

# НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

---

*Журнал «Нефрология» входит в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (редакция 22.10.2010 года)».*

---

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ  
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2011

SAINT PETERSBURG PAVLOV STATE  
MEDICAL UNIVERSITY

NORTH-WEST NEPHROLOGY  
AND DIALYSIS ASSOCIATION  
SPC «NEPHRON»

# NEPHROLOGY

## SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

Editor-in-Chief

A.V.SMIRNOV

Vice Editors

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

Editorial Board

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

Executive Secretary

I.I.Trofimenko

Executive managing editor

A.I.Kulikova

Editorial advisory board

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

Volume 15 • № 2 • 2011

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПБГМУ  
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»  
ST.PETERSBURG • 2011

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П.ПАВЛОВА  
СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ  
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА  
НПО «НЕФРОН»

# НЕФРОЛОГИЯ

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор  
А.В.СМИРНОВ

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

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

Ответственный секретарь  
И.И.Трофименко

Зав. редакцией  
А.И.Куликова

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 СПбГМУ  
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2011

Том 15 • № 2 • 2011

## **ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ**

### ***Дорогие коллеги!***

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

Для Вас имеется новая возможность оформления подписки на наш журнал.

Вы можете пользоваться услугами для подписки не только Агентства «Роспечать», но и заказать журнал на почте по каталогу «Пресса России», подписной индекс **43280**, а также на сайте [www.akc.ru](http://www.akc.ru).

---

Как и раньше, Вы можете оформить подписку на журнал в почтовых отделениях по каталогам «Роспечати».

*Подписные индексы прежние:*

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

---

**По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: +7-921-392-34-34 или  
e-mail: orishack@nephron.ru    Оришак Денис Константинович**

---

Корректор Л.Н.Агапова

Переводчик Н.Медведева

Художественное оформление обложки

**А.И.Приймак**

Компьютерная верстка Н.В.Горожий

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору  
за соблюдением законодательства в сфере

массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005.

Сдан в набор 18.04.2011. Подписан в печать 31.05.2011.

Формат бумаги 60x90<sup>1/8</sup>. Бумага офсетная.

Печать офсетная. Печ. л. 8. Тираж 650 экз.

Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, ул.Льва Толстого, д.17,  
СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, Нефрокорпус, журнал «Нефрология»

Тел.: (812) 346-39-26; факс: (812) 234-91-91

E-mail: journal@nephrolog.ru; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

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

© НЕФРОЛОГИЯ, 2011

Никакая часть настоящего издания ни в каких целях не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на то нет письменного разрешения редакции. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за рекомендации поддиагностике и лечению, данные авторами.

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

**План циклов на 2011 г.**

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

**Обучение на циклах для сотрудников государственных и муниципальных учреждений бесплатное.**

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

Кафедра проводит индивидуальные курсы повышения квалификации:

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

Заявки на путевки просим присыпать по адресу:

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

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

Тел/факс: 812-234-9191

E-mail: essaian.ashot@gmail.com

Профессор кафедры – **Каюков Иван Глебович**

Тел.: 812-346-3926

E-mail: kaukov@nephrolog.ru

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

Тел.: 812-234-5736

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

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

Глубокоуважаемые коллеги!

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

Надеюсь на плодотворные встречи в Санкт-Петербурге

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

## Санкт-Петербург

15 сентября 2011 г.

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

16-17 сентября 2011 г.

**IV Международный семинар последипломного обучения  
«Актуальные вопросы нефрологии и диализа:  
встреча четырех клиник»**

**(4<sup>th</sup> Saint-Petersburg Postgraduate Lecture Course in Nephrology  
«Actual Problems of Nephrology and Dialysis:  
Four-Clinics-Meeting»)**



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

Продолжение



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

**Сессия 1. Артериальная гипертензия, ХБП**

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

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

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

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

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

**Сессия 2. Гломерулонефрит**

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

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

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

**Сессия 3. Другие болезни почек**

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

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

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

**Сессия 4. Трансплантация почки**

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

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

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

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

**Специальная сессия “Нефрология в гематологии”**

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

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

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

**Урологический семинар**

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

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

Подробная информация на сайте: [www.ns.nephrolog.ru](http://www.ns.nephrolog.ru)

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

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

<b>ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ</b>		<b>LEADING ARTICLE</b>
СМИРНОВ А.В. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата P4	11	SMIRNOV A.V. Systematic approach to the analysis of cardio-renal relations as a first step towards nephrology P4 format
<b>ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ</b>		<b>REVIEWS AND LECTURES</b>
КУЗЬМИН О.Б. Механизмы развития и прогрессирования нефропатии у больных сердечной недостаточностью с хроническим кардиоренальным синдромом	20	KUZMIN O.B. Mechanisms of nephropathy development and progression in heart failure patients with chronic cardiorenal syndrome
ЕРМОЛЕНКО В.М., ФИЛАТОВА Н.Н., НИКОЛАЕВ А.Ю. Ингибиция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и нефропroteкция	30	ERMOLENKO V.M., FILATOVA N.N., NIKOLAEV A.Y. Inhibition of rennin-angiotensin-aldosterone system and nephroprotection
<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b>		<b>ORIGINAL ARTICLES</b>
<b>Клинические исследования</b>		<b>Clinical investigations</b>
ЧЕТВЕРТКОВ В.А., ЖМУРОВ В.А., ОСКОЛКОВ С.А., ОБОРОТОВА Н.В., СУЛТАНБАЕВ В.Р. Клинические и лабораторные особенности хронического пиелонефрита у жителей Крайнего Севера Тюменской области	43	CHETVERTKOV V.A., ZHMUROV V.A., OSKOLKOV S.A., OBOROTOVA N.V., SULTANBAEV V.R. Clinical and laboratory features of chronic pyelonephritis in the residents of the Far North of the Tyumen region
ЛЯШЕНКО О.А., ГУРЕВИЧ К.Я., КОРНЕЕВ А.М. Клинические, лабораторные и инструментальные характеристики, ассоциированные с артериальной гипертензией у больных, находящихся на программном гемодиализе	49	LYASHENKO O.A., GUREVICH K.Ya., KORNEEV A.M. Clinical, laboratory and istumental parameters associated with arterial pressure at patients' on programmed hemodialysis
<b>Экспериментальные исследования</b>		<b>Experimental investigations</b>
МОТИНА Н.В., БРЮХАНОВ В.М., ЗВЕРЕВ Я.Ф., ТАЛАЛАЕВ С.В., ЛАМПАТОВ В.В., ЖАРИКОВ А.Ю., МОТИН Ю.Г. Благоприятное воздействие антиоксидантной терапии на структурную перестройку почки в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза	57	MOTINA N.V., BRUYKHANOV V.M., ZVEREV Ya.F., TALALAEV S.V., LAMPATOV V.V., ZHARIKOV A.Yu., MOTIN Yu.G. Beneficial effect of antioxidant therapy on renal structure of the rats with experimental calcium oxalate nephrolithiasis
<b>ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ</b>		<b>JOURNAL IN THE JOURNAL</b>
<b>Актуальные проблемы урологии</b>		<b>Actual problems of urology</b>
АЛЬ-ШУКРИ С.Х., ИВАНОВ-ТЮРИН В.Г. Место трансуретральной контактной уретеролитотрипсии в лечении камней мочеточников	62	AL-SHKURI S.H., IVANOV-TYURIN V.G. The place of transurethral contact ureterolithotripsy in the treatment of ureteral stones
КОРНЕЕВ И.А., ГЛАЗНЕВА С.Ю., ЗАССЕЕВ Р.Д., ЛЮБЛИНСКАЯ А.А. Алгоритм диагностики возрастного андрогенного дефицита у мужчин с расстройствами мочеиспускания	65	KORNEEV I.A., GLAZNEVA S.Yu., ZASSEEV R.D., LYUBLINSKAYA A.A. Algorithm for diagnosis of age androgen deficiency in men with urination disorders
<b>Вопросы педиатрической нефрологии</b>		<b>Questions of pediatric nephrology</b>
НАСТАУШЕВА Т.Л., СИТНИКОВА В.П., ШВЫРЕВ А.П., СТАХУРЛОВА Л.И., СТЕНЬШИНСКАЯ Е.В., ЗВЯГИНА Т.Г., КУЛАКОВА Е.Н., САВЧЕНКО А.П. Протеинурия у детей и подростков: генез, диагностический алгоритм, принципы терапии	70	NASTAUSHEVA T.L., SITNIKOVA V.P., SHVYREV A.P., STAHRULLOVA L.I., STENSHINSKAYA E.V., ZVYAGINA T.G., KULAKOVA E.N., SAVCHENKO A.P. Proteinuria in childhood and adolescence: genesis, diagnostic algorithm and treatment principles

КАЛЬМЕТЬЕВА Л.Р., ХАЙРУЛЛИНА Р.М.  
Определение мочевой экскреции моноцитарного  
хемоаттрактивного протеина-1 при патологии почек у  
детей

### НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

КОМИССАРОВ К.С., ДМИТРИЕВА М.В., ЦВИРКО Т.Н.,  
ЕФРЕМОВА К.С., ПИЛОТОВИЧ В.С.  
Нефротический синдром при поликистозе почек:  
описание двух случаев

### KDIGO PAGE

Рекомендации KDIGO по клинической практике  
ведения реципиентов трансплантата почки

### ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

ПАСКАЛЕВ Д., РАДОИНОВА Д., ГАЛУНСКА Б.  
Доктор Захарина Димитрова (1873–1940): пионер в  
области исследования микроструктуры эпифиза

77 KALMETEVA L.R., HAYRULLINA R.M.  
Determination of urinary excretion of monocyte  
haemoattractive protein-1 in renal diseases  
in children

### PRACTICAL NOTES

84 KOMISSAROV K.S., DMITRIEVA M.V.,  
TSVIRKO T.N., EFREMOV K.S., PILOTOVICH V.S.  
Nephrotic syndrome in the frames of polycystic kidney  
disease: description of two cases

### KDIGO PAGE

89 KDIGO recommendations for clinical treatment of the  
kidney transplant recipients

### HISTORY OF MEDICINE

115 PASKALEV D., RADOINOVA D., GALUNSKA B.  
Dr. Zaharina Dimitrova (1873–1940): a pioneer in research  
of the pineal gland's (corpus pineale) microstructure

© А.В.Смирнов, 2011  
УДК 616.12+616.61]:168

A.B. Смирнов<sup>1,2</sup>

## СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К АНАЛИЗУ КАРДИОРЕНАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ КАК ПЕРВЫЙ ШАГ НА ПУТИ К НЕФРОЛОГИИ ФОРМАТА П4

A.V. Smirnov

### SYSTEMATIC APPROACH TO THE ANALYSIS OF CARDIO-RENAL RELATIONS AS A FIRST STEP TOWARDS NEPHROLOGY P4 FORMAT

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

#### РЕФЕРАТ

С позиций системного подхода рассмотрена проблема кардиоренальных взаимоотношений. Предполагается, что в течение ближайших 5–20 лет успехи компьютерных технологий и приближение их к анализу сложных биологических систем в медицине достигнут такого уровня, который позволит существенным образом изменить традиционные подходы. Медицина в целом, и надо думать нефрология как ее часть, станет: персонализированной (personalized), предсказательной (predictive), превентивной (preventive) и партнерской (participatory), т.е. приобретет формат П4.

**Ключевые слова:** нефрология, кардио-рениальные взаимоотношения, системный подход.

#### ABSTRACT

From the view of system approach a problem of cardio-renal relations is considered. It is assumed that within the next 5 - 20 years the progress of computer technologies and its advance toward the analysis of complex biological systems in medicine will reach a level that will significantly change the traditional approaches. Medicine in general, and probable to think nephrology as part of it, will become: personalized, predictive, preventive and participatory, and so will acquire the P4 format.

**Key words:** nephrology, cardio-renal relations, system approach.

Научное познание любого объекта исторически всегда происходило путем его деления, поскольку *a priori* полагали, что часть какого-то явления (процесса или объекта) легче поддается изучению и познанию. Подобным путем успешно развивались практически все науки и медицина в частности. В медицине уровень деления (редукции) в разные исторические периоды зависел от состояния базисных научных дисциплин того времени. Органический принцип редукции в раскрытии патогенеза болезней в XVIII в. (Морганы) сменил клеточный (Вирхов), а затем современный – молекулярный (биохимический, генетический). Последний уровень деления завершился раскрытием последовательности и функции генов в геноме человека [1]. Генетики первыми пришли к пониманию того, что невозможно познать целое явление, изучая отдельные его части исключительно на клеточном или субклеточном уровнях. Даже моногенные болезни, имеющие причиной дефект одного гена, могут

обладать различным фенотипом, не говоря о мультифакториальных (полигенных), к которым относится большинство хронических болезней человека. Изучение одной лишь информации, закодированной в генах, недостаточно для суждения о болезни в целом. Например, процесс считывания информации с гена зависит от взаимодействия многих транскрипционных факторов, которые, в свою очередь, являются продуктами, но уже других генов, она также зависит от синтеза матричной и деятельности транспортной РНК. Все это привело к созданию новой области в генетике – транскриптомики. Однако изменениям подвержены не только гены и процессы их транскрипции, но и их продукты. Так, возникло новое научное направление – протеомика, заключающееся в оценке функции генома по его белковому продукту, с учетом возможных изменений последнего на посттрансляционном уровне. Протеомный анализ включает три этапа: выделение отдельных белков, количественную оценку каждого из них, идентификацию индивидуальных протеинов с оценкой их посттрансляционных модификаций [2]. При метаболичес-

ких болезнях известный генотип та же не всегда приводит к формированию ожидаемого фенотипа, что зависит от многочисленных межмолекулярных взаимодействий, способных в известной мере компенсировать (или, наоборот, усиливать) дефектную функцию какого-либо энзима. Так, оформилась научная дисциплина – метаболомика (или метаболом). Она включает в себя не только изучение отдельных продуктов биохимических реакций в клетке, но и установление характера и динамики связи между метаболитами в зависимости от мутаций или полиморфизма генов и процессов их транскрипции (транскриптомика), а также эпигенетических (например, изменение структуры ДНК вследствие метилирования продуктами биохимических реакций) изменений (эпигеномика) [2]. За последние несколько лет стало очевидным, что любые биологические системы должны рассматриваться как интегративное целое, функционирующее в системе взаимосвязанных компонентов. Невозможно оценить симфоническое произведение на основании изучения только партий отдельных инструментов, не прослушав его оркестрового исполнения. Такой взгляд на устройство и функционирование биологических систем оказался идентичным основным положениям теории генеральной системы, применяющейся в системной инженерии, и на основании которой построен сетевой подход, иногда именуемый нейрональными сетями (*neuronal network*). Наиболее ярким примером является всемирная сеть интернета. Любое сложное биологическое явление, включающее многочисленные элементы, регулирующие друг друга (как это видно на примере генома, транскриптома, протеома, метаболома), математически (теория вероятностных событий Байеса) может быть представлено в виде безмасштабной графической сети (*scale-free network*), состоящей из взаимосвязанных гетерогенных узлов. Степень гетерогенности узлов определяется числом связей. Узлы сети (*nodes*), имеющие наибольшее число связей, имеют ядрами (*nuclei*), центрами сети (*network centers*) или центрами деятельности (*hubs*) [3]. Изучение биологических сетей составляет предмет *системной биологии*. Важно подчеркнуть, что сами связи между элементами (узлами) системной биологической сети содержат дополнительную (а подчас крайне важную и решающую) информацию. Математически сконструировав системную сеть из отдельных гетерогенных узлов, исследователь может обнаружить ранее неизвестные связи (явления), познать объект целиком. Изучение системных биологических сетей позволило понять высокую устойчивость (резистент-

ность) межмолекулярных внутриклеточных процессов к случайным внешним воздействиям. Объясняется это тем, что большая часть внешних аффектов приходится на малые узлы с незначительным количеством связей, что не нарушает интегративности всей сети (например, случайная мутация одного из генов). Конечно, это правило не распространяется на случаи внешних воздействий на ядра (*hubs*) сети. P. Sobradillo. и соавт. [4] поясняют это на следующем примере. Известно, что многочисленные Европейские аэропорты (*nodes*, узлы) задействованы в той или иной степени (количество связей) в организации авиаперелетов (составляют сеть). Во время недавнего выброса пепла при извержении Исландского вулкана были закрыты многие из них. Однако коллапс воздушных перевозок наступил только тогда, когда перестал функционировать Лондонский аэропорт Хитроу (*hub*). В последние годы системный биологический подход стал применяться в медицине. K.I. Goh и соавт. [5], проанализировав онлайн базу данных наследственных болезней человека OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), установили, что из 1777 изученных генов 1377 взаимосвязаны. Оказалось, что многие болезни человека, имеющие различный клинический фенотип, могут разделять одинаковые гены. Авторами была создана сеть, названная ими «*Deseasome*», с помощью которой было установлено, что между раковыми и неврологическими болезнями имеется большое количество связей на генном уровне. В то же время между метаболическими болезнями и заболеваниями скелета подобных связей на генном уровне оказалось меньше. Результаты исследования также показали, что два заболевания оказываются связанными в сети, если разделяют, по крайней мере, один общий ген. В созданной авторами исследования сети ожирение оказалось связанным с семью нозологиями, среди которых фигурировали «неклассические варианты» астма, липодистрофия и глиобластома. Таким образом, одним из новых методов (способов) изучения взаимосвязи между различными болезнями является составление сетей их взаимодействия на основании общности в генетике (общие гены), физиологии или метаболизме. Создание и изучение метаболической сети патологических процессов позволило установить коморбидность между болезнями, которые ранее считали независимыми (рис. 1) [6]. Недавно системный биологический подход был применен к анализу взаимосвязей болезней с самым различным клиническим фенотипом.

