоверно меньше, чем в общей группе пациентов с ОПП:  $11,9 \pm 1,4$  и  $17,0 \pm 4,9$  соответственно ( $p<0,001$ ). Также выявлены межгрупповые различия количества койко-дней у пациентов с ОПП. В период пребывания пациентов в стационаре у 58,3% пациентов ОПП носило обратимый

характер, у 39,4% пациентов выявлено персистирование ОПП и у 2,3% пациентов исключительно 3-й группы – необратимое (стойкое) ОПП.

Однофакторный корреляционный анализ у пациентов с ОПП выявил наиболее тесные и прямые связи содержания sCr с хирургическими характеристиками, т.е. продолжительностью операции и искусственного кровообращения, проведением послеоперационной медикаментозной инотропной поддержки и ИВЛ более 48 ч, а также анемией (табл. 3). Кроме того, выявлены достоверные корреляции тяжести ОПП с коморбидными состояниями – ХСН, артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий, возрастом старше 60 лет.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

По данным разных авторов, частота ОПП у пациентов, подвергнутых операциям на сердце, колеблется от 13 до 50% [8, 11, 12, 14]. В нашем исследовании ОПП у пациентов с нормальной функцией почек, подвергнутых АКШ, выявлено в 24,1% случаев. Необходимо отметить, что различие частоты ОПП не может объясняться выбранными диагностическими критериями ОПП, поскольку недавно проведенные исследования показали одинаковую полезность в диагностике и точность в определении прогноза ОПП у пациентов, перенесших операцию на сердце, критериев RIFLE и AKIN [3].

Поэтому сравнительно низкая частота ОПП в данном случае объясняется несколькими факторами. В первую очередь операция АКШ проводилась в плановом порядке. Известно, что экстренные коронарные вмешательства, выполняемые у пациентов с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда, сами по себе являются факторами повышенного риска развития ОПП [6, 10, 12, 13]. Кроме того, экстренная операция сопряжена с выполнением рентгеноконтрастного исследования – коронарной ангиографии перед операцией, что увеличивает риск контраст-индуцированной нефропатии и, следовательно, риск развития ОПП [13, 14, 17].

Госпитальная летальность в нашем исследовании была ниже по сравнению с результатами крупного исследования, проведенного С.Е. Нобсон и соавт. [8], включавшего более 4000 подвергнутых кардиохирургическим вмешательствам пациентов, и она составила 7,6 и 8,9% соответственно. Возможно, это связано с тем, что нами из исследования исключались пациенты, имеющие хирургические и/или клинические осложнения после операции. Поскольку известно, что возникновение хирургических осложнений особенно в течение первых 48 ч после АКШ, требующих повторной рестернотомии, резко увеличивает риск ОПП, и госпитальная летальность достигает 80% [8, 11, 14, 16].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, у пациентов с сохранной функцией почек, подвергнутых АКШ, при отсутствии ранних послеоперационных осложнений и сопутствующих (симультанных) кардиохирургических вмешательств, ОПП диагностируется в 24,1% случаев. У данной категории пациентов наиболее значимыми предикторами ОПП являются хирургические факторы, в частности, продолжительность операции и искусственного кровообращения, необходимость проведения искусственной вентиляции легких и инотропной медикаментозной терапии более 48 ч после операции,

а также коморбидные состояния – постоянная форма фибрилляции предсердий, застойная ХСН, артериальная гипертензия и возраст больше 60 лет. Все это подчеркивает важность оптимизации тактики операции и коррекции коморбидных состояний для предупреждения развития ОПП и, тем самым, улучшения прогноза у пациентов, подвергнутых АКШ.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Akcay A, Turkmen K, Lee D, Edelstein C. Update on the diagnosis and management of acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Disc* 2010; 3: 129-140
2. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Дегтерева ОА и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. *Нефрология* 2009; 13(3): 9-18
3. Haase M, Bellomo R, Matalanis G et al. A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138(6): 1370-1376
4. Cerda J, Lameire N, Eggers P et al. Epidemiology of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 881-886
5. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology, and outcomes of acute renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(3): 844-861
6. Kim MJ, Choi HS, Oh SH. et al. Impact of Acute Kidney Injury on Clinical Outcomes after ST Elevation Acute Myocardial Infarction. *Yonsei Med J* 2011; 52(4): 603-609
7. Loef BG, Epema AH, Smilde TD et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 195-200
8. Hobson CE, Yavas S, Segal MS et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009; 119: 2444-2453
9. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG et al. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Disc* 2009; 53: 961-973
10. Brown JR, Cochran RP, Dacey LJ et al. Perioperative increases in serum creatinine are predictive of increased 90-day mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2006; 114: I409-I413
11. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(6): 1597-1605
12. Huang TM, Wu VC, Young GH et al. Preoperative proteinuria predicts adverse renal outcomes after coronary artery bypass grafting. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 156-163
13. Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31(20): 2501-2555
14. Parikh CR, Coca SG, Wang Y et al. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008; 168: 987-995
15. Levey AS, Greene T, Kusek J et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A0828
16. Roques F, Nashef SA, Michel P et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15(6): 816-822
17. Sudarsky D, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy in interventional cardiology. *Int J Nephrol Renovasc Disc* 2011; 4: 85-99

Поступила в редакцию 02.04.2013 г.

Принята в печать 02.07.2013 г.

© П.И.Кудрина, А.Л.Арьев, 2013  
УДК [616.831-005.4:577.4]-053.9(471.1)

*П.И. Кудрина<sup>1</sup>, А.Л. Арьев<sup>2</sup>*

## РЕГИОНАЛЬНО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЦЕРЕБРОРЕНАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ), СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

*P.I. Kudrina, A.L. Aryev*

## REGIONAL ENVIRONMENTAL ASPECTS OF CEREBRO-RENAL INTERACTIONS OF ELDERLY AND SENILE AGE PERSONS, LIVING IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA), SUFFERING FROM CHRONIC ISCHEMIA OF BRAIN

<sup>1</sup>Якутский научный центр комплексных научных проблем СО РАМН; <sup>2</sup>кафедра геронтологии и гериатрии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Определить цереброренальные взаимоотношения между ранними признаками церебрального атеросклероза и уровнем расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с учетом влияния факторов риска (ФР) цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) у пациентов пожилого и старческого возраста Республики Саха (Якутия), страдающих хронической ишемией мозга (ХИМ) в зависимости от экологических и климатических условий региона проживания. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 245 больных от 60 до 89 лет, сопоставимые по возрасту и полу, которых разделили на две группы по региону проживания (арктические и южные), на две возрастные группы (пожилой и старческий возраст) и по полу (мужчины и женщины). Основным методом изучения церебральной гемодинамики в данной работе была ультразвуковая доплерография (УЗДГ). Допплерографическое обследование с цветовым сканированием и спектральным доплеровским анализом брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне было выполнено по стандартной методике на ультразвуковых системах ACUSON «Sequoia-512» датчиком линейного формата с генерируемой частотой ультразвукового сигнала 4 и 8 МГц в постоянно-волновом режиме. У всех пациентов исследовали функциональное состояние почек. СКФ определялась расчетными формулами (Кокрофта–Голта и MDRD) с последующим определением стадий хронической болезни почек (ХБП). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлена прямая положительная корреляционная связь между толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) и средним значением СКФ, а также выявлена статистически достоверно значимая связь между ФР возникновения и прогрессирования ХБП и ХИМ, зависящая от экологических и климатических условий региона проживания. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Особенности цереброренальных взаимоотношений у лиц пожилого и старческого возраста в Республике Саха (Якутия) обусловлены экологическими и климатическими условиями региона проживания.

**Ключевые слова:** регион проживания, экология, пожилой и старческий возраст, хроническая ишемия мозга, хроническая болезнь почек.

### ABSTRACT

**THE AIM OF THE RESEARCH.** Determine cerebro-renal relationship between the early signs of cerebral atherosclerosis and the level of the calculated glomerular filtration rate (GFR) with account of the influence of risk factors cerebrovascular diseases in elderly and senile patients of the Republic of Sakha (Yakutia), suffering from chronic brain ischemia (CBI) depending on the environmental and climatic conditions of region of residence. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 245 patients from 60 to 89 years, comparable by age and sex, were divided into two groups according to region of residence (Arctic and South), for two age groups (elderly and senile age) and by the sex (male and female). The main method of the study of cerebral hemodynamics in this work has been ultrasound Doppler Sonography (UDSG). Doppler sonography with color scanning and spectral Doppler analysis of the brachiocephalic arteries on extracranial level was performed according to standard method for ultrasound systems ACUSON «Sequoia-512» sensor linear format of the generated frequency of the ultrasonic signal 4 and 8 MHz in the permanent-wave mode. All patients were investigated the functional state of the kidneys. GFR, was determined by the formula MDRD with subsequent determination of the stages of chronic kidney disease. **RESULTS.** The direct positive correlation between the thickness of intimate-media (TIM) and the average of the GFR, and also found a statistically significant relationship between risk factors in the onset and progression

Кудрина П.И. 6577010, г.Якутск, Сергеляхское шоссе, 4-й км, Якутский научный центр комплексных научных проблем СО РАМН. E-mail: pkudrina@bk.ru

of CKD and CBI, dependent on environmental and climatic conditions of region of residence. *CONCLUSION.* Features of cerebro-renal relations in persons of elderly and senile age in the Republic of Sakha (Yakutia) are caused by environmental and climatic conditions of region of residence.

**Key words:** region of residence, environment, the elderly and senile age, chronic brain ischemia, chronic kidney disease.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время имеется много научных работ, посвященных хронической болезни почек (ХБП) и хронической ишемии мозга (ХИМ). Изучение сосудисто-мозговых заболеваний является одним из приоритетных направлений отечественной неврологии, учитывающим большую распространенность этих болезней, частую инвалидизацию и высокую смертность больных [1]. При этом в последние годы отмечается повышение медицинской и социальной значимости хронических форм ишемических цереброваскулярных заболеваний [2], основными причинами развития и прогрессирования которых являются артериальная гипертензия и атеросклероз [3, 4]. Атеросклеротические поражения сосудов головного мозга множественные. Они чаще локализуются в экстракраниальных отделах сонных и позвоночных артерий, при этом стенозы устья внутренней сонной артерии (ВСА) встречаются у 65% больных с церебральным атеросклерозом [5–7]. В патогенезе атеросклероза сосудов головного мозга важная роль принадлежит дисфункции сосудистого эндотелия [8].

ХБП – это повреждение почек или снижение уровня функции почек в течение 3 мес и более, проявляющееся в виде структурных и функциональных нарушений деятельности органа со снижением или без снижения СКФ либо снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение 3 мес и более, вне зависимости от наличия или отсутствия других признаков повреждения почек [9].

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) считают наиболее удобным показателем, отражающим функциональное состояние почек, ориентируясь на ее величину констатируют стадию ХБП. В настоящее время, по данным исследований NHANES II и III, проведенных в США, количество лиц, страдающих ХБП, достигает 13% населения, что составляет 26 млн человек [10, 11]. Данные о распространенности ХБП неоднозначны. Некоторые авторы сообщают о том, что распространенность ХБП составляет не менее 10%, достигая 20% и более у отдельных категорий лиц (пожилые, сахарный диабет 2-го типа) [12]. Однако наиболее точными следует считать данные А.В.Смирнова (там же), который сообщает о том, что распространенность ранних стадий ХБП в России составляет 36%.

В настоящее время очевидна связь между ХБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), к которым относятся, по классификации МКБ-10, и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), но вопросы взаимосвязи состояния сосудов головного мозга и функционального состояния почек изучены недостаточно, особенно у лиц пожилого и старческого возраста.

Известно, что каждый определенный географический регион имеет свои особенности в эпидемиологии того или иного заболевания [13]. Однако нам не встретилось исследований, в которых учитывали взаимосвязь ХИМ с функциональным состоянием почек с учетом специфики региона проживания. Изучение функционального состояния почек у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих ХИМ, в зависимости от экологических и климатических условий региона проживания представляет несомненный научный и практический интерес и имеет определенное значение для совершенствования качества и эффективности оказания медицинской помощи пожилым людям того или иного региона такой большой и многонациональной страны, как Российская Федерация.

Целью работы было определение цереброренальных взаимоотношений между ранними признаками церебрального атеросклероза (толщина КИМ и АСБ) и уровнем расчетной СКФ с учетом влияния традиционных факторов ЦВЗ у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих с ХИМ в зависимости от экологически-климатических условий региона проживания.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании включили 251 пациента с ХИМ I и II стадий. Диагноз ХИМ устанавливали в соответствии с классификацией сосудистых поражений мозга Института неврологии РАМН (1985), диагноз формулировали в соответствии с МКБ-10. Клинический диагноз уточняли при помощи инструментального обследования (ХИМ I; ХИМ II). Исходя из цели исследования, все пациенты были разделены на две группы в зависимости от региона проживания. В соответствии с классификацией Е.В.Шмидта (1985), в соответствии со стадией ХИМ группы подразделялись на две подгруппы: –

больные с ХИМ I стадии (подгруппа А) и больные с ХИМ II стадии (подгруппа Б).

I группу наблюдений составили 174 пациента (в подгруппе А – 87, в подгруппе Б – 87 человек) проживающих в Арктической зоне, II группу – 177 больных (в подгруппе А – 90, в подгруппе Б – 87), проживающих в Вилуйской зоне.

Основным методом изучения церебральной гемодинамики в данной работе была ультразвуковая доплерография (УЗДГ). Допплерографическое обследование с цветовым сканированием и спектральным доплеровским анализом брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне было выполнено по стандартной методике при помощи аппарата ACUSON «Sequoia-512» датчиком линейного формата с генерируемой частотой ультразвукового сигнала 4 и 8 МГц в постоянно-волновом режиме.

В процессе исследования оценивали проходимость сонных и позвоночных артерий, их диаметр. Оценку состояния стенки общей сонной артерии (качественных и количественных параметров) осуществляли по данным В-режима. Структурная характеристика включала анализ эхогенности и степени дифференцировки на слои комплекса интима-медиа (КИМ). За условный эталон при оценке эхогенности интимы принимали эхогенность окружающих сосуд тканей, медиа – эхогенность просвета сосуда. Толщину комплекса интима-медиа (КИМ) определяли в трех точках обеих общих сонных артерий на дистальном отрезке в 1,0 см с вычислением среднего значения. Нормальными считали значения толщины комплекса интимы-медиа менее 0,9 мм. Учитывалась степень асимметрии линейной скорости кровотока, которая отражает его адекватность и имеет определенную диагностическую ценность. Обследовали обе общие сонные артерии в продольной и поперечной проекциях с целью выявления сечения, в котором атеросклеротическая бляшка имела наибольший размер. Определяя процент стеноза в зоне максимального сужения просвета артерии, оценивали характеристику бляшки по классификации.

Всем обследуемым исследовали функциональное состояние почек по формуле MDRD:

$$\text{СКФ} = 186 \times (\text{креатинин крови, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203} \times (0,742 \text{ для женщин}).$$

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS 19.0. Для описания количественных данных вычисляли среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. Качественные признаки представлены в виде частотных таблиц, содержащих абсолютные

значения и относительную долю признака (процент). Проверку законов распределения количественных признаков на соответствие нормальному закону проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для изучения показателей, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрические критерии. Для сравнения средних значений изученных показателей применяли парный тест Манна–Уитни. При сравнении более двух групп исследования использовали непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллеса. Для изучения сопряженности качественных признаков вычисляли классический критерий  $\chi^2$  Пирсона, а в случаях, когда ожидаемая частота в более чем 20% ячеек таблиц сопряженности была менее 5, вычисляли критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность. Для установления величины вклада факторов в общую закономерность таблиц сопряженности ориентировались на величину стандартизованного остатка в ячейках. Для оценки взаимосвязей количественных переменных использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Во всех использованных статистических критериях за пороговый уровень значимости принимали величину  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Оценка функционального состояния почек у исследуемых.** В табл. 1 приведены средние значения СКФ у больных группы с учетом ареала проживания и тяжести ХИМ.

Средние значения СКФ в I группе соответствовали II стадии ХБП и не различались у пациентов с ХИМ I и ХИМ II. Однако во II группе у больных с ХИМ II были выявлены наиболее низкие значения СКФ, соответствовавшие ХБП IIIa ст. Очевидно, что величина СКФ была ниже у пациентов, проживавших в Вилуйском районе как при наличии ХИМ I, так и при ХИМ II.

В табл. 2 представлено распределение пациентов по стадиям ХБП в зависимости от района проживания и тяжести ХИМ. Среди жителей

Таблица 1

### Среднее значение скорости клубочковой фильтрации у исследуемых по расчетным формулам, $M \pm \sigma$

Скорость клубочковой фильтрации	А	Б	р
I группа, n=174	n=87	n=87	
MDRD	68,68 $\pm$ 1,61	65,75 $\pm$ 1,79	НД
II группа, n=177	n=90	n=87	
MDRD	63,47 $\pm$ 1,54	58,92 $\pm$ 0,98	<0,05
р	<0,05	<0,05	

Примечание. НД – различия недостоверны,  $p > 0,1$ .

Таблица 2  
**Распределение пациентов по стадиям ХБП в зависимости от района проживания и тяжести ХИМ, %**

	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
I группа				
ХИМ I	32,1	29,8	37,1	1,0
ХИМ II	27,2	31,1	39,9	1,8
II группа				
ХИМ I	30,8	31,3*	35,6	2,3*
ХИМ II	29,5	29,2	37,1	4,2

\* статистически значимые различия между значениями соответствующих показателей при сравнении I и II групп в целом и возрастных подгрупп I группы при  $p < 0,02-0,05$ , \*\* при  $p < 0,01$ , \* – статистически значимые различия между значениями соответствующих показателей при сравнении возрастных подгрупп I группы и II группы при  $p < 0,03$ .

Крайнего Севера преобладали начальные стадии, а среди «виллойцев» – более поздние стадии ХБП, что косвенно свидетельствует не только о большей распространенности, но и более тяжелом течении ХБП у пациентов II группы.

#### Стадии ХИМ и их взаимосвязь с функциональным состоянием почек.

Ухудшение функционального состояния почек ассоциируется с утяжелением ХИМ, о чем косвенно можно судить по наличию положительной корреляционной взаимосвязи между величиной СКФ и возрастом:  $r=0,62$ ,  $p=0,031$

Кроме того, как уже упоминалось, при разных стадиях ХИМ среднее значение СКФ ниже у пациентов с ХИМ II по сравнению с больными с ХИМ I.

#### Факторы риска возникновения и прогрессирования цереброваскулярных заболеваний и их взаимосвязь с функциональным состоянием почек.

Большинство из традиционных ФР ЦВЗ одновременно являются и ФР развития, и прогрессирования ХБП. В первую очередь к ним относят артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), дислипидемию и возраст. Проведенный нами анализ ФР (рис. 1) показал, что АГ, как ведущий фактор развития и прогрессирования ХИМ, занимала лидирующее место среди всех подгрупп, но частота была меньшей у больных I группы (в подгруппе А – 54,0 против 68,7,0% пациентов II группы, в подгруппе Б – 71,3 против 87,3% соответственно).

При проведении анализа таблиц сопряженности между АГ (основным фактором риска ХИМ) стадией ХБП установлена положительная взаимосвязь ( $\chi^2=17,54$ ,  $p=0,0001$ ), что косвенно свидетельствует о том, что снижение СКФ у пациентов с ХИМ взаимосвязано с наличием АГ.

Дислипидемия в нашем исследовании занимает второе место по частоте среди факторов риска и также чаще встречается в обеих подгруппах у представителей II группы (в подгруппе А – 57,0 против 33,8% больных I группы, в подгруппе Б – 80 против 41,4% соответственно). Взаимосвязь дислипидемии и стадии ХБП у больных с ХИМ при проведении анализа таблиц сопряженности также является статистически значимой ( $\chi^2=33,61$ ,  $p=0,0001$ ).