C.A. Hidalgo и соавт. [7], на основании анализа электронной базы данных (Medicare), включавшей более чем 30 млн пациентов с самыми различны-

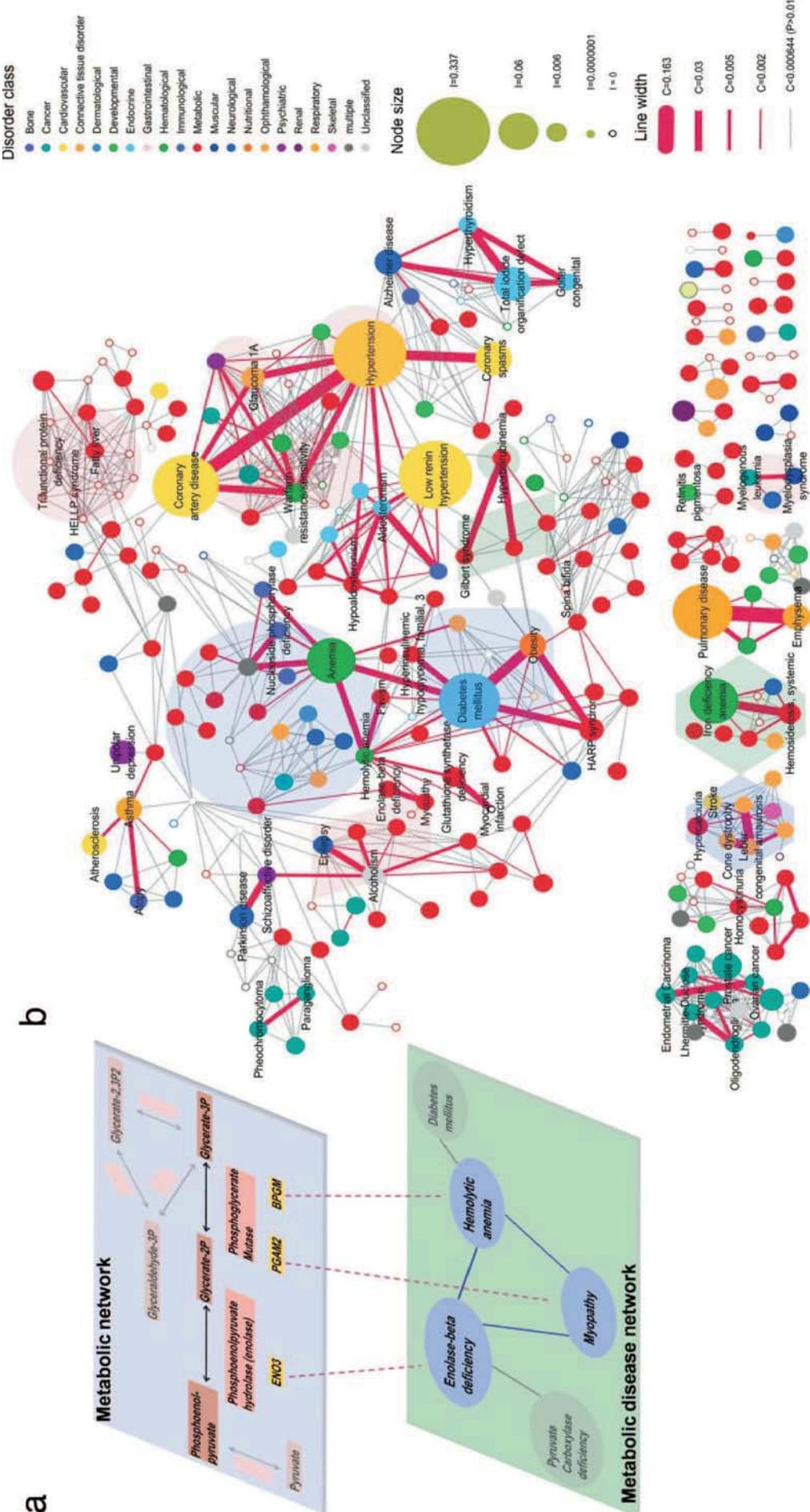


Рис. 1. Метаболическая сеть болезни (МСБ). **а.** Конструкция МСБ. Вверху: область гликолиза, в которой катализические энзимы выделены красным цветом, а соответствующие им гены отмечены оранжевым цветом. Внизу: соседствующие метаболические болезни (голубой цвет), ассоциированные с биохимическими реакциями. Ген ENO3 кодирует энзим, катализирующий реакцию между фосфоренолпироглатом и глицератом-2Ф, и его мутация ассоциирована с развитием дефицита енолазы- $\beta$ . Продукты генов PGAM2 и BPGM, катализирующие реакцию с участием глицерата-2Ф и глицерата-3Ф, связанны с миопатией и гемолитической анемией. Две болезни связаны друг с другом, в том числе через систему биохимических реакций, ассоциирующихся с дефицитом енолазы- $\beta$ . **б.** Представлена сеть, в которой 308 неизолированных болезней (узлы), связанных посредством 878 метаболическими связями, демонстрируют возможность дополнительных связей, определенных при реконструкции данных электронных баз KEGG (the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) и OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). Цвет узлов указывает на класс болезни, а их размер пропорционален частоте болезни в популяции по базе данных Medicare. Ширина линий, характеризующих пропорциональные связи, пропорциональна частоте коморбидности. Красным цветом отмечены связи со значимой коморбидностью ( $P<0.01$ ). Кластеры болезней, ассоциированных с тириновым метаболизмом, выделены жирным цветом, с обменом жирных кислот – отмечены красным, а с порфириновым метаболизмом – обозначены зеленым цветом (рис. из работы D.S. Lee и соавт. [6], публикуется с разрешения редакции журнала Proc Natl Acad Sci USA).

F

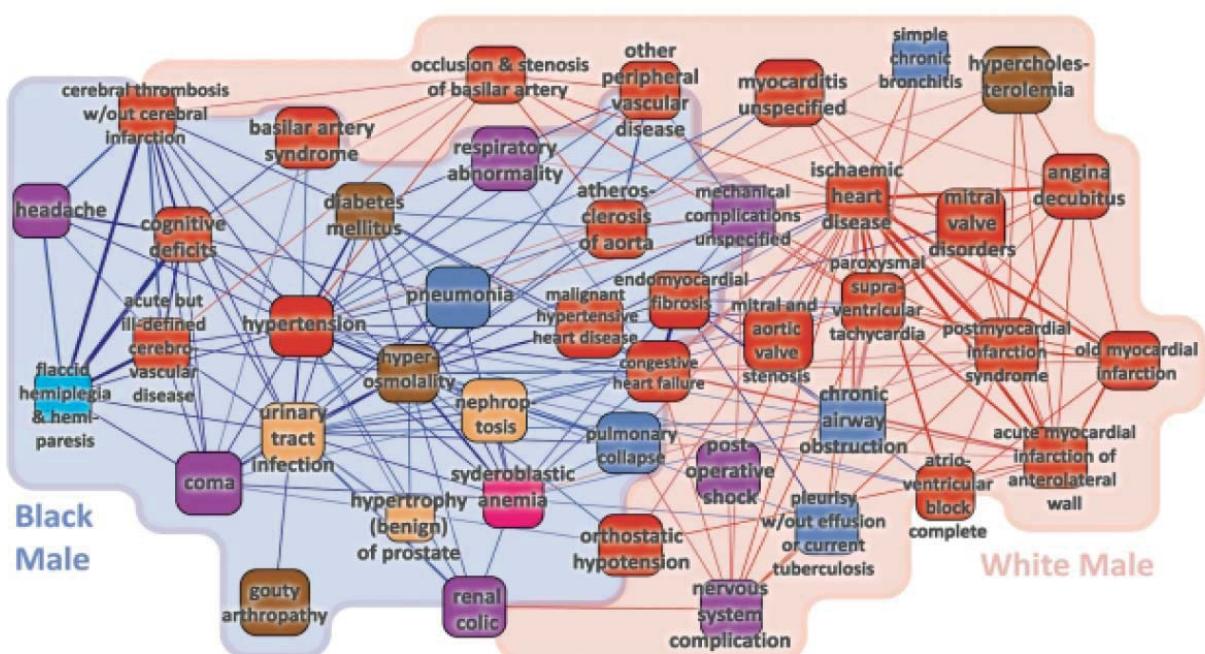


Рис. 2. Сеть фенотипа болезни (рис. из работы С.А. Hidalgo и соавт. [7]. Публикуется в соответствии с положением редакции журнала).

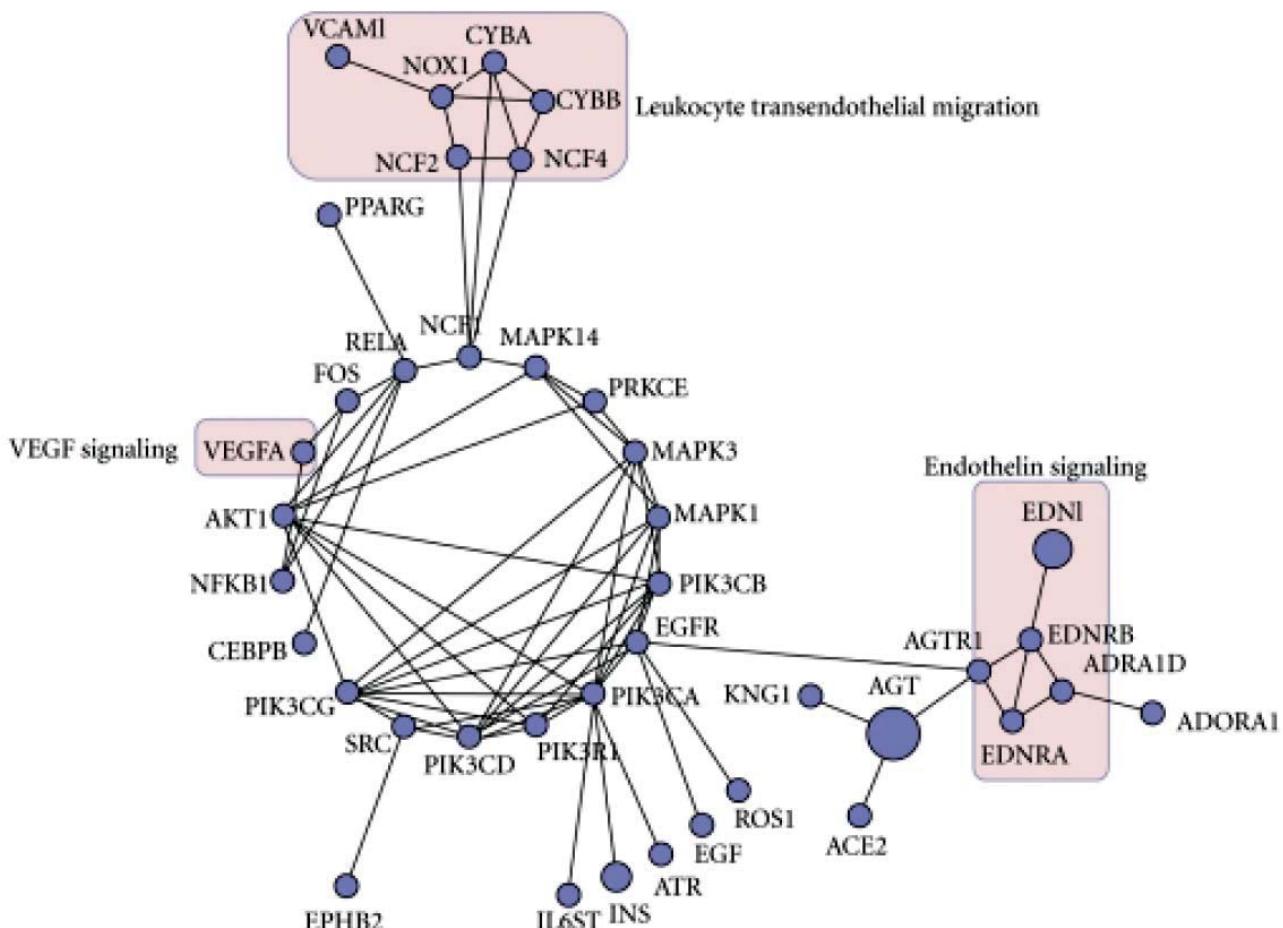


Рис. 3. Сеть взаимосвязи протеинов, ассоциированных с кардиоренальным синдромом. Узлы представлены генами (обозначены символами), а линии означают функциональные связи. Высвеченные розовым цветом узлы характеризуют протеины, которые специфичны либо для сигнала VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста), либо для трансэндотелиальной миграции лейкоцитов (leukocyte transendothelial migration), либо для сигнала с участием эндотелина (Endothelin signaling) (рис. из работы I. Muhlberger и соавт. [40]. Публикуется в соответствии с положением редакции журнала).

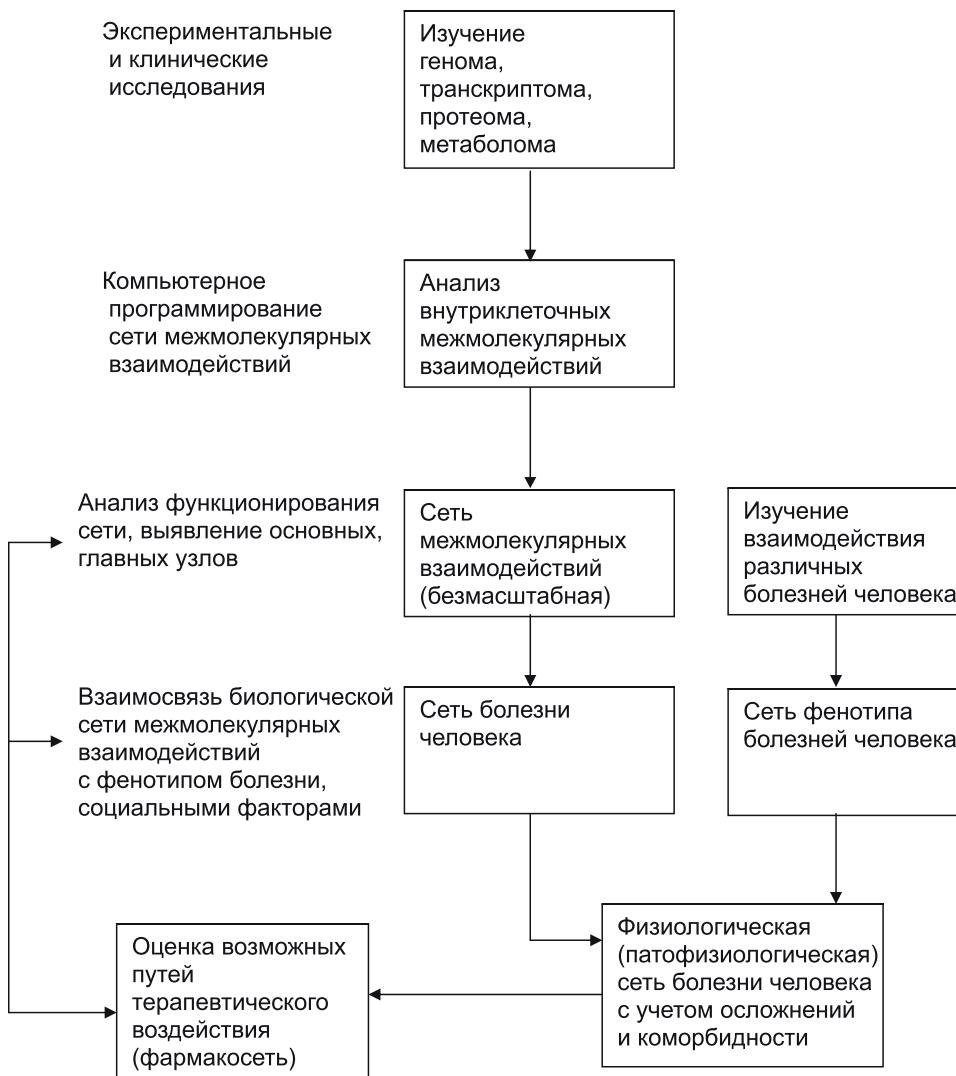


Рис. 4. Системный биологический подход к анализу болезней человека.

ми заболеваниями, разработали сеть, которой дали название сеть фенотипа болезни (PDN-Phenotypic Disease Network; рис. 2). Подобный научный подход позволил установить чрезвычайно важные (как с теоретической, так и с практической точек зрения) факты: во-первых, различные по этиологии и клинической презентации (фенотипу) заболевания могут быть тесно взаимосвязаны. Во-вторых, смертность пациентов, у которых болезни в сети имели множественные связи, была выше по сравнению с теми, у которых отмечались те же самые болезни, но их связи с другой патологией были малочисленнее. В-третьих, болезни, которым предшествовали другие заболевания, имели большее число связей и отличались высокой летальностью. В-четвертых, прогрессия различных болезней в значительной степени зависела от пола и этнической принадлежности. Сетевой подход в медицине может использоваться и для оценки влияния социальных факторов на происхождение болезни. N.A. Christakis и J.H. Fowler [8], воспользовавшись базой

данных Фрэмингемского исследования, изучили влияние социальных факторов на ожирение. Было установлено, что риск ожирения возрастал на 40% при наличии генетической предрасположенности, но увеличивался на 171%, если включенный в исследование человек имел близких друзей с ожирением.

Применение сетевого подхода в данной работе позволило выявить влияние социального окружения на возникновение ожирения (как здесь не вспомнить пословицу: «с кем поведешься,....»).

Таким образом, системный биологический подход к анализу болезней человека может реализовываться на различных уровнях: субклеточном, клеточном, органном, организменном, социальном (рис. 4).