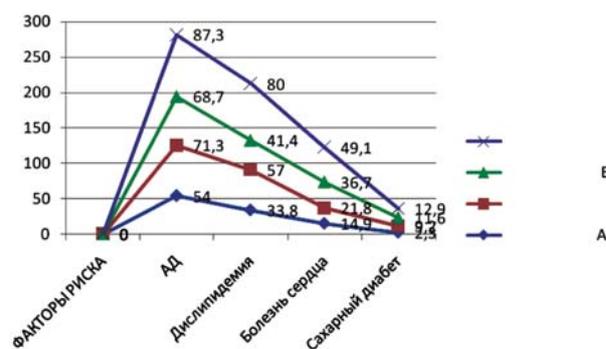
При анализе таблиц сопряженности выявлена положительная взаимосвязь между стадией ХБП и наличием патологии сердца у больных с ХИМ ( $\chi^2=14,363$ ;  $p=0,002$ ). Отметим, что заболевания сердца статистически достоверно ( $p<0,001$ ) преобладали также у «виллойцев», в подгруппе А – 36,7 против 14,9% больных I группы и в подгруппе Б – 49,1 против 21,8% соответственно. В настоящее время известно, что заболевания почек и сердца тесно ассоциированы, что согласуется и другими работами [23].

В нашем исследовании в обеих подгруппах СД страдали чаще также пациенты Виллойского региона: в подгруппе А – 9,2 против 2,3% у пациентов I

Таблица 3  
**Распределение стенозов МАГ по группам**

Стенозы	ХИМ I		ХИМ II		p
	n	%	n	%	
I легкие	5	5,7	4	4,6	НД
I средние	7	8,0	9	10,3	НД
I тяжелые	20	22,9	23	26,4	НД
II легкие	8	12,5	9	10,3	<0,05
II средние	10	11,1	10	11,5	НД
II тяжелые	26	28,9	31	35,6	<0,05
I одиночные	19	21,8	24	27,6	НД
I множественные	13	14,9	12	13,8	НД
II одиночные	21	23,3	24	27,6	НД
II множественные	23	25,6	23	26,4	НД

Примечание. НД – различия недостоверны.



Факторы риска возникновения и прогрессирования цереброваскулярных заболеваний у обследованного контингента.

Таблица 4

**Коэффициент асимметрии артериального кровотока у обследуемых пациентов**

Коэффициент асимметрии	I группа		II группа	
	n	%	n	%
Нет	153	87,9	112	63,3
20–30%	9	5,2	35	19,8
>40%	12	6,9	30	16,9

Примечание. Различия между группами недостоверны.

Таблица 5

**Наличие и характеристика атеросклеротических бляшек у исследуемых**

Частоты	I группа	II группа	p
Нет	73%	57,6%	НД
Есть	27%	42,4%	<0,05
<b>Бляшки</b>			
Гипоэхогенные	10,9	6,8	НД
Гипогетерогенные	8,6	10,7	НД
Эхогетерогенные	6,3	13	НД
Эхогомогенные	1,1	11,9	НД
<b>Поверхность</b>			
Неровная	12,6	21,5	НД
Гладкая	14,4	20,9	НД
<b>Форма</b>			
Локальная	13,6	2,6	<0,05
Полуконцентрическая	4,2	16,4	НД
Концентрическая	9,2	23,4	<0,05
<b>Размер</b>			
< 10мм	17,8	14,1	НД
> 10 мм	9,2	28,3	НД

Примечание. НД – различия недостоверны.

Таблица 6

**Среднее значение толщины комплекса-интимы медиа, M±σ**

Стадии	I группа	II группа
ХИМ I	1,00±0,34	1,13±0,24
ХИМ II	1,11±0,28	1,15±0,27
Стадии	60–74 года	75–89 лет
ХИМ I	0,97±0,30	1,14±0,30
ХИМ II	1,00±0,29	1,21±0,27
Стадии	Мужчины	Женщины
ХИМ I	1,11±0,31	1,08±0,29
ХИМ II	1,16±0,31	1,14±0,26

группы, в подгруппе Б – 12,9 против 3,2% соответственно ( $p < 0,001$ ). При анализе таблиц сопряженности выявлена положительная взаимосвязь между стадией ХБП и наличием СД ( $\chi^2 = 17,549$ ,  $p = 0,0001$ ).

Известно, что возраст является независимым ФР при ЦВЗ [24–26]. Нами выявлена негативная корреляционная взаимосвязь между возрастом и СКФ ( $R_s = -0,69$ ,  $p = 0,0001$ ).

**Начальные атеросклеротические признаки сосудов головного мозга и их влияние на функциональное состояние почек.**

Анализ выраженности атеросклеротических изменений магистральных артерий головы (МАГ) у исследуемых показывает достоверные различия коэффициента асимметрии (КА) кровотока, характеристики бляшек (структуру, поверхность, размеры, форму) и толщины КИМ в МАГ.

По данным табл. 3 следует, что стенозы с наименьшей статистически значимой частотой выявлены у пациентов I группы (31,2 и 19,8% соответственно).

При сравнении стенозов по степени сужений отмечается распространенность множественных стенозов чаще также у пациентов II группы.

Стенозы чаще были выявлены у пациентов II группы (в подгруппе А – 48,9 против 36,8% пациентов I группы, в подгруппе Б – 54 против 41,4% соответственно), при этом следует отметить, что у них преобладают множественные стенозы (в подгруппе А – 14,9 против 13,3% пациентов I группы, в подгруппе Б – 26,4 против 25,6% соответственно). При сравнении стенозов по степени сужений тяжелые стенозы чаще встречались также у представителей II группы (в подгруппе А – 28,9 против 22,4% пациентов I группы, в подгруппе Б – 35,6 против 26,4% соответственно). У «виллоцев» распространены множественные стенозы (в подгруппе А – 25,6 против 14,9% пациентов I группы, в подгруппе Б – 26,4 против 13,8% соответственно). Среди «северян» распространены наоборот одиночные стенозы (в подгруппе А – 21,8 одиночных против 14,9% множественных, в подгруппе Б – 27,6 против 13,8% соответственно) и по степени сужения легкие, средние стенозы (в подгруппе А – 5,7, 8 против 22,9% тяжелых, в подгруппе Б – 4,6 и 10,3% против 26,4% соответственно).

Асимметрия артериального кровотока встречалась при ХИМ II стадии. При этом симметричный кровоток (табл. 4) статистически достоверно ( $p < 0,005$ ) преобладал у представителей I группы (87,9 против 63,3% больных II группы).

Атеросклеротические бляшки (АСБ) среди больных с ХИМ встречались также при II стадии, при этом, как видно из табл. 5, среди больных II группы АСБ были обнаружены в 42,4 % случаев, что достоверно выше по сравнению с больными I группы (27%).

При анализе типа плотности АСБ также выявлены различия: среди пациентов I группы чаще встречались бляшки с однородной эхоструктурой

(I тип), АСБ больных II группы больше имели кальцинированный эхогетерогенный тип (IV тип).

По структуре поверхности среди пациентов II группы чаще выявлены АСБ с наличием неровной (изъязвленной) поверхности, а гладкая поверхность преобладает у представителей I группы (табл. 5). По форме бляшек пациенты I группы чаще имели локальные АСБ, а среди «виллойцев» с наибольшей частотой встречались полуконцентрические и концентрические бляшки. Следует отметить, что во II группе бляшки размером более 10 мм встречаются в 2 раза чаще, чем бляшки с размером меньше 10 мм, в I группе наблюдается обратная тенденция.

АСБ могут считаться маркером хронического прогрессирующего атеросклероза [27]. Это объясняет их роль как предиктор неблагоприятных событий.

В нашем исследовании показано, что существует значимая ассоциативная связь между уровнем СКФ и всеми характеристиками АСБ ( $\chi^2=18,46$ ,  $p=0,001$ ), что возможно указывает на одновременное атеросклеротическое поражение почек и сосудов головного мозга.

При исследовании гипертрофии и начальной атеросклеротической трансформации эластических сосудов, среди больных I группы показатель толщины КИМ общей сонной артерии в подгруппе А составил  $1,0 \pm 0,34$  мм, в подгруппе Б –  $1,1 \pm 1,11$ , что было достоверно ниже аналогичного показателя у пациентов II группы ( $1,13 \pm 0,24$  в подгруппе А и  $1,15 \pm 0,27$  в подгруппе Б).

Как видно из таблицы (табл. 6), отмечается уплотнение интима-медиа с переходом в более старшую группу.

Сравнительный анализ толщины КИМ в зависимости от пола показывает, что в среднем у мужчин толщина КИМ больше аналогичного показателя у женщин ( $1,11 \pm 0,31$ ;  $1,18 \pm 0,31$  против  $1,08 \pm 0,31$  и  $1,14 \pm 0,30$ ). Известно, что функции эндотелия считают начальным этапом развития атеросклероза [28, 29]. При этом увеличение толщины КИМ, соответствующее критериям диагностики атеросклеротического поражения сонных артерий, отмечалось только при IV и III стадиях ХБП.

При проведении корреляционного анализа обнаружена положительная взаимосвязь между средним значением СКФ и толщиной КИМ ( $R_s=0,974$ ,  $p<0,0001$ ) при применении. Это свидетельствует в пользу мультифокального характера атеросклероза.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Республика Саха (Якутия) занимает территорию  $3103,2$  тыс.км<sup>2</sup>, что составляет 18% от всей

территории Российской Федерации [14]. Общая протяженность республики с севера на юг равняется  $2000$  км, а с запада на восток –  $2500$  км. 40% территории находится за Полярным кругом, в зоне вечной мерзлоты. В пределах республики расположены три часовых пояса. Якутия относится к географическим районам страны с суровым, резко континентальным климатом. В формировании температурного режима большую роль играют радиационный баланс и циркуляция атмосферы. Солнечная активность ежегодно достигает от  $87,9$  до  $96,0$  ккал/см [15].

Продолжительность холодного периода со средней суточной температурой ниже  $0$  °С составляет  $204$ – $219$  дней в юго-западных и центральных районах и  $255$ – $250$  дней на побережьях морей Лаптевых и Восточно-Сибирского.

Летом средняя температура в центральных, юго-западных и южных районах колеблется в пределах  $+34$  ...  $+38$  °С, на севере –  $+14$  ...  $+22$  °С. Продолжительность теплого периода со среднесуточной температурой выше  $0$  °С составляет  $155$ – $165$  дней в центральных и юго-западных районах и  $105$ – $107$  дней на побережье морей. Среднее годовое количество осадков на всей территории – около  $290$  мм, тогда как в среднем по России –  $390$  мм, что приближает Якутию к полупустынным районам России. По всей территории Якутии наиболее высокая влажность наблюдается зимой, наименьшая – в начале лета [16].

Можно утверждать, что на земном шаре не существует столь критических для существования человека территорий, за исключением, возможно, Антарктиды. Тем не менее, основной этнос (якуты) занимают эту территорию для постоянного проживания уже почти две тысячи лет. Территорию Якутии целесообразно разделить на несколько районов, отличающихся друг от друга своими климатогеографическими условиями, национальным составом населения со свойственным ему образом быта и питания, родом занятий и т.д. [17, 18].

Арктическая и Виллойская зоны не одинаковы по своим природно-экологическим особенностям, а люди, проживающие в них, различаются по образу жизни, характеру основных занятий, уровню цивилизации, укладу жизни, особенностям питания. В Виллойском регионе, который находится в бассейне реки Виллой, за последние годы получила бурное развитие алмазодобывающая промышленность, имеются месторождения бурых углей, а также минерального сырья, необходимого для производства строительных материалов. Климат здесь более мягкий, близок к климату средней полосы

России. В этой зоне было нарушено сложившееся экологическое равновесие, произошли необратимые изменения в природной среде, пострадало здоровье людей, проживающих в регионе. Проведенными многочисленными исследованиями доказано воздействие Вилюйского водохранилища и химических поллютантов, которые осваиваются при промышленной обработке составных частей алмазосодержащих кимберлитовых пород, состоящих из алюмосиликатов, кальциево-магнезиальных и железосодержащих пород, окислов титана, хрома, никеля, магния и других на всем протяжении реки Вилюй. Было обнаружено многократное превышение в воде ПДК фенола в 2–7 раз, нефтепродуктов – в 4 раза, никеля – в 4–7 раз, меди и цинка – в 2 раза, алюминия и марганца – в 20 раз, хрома, свинца, железа – в 7 раз и более. Анализ результатов исследований лабораторий Института прикладной экологии Севера АИ РС(Я) (2005) показал также и в почвах превышение ПДК ряда веществ [19]. Среди обследованного населения наблюдалось накопление микроэлементов в биологических средах человека. В цельной крови отмечалось превышение содержания марганца в 3–4, алюминия – в 2,5 раза, в волосах – превышение концентрации серебра в 2–3 раза и более, бора – в 2 раза (у детей с облысением), алюминия, марганца, никеля, титана – многократное превышение допустимых уровней, приводимых в литературе в качестве нормальных.

Арктическая зона расположена вдоль берегов Северного Ледовитого океана. Значительная часть территории зоны находится за Полярным кругом, в тундре и лесотундре. Здесь – суровые климатические условия, сильные ветры вдоль побережья, недостаток инсоляции, длительная полярная ночь. У жителей этого района традиционное питание, включающее в себя сорта мяса якутской породы, богатые ненасыщенными жирными кислотами, витаминами и минеральными компонентами, рыбу и различные растения, которые обеспечивают энергетические, витаминные, микроэлементные потребности населения [20]. Проведенное в 2006 году Институтом здоровья Республики Саха (Якутия) медико-экологическое исследование экологических факторов, биогеохимического фона (питьевой воды, почвы, воздуха) не выявило экологического загрязнения данного региона. Таким образом, эта зона является экологически более благоприятной.

В данном исследовании мы изучили функциональное состояние почек по величине снижения уровня СКФ, параметра, отражающего глобальную функцию почек и позволяющего оценить степень тяжести ХБП. Снижение СКФ было отмечено у

пациентов II группы, проживающих в экологически загрязненном регионе. В соответствии с Национальными рекомендациями, основным маркером ХБП служит снижение СКФ, обусловленное в первую очередь развитием нефросклероза [30–33].

Имеются данные о том, что по мере снижении СКФ увеличивается риск развития ССЗ [34, 35], к которым, как было отмечено выше, относятся и ЦВЗ [38, 39]. Начальное увеличение сердечно-сосудистого риска отмечается, начиная со II стадии ХБП [36, 37]. Пороговой величиной СКФ, ниже которой значительно риск сердечно-сосудистых событий увеличивается значительно, считается 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Показано, что при СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> сердечно-сосудистая смертность ниже, чем при СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Результаты проведенного исследования согласуются с данными литературы. У пациентов, страдающих ХИМ, отмечается снижение выделительной функции почек, что подтверждается снижением среднего значения СКФ при утяжелении ХИМ.

Известно, что жизненные ресурсы человека тесно взаимосвязаны с состоянием окружающей среды. Сообщения о связи заболеваемости ХИМ и ХБП с экологическими факторами неоднозначны и противоречивы. Некоторые исследователи доказали усиление риска развития ЦВЗ при загрязнении воздуха [19]. Процессы ухудшения экологической обстановки и загрязнения окружающей среды привели к изменению природного спектра содержания микроэлементов в тканях и органах, в том числе и повышению нефротоксических микроэлементов, которые отрицательно действуют и на нервную систему. Ряд исследователей указывают на существенное влияние состояние окружающей среды и климата на развитие и прогрессирование ХБП.

Изученные нами северные регионы обладают богатыми природными ресурсами. Но в последнее время происходит антропогенное загрязнение окружающей среды, вызывая более выраженные изменения в организме северян. Поэтому неудивительно, что при сопоставительном анализе состояния функции почек снижение СКФ наблюдается именно у пациентов экологически неблагоприятного региона.

Были исследованы ФР развития и прогрессирования ЦВЗ и их влияние на функциональное состояние почек. Известно, что АГ является одним из важнейших ФР развития и механизма прогрессирования не только ЦВЗ, но и ХБП [40–42]. Также известно, что дислипидемия занимает лидирующее положение среди ФР ЦВЗ и ухудшает прогноз любого почечного заболевания, а диабетическая не-

фропатия – одна из основных причин развития ХБП [43–45]. Заболевания сердца и почек взаимообусловлены и представляют собой непрерывную цепь событий или кардиоренальный континуум [17,18], а другие – кардиоренальным синдромом [46]. Риск развития ХБП, как и сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивается с возрастом [47]. Связь снижения СКФ с увеличением толщины КИМ была отмечена, в частности, в исследованиях CHS, включавшем 5888 пациентов в возрасте 65 лет и старше с сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди которых были и пациенты с ЦВЗ [48].

В настоящем исследовании показана тесная взаимосвязь названных ФР ЦВЗ со средним значением СКФ в возрастном аспекте.

Частота встречаемости ФР у пациентов, проживающих в экологически чистом регионе, были статистически достоверно меньше, чем у жителей Вилюйского региона, неблагоприятного в экологическом плане.

У больных II группы, «вилюйцев», выявлены более выраженные церебральные атеросклеротические изменения в виде высокой частоты сочетанного стенотического, гемодинамически значимого поражения двух артерий и более, что позволяет предполагать влияние факторов окружающей среды на мозговую кровоток.

Таким образом, на основании проведенного исследования, можно констатировать, что развитие и прогрессирование ХИМ и ХБП у исследуемых пациентов пожилого и старческого возраста происходит параллельно. При этом у больных, живущих в экологически загрязненном Вилюйском регионе, выявлены прямые и косвенные признаки более выраженного (ускоренного) патологического старения центральной нервной системы, проявляющегося более отчетливыми атеросклеротическими поражениями сосудов головного мозга, а также более выраженной почечной дисфункции.

У пациентов I группы – жителей северных регионов Якутии, где сохранились более спокойный, традиционный уклад жизни и отсутствие значимого загрязнения окружающей среды, показатели атеросклеротических изменений церебральных сосудов и нарушений ренальной функции относительно низкие.

Выявление высокой частоты формирования ХБП у больных с ХИМ подчеркивает универсальность изменений сосудистых изменений при таком системном патологическом процессе, как атеросклероз. Результаты нашего исследования позволяют думать о том, что улучшение экологических условий жизни народов Севера может спо-

собствовать снижению частоты и выраженности проявлений атеросклероза в разных сосудистых областях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных с ХИМ имеют место выраженные атеросклеротические изменения в бассейне внутренней сонной артерии: утолщение КИА, развитие атеросклеротических бляшек, сочетанного стенозирования артерий.

2. Установленная положительная связь между ФР возникновения и прогрессирования ХИМ и уровнем СКФ демонстрирует единство ФР развития сосудистых поражений головного мозга и ХБП, при этом частота ФР выше у пациентов, проживающих в экологически загрязненном регионе.

3. Выявлена тесная корреляционная зависимость между атеросклеротическими изменениями сосудов головного мозга и снижением функции почек, что указывает на ассоциированную патологию почек и головного мозга, которая, в свою очередь, определяет высокий риск дальнейшего прогрессирования ХИМ со снижением функции почек.

4. При утяжелении стадии ХИМ снижается и функция почек, что ассоциируется с нарастанием стадии ХБП, и этим характеризуется параллелизм процессов атерогенеза головного мозга и почек, а также наличие патогенетических цереброренальных взаимосвязей.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Профилактика острых нарушений мозгового кровообращения: теория и реальность. *Журн неврологии и психиатрии* 1996; 5: 5-9
2. Яхно НН, Дамулин ИВ. Актуальные вопросы нейрогеронтологии. В: *Достижения в нейрогеронтологии*. М., 1995: 9-39
3. Верещагин НВ, Моргунов ВА, Гулевская ТС. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. *Медицина*; 1997:34
4. Ганнушкина ИВ, Лебедева НВ. *Гипертоническая энцефалопатия*. Медицина, М.; 1987
5. Колторев АН, Верещагин НВ, Людковская ИГ, Моргунов ВА. *Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения*. Медицина, М.; 1975; 253
6. Тимофеев ГА. Медико-экологические исследования в Республике Саха (Якутия). В: *Достижения и перспективы медицинской науки в Республике Саха (Якутия)*. Якутск, 2002: 23-30
7. Шмидт ЕВ. *Стеноз и тромбоз сонных артерий и нарушения мозгового кровообращения*. Медгиз, М., 1963; 128
8. Cines DB, Pollak ES, Buck CA et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91, 10: 3527-3561
9. Ingvar DH. «Hyperfronal» distribution of the cerebral gray matter flow in resting wakefulness; on the functional anatomy of the conscious state. *Acta Neurol Scand* 1979; 60: 12-25
10. Мякотных ВС, Стариков СА, Хлызов ВС. Нейрососудистая геронтология. УИФ Наука, Екатеринбург, 1996: 320
11. Мясоедова ЕЕ, Обжерица СВ, Святова НД., Мясоедова С.Е. Предикторы кардиоваскулярных и цереброваскулярных

- осложнений у больных ревматоидным артритом. *Клин мед* 2012; 6:48-50
12. Арьев АЛ, Ефстратова ЛВ, Овсянникова НА, Арьева ГТ. Нефрологические, липидологические и нейрофизиологические маркеры преждевременного старения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. *Нефрология* 2011; 15 (3); 11-17
  13. Шмидт ЕВ, Смирнов ВЕ, Кондрашина МА. *Вопросы эпидемиологии сосудистых заболеваний головного мозга*. Медицина, М., 1972; 126
  14. Панин ЛЕ. Медицинские и научные проблемы освоения человеком крайнего Севера. *Вестн ПАМН*1993; 8: 9-13
  15. Петров РА, Алексеев ВП, Соломатин АП. Сердечно-сосудистая патология Якутии. Клинико-эпидемиологическое и морфологическое исследование. Якутск, 1982; 154
  16. Васильева ГС. Геомагнитные возмущения и сердечно-сосудистые заболевания. *Вопросы патологии человека в условиях Севера*. Якутск, 1987; 23-29
  17. Алексеев ВП, Кривошапкин ВГ. Популяционные особенности развития и патоморфоза атеросклероза на Севере. Достижения и перспективы медицинской науки в Республике Саха (Якутия). Якутск, 2001; 10-12
  18. Тимофеев ЛФ, Кривошапкин ВГ. Медико-экологическое районирование районов Севера (Якутия). Вопросы формирования здоровья и патологии человека на Севере: факты, проблемы и перспективы. Якутск, 2002; 63-68
  19. Копылов РН, Маршинцев ВК, Тяптыргянов ММ. Общая экологическая ситуация территории Якутии. Проблемы радиационной безопасности. Якутск, 1993; 56
  20. Савинов ДД. Среда обитания и здоровье человека на Севере / ДД Савинов, ПГ Петрова. Эколого-медицинские аспекты. Новосибирск, 2005; 23-27
  21. Forman JP, Brenner BM. «Hypertension» and «microalbuminuria»: The bell tolls for thee. *Kidney Int* 2006; 69: 22-28
  22. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A et al Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 51: 1908-1919
  23. ESN-ESC Guidelines Committee. ESN-ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053
  24. Мякотных ВС, Стариков АС, Хлызов ВИ. Нейрососудистая гериатрия. УИФ Наука, Екатеринбург, 1996; 320
  25. Особенности клинических проявлений острого и восстановительного периодов у больных разного пола с инсультами. ДА Евлоева, СИ Посохов, ГР Табеева, АМ Вейн. *Инсульт: приложение к Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова* 2002; 6: 32-35
  26. Stroke in woman. G Bousserm, PhA Wolf, M Kelly-Hayes, AS Beiser, EJ Benjamin. *Circulation* 1999; 99: 463-467
  27. Evans M, Escalante A, Battafarano DF et.al. Carotid athero-sclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthr and Rheum* 2001; 63: 1211-1220
  28. Davies MJ, Thomas AC. Plague fissuring – the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53 (4): 363-373
  29. Fuster V, Lewis A. Conner Memoreal Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90 (4): 2126-2146
  30. Смирнов АВ, Добронравов АВ, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основе превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
  31. Смирнов АВ, Есяян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17
  32. KDOQI US commentary on the 2009 DIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 2010; 55(5): 773-799
  33. National Kidney Disease Foudation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (1): 1-266
  34. Mann JFE. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: implication for the use ACE inhibitors. *La Presse Medicale* 2005; 34(18): 1303-1308
  35. Myllymaki J, Syrjantn J, Helin H. et al. Vascular diseases and their risk factors in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(7): 1876-1882
  36. Locatelli F, Del Vecchio L, D'Amico M, Andrulli S. Is it the agent or the blood pressure level that matters for renal protection in chronic nephropathies? *J Am Soc Nephrol* 2002; 13[Suppl 3]: 196-201
  37. Roossing P, Hommel E, Smidt U, Parving H. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia* 1994; 37: 511-516
  38. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351 (13): 1296-1305
  39. Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T et. al. Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular death in a community-based population in Japan: NIPPON DATA90. *Circ J* 2006; 70 (8): 954-959
  40. Liapis CD, Kakisis JD, Kostakis AG. Carotid Stenosis. Factors affecting symptomatology. *Stroke* 2001; 32: 2782-2786
  41. Fried ZF, Orchard TJ, Kasiske BZ. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-269
  42. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chron Dis* 1955; 1: 33-42
  43. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney int* 2005; 67(6): 2010-2089
  44. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. К проблеме модификации классификации хронической болезни почек. *Нефрология* 2010; 14 (2); 11-17
  45. Смирнов ВЕ, Манвелов МС. Распространенность факторов риска и смертность от инсульта в разных географических регионах. *Инсульт: приложение к журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2001; 3: 8
  46. Holowats LA, Thompson CS, Minson CT, Kenney WL. Mechanisms of acetylcholine-mediated vasodilatation in young and aged human skin. *J Physiol (Lond.)* 2005; 563: 965-973
  47. Levey AS, Coresh J, Balk E et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139 (2): 137-147
  48. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-986

Поступила в редакцию 10.06.2013 г.

Принята в печать 02.07.2013 г.

© С.В.Колесников, А.С.Борисов, 2013  
УДК [616.12-089-053.9-06:616.61]-036.8

*С.В. Колесников<sup>1</sup>, А.С. Борисов<sup>1</sup>*

## НЕЛИНЕЙНЫЙ МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РЕНАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ПОЖИЛЫХ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

*S.V. Kolesnikov, A.S. Borisov*

## NONLINEAR METHOD FOR PREDICTING ADVERSE RENAL OUTCOMES IN ELDERLY CARDIAC SURGERY PATIENTS

<sup>1</sup>Отделение гемодиализа и экстракорпоральной детоксикации Новосибирского научно-исследовательского института патологии кровообращения им. акад. Е.Н.Мешалкина, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** анализ и прогнозирование неблагоприятных ренальных исходов у пожилых пациентов после операций в условиях искусственного кровообращения с помощью обучающихся нейронных сетей – радиальной базисной функции. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** проспективное когортное исследование проведено у 81 пациента 65–80 лет. Исследованы ряд демографических, периоперационных, биохимических факторов как возможных значимых предикторов развития острого повреждения почек (ОПП) и снижения СКФ у пожилых пациентов. При использовании регрессионного анализа установлено, что значимыми предикторами развития ОПП являются число пораженных органов, категория диагноза, время операции, концентрация липокалина-2 (NGAL) после операции, продолжительность искусственной вентиляции легких. Значимыми предикторами снижения СКФ являются исходная концентрация креатинина сыворотки крови, индекс массы тела, стадия ОПП (по критериям RIFLE), возраст, время операции и искусственного кровообращения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** на основании полученных данных, используя РБФ – нейронные сети, предложены пригодные модели прогнозирования неблагоприятных ренальных исходов (ОПП и снижения СКФ).

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, предикторы, кардиохирургия, пожилой возраст, нейронные сети.

### ABSTRACT

**AIM OF RESEARCH:** Analysis and prognosis of adverse renal outcomes in elderly patients after cardiopulmonary bypass surgery by RBF-neural networks. **MATERIALS AND METHODS:** a prospective cohort study was performed in 81 patients 65 to 80 years. Investigated a range of demographic, perioperative, biochemical factors as possible significant predictors of acute renal injury and decline of glomerular filtration rate (GFR) in elderly patients avail oneself regression analysis. Set that the significant predictors of AKI are the number of affected organs, the category of diagnosis, the time of surgery, level of lipocaline-2 (NGAL) after cardiac surgery, duration of mechanical ventilation. Significant predictors of GFR decline are the initial concentration of serum creatinine, body mass index, stage of AKI (criteria RIFLE), age, time of surgery and cardiopulmonary bypass. **CONCLUSION:** based on these data, prediction models of adverse renal outcomes (AKI and decline of GFR) was proposed putting to use the RBF – neural networks.

**Key words:** acute kidney injury, chronic kidney disease, predictors, cardiac surgery, elderly patient, neural networks.

### ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая хирургия сопровождается высокой частотой острого повреждения почек (ОПП, ранее называемого «острой почечной недостаточностью») с плохим прогнозом, тесно связанным с множественными факторами риска в периоперационном периоде [1]. ОПП встречается приблизительно у половины взрослых пациентов,

Борисов А.С. 630055, Россия, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15. Отделение гемодиализа и экстракорпоральной детоксикации Новосибирского научно-исследовательского института патологии кровообращения им. акад. Е.Н.Мешалкина  
Телефон: 89139189060 E-mail: alex\_bor2000@mail.ru

с потребностью в ЗПТ от 2 до 6,6% [2]. Госпитальная летальность в группе кардиохирургических больных с ОПП составляет около 50% [3]. Возрастающая частота возникновения ОПП в сочетании с повышенным вниманием к его краткосрочным и долгосрочным последствиям объясняет усиленный интерес к выявлению пациентов с высоким риском развития этого патологического процесса и его осложнений [4, 5]. Заболеваемость ОПП связана с рядом периоперационных факторов риска, примечательно, что категория операции имеет первостепенное значение. К высокому риску развития

ОПП относят трансплантацию сердца, вмешательства при аневризме аорты и комбинированные клапанные операции [1]. Известно, что клиническими предикторами летального исхода могут быть возраст старше 70 лет, кардиогенный шок, дооперационное использование искусственной вентиляции легких, длительное время искусственного кровообращения (ИК). Независимыми факторами развития ОПП установлены гипертензия, сепсис и облитерирующие заболевания нижних конечностей, нередкие у пожилых пациентов [6]. Потребность в механической вентиляции, низкий уровень сывороточного альбумина и гемоглобина перед операцией могут также быть независимыми предикторами летального исхода у больных с ОПП [7, 8]. В литературе достаточно освещены вопросы патофизиологии, характеризующей влияние длительности ИК на частоту развития и тяжесть ОПП у кардиохирургических пациентов, однако оценка влияния продолжительности операции, отражающей степень хирургического стресса, на развитие ОПП ранее не проводилась [9]. Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (липокалин-2, NGAL) является, хорошо изученным в последние годы ранним биомаркером ОПП, пригодным для применения в кардиохирургии [10]. Развитие ОПП ассоциируется с риском кардиоваскулярных заболеваний и застойной сердечной недостаточности, часто отмечающихся у пожилых, как исходный фон кардиологического диагноза [11,12]. Кардиохирургические пациенты старше 65 лет находятся в группе высокого риска развития послеоперационного ОПП, вследствие имеющихся у них исходно сниженных физиологических резервов, а также объема функционирующей паренхимы почек. Последнее объясняет снижение величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у данной категории больных, в связи с чем возрастает риск дальнейшего снижения функции почек [13]. Научные работы, посвященные анализу предикторов и исходов ОПП после операций в условиях ИК у пожилых пациентов, единичны [14]. Сам пожилой возраст рассматривается как предиктор развития ОПП и неблагоприятных исходов оперативного лечения [15]. При сравнительном анализе факторов риска неблагоприятных сердечно-сосудистых и ренальных исходов выявлены общие механизмы развития и прогрессирования данных заболеваний, что предопределяет необходимость междисциплинарного подхода к гериатрическим пациентам [16].

Сети радиальных базисных функций (Radial Basis Functions, RBF-сети) представляют собой специальный тип нейронных сетей с прямыми

связями, предложенные Powell [17]. Основное их назначение – аппроксимация и интерполяция многомерных функций для решения задач прогнозирования. RBF-сети широко применяются для обработки сигналов и прогнозирования зависимостей. В России в нефрологической практике применять нейронные сети предложил А.В. Смирнов [18]. При решении этих задач все чаще переходят от регрессионных и других статистических моделей прогноза к нелинейным адаптивным экстраполирующим фильтрам, реализованным в виде сложных нейронных сетей. Данный статистический подход возможен при отсутствии нормального распределения исследуемых переменных, сложности аппроксимации неочевидно взаимодействующих переменных в регрессионных моделях. Подобный подход к анализу и прогнозированию неблагоприятных ренальных исходов после кардиохирургических операций в условиях ИК у пожилых пациентов ранее не проводился.

Цель исследования: анализ и прогнозирование неблагоприятных ренальных исходов у пожилых кардиохирургических пациентов после операций в условиях ИК с помощью обучающихся нейронных RBF-сетей.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное когортное исследование проведено у 81 пациента от 65 до 80 лет, получавших лечение в НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина в 2010–2011 годах. Медиана воз-

Таблица 1

#### Клинико-демографическая характеристика периоперационного периода у кардиохирургических пациентов

Признак	n	%
Мужской/женский пол	44/37	54,3/45,7
ОПП:	24	29,6
1. Risk	14	17,3
2. Injury	6	7,4
3. Failure	4	4,9
Категория СКФ при поступлении/выписке (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ):	81/72	100
0. ≥90 и отсутствие повреждения почек	1/0	1,2/0
1. ≥90	6/3	7,4/4,3
2. 60–89	42/32	51,9/44,4
3. 30–59	32/34	39,5/47,2
4. 15–29	0/2	0/2,7
5. ≤ 15	0/1	0/1,4
Категории операций:	81	100
1. Реваскуляризация миокарда	41	50,6
2. Клапанная коррекция	24	29,6
3. Протезирование аорты	2	2,5
4. Комбинированные вмешательства	14	17,3
Потребность в ЗПТ	9	11,1
Госпитальная летальность	9	11,1

Таблица 2

**Анализ факторов периоперационного периода как предикторов развития ОПП (RIFLE) у пожилых кардиохирургических пациентов**

Переменные	Кoeffициент регрессии	Значимость
Диагноз (категория)	0,45	0,0001*
NGAL (пг/мл)	0,376	0,001*
Мочевина исходно (ммоль/л)	0,138	0,21
Категория СКФ (0–5)	0,3	0,006*
СКФ исходно (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	-0,136	0,08
Число пораженных органов (n)	0,695	0,001*
Время ИВЛ (дни)	0,405	0,001*
Креатинин исходно (мкмоль/л)	0,195	0,08
Реоперация (0 – нет, 1 – есть)	0,145	0,19
Время операции (мин)	0,364	0,001*

Примечание. В табл. 2, 4 приведены результаты линейной регрессионного анализа по однофакторной модели, статистически значимыми являлись результаты при  $p < 0,05$ .

раста составила 70,0 (межквартильный интервал 4). Из них 45,7% составили мужчины и 54,3% женщины. Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 65 лет, кардиохирургическая операция в условиях искусственного кровообращения. Критерием исключения была смена вида операции на работающем сердце (без ИК). Протоколы сердечно-сосудистых вмешательств, анестезиологического пособия и ИК соответствовали принятым в клинике стандартам. Количественный анализ концентрации NGAL в моче проводился на иммунохемилюминесцентном анализаторе «Architect i2000sr» (Abbott Laboratories, USA) с использованием набора «Urine NGAL» (Abbott Laboratories, USA). Материалом исследования являлась моча из уретрального катетера через 4 ч после кардиохирургического вмешательства. Верификацию диагноза ОПП проводили согласно классификации RIFLE (2004) [19]. Скорость клубочковой фильтрации определяли до операции по формуле MDRD в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в соответствии с национальными рекомендациями [20, 21]. К первичным неблагоприятным исходам (конечным точкам) отнесли развитие ОПП; к вторичным – прогрессивное снижение

СКФ (на 1 категорию и более, соответствующую стадии ХПБ). Диагноз ХБП устанавливался при поступлении, при выписке фиксировалось значение СКФ, категоризированной аналогично стадии ХБП (табл. 1). Для статистического анализа оперативные вмешательства были категоризированы, исходя из литературных данных, от наименее до наиболее травматичных: 1 – коронарное шунтирование, 2 – клапанная коррекция, 3 – протезирование аорты, 4 – комбинированные вмешательства [1, 2].

В послеоперационном периоде отмечено развитие стадий R (Risk), I (Injury) и F (Failure) у 17,3, 7,4 и 4,9% пожилых больных соответственно. Заместительную почечную терапию получали 11,1% больных с ОПП. Госпитальная летальность составила 11,1%. Статистический анализ полученных данных был проведен в программах Excel из пакета Microsoft Office 2003 и IBM SPSS Statistics 20.0.0 (IBM Corp.). Результаты представлены непараметрическими методами (медиана, 25-й и 75-й квартили); а также параметрическими (среднее и 95% доверительный интервал для среднего). Анализ предикторов проводился с помощью линейной регрессии по однофакторной модели. Для построения нейронной сети применялась радиальная базисная функция. Статистически значимыми считались различия данных при  $p < 0,05$  для ошибок I рода (вероятность ложноположительных результатов) и  $\alpha < 0,1$  для ошибок II рода (вероятность ложноотрицательных результатов).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографическая характеристика исследуемых пациентов представлена в табл. 1. Как видно из представленных данных, в когорте преобладали пациенты мужского пола, со стадией R (Risk) ОПП на фоне 2 стадии хронической болезни почек (ХБП) после реваскуляризирующих миокард операций.

С помощью линейного регрессионного анализа были определены наиболее пригодные зависимые переменные для каждой из конечных точек, с целью достижения необходимого веса входящего

Таблица 3

### Прогнозирование ОПП (RIFLE) в модели базисной радиальной функции

	Число	Валидные	Ошибка суммы квадратов	Процент неверных предсказаний	Процент корректных предсказаний
Обучающая выборка	57	73,1%	10,5	29,8	70,2
Контрольная выборка	21	26,9%	3,39	9,5	90,5
Исключенные	3	-	-	-	-

Примечание. Приведена сводка базисной радиальной функции, входной слой 30 нейронов со стандартизированным методом включения ковариант; скрытый слой 2 нейрона, функция активации Softmax; выходной слой – 4 нейрона, функция активации – единичная матрица, функция ошибки – сумма квадратов.

Таблица 4

### Анализ факторов периоперационного периода как предикторов снижения СКФ у пожилых кардиохирургических пациентов

Переменные	Коэффициент регрессии	Значимость
Возраст (лет)	0,295	0,007*
NGAL (пг/мл)	0,225	0,043*
Креатинин до операции (мкмоль/л)	0,471	0,0001*
ОПП по RIFLE (R, I, F)	0,3	0,006*
Время ИК (мин)	0,194	0,083
Время операции (мин)	0,235	0,047*
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	0,453	0,0001*

сигнала и включения в нейронную сеть, представленную базисной радиальной функцией (табл. 2). К значимым предикторам развития ОПП были отнесены число пораженных органов, категория диагноза, время операции, концентрация NGAL после операции, продолжительность ИВЛ (факторы с наибольшими коэффициентами регрессии). Отмечено, что уровень креатинина, мочевины и СКФ не установлены как существенные предикторы ОПП у пожилых пациентов, что свидетельствует о преобладании факторов интраоперационной агрессии в патогенезе почечных дисфункций у данной когорты больных. Поскольку была продемонстрирована связь факторов операции и частоты развития ОПП, то реоперация была включена как ковариата для построения обучающей модели РБФ.

Как видно из представленных данных, контрольная РБФ – модель оказалась хорошо обучаемой с увеличением выхода конечных корректных предсказаний в сравнении с обучающей выборкой, с «отличными» результатами (более 90%) (табл. 3). Дискриминационная (объясняющая) способность нейронной сети для ОПП по критериям RIFLE была от «хорошей» до «очень хорошей» (AUC – Area Under Curve составляла 0,72; 0,76 и 0,88 для стадии R (Risk), I (Injury) и F (Failure) соответственно. Таким образом, показано, что предложенная РБФ-модель является пригодной в прогнозировании развития

ОПП и может использоваться для прогнозирования его риска у пожилых кардиохирургических пациентов.

Аналогичным образом, с использованием линейного регрессионного анализа были определены валидные зависимые переменные для прогрессирования снижения СКФ, с дальнейшим включением в РБФ-сеть (табл. 4). На основе этих данных, к значимым предикторам снижения СКФ были отнесены показатели исходного креатинина, индекс массы тела, развитие ОПП, возраст, время операции и ИК. Остальные факторы, использовавшиеся в качестве предикторов ОПП (NGAL, время ИВЛ, реоперации), не вошли в РБФ-модель снижения СКФ и риска прогрессирования ХБП вследствие низких коэффициентов регрессии. Наиболее пригодные предикторы снижения СКФ были включены в нейронную сеть прогнозирования ее снижения СКФ.