На основании изучения функциональной активности генома, транскриптома, протеома, метаболома, в эксперименте, когда становятся ясными пути внутриклеточной регуляции, создается безмасштабная сеть (карта) межмолекулярных взаимодействий (рис. 3). Подобная сеть позволяет не только понять характер взаимодействий, но и выявить главные узлы (*hubs*) системы, на которые могут быть направлены фармакологические воздействия (фармакосеть). Если данные сети межмолекулярных взаимодействий соединяются с фенотипом болезни, возникает сеть болезни человека (*human disease network*). В отношении болезней человека возможен и другой путь, когда вначале изучаются фенотип болезни и характер коморбидности с оценкой влияния внешних факторов риска, а затем составляется фенотипическая сеть болезни [9].

Сетевой подход в медицине позволяет уже сейчас утверждать, что две болезни (с различным фенотипом) могут быть тесно связаны друг с другом, если разделяют, по крайней мере, один общий

ген или ассоциированы с одними и теми же метаболическими путями или коэкспрессируются у значительного числа пациентов в популяции [4, 10, 11].

В клинической нефрологии наиболее ярким примером коэкспрессии двух болезней является сочетание сердечно-сосудистой и почечной патологий, взаимосвязь между которыми разными исследователями рассматривалась (и рассматривается) на различном уровне. Наиболее традиционной, долгоживущей и «упрямой» точкой зрения является анализ взаимоотношения двух систем на уровне гемодинамических изменений, обусловленных сердечной или почечной недостаточностью. Во главу угла ставится снижение сердечного выброса при острой [12] или хронической [13, 14] сердечной недостаточности, что обуславливает уменьшение почечного кровотока и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Очевидно, что подобный физиологический механизм присутствует в тяжелых случаях острой сердечной недостаточности и является причиной острого повреждения почек (преренальная почечная недостаточность). Однако при хронических состояниях нельзя не учитывать наличие мощного механизма миогенной ауторегуляции почечного кровотока на уровне приносящей артериолы [15], который в течение длительного времени способен компенсировать нарушения центральной гемодинамики (низкий сердечный выброс и/или снижение АД). Со временем, когда нарушаются процессы ауторегуляции (особенно это характерно для больных с сахарным диабетом), формируется гломерулярная гипертензия. Гидродинамическое повреждение подоцитов обуславливает их апоптоз и слущивание в мочевое пространство. В оголенных местах гломерулярной базальной мембранны формируется склероз (фокально-сегментарный гломерулосклероз), который в дальнейшем является причиной местной («гломерулярной») гипоксии, повреждающей не только структуры клубочка, но и тубулоинтерстиция, который, как известно, получает питание из капилляров, берущих начало в клубочке [16]. При хронической, застойной сердечной недостаточности существует и более прозаическое объяснение снижения СКФ, связанное с уменьшением *транспочекного перфузационного давления* (АД минус центральное венозное), обусловленного застоем крови в большом круге кровообращения (как говорили раньше) или повышением центрального венозного давления (как говорят сегодня). Данный механизм почему-то редко рассматривается в серьезных научных обзорах, однако, именно благодаря ему при застойной сердечной недостаточности со снижением СКФ и наличием резистентности к действию петлевых диуретиков наиболее эффективными терапевтическими мерами оказываются

ся средства, ведущие к снижению центрального венозного давления: вазодилататоры (нитраты), кислородотерапия, аппаратная ультрафильтрация. В давние времена к этим мерам можно было причислить кровопускание. Комплекс указанных лечебных мероприятий приводит к увеличению СКФ, восстановлению диуреза, «появлению» чувствительности к мочегонным, конечно, в тех случаях, когда не возникло необратимых деструктивных изменений почечной паренхимы. Очевидно, что венозная гипертензия и полнокровие почки ведут к появлению таких морфологических изменений, как «мезангiolизис», который раньше некоторые авторы предлагали рассматривать в качестве специфического морфологического критерия повреждения почки при тяжелой сердечной недостаточности [17]. В настоящее время, когда получила развитие концепция хронической болезни почек, нет никаких оснований возвращаться к вопросу о нозологической обоснованности «сердечной нефропатии» [18]. Рассмотрение кардиоренальных взаимоотношений на уровне гемодинамических факторов позволило некоторым исследователям предложить теорию и классификацию кардиоренального синдрома, которая получила одобрение и признание международного консенсуса (табл. 1) [19]. Вполне понятно, что гемодинамические причины не могли объяснить все многообразие и сложность взаимосвязи сердечно-сосудистой и почечных систем. В связи с этим патогенез хронического кардиоренального синдрома (тип 2) был дополнен такими общими факторами риска в отношении поражения сердца и почек, как ожирение, сахарный диабет, дислипопротеидемия, артериальная гипертензия, окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция (так называемые «Common soil») [20]. Представленная классификация (помимо патогенетических разнотечений) имеет целый ряд внутренних логических противоречий. По сути дела мы должны рассматривать каждый из пяти типов кардиоренального синдрома в качестве самостоятельного патофизиологического состояния. Не случайно сами разработчики концепции в названии своих работ и в текстах статей указывают на кардио-ренальные синдромы (во множественном числе!). Трудно предвидеть насколько прогрессивным и удобным для практической работы окажется внедрение концепции кардиоренального синдрома в нефрологию. Однако, пока можно констатировать только трудность и неоднозначность в трактовке его типов. Так, некоторые авторы, разделяя концепцию кардио-ренального синдрома в целом, объединяют 2-й и 4-й его типы (см. табл. 1) на основании единого патогенеза (?) в

Таблица 1

**Классификация кардиоренального синдрома [19]**

Тип	Название типа	Патогенез
1	Острый кардиоренальный синдром	Острое нарушение сердечной функции (острая сердечная недостаточность), ведущее к острому повреждению почек (острой почечной недостаточности)
2	Хронический кардиоренальный синдром	Хроническая сердечная недостаточность, ведущая к развитию ХБП
3	Острый ренокардиальный синдром	Острое нарушение функции почек (острое повреждение почек), ведущее к развитию острой сердечной недостаточности
4	Хроническийреникардиальный синдром	ХБП, ведущая к ухудшению функции сердца (гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция) и к развитию сердечно-сосудистых осложнений
5	Вторичный кардиоренальный синдром	Системное заболевание (например сепсис), ведущее к поражению сердца и почек

общее понятие «хронический кардиоренальный синдром», что противоречит оригинальной классификации синдромов [18].

Другим уровнем анализа кардиоренальных соотношений явилось их рассмотрение с точки зрения ремоделирования сердечно-сосудистой системы при хронической почечной патологии. Наиболее полно это представление о кардиоренальных взаимоотношениях нашло отражение в работах Н.А. Мухина и соавт. [21]. Впервые в качестве связующего звена между двумя патологиями было указано на ренин- ангиотензин- альдостероновую систему и генерализованную эндотелиальную дисфункцию, определяющих дезадаптивное ремоделирование сердечно-сосудистой системы, с одной стороны, и прогрессирование почечного повреждения (фиброза) – с другой стороны. В 2005 г. нами [22] была предложена концепция патогенетического континуума для объяснения коэкскреции и механизмов взаимосвязи между сердечно-сосудистой патологией и хроническим повреждением почек (в виде хронической болезни почек) у лиц без первичной почечной патологии. Концепция получила название кардиоренального континуума. Среди основных и принципиальных ее положений следует указать на следующие. Во-первых, размытое понятие сердечно-сосудистой патологии обрело конкретное определение в виде международно-признанного патофизиологического термина сердечно- сосудистая болезнь (в единственном числе!), под которым понимают атеросклеротическое повреждение сосудов различных анатомических областей (коронарные, сонные, мозговые артерии, аорта, периферические артерии нижних конечностей). Во-вторых, почечная патология получила также конкретное определение в виде хронической болезни почек, наднозологического понятия, под которым следует понимать хроническое повреждение почечной паренхимы (любой этиологии и патогенеза), ведущее к развитию почечного

фиброза и потери почкой всех присущих ей функций. В-третьих, исходя из принципиальной позиции Санкт-Петербургской школы физиологов- нефрологов, возглавляемой академиком РАН Ю.В.Наточным, мы представили почку не как орган-мишень (например как это было сделано в сердечно-сосудистом континууме Braunwald'ом), а как активно функционирующий орган, неэкскреторные функции которого *непосредственно задействованы* в атерогенезе, а следовательно, в патогенезе самой сердечно-сосудистой болезни. В-четвертых, разделив мнение большинства научных исследователей, мы подчеркнули то обстоятельство, что традиционные факторы риска атерогенеза (табл. 2) одновременно выступают в роли повреждающих факторов в отношении почечной паренхимы, вызывая в ней развитие фиброза. В-пятых, *впервые*, на основании данных собственных исследований и литературных источников, мы предложили *гипотезу* (в то время), согласно которой повреждение почечной паренхимы (клеток эпителия проксимальных канальцев в первую очередь) в результате воздействия традиционных факторов риска приводит к снижению неэкскреторных функций органа (в том числе метаболической, как наиболее ранним). Это обуславливает развитие в организме метаболических сдвигов, которые в классической кардиологии ассоциируются с *нетрадиционными факторами риска атерогенеза* (см. табл. 2).