В представленной модели прогнозирования снижения СКФ установлена высокая объясняющая способность с площадью под кривой 0,956; 0,946 и 0,965 для категорий СКФ, соответствующих ХБП 1, 2, 3 стадии. Продемонстрировано, что контрольная РБФ-модель прогнозирования снижения СКФ оказалась высоко обучаемой с увеличением выхода конечных корректных предсказаний в сравнении с обучающей выборкой, с «отличными» результатами (100%) (табл. 5). Исходя из вышеуказанного, установлено, что предложенная РБФ-модель является пригодной в прогнозировании снижения СКФ у пожилых пациентов после операций в условиях ИК, и может использоваться для прогнозирования данного процесса и риска трансформации в ХПБ.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Категория пожилых кардиохирургических пациентов представляет собой группу риска развития ОПП на фоне имеющейся ХБП 2 и 3 стадии в 91,6%, с неблагоприятными исходами в силу разного рода обстоятельств. Примененные в данной работе статистические методы позволили выделить наиболее

Таблица 5

### Прогнозирование снижения СКФ в модели базисной радиальной функции

	Число	Валидные	Ошибка суммы квадратов	Процент неверных предсказаний	Процент корректных предсказаний
Обучающая выборка	58	72,5%	5,99	13,8	86,2
Контрольная выборка	22	27,5%	0,14	0	100
Исключенные	1				

Примечание. В табл. 5 приведена сводка базисной радиальной функции, входной слой 245 нейронов, со стандартизированным методом включения ковариант, скрытый слой 9 нейронов, функция активации Softmax, выходной слой – 3 нейрона, функция активации – единичная матрица, функция ошибки – сумма квадратов.

пригодные предикторы неблагоприятного ренального исхода с учетом разнонаправленных, неочевидно взаимодействующих периоперационных факторов. Использование РБФ-нейронных сетей позволило добиться максимальной аппроксимации и интерполяции многомерно взаимодействующих периоперационных факторов для решения задач прогнозирования осложненного послеоперационного течения у пожилых пациентов с акцентом на почечные осложнения. Данный статистический подход возможен при отсутствии нормального распределения исследуемых переменных, сложности аппроксимации неочевидно взаимодействующих переменных в регрессионных моделях [17]. Продemonстрировано, что сам пожилой возраст (старше 65 лет) может являться существенным фактором неблагоприятного исхода после кардиохирургического вмешательства, что подтверждает ранее проведенные исследования [15, 22]. Установлено, что значимыми предикторами развития ОПП являются число пораженных органов, категория диагноза, время операции, NGAL после операции, продолжительность ИВЛ. Любопытно, что уровень креатинина, мочевины и СКФ не продемонстрировали себя как существенные предикторы ОПП у пожилых пациентов, что свидетельствует о преобладании факторов интраоперационной агрессии в патогенезе почечных дисфункций у данной когорты больных. Предложенная РБФ-нейронная модель, созданная на основе установленных предикторов ОПП, продемонстрировала «хорошую» объясняющую способность и может использоваться для прогнозирования его риска у пожилых кардиохирургических пациентов.

Статистически продемонстрировано, что значимыми предикторами снижения СКФ у пожилых являются показатели исходного креатинина, индекс массы тела, развитие ОПП (по критериям RIFLE), возраст, время операции и ИК. Впервые показано, что время операции, отражая степень операционной агрессии, проявило себя как предиктор снижения СКФ. Предложенная прогностическая РБФ-модель снижения СКФ после кардиохирургических вмешательств являлась «отлично» обучаемой, с высокой объясняющей способностью в прогнозировании всех категорий данного снижения и впоследствии может использоваться для прогнозирования риска ХБП (как следствие такого процесса) у пожилых пациентов после операций в условиях ИК. При подтверждении результатов на больших выборках использование подобных обучающихся нейронных сетей в медицине позволит создать аналитические платформы (аналогичные «Watson», IBM),

существенно улучшающие результаты лечения у пациентов пожилого возраста.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что значимыми предикторами развития ОПП у пожилых кардиохирургических пациентов являются число пораженных органов, категория диагноза, время операции, уровень NGAL после операции и продолжительность ИВЛ. Статистически продемонстрировано, что предикторами снижения СКФ являются показатели исходного креатинина, возраст, индекс массы тела, развитие ОПП (по критериям RIFLE), время операции и искусственного кровообращения. Предложены пригодные модели прогнозирования неблагоприятных ренальных исходов (ОПП и снижения СКФ), с использованием РБФ-нейронных сетей.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Xu JR, Teng J, Fang Y. et al. The risk factors and prognosis of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective cohort study of 4007 cases. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2012;51(12):943-947
2. Thakar CV, Worley S, Arrigain S. et al. Improved survival in acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2007;50(5):703-711
3. Wijeyesundera DN, Karkouti K, Dupuis JY. et al. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *JAMA* 2007;297(16):1801-1809
4. Siew ED, Deger SM. Recent advances in acute kidney injury epidemiology. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21(3):309-317
5. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Дегтерева ОА и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. *Нефрология* 2009;13(3):9-18
6. Tsai HS, Tsai FC, Chen YC. et al. Impact of acute kidney injury on one-year survival after surgery for aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2012;94(5):1407-1412
7. De Santo LS, Romano G, Della Corte A, et al. Preoperative anemia in patients undergoing coronary artery bypass grafting predicts acute kidney injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138(4):965-970
8. Walcher A, Faubel S, Keniston A. et al. In critically ill patients requiring CRRT, AKI is associated with increased respiratory failure and death versus ESRD. *Ren Fail* 2011;33(10):935-942
9. Vellinga S, Verbrugghe W, De Paep R et al. Identification of modifiable risk factors for acute kidney injury after cardiac surgery. *Neth J Med* 2012; 70(10): 450-454
10. Haase M, Bellomo R, Devarajan P. et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54(6):1012-1024
12. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012; 81(5):442-448
13. O'Hare AM, Walker R, Haneuse S. et al. Relationship between longitudinal measures of renal function and onset of dementia in a community cohort of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(12):2215-2222
14. Demirjian S, Schold JD, Navia J, et al. Predictive models for acute kidney injury following cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2012;59(3):382-389
15. Lombardi R, Ferreiro A. Risk factors profile for acute kidney injury after cardiac surgery is different according to the level of baseline renal function. *Ren Fail* 2008;30(2):155-160

16. Арьев АЛ, Овсянникова НА, Арьева ГТ. Факторы риска развития и прогрессирования патологии почек, сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем едины (взгляд гериатра). *Нефрология* 2011; 15 (1):76-83

17. Powell MJD. In: JC Mason, MG Cox (Eds.). *Algorithm for approximation* Oxford: Clarendon Press, 1987; 143–167

18. Смирнов А.В. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011; 15 (2):11-19

19. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Group Crit Care* 2004; 8(4):204-212

20. Levey AS, Greene T, Schluchter MD et al. Glomerular filtration rate measurements in clinical trials. Modification of Diet in Renal Disease Study Group and the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4(5):1159-1171

21. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации. *Нефрология* 2007; 11(4):7-17

22. Малов АА, Мухоедова Т.В. Прогноз летальных исходов при диализ-зависимом остром почечном повреждении после кардиохирургических вмешательств. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2012;(2):65-69

Поступила в редакцию 19.03.2013 г.

Принята в печать 02.07.2013 г.

*А.А. Синютин<sup>1</sup>, А.В. Ватазин<sup>1</sup>, А.Б. Зулькарнаев<sup>1</sup>, Р.О. Кантария<sup>1</sup>,  
М. Крстич<sup>1</sup>*

## ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ И РАССТРОЙСТВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

*А.А. Sinyutin, A.V. Vatazin, A.B. Zul'karnaev, R.O. Kantaria, M. Krstich*

## THE CORRECTION OF FUNCTION AND MICROCIRCULATION DISTURBANCES OF RENAL ALLOGRAFTS WITH PLASMAPHERESIS IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

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

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** изучить влияние плазмафереза на начальную функцию и внутриорганный кровоток почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** оценены результаты лечения 60 реципиентов почки. Пациенты разделены на две группы: у 40 реципиентов 1-й группы мы применили плазмаферез с заменой от 1,4 до 3,7 л плазмы; у 30 реципиентов группы сравнения плазмаферез не проводили. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Внутриорганный гемодинамика хорошо отражает функциональное состояние трансплантированной почки. Высокий индекс сопротивления ( $Ri > 0,9$ ) является информативным критерием диагностики острого канальцевого некроза и указывает на неадекватное кровоснабжение почки. Плазмаферез оказывал выраженное положительное влияние на внутривисцеральную гемодинамику, начальную функцию трансплантата, скорость клубочковой фильтрации, сроки нормализации азотемии. Немедленная функция трансплантата у пациентов 1-й группы отмечена у 26 больных, тогда как во 2-й группе только у 14. При этом в 1-й группе не было пациентов с первично нефункционирующим трансплантатом, тогда как во 2-й группе их было два. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, плазмаферез, проведенный непосредственно в раннем послеоперационном периоде не позднее 3–5 ч после реперфузии трансплантата, обладает выраженным позитивным воздействием на функциональное состояние пересаженной почки.

**Ключевые слова:** ишемия, реперфузия, трансплантация почки, доплерография, индекс сопротивления, почечный аллотрансплантат, начальная функция трансплантата.

### ABSTRACT

**THE AIM:** to study the effect of plasmapheresis on the initial function and intraorganic blood flow of renal graft in the early postoperative period. **PATIENTS AND METHODS:** we evaluated the results of treatment of 60 renal transplant recipients. The patients were divided into two groups: in 30 recipients of group 1 we applied plasmapheresis with replacement from 1,4 to 3,7 liters of plasma and in 30 recipients of control group we have not performed plasmapheresis. **RESULTS:** intraorganic hemodynamics clearly reflects the functional state of the transplanted kidney. High resistive index ( $Ri > 0,9$ ) is an informative diagnosis criterion of acute tubular necrosis and it's also indicates an inadequate blood supply to the kidneys. Plasmapheresis has expressed positive effect on renal hemodynamics, initial graft function, glomerular filtration rate, the duration of azotemia normalization period. Immediate graft function in patients of group 1 was observed in 26 patients, whereas in the group 2 – only in 14. There were no patients with initial non-functioning graft in group 1, while in group 2 there were two such patients. **CONCLUSION:** plasmapheresis performed in the early postoperative period (not later than 3-5 hours after reperfusion of the graft) has an expressed positive effect on the functional state of the transplanted kidney.

**Key words:** ischemia, reperfusion, kidney transplantation, Doppler sonography, resistive index, renal allograft, initial graft function.

### ВВЕДЕНИЕ

В связи с постоянно растущим количеством больных, нуждающихся в трансплантации почки, а

Синютин А.А. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 6. Хирургическое отделение трансплантологии и диализа Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского. Тел.: 8-495-684-57-91.

также увеличением числа выполняемых трансплантаций, проблема улучшения результатов лечения этой категории больных стоит очень остро.

Характер начальной функции почечного аллотрансплантата (ПАТ) отражает тяжесть перенесенного ишемического и реперфузионного поврежде-

ния. При этом первичная функция трансплантата может служить предиктором длительного нормального функционирования и хорошей долгосрочной выживаемости [1–3].

Для снижения тяжести ишемического и реперфузионного повреждения в настоящее время предложено множество методик: от фармакопротекции донорского органа на этапах кондиционирования донора [4, 5] и консервации [6–8] до различных вариантов аппаратной перфузии во время консервации [9–10].

В раннем послеоперационном периоде после трансплантации почки для коррекции синдрома ишемии/реперфузии все большее распространение получают методы экстракорпоральной гемокоррекции, среди которых особая роль принадлежит селективным методикам (изолированная селективная сорбция цитокинов, сорбция провоспалительных цитокинов в сочетании с гемофильтрацией, каскадная плазмафильтрация, селективная фильтрация и адсорбция и др.) [11]. Вместе с тем, стандартный плазмаферез (ПА), проведенный в раннем посттрансплантационном периоде, на наш взгляд, представляет не только исторический интерес, но в действительности обладает высоким потенциалом коррекции нарушений гомеостаза, которые возникают в трансплантированной почке в результате ишемии и реперфузии.

При этом ежедневный динамический контроль за внутриорганным кровообращением пересаженной почки с помощью дуплексной сонографии является одним из высокоинформативных и достоверных методов диагностики посттрансплантационных осложнений [12–13], контроля эффективности их коррекции и прогнозирования функции трансплантата в долгосрочной перспективе [14–15].

Располагая опытом применения не только селективных методов гемокоррекции, но и стандартной методики плазмафереза в раннем посттрансплантационном периоде при трансплантации почки, мы сочли возможным представить данные, полученные при изучении влияния ПА на начальную функцию трансплантированной почки и внутриорганный кровоток почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое рандомизированное исследование, в которое включено 60 реципиентов, перенесших типичную первичную трансплантацию трупной донорской почки. Пациенты случайным образом были распределены в одну из двух

групп: 1-я – 30 реципиентов, которым проводили сеанс ПА не позднее 3 ч после начала реперфузии трансплантата; 2-я – 30 реципиентов, которым были пересажены парные почки, но без применения ПА. Во всех случаях почки были изъяты у трупных доноров с диагностированной смертью головного мозга; гипотермическая консервация осуществлялась в растворе «Кустодиол». Характеристики групп представлены в табл. 1, достоверных различий между ними не выявлено.

ПА проводили на аппарате «Haemonetics MCS+» в течение 1,5–5 ч. В качестве сосудистого доступа использовали периферические вены верхней конечности, свободной от артериовенозной фистулы. Целевой объем удаляемой плазмы составил 25–35 мл/кг массы тела, за сеанс удаляли 1400–3700 мл плазмы со скоростью 400–900 мл/ч.

Заместительная терапия составляла 80–150% от объема удаленной плазмы и включала различные комбинации раствора Рингера, раствора трисоль, физиологического раствора, ХАЕС, 10% раствора альбумина и свежезамороженной плазмы в зависимости от состояния гемодинамики, величины диуреза, электролитного состава плазмы крови реципиента.

Оценивали характер функции ПАТ (первичная, отсроченная, первично нефункционирующий трансплантат) и количество сеансов гемодиализа (ГД), проведенных после операции. Для оценки функции ПАТ ежедневно определяли: скорость клубочковой фильтрации (СКФ), концентрацию креатинина в плазме крови, а также осуществляли динамический контроль внутриоргана кровообращения с помощью дуплексной сонографии: исследовали артериальный и венозный кровоток. Артериальный кровоток изучали от основной артерии и её ветвей до дуговых артерий:  $V_s$  – систолическую скорость кровотока (м/с),  $V_d$  – диастолическую скорость кровотока (м/с). В автоматическом режиме рассчитывали индекс сопротивления  $R_i = (V_s - V_d)/V_s$  (отн.ед.).

Под первичной функцией понимали немедленное начало функционирования ПАТ и отсутствие потребности в заместительной почечной терапии в послеоперационном периоде. В случае отсроченной функции ПАТ реципиентам проводили сеансы гемодиализа. Под первично нефункционирующими ПАТ понимали недостаточную азотовыделительную функцию с сохранением потребности в проведении гемодиализа в течение двух месяцев после операции. Днем восстановления диуреза считали сутки, когда суточный диурез превышал 1 л.

Всем больным проводилась трехкомпонентная

Таблица 1  
**Сравнительная характеристика реципиентов обеих групп, X±σ**

Показатели	1-я группа	2-я группа
Возраст, лет	39,1±12,2	41,8±13,4
Пол, М / Ж	19/11	18/12
Вид заместительной почечной терапии (гемодиализ/перитонеальный диализ)	25/5	23/7
Консервация, ч	17,4±5,8	16,1±5
Вторичная тепловая ишемия, мин	33±8	31±11,1
Индекс совместимости	12 (8–14)	11 (8–13)

иммуносупрессивная терапия: такролимус (стартовая доза 0,15 мг/кг/сут с последующим контролем концентрации в крови), микофенолат мофетил (2 г/сут), преднизолон (30 мг/сут) с индукцией базиликсимабом (в/в 20 мг – 0-е и 4-е сутки) и метилпреднизолоном (в/в на 0-, 2-е и 4-е сутки, суммарная доза 1,5 г).

Переменные, имеющие нормальное распределение (СКФ, концентрация креатинина, гемодинамические показатели), представлены как среднее и стандартное отклонение. Проверка выборок на соответствие закону нормального распределения проводилась одновыборочным критерием Колмогорова–Смирнова. Категориальные переменные ординального типа (индекс совместимости) или количественные переменные дискретного типа (количество сеансов ГД) представлены как медиана и интерквартильный размах.

При анализе различий качественных признаков использовались критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фи-

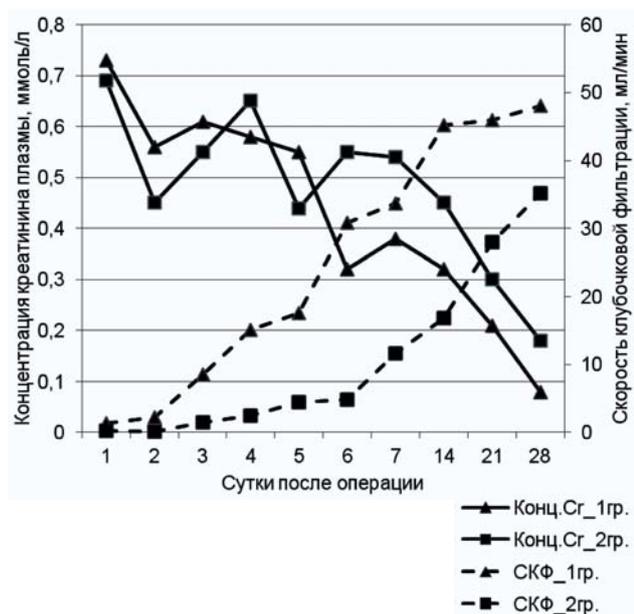


Рис. 1. Динамика концентрации креатинина плазмы и СКФ у пациентов с олигоанурией при использовании плазмафереза (1-я группа) и без него (2-я группа).

шера. Для анализа связи между количественными признаками применялся коэффициент корреляции Пирсона.

При анализе динамики во времени показателей двух несвязанных выборок с нормальным распределением использовался дисперсионный анализ с повторными измерениями. Для попарного сравнения двух несвязанных выборок применялся критерий Стьюдента с учетом однородности дисперсий.

Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми. Анализ проводился в программе SPSS v.17.

Настоящее исследование было одобрено независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Различия между группами в динамике концентрации креатинина не достигли необходимого уровня статистической значимости ( $p=0,2$ ), тогда как различия в динамике СКФ были статистически значимы ( $p=0,02$ ) – рис. 1.

В табл. 2 представлены диурез и количество пациентов, которым до восстановления функции трансплантата потребовалось проведение гемодиализа.

В 1-й группе пациентов с первичной функцией ПАТ было статистически значимо больше ( $p=0,002$ ), чем во 2-й группе.

Все ПАТ в 1-е сутки после операции имели сниженную СКФ по сравнению с нормальной. Величина СКФ в 1-е сутки после операции, динамика ее увеличения, а также характер начальной функции имеют большое значение для оценки тяжести ишемического и реперфузионного повреждения и прогнозирования функции трансплантата. Распределение пациентов по скорости клубочковой фильтрации в 1-е сутки после операции представлено на рис. 2.

Количество больных с разными показателями СКФ в 1-е сутки в группах статистически значимо различалось –  $p=0,009$ .

У пациентов 1-й группы количество сеансов и

Таблица 2

## Диурез на 1-е сутки и количество пациентов, которым до восстановления функции трансплантата потребовалось проведение гемодиализа, X±σ

Диурез на 1-е сутки	1-я группа		2-я группа	
	без ГД	с ГД	без ГД	с ГД
< 1 л	0	4	0	8
1–2,5 л	18	0	6	4
> 2,5 л	8	0	8	4
Всего	26	4	14	16

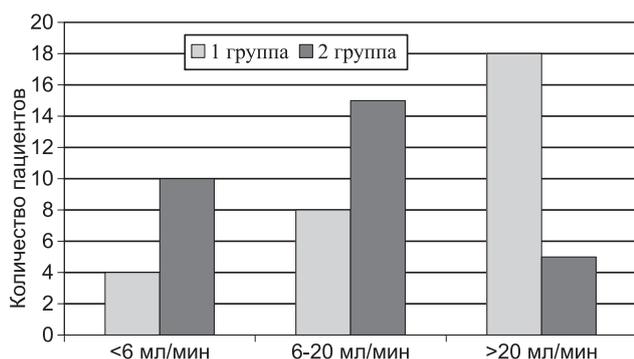


Рис. 2. Скорость клубочковой фильтрации в первые сутки после операции.