Прошедшие шесть лет не только не внесли каких-либо изменений в наши представления, но и принесли новые данные, подтверждающие нашу первичную гипотезу.

Результаты проспективного наблюдения за более чем 1,5 млн представителями общей популяции населения позволили окончательно утвердиться во мнении о том, что умеренное снижение СКФ (до 60 мл/мин) и микроальбуминурия (МАУ) (более 10 мг/сут) ассоциированы с высоким риском общей и сердечно- сосудистой смертности [23, 24].

Таблица 2

**Факторы риска атерогенеза**

Традиционные факторы риска:

- возраст
- мужской пол
- сахарный диабет
- артериальная гипертензия
- курение
- ожирение
- дислипопротеидемия
- малоподвижный образ жизни

Нетрадиционные факторы риска:

- гиперкоцистеинемия
- воспалительный стресс (hc-CRP)\*
- окислительный стресс (АДМА\*\*, КПГ\*\*\*)
- эндотелиальная дисфункция
- белково-энергетическая недостаточность
- индохинол-сульфат
- анемия
- коагулопатия
- прочие

Примечание. \* высокочувствительный С-реактивный белок; \*\* асимметричный диметиларгинин; \*\*\* конечные продукты гликовации.

Более того, снижение СКФ «напрямую» связано со степенью выраженности и распространенности коронарного атеросклероза [25, 26].

При этом важно понимать, что умеренное снижение СКФ и/или МАУ являются лишь маркерами почечного повреждения. Наиболее важную роль в атерогенезе играют проксимальные канальцы, дисфункция которых является причиной окислительного и воспалительного стрессов, гипергомоцистеинемии, увеличения концентрации асимметричного диметиларгинина (антогониста NO), повышения уровня индохинол-сульфата, снижения продукции 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и т.д. [27–32]. Ускорение атерогенеза было отмечено при поликистозе почек у больных с полностью сохранной выделительной функцией [33]. Примечательно название цитируемой работы: «... аутосомно-доминантный поликистоз почек: от несостоятельных канальцев к плохим коронарным и каротидным артериям». Аутосомно-доминантный поликистоз почек некоторые авторы относят к прототипу кардиоренального синдрома 4-го типа [34]. Патогенез микроальбуминурии в настоящее время связывают не с генерализированной эндотелиальной дисфункцией, а с повреждением подоцитов [35] и/или эпителия проксимальных канальцев [31, 36]. Конечно, СКФ и МАУ нельзя причислить к высокочувствительным маркерам хронического повреждения паренхимы почек, но на сегодняшний день они являются пока единственными наиболее ранними свидетелями наличия ХБП. Следует сказать, что почка одновременно «виновник и жертва атеросклероза». Ранние стадии необструктивного атеросклероза почечных артерий сопровождаются увеличением плотности и извитости сосудистого ложа, что, по-видимому, является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание адекватной перфузии органа [37]. Однако со временем такие изменения становятся причиной уменьшения размеров почек (почечный фиброз) и нарастания их дисфункции с возрастом [38]. Отсюда следует важный с практической точки зрения вывод, если у больного с атеросклерозом любой локализации отмечается МАУ и/или снижение СКФ, это свидетельствует о продвинутой (а не о начальной) стадии атерогенеза, требующей проведения активных лечебных мероприятий. Именно поэтому заслуживают внимания рекомендации, согласно которым все больные с сердечно-сосудистой патологией должны систематически скринироваться на наличие ХБП (контроль МАУ и СКФ) [39].

Не вызывает сомнения, что развиваемый в настоящее время системный подход к анализу патогенетических взаимоотношений в организме, о котором шла речь в начале статьи, высветит но-

вые грани проблемы, однако с полной уверенностью можно сказать, что решение ее будет находиться не в рамках одного из типов кардио-ренального синдрома.

Первые попытки к утверждению системного подхода к анализу кардиоренальных взаимоотношений появились в последние годы. I. Muhlberger и соавт. [40], на основании подробного поиска в литературе, установили наличие 280 генов, имеющих значение в формировании кардиоренальных связей, как и ожидалось, первое место заняли гены ренин-ангиотензиновой системы. Безмасштабная сеть взаимоотношений между генами и их продуктами приведена на рис. 4. Очевидно, что в недалеком будущем появятся и другие работы, в основе которых будет лежать системный биологический подход.

Давид Галас и Лерой Хууд (David Galas, Leroy Hood) из Института системной биологии в Сиэтле предсказывают, что в течение ближайших 5–20 лет успехи компьютерных технологий и приближение их к анализу сложных биологических систем в медицине достигнут такого уровня, который позволит существенным образом изменить традиционные подходы в медицине [41]. Медицина в целом, и надо думать нефрология как ее часть, станет: персонализированной (personalized), предсказательной (predictive), превентивной (preventive) и партнерской (participatory), т.е. приобретет формат П4.

До момента создания нефрологии формата П4 мы присоединяемся к мнению А.М.Шутова и В.А.Серова, которые справедливо указали на то, что «кардиоренальный синдром не заменяет полностью понятие “кардиоренальный континуум”, он

лишь уточняет ситуацию с кардиоренальными взаимоотношениями в рамках континуума на этапе развития сердечной недостаточности» [42].

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Venter JC, Adams MD, Myers EW et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291 (5507): 1304–1351
2. Ng A, Bursteinas B, Gao Q et al. Resources for integrative systems biology: from data through data bases to networks and dynamic system models. *Briefings in Bioinformatics* 2006; 7 (4): 318–330
3. Hood L, Rowen L, Galas DJ, Aitchison JD. Systems biology at the Institute for Systems Biology. *Brief Funct Genomic Proteomic* 2008; 7 (4): 239–248
4. Sobradillo P, Pozo F, Agusti A. P4 Medicine: the future around the corner. *Arch Bronconeumol* 2011; 47 (1): 35–40
5. Goh KI, Cusick ME, Valle D. et al. The human disease network. *PNAS* 2007; 104 (21): 8685–8690
6. Lee DS, Park J, Kay KA et al. The implications of human metabolic network topology for disease comorbidity. *PNAS* 2008; 105 (29): 9880–9885
7. Hidalgo CA, Blumm N, Barabasi AL, Christakis NA. A dynamic network approach for the study of human phenotypes. *PLoS Computational Biology* 2009; 5 (4): e1000353
8. Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med* 2007; 357 (4): 370–379
9. Tegnér J, Skogsberg J, Björkegren J. Multi-organ whole-genome measurements and reverse engineering to uncover gene networks underlying complex traits. *J Lipid Res* 2007; 48 (2): 267–277
10. Barabasi AL Network medicine – from obesity to the «diseasome». *N Engl J Med* 2007; 357 (4): 404–407
11. Loscalzo J, Kohane I, Barabasi AL. Human disease classification in postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology. *Molecular System Biology* 2007; 3: 124
12. Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (12): 2013–2026
13. Damman K, Navis G, Voors AA et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007; 13 (8): 599–608
14. Damman K, Navis G, Smilde TD et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients. *Eur J Heart Fail* 2007; 9 (9): 872–878
15. Khavandi A, Greenstein AS, Sonoyama K et al. Myogenic tone and small artery remodeling: insight into diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (2): 361–369
16. D'Agati VD. Podocyte injury in focal segmental glomerulosclerosis: lessons from animal models (a play in five acts). *Kidney Int* 2008; 73 (4): 300–406
17. Yoshida H, Yashiro M, Liang P et al. Mesangiolytic glomerulopathy in severe congestive heart failure. *Kidney Int* 1998; 53 (4): 880–891
18. Кузьмин ОВ. Механизмы развития и прогрессирования нефропатии у больных сердечной недостаточностью с хроническим кардиоренальным синдромом. *Нефрология* 2011; 15(2): 20–37
19. Ronco C, McCullough P, Anker SD et al. Acute dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010; 31 (6): 703–711
20. McCullough PA. Cardiorenal syndromes: pathophysiology to prevention. *Int J Nephrol* 2010; 2011: 7622590
21. 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
22. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7–15
23. Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification and prognosis of chronic Kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2010; (Epub ahead of print)
24. Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J. et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk populations cohorts. *Kidney Int* 2011; (Epub ahead of print)
25. Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхааху Од-Эрдэнэ и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10 (4): 7–17
26. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S et al. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (1): 21–30
27. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Голубев РВ и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология* 2005; 9 (2): 48–52
28. Schwedhelm E, Böger RH. The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7 (5): 275–285
29. Barreto FC, Barreto DV, Liabenf S et al. Serum indoxylsulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (10): 1551–1558
30. de Borst MH, de Boer RA, Stolk RP et al. Vitamin D deficiency: universal risk factor for multifactorial disease? *Curr Drug Targets* 2011; 12 (1): 97–106
31. Saito A, Kaseda R, Hosojima M, Sato H. Proximal tubule cell hypothesis for cardiorenal syndrome in diabetes. *Int J Nephrol* 2011; ID 957164
32. Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 12 (Epub ahead of print)
33. Turkmen K, Oflaz H, Uslu B et al. Coronary flow velocity reserve and carotid intima media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: from impaired tubules to impaired carotid and coronary arteries. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (4): 986–991
34. Virsi GM, Corradi V, Panagiotou A et al. ADPKD: Prototype of cardiorenal syndrome type 4. *Int J Nephrol* 2011; ID 490795
35. Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev* 2008; 88 (2): 451–487
36. Russo LM, Sandoval RM, Campos SB et al. Impaired tubular uptake explains albuminuria in early diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (3): 489–494
37. Chade AR, Lerman A, Lerman LO. Kidney in early atherosclerosis. *Hypertension* 2005; 45 (6): 1042–1049
38. Bax L, van der Graaf Y, Rabelink AJ et al. Influence of atherosclerosis on age-related changes in renal size and function. *Eur J Clin Invest* 2003; 33 (1): 34–40
39. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2007; 50 (2): 169–180
40. Muhlberger I, Moens K, Bernthal A. et al. Integrative bioinformatics analysis of proteins associated with the cardiorenal syndrome. *Int J Nephrol* 2011; ID 809378
41. Galas DJ, Hood L. Systems biology and emerging technologies will catalyze the transition from reactive medicine to Predictive, Personalized, Preventive and Participatory (P4) Medicine. *IBC* 2009; 1: 1–4
42. Шутов АМ, Серов ВА. Кариоренальный континуум или кардиоренальный синдром? *Клиническая нефрология* 2010; 1: 44–48

Поступила в редакцию 12.05.2011 г.

Принята в печать 18.05.2011 г.

© О.Б. Кузьмин, 2010  
УДК 611.12-008.64+616.6-036.12]-06

*O.B. Kuzmin<sup>1</sup>*

## МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ХРОНИЧЕСКИМ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

*O.B. Kuzmin*

## MECHANISMS OF NEPHROPATHY DEVELOPMENT AND PROGRESSION IN HEART FAILURE PATIENTS WITH CHRONIC CARDIORENAL SYNDROME

<sup>1</sup>Кафедра фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

### РЕФЕРАТ

В обзоре обобщаются современные сведения о морфологической картине, механизмах формирования и подходах к лекарственной терапии хронической болезни почек у больных ХСН с хроническим кардиоренальным синдромом. Основные причины появления и прогрессирования хронической «сердечной» нефропатии – нейрогуморальная активация и нарушение системной артериальной и венозной гемодинамики, запускающие нейрогуморальные, гемодинамические и гипоксические механизмы склеротического повреждения почек. Самым ранним из них является компенсаторное по своей природе сужение эfferентных гломерулярных артериол, способствующее увеличению фильтрационной фракции и появлению стойкой гломерулярной гипертензии, вызывающей механическое повреждение фенестрированного эндотелия, подоцитов и мезангимальных клеток клубочков. В формировании этого внутрипочечного гемодинамического дефекта главную роль играет гиперактивность циркулирующей РААС и почечной тканевой РАС. По мере дальнейшего нарушения постгломерулярного кровотока и появления у лиц с выраженной ХСН анемического синдрома в механизме склеротического повреждения почек включается почечная тканевая гипоксия, ведущая к развитию и прогрессированию гипоксического гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза, ускоряющих потерю почечной функции. В прогрессировании ХБП при ХСН существует также уремический токсин индохисил-сульфат, обладающий выраженным нефротоксическим действием. Для лечения хронической болезни почек у больных ХСН, получающих обычную лекарственную терапию, используются разные терапевтические подходы. Они включают предотвращение нарушений внутрипочечной гемодинамики (коррекция доз ингибиторов АПФ, назначение препаратов с преимущественно печеночным путем элиминации, добавление к ингибиторам АПФ блокаторов АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов), ослабление гипоксического повреждения почечной ткани (лечение анемии препаратами эритропоэтина, дарбопоэтина и железа) и снижение повреждающего действия на почки диуретиков и антагонистов рецепторов альдостерона.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, хронический кардиоренальный синдром, нефропатия, терапевтические подходы.

### ABSTRACT

In the review modern data on a morphological picture, mechanisms of formation and approaches to drug therapy of chronic kidney disease (CKD) in patients with chronic cardiorenal syndrome are generalized. Principal causes of occurrence and progressing of chronic “heart” nephropathy – neurohumoral activation and infringement of system arterial and venous hemodynamics, starting neurohumoral, hemodynamics and hypoxic mechanisms of renal sclerotic damage. Earliest of them is compensatory by the nature narrowing efferent glomerular arterioles, promoting increase in filtration fraction and occurrence of steady glomerular hypertension causing mechanical damage of fenestral endothelium, podocytes and glomerular mesangial cells. In formation of this renal hemodynamics defect the mainly role is played with hyperactivity of circulating renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and renal tissue renin-angiotensin system (RAS). In process of the further infringement postglomerular blood flow and occurrence in persons with expressed chronic heart failure (CHF) anemia syndrome the mechanism of renal sclerotic damage joins renal tissue hypoxia, the leader to development of hypoxic glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis, accelerating loss of kidney function. In CKD progression with CHF also participates to uremic toxin indoxylo sulfate, which possesses the expressive nephrotoxic action. For treatment of chronic kidney disease in patients with CHF, receiving usual drug therapy, various therapeutic approaches are used. They include prevention of intrarenal hemodynamics infringements (correction of doses of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, purpose of preparations with mainly hepatic elimination, addition to ACE inhibitors AT<sub>1</sub>-angiotensin receptor blockers), easing hypoxic damage of renal tissue (treatment of an anemia by erythropoietin, darbopoetin and iron preparations) and decrease damaging actions on kidneys diuretics and aldosterone receptor antagonists.

**Key words:** heart failure, chronic cardiorenal syndrome, nephropathy, therapeutic approaches.

Хроническая болезнь почек (ХБП), формирующаяся у большинства пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV ФК NYHA, представляет собой клиническое проявление хронического кардиоренального синдрома (КРС), который развивается в ответ на снижение сократительной способности миокарда и нарастающее нарушение системной гемодинамики [1]. Результаты многочисленных проспективных исследований, выполненных на больших группах больных ХСН II–IV ФК NYHA, показывают, что клинически выраженная дисфункция почек является крайне неблагоприятным фактором риска, который ведет к быстрому прогрессированию повреждения сердца, сосудистой системы и существенному росту общей и сердечно-сосудистой смертности [2–4]. Значительный рост смертности таких пациентов предполагает проведение у них совместно с кардиопротективной адекватной нефропротективной терапии, направленной не только на сохранение или замедление потери почечной функции, но и на улучшение прогноза их жизни.

В настоящем обзоре обобщены данные о морфологической картине и механизмах развития и прогрессирования нефропатии у больных с хроническим КРС, которые позволяют оценить возможные подходы к нефропротективной терапии больных ХСН с нарушенной функцией почек.

### **Морфологические признаки нефропатии у больных сердечной недостаточностью**

Наиболее полные данные о морфологической картине «сердечной» нефропатии получены при изучении биопсий почек 27 нормотензивных пациентов среднего возраста с тяжелой застойной ХСН, причиной которой в большинстве случаев были перенесенный инфаркт миокарда, патология клапанов или врожденные пороки сердца. У большинства больных имелись умеренная азотемия и незначительная протеинурия. В почках таких лиц, наряду с погибшими склерозированными клубочками, выявляется большое количество клубочков с увеличенным объемом (61%) и выраженной гиперемией, сочетающейся с расширенными гломеруллярными капиллярами с микроаневризмами (64%). В большинстве случаев в клубочках отмечаются характерные признаки мезангiolитической гломерулопатии в виде мезангiolизиса и мезангiolитической дегенерации, способствующей развитию гломеруломегалии. Одновременно наблюдается эндокапиллярная инфильтрация клубочков мононуклеарными лейкоцитами и макрофагами (70%), указывающая на формирование воспа-

лительного процесса в периваскулярной ткани. Размер клубочков тесно коррелирует с выраженностью гипоксемии и находится в обратной зависимости от величины напряжения кислорода в артериальной крови [5].

Результаты этого исследования показывают, что морфологическая картина гломерулопатии, возникающей у лиц с тяжелой ХСН, существенно отличается от гистологических проявлений повреждения клубочков при ишемической или гипертонической нефропатии. Характерной ее особенностью является мезангiolитическая дегенерация, которая вызывает патологическое ремоделирование клубочков, увеличение их размеров и потерю функции. Исходя из этих данных, можно полагать, что в повреждении клубочков при тяжелой ХСН участвуют несколько патогенетических факторов. Одним из них является гломеруллярная гипертензия, на существование которой косвенно указывает гиперемия клубочков с явными признаками дилатации гломеруллярных капилляров. Другой фактор – гипоксическое повреждение почечной ткани, которое может быть одной из причин мезангiolизиса и дегенерации мезангialного матрикса. Вполне очевидно, что в эти патоморфологические процессы включается также воспалительная реакция, отражением которой является инфильтрация клубочков лейкоцитами и макрофагами.