длительность применения ГД были значительно меньше по сравнению с пациентами 2-й группы: 4 (3–7) и 8 (6–11) сеансов соответственно. Всем пациентам с СКФ <6 мл/мин потребовалось проведение ГД. Шестерым реципиентам из 2-й группы с клубочковой фильтрацией в диапазоне от 6 до 20 мл/мин также потребовалось проведение ГД в послеоперационном периоде.

Количество проведенных сеансов ГД зависело от степени ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата, СКФ в 1-е сутки после операции и начальной функции ПАТ. ПА оказывал существенное положительное воздействие на начальную функцию и сроки нормализации азотовыделительной функции трансплантатов.

Выживаемость трансплантатов после операции в 1-й группе составило 93,3%, во 2-й группе – 83,3% (максимальный срок наблюдения 8 мес). В 1-й группе были удалены два функционирующих трансплантата из-за тяжелого соматического состояния пациентов: в одном случае причиной стала гангрена слепой кишки на 36-е сутки после трансплантации, во втором – аспирационная пневмония, развившаяся после эпилептического припадка на 50-е сутки. Впоследствии эти больные умерли.

Причина летального исхода не была связана с проведением ПА.

Почечные трансплантаты всегда имели ишемические повреждения той или иной степени выраженности, даже органы с немедленным восстановлением функции.

При легкой степени повреждения при цветном доплеровском картировании в каждом сегменте трансплантата визуализировались несколько междолевых и дуговых артерий с хорошо выраженным диастолическим кровотоком.

Тяжелая степень ишемического повреждения ПАТ наблюдалась у пациентов с отсроченной функцией. В этих случаях при цветном доплеровском картировании визуализировались единичные междолевые и практически не определялись дуговые артерии трансплантата. Перфузия почки была неравномерной. По данным спектральной доплерографии, отмечалось снижение, а в некоторых случаях и полное отсутствие диастолического кровотока. Восстановительный период у таких пациентов носил затяжной характер, а для нормализации азотовыделительной функции почек требовалось проведение поддерживающих сеансов ГД. Спектральная доплерография выявила значительные различия между 1-й и 2-й группами пациентов (рис. 3).

Различия в значении  $R_i$  у больных двух групп с первичной функцией ПАТ были статистически значимы как на 1-е ( $p=0,01$ ), так и на 2-е ( $p=0,03$ ) и 3-и сутки ( $p=0,001$ ). При отсроченной функции ПАТ различия были статистически значимы лишь на 2-е ( $p=0,01$ ) и 3-и сутки ( $p=0,01$ ).

Найдена прямая зависимость между СКФ и линейной скоростью кровотока в междолевых артериях в 1-е сутки послеоперационного периода ( $r=0,54$ ;  $p<0,01$ ), а также обратная зависимость между выделительной функцией трансплантата и величиной индекса сопротивления ( $r=-0,49$ ;  $p=0,01$ ).

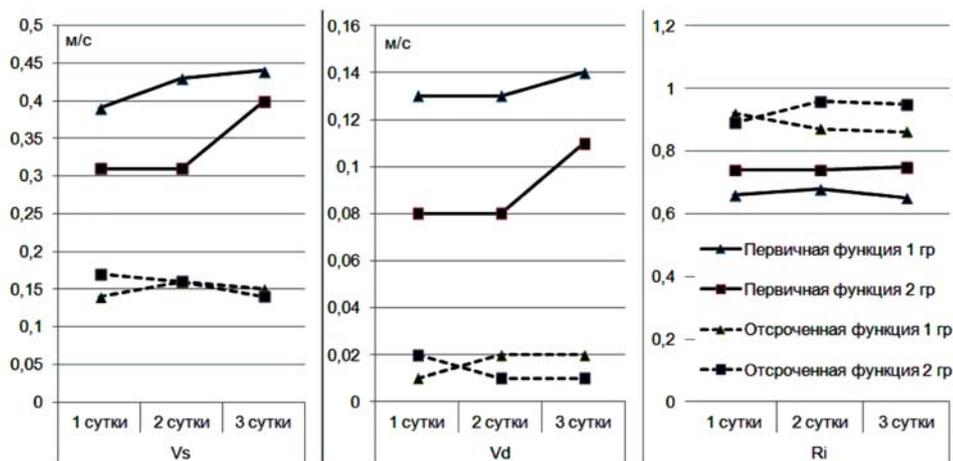


Рис. 3. Динамика показателей внутривисочечной гемодинамики.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

При парных трансплантациях почки от одного и того же донора разным реципиентам с определенными допущениями можно согласиться с тем, что влияние на первом («донорском») этапе аноксических факторов на обе почки одинаково или сопоставимо. На втором этапе – реперфузия после ишемии – спрогнозировать степень повреждения микроциркуляторного русла с развитием капиллярной дисфункции в каждом конкретном случае достаточно сложно. Считается, что в основном именно реперфузионное повреждение почки приводит к первичной дисфункции трансплантата вследствие действия ряда факторов: накопления продуктов гипоксического метаболизма в трансплантате, изменения антиоксидативных свойств крови реципиента, местных и системных сосудистых реакций и др. Использование нами ПА в течение первых часов после операции было направлено на то, чтобы ограничить или по возможности устранить воздействие этих негативных факторов. Поэтому эффективность ПА мы оценивали по первичной функции, степени ишемического повреждения трансплантата, состоянию внутриорганной гемодинамики, срокам нормализации выделительной функции и выживанию трансплантатов.

В нашем исследовании в 1-й группе пациентов с ПА не было первично нефункционирующих трансплантатов, в то время как среди реципиентов парных почек без ПА (2-я группа) было два первично нефункционирующих трансплантата. При этом в 1-й группе было только 4 трансплантата с олигоанурией, в то время как во 2-й – 16.

Необходимо отметить, что 4 пары почек прошли через стадию олигоанурии, как в 1-й группе с ПА, так и во 2-й группе без ПА. Мы считаем, что основные аноксические повреждения эти 8 почек получили на первом этапе ишемического воздействия на трансплантат. Анализ негативных факторов во время кондиционирования доноров установил, что у всех была длительная, медикаментозно некорректируемая артериальная гипотензия, а в трех случаях диурез в последние часы перед смертью мозга отсутствовал. В одном случае почка имела 4 артерии, что, возможно, вызвало проблемы при отмывании органа после его изъятия и увеличило срок вторичной тепловой ишемии при трансплантации. Кроме того, срок консервации двух почек приближался к предельно допустимому и составлял 26 и 28 ч. Однако даже в этих случаях применение ПА положительно повлияло на сроки восстановления функции трансплантатов и динамику скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, на период

восстановления функции трансплантата реципиентам 2-й группы потребовалось больше сеансов ГД, чем пациентам 1-й группы.

СКФ менее 6,0 мл/мин в 1-е сутки после операции предполагала пролонгированное течение острого канальцевого некроза, а замедленная скорость ее восстановления указывала на тяжесть ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата. Количество проведенных сеансов ГД зависело от степени ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата, адекватности внутриорганного кровообращения и начальной функции пересаженной почки.

Мы рекомендуем проводить комплексную оценку ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата с учетом внутривисцеральной гемодинамики и начальной функции ПАТ. Значение клубочковой фильтрации на 1-е сутки после операции напрямую связано с состоянием внутривисцеральной гемодинамики.

При выраженном остром канальцевом некрозе диастолический кровоток в междолевых артериях на 1-е сутки послеоперационного периода бывает значительно снижен, вплоть до полного его отсутствия. Степень снижения диастолического кровотока отражает выраженность повреждения трансплантата. Так, для восстановления функции трансплантата с полным отсутствием диастолического кровотока требуется более длительное применение ГД, чем для трансплантата с частично сниженным кровотоком.

Высокий индекс сопротивления ( $R_i > 0,9$ ) при низкой скорости кровотока в междолевых артериях в 1-е сутки после операции является информативным критерием диагностики острого канальцевого некроза и указывает на неадекватное кровоснабжение почки. Клубочковая фильтрация менее 6,0 мл/мин в 1-е сутки после операции всегда была сопряжена с высоким индексом сопротивления. Проведенные исследования позволили констатировать, что исходная скорость клубочковой фильтрации с учетом начальной фазы мочеиспускания может быть использована для экспресс-диагностики ишемического повреждения и прогнозирования функции трансплантата.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Процедура плазмафереза, проведенная непосредственно в раннем послеоперационном периоде не позднее 3–5 ч после реперфузии трансплантата, обладает выраженным позитивным воздействием на функциональное состояние пересаженной почки: на начальную функцию, состояние внутриор-

ганного кровотока, сроки нормализации азотовыделительной функции и выживание трансплантатов.

Динамический контроль за внутриорганным кровообращением почечного трансплантата с помощью дуплексной сонографии является высокоинформативным методом диагностики посттрансплантационных осложнений. В основе гемодинамических нарушений лежит внутриорганный вазоконстрикция, которая в дальнейшем приводит к дисфункции трансплантата.

*У авторов статьи отсутствует конфликт интересов.*

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bronzatto EJ, da Silva Quadros KR, Santos RL et al. Delayed graft function in renal transplant recipients: risk factors and impact on 1-year graft function: a single center analysis. *Transplant Proc* 2009; 41(3): 849-51
2. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr. et al. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(3): 1039-47
3. Grosso G, Corona D, Mistretta A et al. Delayed graft function and long-term outcome in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44(7): 1879-83
4. Cicora F, Roberti J, Lausada N et al. Donor preconditioning with rabbit anti-rat thymocyte immunoglobulin ameliorates ischemia reperfusion injury in rat kidney transplantation. *Transpl Immunol* 2012; 27(1): 1-7
5. Cicora F, Roberti J, Vasquez D et al. Preconditioning donor with a combination of tacrolimus and rapamycin to decrease ischaemia-reperfusion injury in a rat syngenic kidney transplantation model. *Clin Exp Immunol* 2012; 167(1): 169-77
6. Chatterjee PK. Novel pharmacological approaches to the treatment of renal ischemia-reperfusion injury: a comprehensive review. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2007; 376(1-2): 1-43
7. Thuillier R, Renard C, Rogel-Gaillard C et al. Effect of polyethylene glycol-based preservation solutions on graft injury in experimental kidney transplantation. *Br J Surg* 2011; 98(3): 368-78
8. Zaouali MA, Ben Abdennebi H, Padriassa-Altés S et al. Pharmacological strategies against cold ischemia reperfusion injury. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(4): 537-55
9. Lam WW, Laurence JM, Richardson AJ et al. Hypothermic machine perfusion in deceased donor kidney transplantation: a systematic review. *J Surg Res* 2013; 180(1): 176-82
10. Hosgood SA, Nicholson HF, Nicholson ML. Oxygenated kidney preservation techniques. *Transplantation* 2012; 93(5): 455-9
11. Ватазин АВ, Зулькарнаев АБ, Крстич М и др. Методики экстракорпоральной гемокоррекции в лечении осложнений после трансплантации почки – ишемическое/реперфузионное повреждение, отторжение трансплантата (обзор). *Альманах клинической медицины* 2012, 27: 81-87
12. Sutherland T, Temple F, Chang S et al. Sonographic evaluation of renal transplant complications. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011; 54(3): 211-8
13. Mehrsai A, Salem S, Ahmadi H et al. Role of resistive index measurement in diagnosis of acute rejection episodes following successful kidney transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41(7): 2805-2807
14. Adibi A, Ramezani M, Mortazavi M, Taheri S. Color Doppler indexes in early phase after kidney transplantation and their association with kidney function on six month follow up. *Adv Biomed Res* 2012; 1: 62
15. Impedovo SV, Martino P, Palazzo S et al. Value of the resistive index in patient and graft survival after kidney transplant. *Arch Ital Urol Androl* 2012; 84(4): 279-82

Поступила в редакцию 20.03.2013 г.

Принята в печать 02.07.2013 г.

© В.Г.Сиповский, В.А.Добронравов, А.Корунная, А.В.Смирнов, 2013  
УДК 616.61:576.807.7

*В.Г. Сиповский<sup>1</sup>, В.А. Добронравов<sup>1</sup>, А.В. Корунная<sup>1</sup>, А.В. Смирнов<sup>1</sup>*

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕРИТУБУЛЯРНЫХ МИКРОСОСУДОВ ИНТЕРСТИЦИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ IgA-НЕФРОПАТИЕЙ (IgAN) С ОЦЕНКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКТИНОВОГО ПУТИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

*V.G. Sipovskiy, V.A. Dobronravov, A.V. Karunnaya, A.V. Smirnov*

## CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF CHANGES OF PERITUBULAR MICROCIRCULATION VESSELS OF KIDNEY INTERSTITIAL TISSUE IN PATIENTS WITH IGA-NEPHROPATHY (IGAN) WITH ESTIMATION OF LECTIN PATHWAY OF COMPLEMENT ACTIVATION

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

### РЕФЕРАТ

Проведено обследование группы больных с IgA нефропатией (IgAN) с анализом воспалительно-склеротических изменений в тубулоинтерстиции (ТИН), а также иммуногистохимической активности C4d – маркера активации лектинового пути комплемента. Количественно и полуколичественно оценивались иммуноглобулины IgG, IgM, IgA, фракции комплемента C1q, C3c, фибриноген, легкие цепи kappa и lambda, количество микрососудов, ТИН с позитивной реакцией на C4d в эндотелии, экстракапиллярная пролиферация, глобальный и сегментарный склероз, мезангиальная пролиферация, интерстициальный фиброз, количество капилляров в ТИН с лейкоцитами – перитубулярный капиллярит (ПТК), также возраст, пол, суточная протеинурия и сывороточный уровень креатинина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по MDRD. В результате были получены данные об активации лектинового пути комплемента в перитубулярных микрососудах, что сопровождается воспалительной реакцией в них и более тяжелым клиническим течением.

**Ключевые слова:** IgA-нефропатия, лектиновый путь активации комплемента, тубулоинтерстиций.

### ABSTRACT

The study of a group of patients with IgA-nephropathy (IgAN) was performed with detailed analysis of inflammatory and sclerotic changes in the tubulointerstitium (TIN). As well as immunohistochemical analysis of activity C4d – MBL activation marker of complement pathway. Quantitatively and semiquantitatively were estimated immunoglobulins (IgG, IgM, IgA), complement fractions C1q, C3c, fibrinogen, kappa light chains and lambda deposition, the number of TIN microvessels with – C4d – positive reaction in endothelium. Extracapillary proliferation, global and segmental sclerosis, mesangial proliferation, interstitial fibrosis, the number of peritubular capillaries in the TIN with leukocytes-peritubular capillaritis (PTC), the age, sex, daily proteinuria and serum creatinine, glomerular filtration rate (GFR) by MDRD were evaluated. As a result we have obtained the data about inflammatory activity in TIN microvessels of some patients under IgAN that may signify the partial activation the lectin complement pathway and the more severe clinical course.

**Key words:** IgA-nephropathy, lectin pathway of complement activation, tubulointerstitium.

### ВВЕДЕНИЕ

IgA-нефропатия (IgAN) до настоящего времени является наиболее часто встречаемым вариантом первичных гломерулопатий [1]. Заболевание характеризуется вариабельной клинической картиной и через 20–25 лет в 15–40% случаев формируется терминальная почечная недостаточность, требующая проведения заместительной почечной терапии [2, 3].

Известно, что ключевым патоморфологическим признаком IgAN является отложение IgA (IgA1 и/или IgA2) в составе иммунных депозитов в мезангиальном матриксе, в связи с чем общепринято считать, что это ведет к локальной активации системы комплемента и мезангиальных клеток [4]. Следует отметить пути активации систем комплемента при IgAN могут быть различными в рамках уже общеизвестных: классического, альтернативного или лектинового [5]. При этом активация лектинового пути системы комплемента (активация посредством

Сиповский В.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 12.  
ГОУ ВПО СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова. Тел/факс: (812) 234-67-23,  
e-mail: sipovski@mail.ru

маннозо-связывающего лектина: MBL-путь), который иммуногистохимически характеризуется выявлением в структурах почек C4d, MBL, MASP-1, на настоящий момент считается неблагоприятным предиктором по сравнению с классическим или альтернативным путями [6]. Однако практически во всех ранее проведенных работах по изучению активации MBL-пути комплемента при IgAN исследовались в гломерулярных структурах, в частности в мезангии [6]. В то же время существенное значение воспалительно-склеротических изменений (ВСИ) ТИН в прогрессировании гломерулопатий общеизвестно [9] и, кроме того, имеются свидетельства того, что при IgAN и болезни Шенляйна-Геноха отмечаются отложения IgA в тубулоинтерстиции (ТИИ), сочетающиеся с ВСИ [7, 8].

В связи с вышеизложенными данными целью данной работы было исследование группы больных с IgAN с более детальным анализом ВСИ ТИН, чем это обычно осуществляется в рутинной практике, вместе с оценкой иммуногистохимической активности C4d – маркера MBL-пути активации комплемента с целью получения дополнительных патоморфологических предикторов клинического течения IgAN.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 10 пациентов с диагнозом IgAN, находившиеся на лечении в клинике пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в 2011 году, у которых проводилось морфологическое исследование биоптатов почек. Диагноз IgAN устанавливался после гистологического светооптического исследования срезов нефробиоптата при окрасках гематоксилином и эозином, ШИК-реакцией, по Массону и серебрением по Джонсу, а также иммунофлюоресцентного исследования криостатных срезов с FITC-мечеными антителами к иммуноглобулинам IgG, IgM, IgA, фракциям комплемента c1q, C3c, фибриногену, легким цепям kappa и lambda (ДАКО). Результаты проведения реакции оценивались полуколичественно в микроскопе «IMAGER Z2» (ZEISS, Германия) по локализации, интенсивности свечения (0 – нет, 1 – незначительное, 2 – умеренное, 3 – выраженное) и распространенности (0 – нет, 1 – до 25%, 2 – до 50%, 3 – более 50% объема исследованной структуры).

Клинико-лабораторные данные были обобщены и проанализированы по следующим критериям: возраст, пол, наличие или отсутствие гипертонии (артериальное давление > 140/90 мм рт. ст. или использование антигипертензивных медикаментов),

суточная протеинурия и сывороточный уровень креатинина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по MDRD.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводилось на 3–4 микронных депарфинизированных и регидратированных срезах нефробиопсий, фиксированных в забуференном 4% параформальдегиде pH 7,2–7,4, с использованием поликлональных готовых к использованию антител к человеческой C4d-фракции комплемента («Abcam», Англия). Для высокотемпературной демаскировки антигенов использовался раствор 10 mM, pH 6 («Dako», Дания) с инкубацией стеклов срезами в микроволновой печи при 800 WТ в течение 10 мин. Для детекции иммуногистохимической реакции использовалась система визуализации «EnVision HRP» («Dako», Дания) в соответствии со следующим протоколом: блок эндогенной пероксидазы с 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> на фосфатном буфере pH 7,2–7,4 в течение 20 мин, при комнатной температуре, отмывка в фосфатном буфере в течение 3 мин, применение диаминобензидиновой (DAB) реакции для маркирования конъюгата в течение 5 мин, отмывка срезов в проточной воде в течение 10 мин и заключение в водную среду.

Продукт иммуногистохимической реакции учитывался как количество микрососудов ТИН с позитивной реакцией на C4d в эндотелии (рис. 1 Е) в 20 неперекрывающихся полях зрения при увеличении X 40, с исключением из подсчета гломерул и крупных сосудов. В результате больные подразделялись на группу 1 – C4d-позитивные (+), продукт реакции имеется более 1% от общего числа капилляров ТИН и группу 2 – C4d-негативные (–), продукт реакции имеется до 1% от общего числа капилляров ТИН.

Экстракапиллярная пролиферация, глобальный и сегментарный склероз были подсчитаны как процент от общего числа клубочков. Активность мезангиальной пролиферации оценивалась от 0–3: 1 – незначительная (до 4 клеток), 2 – умеренная (4–8 клеток) и 3 – выраженная (более 8 клеток) на лобулу. Интерстициальный фиброз оценивался полуколичественно: 0 – отсутствие склероза, 1 – до 25% ТИН, 2 – до 50% ТИН, 3 – более 50% объема ТИН (рис. 2, Б).

Количество капилляров в ТИН с лейкоцитами-перитубулярный капиллярит (ПТК) при наличии в просвете > 2 шт. определялся как процент от общего числа капилляров ТИН (рис. 2, А). В зависимости от количества ПТК выделялись группы: 0 – с отсутствием ПТК, 1 – до 5% ПТК или незначительное количество, 2 – более 5% ПТК или

Таблица 1  
**Тубулоинтерстициальные депозиты  
 С3с и фибриногена у пациентов с IgAN  
 в 1-й и 2-й группах**

Распространенность/интенсивность реакции	С3с	Фибрин
С4d-позитивные группа 1 (% , n=5)	2/2	2/2
С4d-негативные группа 2 (% , n=5)	0/0	0/0

значимое количество. Измерения проводились в 20 неперекрещивающихся полях зрения при увеличении 40 с исключением из подсчета гломерул и крупных сосудов (рис. 2, Б).

Результаты представлены в виде относительных показателей – «%» и средних значений (М) ± стандартное отклонение (m).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Из полученных после проведения нефробиопсийного исследования в 2011 году стекла с подтвержденным диагнозом IgAN были отобраны в 10 случаях. У всех больных объем паренхимы был представлен достаточно и включал в себя корковый слой, юкстамедуллярную зону и частично медуллярный слой. Среди них 5 пациентов при светооптическом исследовании имели классические патоморфологические изменения в клубочках и ТИН [10], а в другой группе наличие аналогичных изменений сопровождалось лейкоцитарной активностью в перитубулярных капиллярах ТИН. При этом в обеих группах были типичные иммунофлюоресцентные признаки в виде отложения IgA, лямбда легких цепей, а также С3с-фракции комплемента в мезангиальных областях клубочков (см. рис. 1, Б, Г, Д). Наряду с этим в группе 1 наблюдались фокальные депозиты С3с-фракции комплемента (рис. 1, А) и фибриногена (рис. 1, В), локализовавшиеся в стенках перитубулярных микрососудов ТИН. Полуколичественная оценка

интенсивности и распространенности продукта реакции на С3с и фибриноген в группах подтвердила ранее выявленный при иммунофлюоресцентном анализе феномен (табл. 1).

Проведение иммуногистохимической реакции на С4d проводилось на дополнительно приготовленных парафиновых срезах в группе 1 и группе 2. Отложение продукта реакции на С4d отмечалось в микрососудах практически у всех больных преимущественно в группе 1. Продукт реакции располагался вдоль внутренней стенки перитубулярных капилляров ТИН (см. рис. 1, Е) в виде линейно расположенных масс, контурируя полностью или частично просвет микрососуда. Количество сосудов с позитивной реакцией в обеих группах было незначительно, однако в группе 1 их количество превышало 1% от общего числа подсчитанных в ТИН, в отличие от группы 2 (табл. 2). Кроме того, были обнаружены значимые, на наш взгляд, хотя и статистически недостоверные, ввиду небольшого количества случаев, различия между группами 1 и 2. Так, в группе 1 количество тотально склерозированных и фокально-склерозированных клубочков было больше. Выраженность мезангиальной пролиферации, ТИН склероза, СПБ и показатели креатинина сыворотки в группе, позитивной на С4d, также были выше, чем в другой группе. Такое же соотношение между группами отмечалось по признаку ПТК. В 1-й группе он существенным образом превышал значения 2-й группы (см. табл. 2). Четких различий по полу и возрасту в исследованных группах больных не наблюдалось.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании в некоторых случаях у больных с IgAN наблюдается позитивная реакция на С4d в стенке перитубулярных микрососудов. При этом наличие сосудов с С4d + - реакцией со-

Таблица 2

**Клинические и патоморфологические данные больных на момент проведения почечной биопсии в 1-й и 2-й группах**

Клинические и патоморфологические данные	Группа 1 (С4d+)	Группа 2 (С4d-)
Возраст (муж.)	38,4±14,9	41± 7,1
Пол (М), %	40	60
Суточная потеря белка, г (М±m)	1,62±1,42	1,28± 1,04
Креатинин крови, ммоль/л ( М±m)	0,131 ± 0,051	0,107± 0,055
СКФ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (М±m)	51,5±33,6	54,1±37,2
Количество позитивных капилляров ТИН на С4d (М±m)	1,36±0,34	0,46±0,23
Тотальный гломерулосклероз, %	23	12
Фокально-сегментарный гломерулосклероз, %	15	4
Умеренная и выраженная мезангиальная пролиферация (2–3), %	80	40
Умеренный и выраженный интерстициальный фиброз (2–3), %	80	40
Значимое количество ПТК, %	100	20

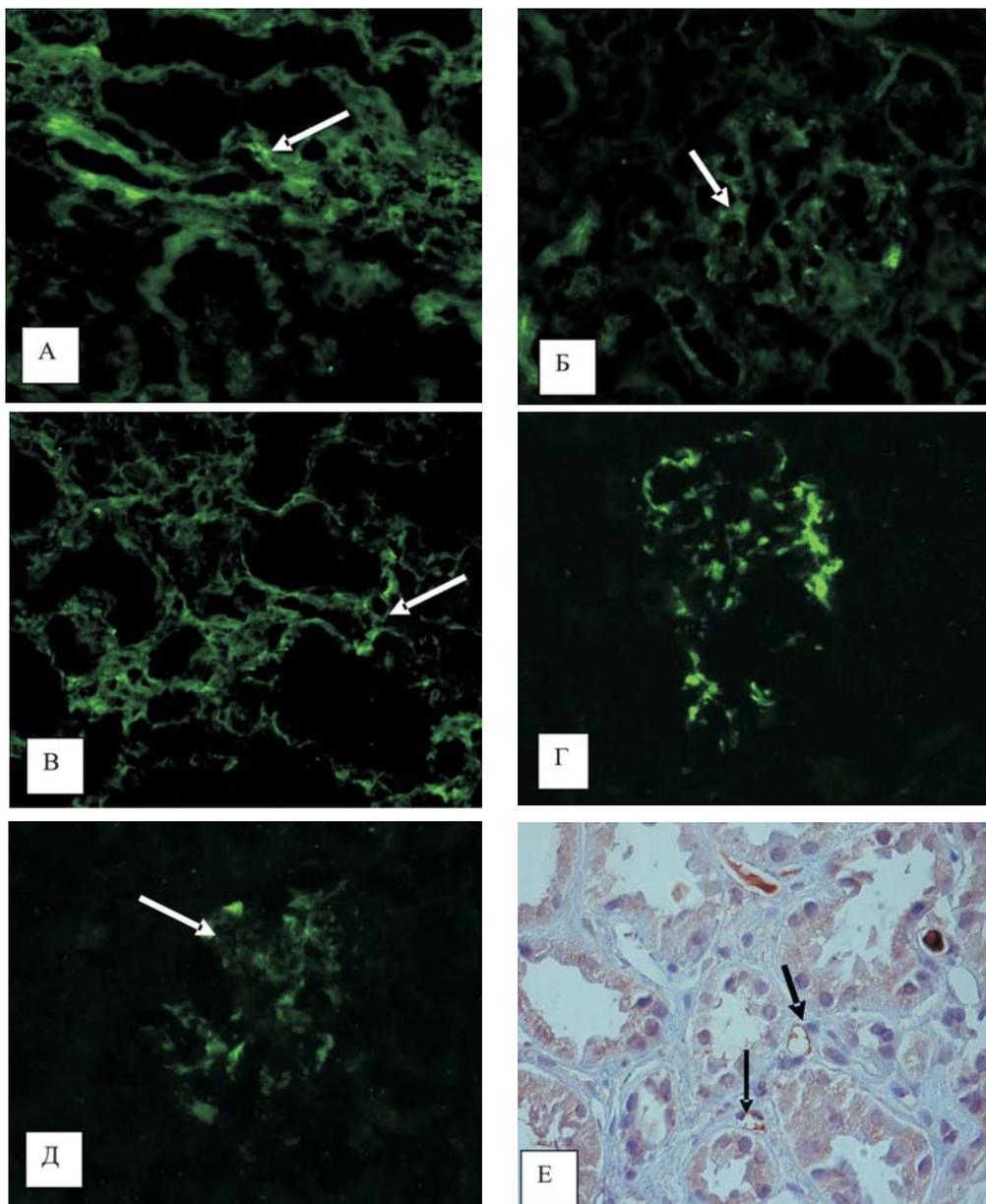


Рис. 1. Нефробиопсии больных с IgAN с репрезентативным отложением при иммунофлуоресцентном и ИГХ-исследовании (А) – С3с-фракции комплемента в микрососудах перитубулярного интерстиция и (Б) – С3с-фракции комплемента в мезангии клубочка – белые стрелки; (В) – фибриногена в микрососудах ТИН – белая стрелка; (Г) – IgA в мезангии гломерул (Д) – легких цепей лямбда в мезангии гломерул – белые стрелки; (Е) – С4d-фракции комплемента в микрососудах ТИН – черные стрелки. Исходное увеличение X40.

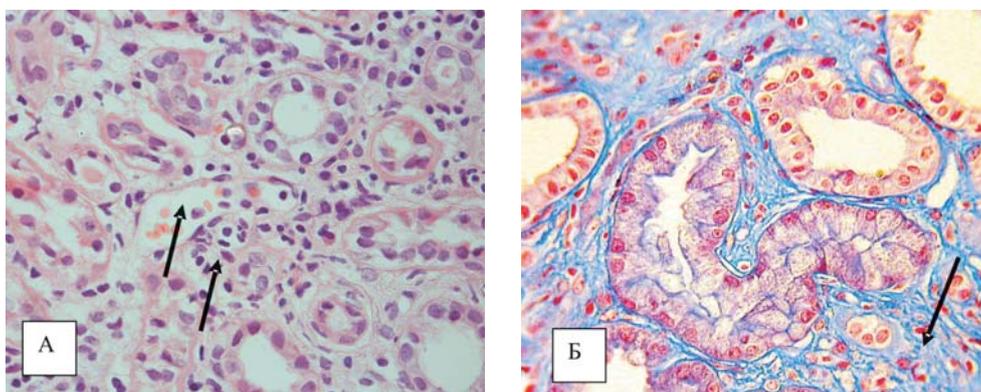


Рис. 2. Нефробиопсии больных с IgAN с репрезентативными патоморфологическими признаками. А – микрососудов ТИН, содержащих лейкоциты (черная стрелка). Б – склероза ТИН (черная стрелка). Окраска: А – гематоксилинол и эозином; Б – по Массону. Исходное увеличение X40.

впадало с увеличением количества микрососудов с признаками воспалительной реакции – ПТК, гломерулосклерозом, склерозом тубулоинтерстиция, интерстициальной депозицией фибриногена и С3с-фракции комплемента. Полученные результаты частично согласуются с литературными данными по этому вопросу [7, 8].

Так за последние годы было установлено, что такие патогистологические признаки, как гломерулосклероз, интерстициальный фиброз, мезангиальная гиперклеточность, являются независимыми предикторами прогрессии почечной недостаточности у больных с IgA-нефропатией [9, 11]. Более того отложение C4d в структурах клубочка считается неблагоприятным прогностическим фактором развития IgAN. Одним из механизмов прогрессии данных патоморфологических процессов могут быть различные пути активации системы комплемента. Это связано с тем, что ключевым звеном в развитии IgAN является факт нарушения O-гликозилирования полимерной молекулы IgA1 [5, 10]. Депозиция измененного IgA в структурах почки может вести к воспалительным реакциям и активации систем комплемента. А по данным литературы вариант активации системы комплемента – альтернативный, классический, MBL (mannose-binding lectin)-лектиновый может во многом определять прогноз течения патологического процесса. В частности, лектиновый путь активации комплемента, инициированный MBL-комплексом, способствует повреждению клубочков и считается неблагоприятным предиктором течения IgAN [5, 12].

У наших пациентов с негативным окрашиванием в микрососудах ТИН на C4d – группа 2 активация комплемента осуществлялась, по-видимому, преимущественно по альтернативному пути. В другой же группе 1 с позитивной реакцией на C4d активация комплемента происходила частично через лектиновый или классический путь. Однако отсутствие в 100% случаев, по данным иммунофлюоресценции, в иммунных депозитах C1q свидетельствует скорее в пользу активации лектинового (MBL) пути. Эти данные любопытны, но не являются абсолютно новыми, поскольку подобные реакции мы наблюдаем у больных при антительном варианте реакции отторжения трансплантата [13], которая также может сопровождаться развитием ПТК, наблюдавшегося и у наших больных в группе 1. Если же учесть при этом данные A. Roos и соавт. 2006 [6] о том, что интерстициальная лейкоцитарная инфильтрация при IgAN сочетается с более выраженной протеинурией и обусловлена MBL-

путем активации комплемента при связывании последнего с полимерными, а не мономерными молекулами IgA, то становится вполне очевидным факт активации лектинового пути комплемента у ряда больных с IgAN, сопровождающийся перитубулярным капилляритом и возможно (по данным гистологии) более неблагоприятным прогнозом. Существенным, на наш взгляд, можно считать тот факт, что в группе 1 при этом в ТИН отмечалась депозиция фибриногена, который, по данным S. Hisano и соавт. [14], маркирует кодепозицию при пурпуре Шенляйна–Геноха комплекса IgA1/IgA2 и соответствует более тяжелому течению протеинурии, гематурии и тяжести повреждении клубочков, что также вполне коррелирует с нашими результатами анализа отложения фибриногена в ТИН.

Таким образом, в настоящей работе мы смогли идентифицировать у части больных с IgAN факт активации лектинового пути комплемента в перитубулярных микрососудах, что сопровождается воспалительной реакцией в них, более тяжелым клиническим течением и, соответственно, менее благоприятным прогнозом.

К сожалению, настоящая работа имеет определенные ограничения в трактовке полученных данных, так как исследование было проведено только у 10 больных, и применение в данном случае полноценного статистического анализа было бы весьма спекулятивным. Это объясняется тем, что это исследование было предварительным, при котором получение наукоемких результатов было весьма проблематичным. Однако в связи с тем, что даже, несмотря на малое количество проанализированных данных, были получены перспективные на наш взгляд данные, мы планируем в дальнейшем расширить количество анализируемых случаев до статистически значимого уровня.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Naumovic R. Renal biopsy registry from a single centre in Serbia: 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 877-885
2. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004; 24: 179-196
3. Kobayashi Y, Tatenos S, Hiki Y et al. IgA nephropathy: prognostic significance of proteinuria and histological alterations. *Nephron* 1983; 34: 146-153
4. Van Den Dobbelaert MEA, Van Der Woude FJ, Schroeijers WEM et al. Binding of dimeric and polymeric IgA to rat renal mesangial cells enhances the release of interleukin 6. *Kidney Int* 1994; 46: 512-519
5. Espinosa M, Ortega R, Gomez-Carrasco MJ et al. Mesangial C4d deposition: a new prognostic factor in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 886-891
6. Roos A, Rastaldi MP, Calvares N et al. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is

associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1724-34

7. Arrizabalga P, Sole M, Quito I, et al. Leukocyte infiltration and intercellular adhesion molecule-1-mediated cell interactions in immunoglobulin A nephropathy. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 817-22

8. Chan LY, Leung JC, Lai KN. Novel mechanism of tubulointerstitial injury in IgA nephropathy: a new therapeutic paradigm in the prevention of progressive renal failure. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 297-303

9. Li PK, Ho KK, Szeto CC et al. Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese-clinical and pathological perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 64-69

10. D'Agati VD, Janne e JCh, Silva FG. ATLAS Non-neoplastic kidney disease: IgA Nephropathy and Henoch-Schonlein Purpura. AFIP, Washington, ARP Press 2005; 297-323

11. Ibels LS, Gyory AZ. IgA nephropathy :analysis of the natural history important factors in the progression of renal disease and a review of the literature. *Medicine* 1994; 73: 79-102

12. Endo M, Ohi H, Oshawa I et al. Glomerular deposition of mannose-binding lectin (MBL) indicates a novel mechanism of complement activation in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1984-1990

13. Solez K, Colvin RB, Racusen LC et al. BANFF 07 classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions. *Am J Transplant* 2008; 8: 753-760

14. Hisano S, Matsushita M, Fujita T et al. Activation of the lectin complement pathway Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 295-302

Поступила в редакцию 07.06.2013 г.

Принята в печать 02.07.2013 г.

© С.Х.Аль-Шукри, А.В.Антонов, Ж.П.Авазханов, 2013  
УДК [616.62-003.7]-08

*С.Х. Аль-Шукри<sup>1</sup>, А.В. Антонов<sup>1</sup>, Ж.П. Авазханов<sup>1</sup>*

## ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ КРУПНЫХ КАМНЕЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ МОЧЕТОЧНИКОВ

*S.Kh. Al'-Shukri, A.V. Antonov, Zh.P. Avazkhanov*

## LARGE UPPER URETERAL STONES TREATMENT CHOICE

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

### РЕФЕРАТ

Цель работы – улучшение качества лечения пациентов с крупными камнями верхних отделов мочеточников. Проведено сравнение результатов лечения 86 таких пациентов различными методами. Из них 29 пациентам (34,11%) лечение было начато с дистанционной ударно-волновой литотрипсии, 19 (21,35%) пациентам – контактной литотрипсии. В некоторых случаях этого было достаточно для удаления конкремента, в некоторых – пришлось прибегнуть к дополнительным методам лечения. В 3-ю группу вошли 38 больных (44,54%), которым выполнена только эндовидеохирургическая уретеролитотомия. В статье представлены результаты сравнения эффективности перечисленных методов лечения на основании сравнения функционального состояния почки, активности пиелонефрита, длительности госпитального периода, необходимости в повторных вмешательствах и анализ осложнений в зависимости от размера камня и длительности его нахождения на одном месте. Статистически доказано, что при крупных камнях верхних отделов мочеточников эндовидеохирургическая уретеролитотомия предпочтительнее контактной и дистанционной литотрипсии. Длительное нахождение камня на одном месте увеличивает риск осложнений и необходимость повторных вмешательств после дистанционной литотрипсии, а контактная литотрипсия не может быть рекомендована для лечения этой группы больных.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, эндовидеохирургическая уретеролитотомия, контактная литотрипсия, дистанционная ударно-волновая литотрипсия.

### ABSTRACT

*THE AIM* – to improve the quality of treatment of patients with large upper ureteral stones. Comparison of treatment results of 86 such patients in different ways was carried out. In 29 of them (34.11%) the treatment was started with extracorporeal shock wave lithotripsy, in 19 (21.35%) patients – contact lithotripsy. In some cases it was enough to remove calculus, in some we had to start additional methods of treatment. The third group, 38 patients (44.54%), was performed only endovideosurgery ureterolithotomy. The article represents results of comparing the efficiency of mentioned treatment methods based on comparison of the functional state of kidneys, pyelonephritis activity, duration of hospital stay, required repeated interventions and analysis of complications, depending on the size of stone and duration of its stay in the same place. Statistically it is proved that at large upper ureteral stones endovideosurgical ureterolithotomy is more preferably than contact and extracorporeal lithotripsy. Long term stay of the stone on the same place increase complications risk and necessity of reinterventions after extracorporeal lithotripsy and contact lithotripsy can't be recommended for treatment of this group of patients.

**Key words:** nephrolithiasis, endovideosurgery ureterolithotomy, contact lithotripsy, extracorporeal shock wave lithotripsy.

### ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) встречается у 1–3% населения Земли. В некоторых регионах заболевание встречается чаще, отражая местные геохимические особенности и формируя так называемые «эндемические зоны». На территории бывшего СССР МКБ наиболее распространена в Средней Азии, на Северном Кавказе, Алтае, Дальнем Востоке, в Закавказье, Белоруссии, Казахстане [1, 2]. МКБ страдают 10–15% жителей России, у 70% пациентов диагностируется в воз-

расте 30–60 лет, у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин [2–7].

Камни мочеточников составляют не менее половины всех клинических наблюдений, причем до 98–99% камней мочеточника мигрируют из почек [8]. Основной особенностью клинических проявлений камней мочеточников являются обструкция мочеточника камнем и нарушение оттока мочи из почки. Это может привести к развитию почечной колики, обструктивного пиелонефрита, гидронефроза, вплоть до полной потери функции почки. При локализации камней в мочеточниках в подавляющем большинстве случаев возникает необходимость в оказании экстренной медицинской

Антонов А.В. 197022, Санкт-Петербург, ул.Льва Толстого, д.6/8  
кафедра урологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Тел: 8 911 9887565.  
E-mail: endour@mail.ru

помощи. Если мелкие камни самостоятельно отходят, то при крупных (более 8 мм) – возникает необходимость в применении инвазивных процедур, это определяет актуальность проблемы лечения больных с крупными камнями верхних отделов мочеточников.

Основными методами лечения крупных камней верхних отделов мочеточников являются дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ), контактная литотрипсия (КУЛТ) и эндовидеохирургическая уретеролитотомия (ЭВХУ) [3, 9], но при этом большинство авторов ЭВХУ отводят к методам лечения второй линии и в своих работах сравнивают с традиционными открытыми операциями [8,10].

Целью настоящего исследования явилось улучшение качества лечения пациентов с крупными камнями верхних отделов мочеточников. Для достижения поставленной цели проведено сравнение результатов применения ДУВЛ, КУЛТ с уретеролитотомией и ЭВХУ и выяснение преимуществ и недостатков каждого из них в зависимости от размера камня и длительности нахождения его на одном месте. В результате проведенного исследования определено место каждого из перечисленных методов лечения при различных вариантах течения заболевания.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Все пациенты проходили полноценное комплексное обследование для выбора метода лечения как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде, включающее общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследований. Мы, по возможности, применяли в первую очередь наименее инвазивные методы, и если для установления диагноза этого было достаточно, не прибегали к высокотравматичным и дорогостоящим исследованиям.

Общеклинические лабораторные методы включали: общий анализ крови и мочи, определение уровня глюкозы в крови, калия, натрия и кальция. Всем больным определялась группа крови и резус-фактор, содержание белка сыворотки, уровень билирубина сыворотки и его фракций, АлАТ, АсАТ. Во всех группах диагноз ставился на основании данных экскреторной урографии, радиоизотопной ренографии, УЗИ, ретроградной (по показаниям) уретеропиелографии.

В обязательном порядке выполнялись ЭКГ, флюорография, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза. При наличии показаний проводились исследования,

необходимые для выявления сопутствующей патологии и оценки ее тяжести.

Функциональное состояние почек оценивалось по содержанию креатинина и мочевины в сыворотке крови. В случае необходимости выполнялись функциональные почечные пробы, определение величины клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции воды по пробе Реберга–Тареева, радиоизотопная реносцинтиграфия.

Рентгенологические исследования включали выполнение обзорной и экскреторной урографии. Определяли рентгенологические признаки хронического пиелонефрита (ренально-кортикальный индекс, симптом Хадсона, деформацию чашечно-лоханочной системы).

Ультразвуковое исследование производили на аппарате D-250 фирмы «Aloka» (Япония) и «Sonoline» фирмы «Siemens» (Германия).

При статистической обработке полученных в ходе исследования данных предполагалось, что измеряемые величины распределены по нормальному закону, являются случайными и независимыми. Математическая обработка проводилась с использованием статистической программы SPSS Statistics 20.0, и компьютерной техники на базе Windows 7. Находились средняя арифметическая ( $M$ ), среднее квадратическое отклонение ( $s$ ), исходя из которого рассчитывались средняя ошибка средней арифметической ( $m$ ) и суммарная ошибка разности средних величин. Соотношение разности сравниваемых средних к суммарной ошибке разности ( $td$ ) сопоставлялось со значениями  $t$  в таблице вероятности  $p$  по распределению Стьюдента. Данные считались достоверными, если уровень значимости соответствовал условию  $p < 0,05$ .

Проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения 86 пациентов с конкрементами мочеточников, расположенных от пиелопетерального сегмента до перекреста мочеточника с подвздошными сосудами, размером более 8 мм. Больные пролечены в урологической клинике СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова и в урологическом отделении СПб Мариинской больницы за период с 2010 по 2012 г. Женщин было 31 (35,3%), мужчин 55 (64,7%). Возраст пациентов от 21 до 80 лет.

Все больные были разделены на три группы.

Первую группу составили 29 пациентов (34,11%), которым в первую очередь выполнена ДУВЛ. Из них женщин – 10 (34,4%), мужчин – 19 (65,6%) в возрасте от 21 года до 79 лет.

Вторую группу составили 19 (21,35%) пациентов, которым в первую очередь выполнена КУЛТ. В том случае, если этого было недостаточно для

**Длительность послеоперационного госпитального периода (койко-день)  
в зависимости от размера камня и метода лечения**

Метод лечения Размер камня (мм)	ДУВЛ n=29	КУЛТ n=19	ЭВХУ n=38	Достоверность различий между группами
8–9	6,2±2,8 (n=24)	9±3,1 (n=10)	8 (n=1)	p <sup>1</sup> >0,05 p <sup>2</sup> >0,05 p <sup>3</sup> >0,05
10–14	7,5±2,0 (n=2)	9,16±3,3 (n=6)	8±4,1 (n=18)	p <sup>1</sup> >0,05 p <sup>2</sup> >0,05 p <sup>3</sup> >0,05
15 и более	22,33±9,2(n=3)	7,5±2,7 (n=2)	9,3±3,3 (n=19)	p <sup>1</sup> =0,03 p <sup>2</sup> =0,025 p <sup>3</sup> >0,05

Здесь и в табл. 3: p<sup>1</sup> – достоверность различий между группами ДУВЛ и ЭВХУ; p<sup>2</sup> – достоверность различий между группами ЭВХУ и КУЛТ; p<sup>3</sup> – достоверность различий между группами ДУВЛ и КУЛТ.

Таблица 2

**Необходимость в повторных сеансах ДУВЛ  
в зависимости от размера камня**

Размер камня, мм	1 сеанс	2 сеанса	3 сеанса
8–9, n=21	19	2	–
10–14, n=5	1	4	–
15 и более, n=3	–	1	2

удаления конкремента, прибегали к дополнительным методам инвазивного лечения. В этой группе было 4 женщины и 15 мужчин в возрасте от 37 до 69 лет.

В третью группу вошли 38 больных (44,54%), которым выполнены только ЭВХУ. Женщин было 17 (44,7%), мужчин 21 (55,3%) в возрасте от 25 до 80 лет.

Принадлежность пациентов к группам определялась по первой выполненной процедуре, поскольку после первой процедуры в некоторых случаях пришлось выполнять повторные вмешательства, среди которых ДУВЛ, ЭВХУ и открытые операции, их частота описана в результатах исследования.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний послеоперационный койко-день составил: в группе ДУВЛ – 7,9±2,1, в группе КУЛТ – 8,52±3,0, в группе ЭВХУ – 9,2±3,4. В табл. 1 приведены данные, иллюстрирующие зависимость послеоперационного стационарного периода от размера камня и метода лечения.

Статистически доказано, что длительность госпитального периода зависит не только от метода лечения, но от размера конкремента, однако в группе ДУВЛ сроки резко варьируют в зависимости от размера камня, а в группах КУЛТ и ЭВХУ этот показатель изменяется незначительно.

Полная фрагментация конкрементов после

первого сеанса ДУВЛ была достигнута у 23 из 29 (79,3%) больных. У 9 из описанных 23 пациентов мы наблюдали приступы почечной колики, вызванные отхождением фрагментов камня, из них 2 пациентам установлен мочеточниковый стент в связи с некупирующейся почечной коликой. Полное самостоятельное отхождение фрагментов в стационаре было у 12 больных, остальные выписаны на амбулаторное лечение. При контрольном УЗИ и рентгенологическом обследовании через 2 нед фрагменты камней отошли у всех больных.

По нашим данным, эффективность ДУВЛ зависит от длительности нахождения камня на одном месте и от его размера, так при нахождении камня на одном месте более 4 нед ни разу не удалось фрагментировать камень и добиться отхождения фрагментов за один сеанс. Длительность нахождения камня в мочеточнике мы считали с момента первого приступа почечной колики. У 2 больных с конкрементами более 15 мм и длительностью нахождения камня в одном месте мочеточника более 4 нед после нескольких сеансов ДУВЛ потребовались ЭВХУ. Зависимость эффективности ДУВЛ от размера конкремента приведена в табл. 2.

В связи с малым количеством наблюдений больных с конкрементами более 10 мм по полученным предварительным данным из представленной таблицы можно предполагать, что имеется тенденция к увеличению количества повторных сеансов ДУВЛ при увеличении размера конкремента.

ЭВХУ от ДУВЛ отличает радикальность, во время уретеролитотомии удаляется весь конкремент и восстанавливается проходимость мочеточника, по нашим наблюдениям повторных операций не потребовалось.

При КУЛТ крупных камней верхних отделов мочеточников необходимость в повторных вме-

**Количество осложнений при различных методах лечения  
крупных камней верхних отделов мочеточников**

Осложнения	Лечебное пособие			Достоверность различий между группами
	ДУВЛ (n=29)	ЭВХУ (n=38)	КУЛТ (n=19)	
Интраоперационные осложнения	0	1 (2,6%)	3 (15,7%)	p <sup>1</sup> >0,05 p <sup>2</sup> >0,05 p <sup>3</sup> >0,05
Обострение хронического пиелонефрита	5 (17,2%)	2 (5,2%)	7 (36,8%)	p <sup>1</sup> >0,05 p <sup>2</sup> ≤0,04 p <sup>3</sup> >0,05
Обструкция мочеточника после лечения	13 (44,8%)	0	0	p <sup>1</sup> =0,025 p <sup>2</sup> >0,05 p <sup>3</sup> =0,03
Необходимость в повторных операциях	14 (48,2%)	2 (5,2%)	11 (57,8%)	p <sup>1</sup> >0,05 p <sup>2</sup> >0,05 p <sup>3</sup> >0,05
Каменная дорожка, резид. конкременты	4 (13,7%)	0	0	p <sup>1</sup> ≤0,05 p <sup>2</sup> ≤0,05 p <sup>3</sup> ≤0,05
Сужение мочеточника в зоне операции	2 (6,8%)	2 (5,2%)	2 (5,2%)	p <sup>1</sup> >0,05 p <sup>2</sup> >0,05 p <sup>3</sup> >0,05
Нефросклероз и артериальная гипертония	1 (3,4%)	0	0	p <sup>1</sup> >0,05 p <sup>2</sup> >0,05 p <sup>3</sup> >0,05

шатательствах и осложнения наблюдаются чаще других методов, по нашим наблюдениям пришлось прибегать и к ДУВЛ, и к оперативному лечению у 7 из 19 больных (36,8%). Так у 3 больных были интраоперационные осложнения – в 2 случаях перфорация мочеточника в месте нахождения конкремента и 1 экстравазация конкремента. В 2 случаях выполнена открытая уретеролитотомия с дренированием забрюшинного пространства, у одного больного было достаточно установить стент. Повторные вмешательства в виде ДУВЛ выполнялись больным, у которых во время КУЛТ произошла дислокация конкремента в лоханку. Из этих больных 3 выполнен 1 сеанс, а двум пациентам по 2 сеанса ДУВЛ.

Активность хронического пиелонефрита является одним из важных критериев сравнения различных методов лечения камней мочеточников. После проведенной ДУВЛ обострение хронического пиелонефрита зафиксировано у 5 (21,7%) пациентов, им выполнено дренирование почки стентом вплоть до полного отхождения фрагментов камня. После КУЛТ послеоперационное обострение хронического пиелонефрита наблюдалась у 7 (46,6%) пациентов. В группе ЭВХУ у больных с латентной фазой пиелонефрита до операции в послеоперационном периоде обострение хронического пиелонефрита мы наблюдали только у 2 (5,2%) пациентов.

ЭВХУ – единственный из рассматриваемых методов лечения, который можно применить у боль-

ных с активной фазой пиелонефрита, в том числе обструктивного. Как известно, для остальных методик это состояние является противопоказанием. В группе ЭВХУ 19 (50%) больных поступили в стационар с активной фазой пиелонефрита, после операции у 15 (79%) пиелонефрит купирован без коррекции терапии, только 4 больным потребовался подбор антибиотика.

У каждого из рассматриваемых методов имеются свои специфические осложнения, часть из которых присущи только этому методу, другие могут развиваться при любом методе лечения. Так в группе ДУВЛ встречались резидуальные камни и так называемая каменная дорожка, нефросклероз и артериальная гипертония. Некоторые из наиболее часто встречающихся осложнений представлены в табл. 3.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность послеоперационного госпитального периода в группе ДУВЛ прямо пропорциональна размеру конкремента. Это можно объяснить тем, что после ДУВЛ необходимо время для отхождения фрагментов камня, а во время КУЛТ и ЭВХУ камень удаляется единовременно, и отток мочи из почки восстанавливается во время процедуры.

В связи с малым числом наблюдений больных с конкрементами более 10 мм по полученным предварительным данным из представленной таблицы можно предполагать, что имеется тенденция к

увеличению количества повторных сеансов ДУВЛ при нарастании размера конкремента.

ЭВХУ независимо от размера и длительности нахождения камня в одном месте повторных инвазивных вмешательств не потребовалась, при выполнении ДУВЛ риск повторных вмешательств увеличивается с увеличением размера конкремента, КУЛТ уступает двум предыдущим методам.

При анализе активной фазы пиелонефрита в послеоперационном периоде ЭВХУ имеет преимущество по сравнению с остальными методами лечения, КУЛТ имеет худшие показатели.

При анализе отдаленных результатов лечения больных с крупными камнями верхних отделов мочеточников обращает на себя внимание большая частота осложнений после ДУВЛ. А количество неудач при любой литотрипсии значительно превышает таковое после ЭВХУ.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При камнях верхних отделов мочеточников более 10 мм предпочтительнее выполнять эндовидеохирургическую уретеролитотомию, а не контактную или дистанционную литотрипсию.

2. Большой размер конкремента и длительное его нахождение на одном месте увеличивают риск

осложнений и необходимость повторных вмешательств после ДУВЛ.

3. Контактная литотрипсия не может быть рекомендована для лечения крупных камней верхней трети мочеточника.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тиктинский ОЛ, Александров ВП. *Мочекаменная болезнь*. Питер, Санкт-Петербург, 2000; 18
2. Yasui T, Iguchi M, Suzuki S, et al. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005. *Urology* 2008 Feb; 71(2): 209-213
3. Аляев ЮГ. *Мочекаменная болезнь. Современные методы диагностики и лечения*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2010; 6-26
4. Вошула ВИ. *Мочекаменная болезнь. Этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика*. ВЭВЭР, Минск., 2006; 8-8, 12-18
5. Колпаков ИС. *Мочекаменная болезнь*. Медицина, М., 2006; 3-4, 99
6. Назаров ТХ. *Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения мочекаменной болезни*: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2009: 16
7. Bartoletti K, Cai T, Mondaini T et al. Epidemiology and risk factors in urolithiasis. *Urol Int* 2007; 79 Suppl 1:3-7
8. Глухарев АМ. *Ретроперитонеоскопическая уретеролитотомия и её место в лечении уролитиаза*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008; 16
9. Вошула ВИ. *Мочекаменная болезнь: этиопатогенез, диагностика, лечение и метафилактика*. Зималетто, М., 2010; 43
10. Комяков БК, Гулиев БГ, Алексеев МЮ. Ретроперитонеоскопическая уретеролитотомия. *Эндоскоп хир* 2009; (6): 32

Поступила в редакцию 22.05.2013 г.

Принята в печать 02.07.2013 г.

© Е.В.Полухина, Н.В.Москаленко, Е.С.Канин, В.И.Павлов, В.П.Янчук, 2013  
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-06:616.71-003.84

*Е.В. Полухина<sup>1</sup>, Н.В. Москаленко<sup>2</sup>, Е.С. Канин<sup>3</sup>, В.И. Павлов<sup>4</sup>, В.П. Янчук<sup>1</sup>*

## СЛУЧАЙ ВЫРАЖЕННОЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ ПЕРИАРТИКУЛЯРНЫХ ТКАНЕЙ У ПАЦИЕНТА НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

*E.V. Polukhina, N.V. Moskalenko, E.S. Kanin, V.I. Pavlov, V.P. Yanchuk*

## A CASE OF SEVERE METASTATIC CALCIFICATION OF PERIARTICULAR TISSUES IN A PATIENT ON CHRONIC HEMODIALYSIS

<sup>1</sup>Кафедра лучевой и функциональной диагностики Института повышения квалификации специалистов здравоохранения, <sup>2</sup>отделение хронического гемодиализа Краевой клинической больницы №1 им. профессора С.И. Сергеева, <sup>3</sup>отделение патологической анатомии Краевой клинической больницы №1 им. профессора С.И. Сергеева, <sup>4</sup>отделение лучевой диагностики клиничко-диагностического центра, г. Хабаровск, Россия

### РЕФЕРАТ

Внескелетная кальцификация является частым и серьезным осложнением у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии. Уремический опухолевый кальциноз представляет собой массивные кальциевые отложения, чаще локализующиеся вокруг крупных суставов. Мы представляем клинические, рентгенологические, томографические и ультразвуковые находки, а также описание результатов морфологического исследования у пациента на хроническом гемодиализе с выраженной метастатической кальцификацией периартикулярных тканей вследствие гиперфосфатемии и повышенного кальциево-фосфорного произведения.

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, кальцификация, уремический опухолевый кальциноз.

### ABSTRACT

Extraskeletal calcification is frequent and severe complication in chronic hemodialysis patients. Uremic tumoral calcinosis is the massive calcium deposits in periarticular tissues, usually around large joints. We report the clinical, roentgenographic, tomographic and ultrasound imaging findings and describe pathology results in a case of severe metastatic calcification of periarticular tissues in a patient on chronic hemodialysis due to hyperphosphataemia and increased calcium-phosphorus product.

**Key words:** chronic renal insufficiency, hemodialysis, calcification, uremic tumoral calcinosis.

Первые признаки нарушения кальциево-фосфорного обмена появляются уже на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП) и достигают максимальной выраженности на этапе заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1]. Метастатическая внескелетная кальцификация в виде отложений фосфата и гидроксиапатита кальция в мягких тканях, внутренних органах, стенках сосудов и сердечных клапанах является частым и серьезным осложнением у пациентов с ХБП 5 ст., находящихся на заместительной почечной терапии [2, 3]. Уремический опухолевый кальциноз является редким вариантом эктопической кальцификации, проявляющейся наличием хорошо отграниченных кальциевых отложений во-

круг крупных суставов, имитирующих опухолевый процесс. Распространенность данного осложнения среди пациентов, находящихся на ЗПТ, по данным разных авторов, составляет 0,5–3,0% [4, 5]. По мнению большинства исследователей, ведущую роль в патогенезе играют гиперфосфатемия с увеличением кальциево-фосфорного произведения, локальная травма и вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) [4, 6, 7]. Однако имеются примеры развития опухолевого кальциноза у пациентов, не имеющих признаков гиперфункции паращитовидных желез [5, 8]. В некоторых работах описаны случаи прогрессирования кальциноза после проведенной паратиреоидэктомии и даже регресса кальцифицирующего процесса, несмотря на прогрессирование ВГПТ [9].

Уремический опухолевый кальциноз представляет собой твердые безболезненные периартику-

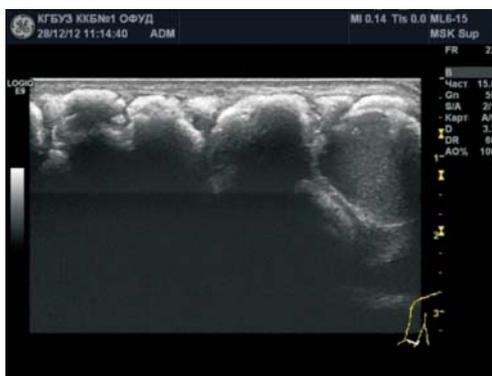
Полухина Е.В. 680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, д. 9. Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, кафедра лучевой и функциональной диагностики. Тел.: (4212) 39-05-45. E-mail: polukhina@inbox.ru



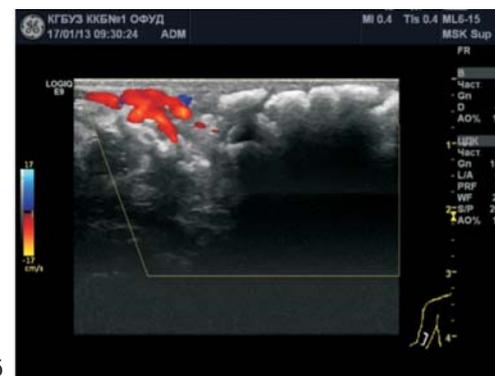
Рис. 1. Внешний вид левого локтевого сустава. Выраженная деформация в области задней поверхности.



Рис. 2. Рентгеновский снимок области левого тазобедренного сустава. Крупные облаковидные кальцифицированные массы вокруг сустава.



а



б

Рис. 5. Эхограммы задней поверхности левого локтевого сустава. а – множественные кистозные полости с гиперэхогенными стенками в проекции сумки локтевого отростка; б – гипervasкуляризация стенок сумки и тканей, окружающих кальцифицированные массы.

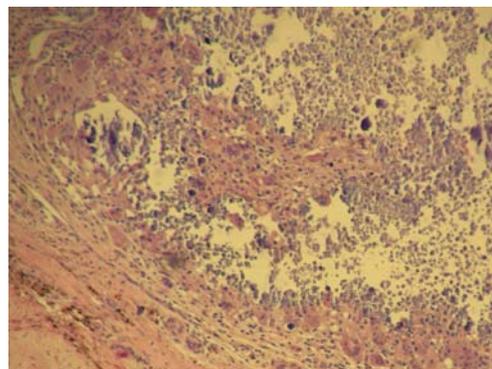


а

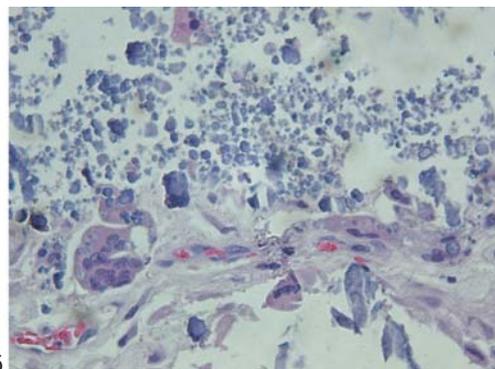


б

Рис. 6. Эхограммы задней поверхности левого тазобедренного сустава. а – крупные кальцифицированные массы в мягких тканях по задней поверхности левого тазобедренного сустава; б – повышение васкуляризации по периферии образований.



а



б

Рис. 7. Морфологическое исследование. Среди фиброзной ткани определяются очаги аморфных масс с мелкими отложениями солей кальция, по периферии окруженные валом макрофагов с гигантскими клетками инородных тел. Окраска гематоксилин-эозин. Ув.: а – 100, б – 400.

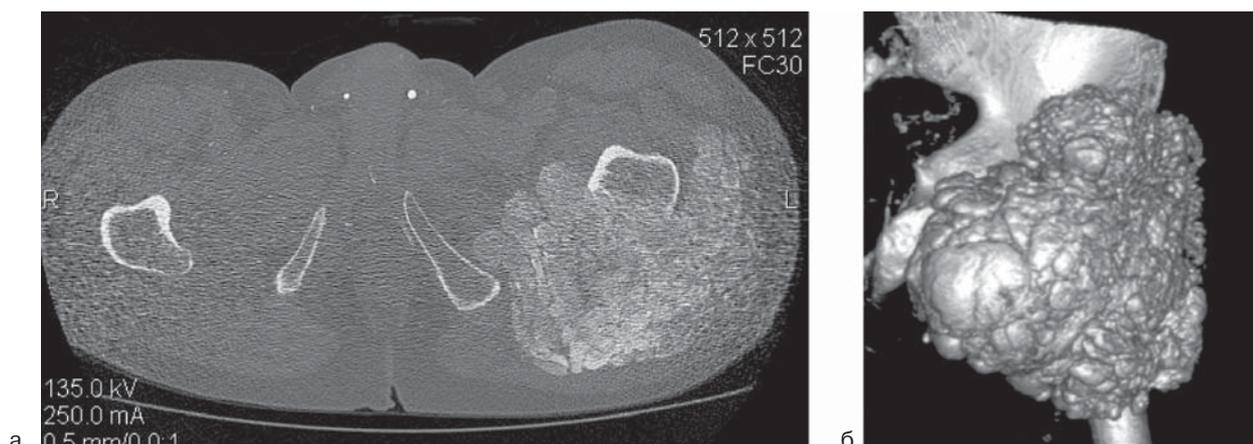


Рис. 3. Спиральная компьютерная томограмма области левого тазобедренного сустава. а – аксиальный скан. Обызвествленные дольчатые образования с четким контуром вокруг тазобедренного сустава; б – 3D-реконструкция.

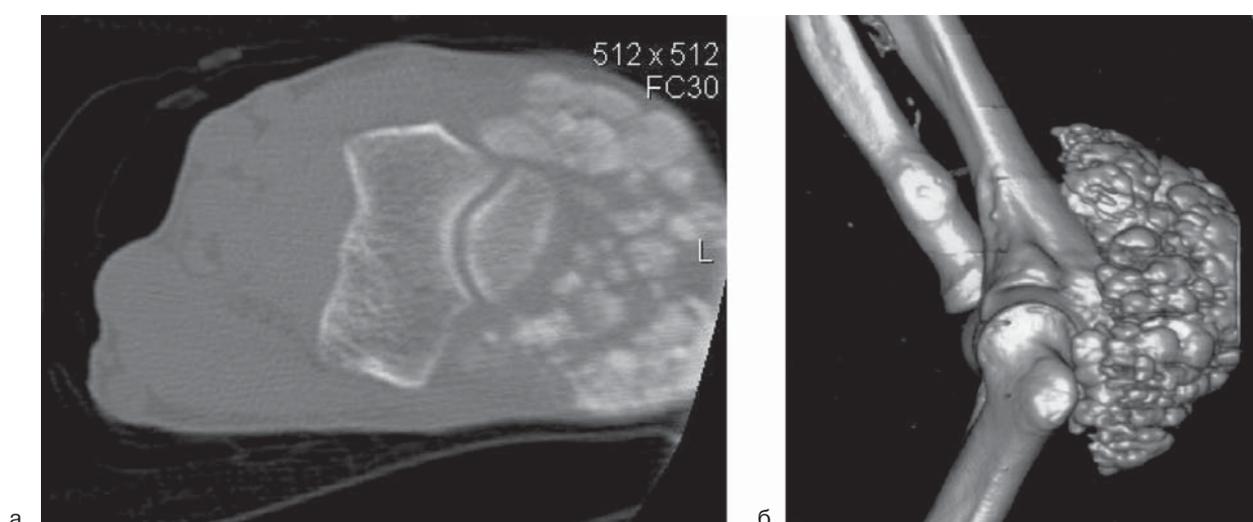


Рис. 4. Спиральная компьютерная томограмма области левого локтевого сустава: а – аксиальный скан. Выраженная мягкотканная кальцификация дольчатой структуры по задней поверхности сустава; б – 3D-реконструкция.

лярные массы, чаще множественные, размер которых может варьировать от 2 до 25 см в диаметре [4, 6, 10]. Наиболее частыми зонами локализации опухолевой кальцификации являются плечевой, локтевой, тазобедренный суставы, реже вовлекаются мелкие суставы стопы и кисти [6, 11–13].

Мы представляем клинический случай диагностики выраженной периартикулярной опухолевой кальцификации у больного с ХБП 5 ст., находящегося на лечении гемодиализом.

Мужчина, 63 лет, с диагнозом: кистозная болезнь почек и печени, ХБП 5 ст. Заболевание почек выявлено в 1997 году, симптомы уремической интоксикации – с 2001 года. В январе 2002 года сформирована артериовенозная фистула и начато лечение программным гемодиализом. Предъявляет жалобы на боли и ограничение движений в левом тазобедренном суставе, наличие опухолевидных образований в проекции левого тазобедренного и левого локтевого суставов. Биохимический

анализ крови: кальций 2,3 ммоль/л, фосфор 2,2 ммоль/л, щелочная фосфатаза 53 ЕД/л, кальциево-фосфорное произведение 6,1 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup>. Уровень интактного паратиреоидного гормона сыворотки крови 34,6 пг/мл. В предшествующих анализах отмечалась гиперфосфатемия до 2,9 ммоль/л с повышением кальциево-фосфорного произведения до 7,91 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup>. Пациент в течение длительного времени не принимал назначенные ему фосфатсвязывающие препараты.

При осмотре определялась выраженная деформация задней поверхности левого локтевого сустава и заднелатеральной поверхности левого тазобедренного сустава с наличием безболезненных плотных подвижных опухолевидных масс дольчатого строения (рис. 1). Движения в левом локтевом суставе не страдали, однако отмечалось выраженное ограничение подвижности в левом тазобедренном суставе.

По данным рентгенологического исследования в

этих областях определялись крупные облаковидные кальцифицированные массы (рис. 2).

Спиральная компьютерная томография выявила обызвествленные образования дольчатого строения с четкими контурами размерами в области левого локтевого сустава до 10x7 см, в области левого тазобедренного сустава – до 17x15 см. Костно-деструктивных изменений не было выявлено (рис. 3, 4).

При ультразвуковом исследовании левого локтевого сустава по задней поверхности в мягких тканях визуализировались множественные кистозные структуры с гиперэхогенными стенками протяженностью около 10 см, в толщину до 5 см. Часть ячеек имела экзогенный осадок. Определялся активный, преимущественно артериальный кровоток по периферии образований (рис. 5).

Исследование левого тазобедренного сустава выявило по заднелатеральной поверхности сустава, в проекции седалищной и вертельной сумок множественные гиперэхогенные образования общей протяженностью около 20x20 см. Ряд образований имели вид кистозных полостей с наличием экзогенной взвеси утолщенными гиперэхогенными стенками. Было отмечено повышение васкуляризации окружающих тканей и перегородок (рис. 6).

Обнаруженные образования были расценены как кальцификация содержимого синовиальных сумок и окружающих мягких тканей с наличием инкапсулированной известковой жидкости. Жидкостный компонент и гиперваскуляризация свидетельствовали об активности процесса. Также у пациента были выявлены выраженная кальцификация висцеральных и периферических сосудов, кальциноз фиброзных колец клапанов сердца.

Учитывая выраженные проявления опухолевой кальцификации периартикулярных тканей с ограничением подвижности, было проведено иссечение кальцификатов в области левого тазобедренного сустава. При ревизии определялись многокамерные образования с уплотненными кальцифицированными стенками. Удалена часть содержимого камер, однако полное иссечение кальцифицированных масс было затруднено из-за выраженной инфильтрации прилежащих мягких тканей. Пациенту была назначена терапия фосфат-связывающими препаратами для уменьшения гиперфосфатемии.

По данным гистологического исследования, в материале определялась грубоволокнистая соединительная ткань, в строме визуализировались кровеносные сосуды щелевидной формы, мелкие скопления гемосидерофагов. Наблюдались множественные очаги неправильной формы крупных

и средних размеров в виде аморфных бесструктурных масс с отложениями солей кальция, по периферии которых отмечалась выраженная макрофагальная инфильтрация с большим количеством многоядерных гигантских клеток инородных тел (рис. 7).

Уремический опухолевый кальциноз в наши дни встречается все реже, что, вероятно, связано с более эффективным контролем гиперфосфатемии и ВГПТ. В литературе все чаще указывается на развитие этого осложнения у пациентов с низким или нормальным уровнем паратиреоидного гормона, ассоциированным с адинамической костной болезнью [5, 8].

Считается, что изначально опухолевая кальцификация возникает в проекции синовиальных сумок суставов, в последующем распространяясь на прилежащие ткани [11]. По данным гистологического исследования, образования при уремическом кальцинозе представляют собой мультилокулярные кистозные структуры с кальцификацией, элементами хронического воспаления и фиброзной инкапсуляцией [6]. Перегородки, разделяющие кистозные полости, состоят из плотной гиалинизированной фиброзной ткани с небольшим количеством лимфоцитов, макрофагов, остеокластоподобных гигантских клеток [12]. При исследовании содержимое кистозных полостей представляет собой пастообразную субстанцию, содержащую эозинофильный материал с выраженной кальцификацией [13]. Наличие кистозных полостей с осадком, являющимся результатом оседания солей кальция, а также повышение васкуляризации тканей, окружающих жидкостные структуры, могут свидетельствовать об активной фазе опухолевого кальциноза; в случае неактивного процесса кальцифицированный материал окружен гиалинизированной фиброзной тканью, жидкостный компонент не выражен [5, 14].

Большие кальцифицированные массы в некоторых случаях требуют хирургического удаления [4, 7], однако нередко возникают рецидивы [7, 15]. По данным литературы, проведение диализа с пониженным содержанием кальция в диализате, использование бескальциевых фосфат-байндеров и кальцимитетиков, паратиреоидэктомия, а также трансплантация почки могут привести к значительному уменьшению размера кальцифицированных масс [16–18].

В представленном нами случае у пациента определялось наличие опухолеподобных масс с локализацией вокруг крупных суставов. Приведенное наблюдение подтверждает, что одним из наиболее важных патогенетических факторов

развития выраженной метастатической кальцификации является нарушение кальциево-фосфорного обмена с наличием гиперфосфатемии и повышением кальциево-фосфорного произведения, которые не всегда связаны с ВГПТ.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. *Нефрология и диализ* 2011; 13 (1): 33-51
2. Braun J. Extraosseous calcification in patients with chronic renal failure — no escape? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2054–2059
3. Floege J. When man turns to stone: extraosseous calcification in uremic patients. *Kidney Int* 2004; 65 (6): 2447–2462
4. Cofan F, Garsia S, Combalia A et al. Uremic tumoral calcinosis in patients receiving longterm hemodialysis therapy. *J Rheumatol* 1999; 26 (2): 379–385
5. Eisenberg B, Tzamaloukas AH, Hartshorne MF et al. Periarthritic tumoral calcinosis and hypercalcemia in a hemodialysis patient without hyperparathyroidism: a case report. *J Nucl Med* 1990; 31 (6): 1099–1103
6. Hamada J, Tamai K, Ono W et al. Uremic tumoral calcinosis in hemodialysis patients: clinicopathological findings and identification of calcific deposits. *J Rheumatol* 2006; 33 (1): 119–126
7. Kammoun K, Jarraya F, Hmida MB et al. Tumoral calcinosis, calciphylaxis, hyperparathyroidism and tuberculosis in a dialysis patient. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 2011; 22 (2): 306-310
8. Gupta A, Sun Y, Konstantinov KN et al. Tumoral calcinosis without hyperparathyroidism in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2008; 24:132–136
9. Geffriaud C, Allinne E, Page B et al. Decrease of tumor-like calcification in uremia despite aggravation of secondary hyperparathyroidism: a case report. *Clin Nephrol* 1992; 38 (3): 158–161
10. Binnani P, Aggarwal V, Bahadur MM. et al. Tumoral calcinosis (Teutschlander disease) in a dialysis patient. *Indian J Nephrol* 2008; 18 (3): 122–124
11. Hung TH, Hung JK, Chang IL et al. Tumoral calcinosis of the shoulder. *IntSurg* 2007; 92 (5): 300–303
12. Shen X, Chen W, Wang X et al. Uremic Tumoral Calcinosis in a Patient on Hemodialysis. *Intern Med* 2012; 51(11): 1443
13. Tarrass F, Benjelloun M. Tumoral calcinosis of the elbow in a long-term hemodialysis patient. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19 (1): 105–106
14. Chakarun CJ, Talkin B, White EA et al. Tumoral calcinosis: Sonographic sedimentation sign. *J Clin Ultrasound* 2011; 39: 367-370
15. Raja DL, Podymow T, Barre P. Tumoral calcinosis in a peritoneal dialysis patient. *Kidney Int* 2006; 70:1887
16. Zerbi S, Ruggiero P, Pedrini LA. Massive Soft Tissue Calcifications and Cinacalcet. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (4):1121–1122
17. Buchkremer F, Farese S. Uremic tumoral calcinosis improved by kidney transplantation. *Kidney Int* 2008; 74 (11): 1498
18. Kuriyama S, Tomonari H, Nakayama M et al. Successful treatment of tumoral calcinosis using CAPD combined with hemodialysis with low-calcium dialysate. *Blood Purif* 1998; 16 (1): 43–48
19. Смирнов АВ, Волков ММ, Добронравов ВА. Значимость цинакальцета в коррекции нарушений фосфорно-кальциевого баланса у больных с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2009; 13 (2): 15-34

Поступила в редакцию 02.04.2013 г.

Принята в печать 02.07.2013 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-р мед. наук проф. Савенкова Наталья Дмитриевна), в №5 будут размещаться публикации нефрологов Южного и Северо-Кавказского федеральных округов РФ (ответственный за выпуск д-р мед. наук проф. 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 последиplomного 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 (210x295 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**). 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 приводившиеся 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 примечании. 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 глянцевой 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 хочет выразить признательность за научную или техническую помощь в создании статьи;

- поблагодарить за предоставленную финансовую и материальную поддержку с указанием ее характера;

- раскрыть финансовые отношения, которые могут повлечь за собой «конфликт интересов» (см. «Конфликт интересов»).

В этом разделе могут быть названы лица, внесшие интеллектуальный вклад в написание статьи (с указанием их роли или характера вклада), который, однако, не был достаточным для включения их в число авторов. Характеристика может быть, например, следующей: «научный консультант», «рецензирование проекта исследования», «участие в сборе данных» или «участие в клиническом исследовании». Такие лица должны дать письменное согласие на обнародование своих имен. Авторы несут ответственность за его получение, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представленных данных или выводов статьи.

**Библиографический список** печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. 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 г.). 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 проводится 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 ВИНТИ, РНИЦ и Базах данных, распространение журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение журнала с опубликованным материалом автора (авторов) по подписке;

2. Редакции передается право на переработку материалов (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение изменений в материалы, не 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, касающихся нарушений их личных неимущественных и имущественных прав в отношении указанного материала, автор обязуется возместить журналу «Нефрология» понесенные убытки, связанные с такими требованиями третьих лиц;

9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисключительной лицензии;

10. При перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в журнале обязательна;

11. Допускается использование материалов всеми перечисленными способами на территории РФ, а также за ее пределами;

12. Направляя рукопись в журнал «Нефрология», автор (авторы), тем самым, соглашаются на передачу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология». Права на материал считаются переданными журналу «Нефрология» с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется;

13. В том случае, когда автор (авторы) выступает в качестве исключительного правообладателя, а статья носит проблемный или аналитический характер и в ней не представлены материалы конкретного лечебного учреждения, с Редакцией журнала «Нефрология» должен быть заключен договор, заверенный личной подписью автора (авторов) и отправленный

в редакцию журнала на почтовый адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, 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.

**Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корпус 54, журнал «Нефрология»**

**Телефон: (812) 346-39-26; факс: (812) 234-91-91**

**E-mail: journal@nephrolog.ru**

**интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>**

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА  
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору  
журнала «Нефрология»,  
профессору А.В.Смирнову

Сопроводительное письмо к научной статье.

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы, тем самым, соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)

Почтовый адрес:

Телефон:

E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения

Круглая печать учреждения

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».  
 Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45860**; для предприятий и организаций – **47959**.

Абонемент на газету 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									

Абонемент на газету 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 газету 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:									

Доставочная на газету 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:									

<p style="text-align: center;"><b>Абонемент</b> на <del>газету</del> журнал</p> <p style="text-align: right; border: 1px solid black; padding: 2px;"><b>47959</b> <small>индекс издания</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: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"><small>количество комплектов:</small></td> <td style="width: 5%;"></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> </tr> </table> <p><b>Куда</b> <span style="background-color: #cccccc; display: inline-block; width: 100px; height: 15px;"></span> <small>почтовый индекс</small> _____ <small>адрес</small></p> <hr/> <p><b>Кому</b> _____ <small>фамилия, инициалы</small></p>		<small>количество комплектов:</small>											1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													<p style="text-align: center;"><b>Доставочная карточка</b> на <del>газету</del> журнал</p> <p style="text-align: right; border: 1px solid black; padding: 2px;"><b>47959</b> <small>индекс издания</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: 5%;"></td> </tr> <tr> <td colspan="2"><small>Стоимость подписки на 20__ год по месяцам</small></td> <td><small>руб.</small></td> <td><small>коп.</small></td> <td colspan="8"><small>Количество комплектов</small></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> </tr> </table> <p><b>Куда</b> <span style="background-color: #cccccc; display: inline-block; width: 100px; height: 15px;"></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>													<small>Стоимость подписки на 20__ год по месяцам</small>		<small>руб.</small>	<small>коп.</small>	<small>Количество комплектов</small>								1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
	<small>количество комплектов:</small>																																																																																				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																										
<small>Стоимость подписки на 20__ год по месяцам</small>		<small>руб.</small>	<small>коп.</small>	<small>Количество комплектов</small>																																																																																	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																										