Таким образом, формирование нефропатии при ХСН обусловлено одновременным воздействием на почки нескольких повреждающих факторов, среди которых главное значение имеют нарушение внутриклубочковой гемодинамики, ведущее к повышению гломеруллярного капиллярного давления, и гипоксическое повреждение почечной ткани.

### **Нарушение внутриклубочковой гемодинамики при сердечной недостаточности**

Почки являются главным органом-мишенью, который включается в механизм адаптации организма к артериальной гиповолемии, возникающей у пациентов с ХСН при снижении сердечного выброса. Пусковым звеном этого механизма является возбуждение барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса, которое вызывает рефлекторную стимуляцию симпатической нервной системы (СНС), активацию циркулирующей РААС и не связанное с осмотическими стимулами увеличение выделения аргинин-вазопрессина (АДГ) задней долей гипофиза [6]. Существенный вклад в адаптацию организма к новым гемодинамическим условиям вносит также повышение центрального

венозного давления (ЦВД), которое возбуждает барорецепторы зоны низкого давления, располагающиеся в основном в стенке предсердий. Эти барорецепторы осуществляют включение защитных нейрогуморальных механизмов, препятствующих избыточной задержке жидкости и объемной перегрузке сердца. Ведущую роль среди них играют предсердные натрийуретические пептиды и адреномедуллины, которые являются естественными антагонистами СНС, РААС и других сосудосуживающих нейрогуморальных систем, вызывающих задержку натрия, пролиферацию клеток и склеротическое ремоделирование органов. На субклинической стадии ХСН эффекты этих биологически активных веществ превалируют и способствуют нормализации работы сердца, сосудов и почек. По мере прогрессирования декомпенсации сердца и нарастания возбуждения барорецепторов зоны высокого давления активация защитных нейрогуморальных механизмов становится недостаточной, и у больных начинает преобладать действие СНС, РААС и аргинин-вазопрессина. В результате у лиц с тяжелой нелеченной ХСН отмечается весьма существенный прирост содержания в крови норадреналина, ренина, ангиотензина (Анг) II и альдостерона, хотя имеются значительные индивидуальные колебания величины этих показателей в зависимости от тяжести клинической картины и проводимой лекарственной терапии [7].

Нарушение кровоснабжения почек является характерной чертой ХСН. Первоначальной его причиной является нарастающая гиперактивность СНС, циркулирующей РААС и других сосудосуживающих нейрогуморальных систем, а на более поздних этапах сердечной декомпенсации – выраженная гипоперфузия почек и системный венозный застой. На субклинической стадии сердечной недостаточности гемодинамические нарушения в почках выявляются только при физической нагрузке, в то время как у пациентов с ХСН II ФК NYHA уровень кровоснабжения почек снижается уже на 40–50% [8], а у больных с тяжелой декомпенсацией сердца почечный кровоток может падать на 70–75% от своего нормального уровня [9].

По мере снижения кровотока в почках включаются ряд компенсаторных сосудистых реакций, которые способствуют сохранению их функционального состояния, но имеют нежелательные клинические последствия. Одна из таких реакций связана с активацией клубочковой РАС и направлена на поддержание СКФ на уровне, необходимом для нормальной фильтрационной загрузки нефронов. Она обусловлена повышением тонуса эfferентных гломерулярных артериол и увеличением фильтрацион-

ной фракции в ответ на уменьшение почечного кровотока и снижение клубочкового фильтрационного давления. Ведущую роль в этом ауторегуляторном механизме играет Анг II, взаимодействующий с АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновыми рецепторами гладкой мускулатуры эfferентных артериол клубочков.

Компенсаторный по своей природе прирост фильтрационной фракции в почках больных ХСН оказывает неблагоприятное влияние на их функциональное состояние. Одним из его негативных последствий является увеличение изоосмотической реабсорбции натрия в проксимальных сегментах нефронов,участвующее в задержке жидкости в организме и формировании отечного синдрома. Не менее неблагоприятные клинические последствия имеет также компенсаторное увеличение давления в гломерулярных капиллярах, которое ведет к появлению стойкой гломерулярной гипертензии – одного из главных гемодинамических механизмов склеротического повреждения клубочков и развития гломерулосклероза. Прямыми подтверждением появления гломерулярной гипертензии уже на ранней стадии декомпенсации сердца является полное отсутствие почечного функционального резерва у пациентов с ХСН I ФК NYHA, выявляемое с помощью белковой нагрузки [10]. Об этом же говорят результаты, полученные при изучении гемодинамического сдвига, возникающего в почках крыс с моделью тяжелой постинфарктной ХСН с низким сердечным выбросом. У таких животных, несмотря на сниженный уровень АД, почечного кровотока и СКФ, отмечается повышение сопротивления эfferентных артериол клубочков, фильтрационной фракции и прирост давления в гломерулярных капиллярах, свидетельствующий о формировании в сохранившихся нефронах внутриклубочковой гипертензии [11, 12].

Первоначально стойкая гломерулярная гипертензия, возникающая у больных ХСН, имеет компенсаторный характер и позволяет благодаря феномену гиперфильтрации длительное время поддерживать достаточно высокий уровень СКФ [13], который впоследствии снижается по мере возрастных изменений и/или прогрессирования хронического КРС. Однако одновременно она механически повреждает фенестрированный эндотелий гломерулярных капилляров, подоциты, мезангимальные клетки и запускает патологические внутриклеточные сигнальные пути, которые непосредственно участвуют в склеротическом ремоделировании клубочков [14].

Сейчас становится очевидным, что одним из системных гемодинамических факторов, ухудшающих функцию почек при тяжелой ХСН, является

венозный застой, степень которого нарастает по мере прогрессирования сердечной декомпенсации. Периферическое венозное давление, отражающее состояние венозного кровотока, значительно повышается у пациентов с IIА стадией ХСН (III ФК NYHA) и достигает максимальных значений у лиц с III стадией (IV ФК NYHA), превышая среднюю величину контрольных показателей более чем в 3 раза. Аналогичным образом изменяется и величина ЦВД, в результате чего, как показывают данные мультиспиральной компьютерной томографии, у таких больных существенно возрастают диаметры нижней полой вены, правого венечного синуса и размеры полостей правого предсердия и правого желудочка сердца [15].

Выполненные недавно клинические исследования выявили существование связи между величиной ЦВД и нарушением функции почек. В одном из них, включавшем 145 лиц с тяжелой ХСН, госпитализированных по поводу острой декомпенсации сердца, была установлена прямая зависимость ухудшения функции почек от величины ЦВД, которая сохранялась при разных значениях величины АД и сердечного индекса [16]. В другом исследовании, продолжавшемся около 10 лет, изучалась связь между изменениями ЦВД, уровнем СКФ и общей смертностью в группе из 2557 больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые периодически подвергались катетеризации правого предсердия. Проведенные расчеты показали, что величина ЦВД тесно коррелирует не только с уровнем СКФ, но и динамикой смертности пациентов в течение всего периода наблюдения [17].

Каким образом системный венозный застой, возникающий у пациентов с ХСН III–IV ФК NYHA, вызывает дисфункцию и повреждение почек, остается недостаточно ясным. Скорее всего, это является следствием передачи повышенного венозного давления на почечную микроциркуляцию, которая способствует прогрессированию гломеруллярной гипертензии и усилинию гипоксического повреждения почечной ткани. Кратковременное повышение почечного венозного давления в условиях эксперимента сопровождается быстрым рефлекторным уменьшением кровоснабжения почек, снижением СКФ и задержкой натрия в организме, обусловленной увеличением его реабсорбции в проксимальных отделах нефrona [18, 19].

### **Гипоксическое повреждение почек при сердечной недостаточности**

Хроническая гипоксия почек и других органов и тканей является характерной патогенетической

особенностью ХСН. Степень гипоксии возрастает по мере прогрессирования декомпенсации сердца и наиболее выражена у больных ХСН III–IV ФК NYHA, большинство из которых имеют сниженный уровень СКФ и/или другие клинические признаки ХБП.

### *Причины хронической гипоксии почек*

Напряжение кислорода в ткани почек определяется взаимодействием ряда факторов, ведущее значение среди которых имеют доставка кислорода с кровью и его потребление, связанное, прежде всего, с энергетическим обеспечением активного транспорта натрия и других ионов в клетках нефrona.

В корковом слое почек, где уровень оксигенации очень высокий, а потребление кислорода почти не изменяется в широком диапазоне физиологических реакций, главным фактором, поддерживающим напряжение кислорода, является кровоснабжение почечной ткани [20]. В связи с этим основная причина хронического гипоксического повреждения почек у больных ХСН III–IV ФК NYHA – весьма значительное уменьшение постгломерулярного и перитубулярного кровотоков, которое усугубляется эндотелиальной дисфункцией и нарастающей гипоксемией артериальной крови. На поздних стадиях сердечной декомпенсации в механизме нарушения постгломерулярной гемодинамики включается также системный венозный застой, который, повышая давление в почечных венах, вызывает рефлекторное увеличение активности СНС и снижение почечного кровотока [19]. У большинства больных с выраженной ХСН дополнительной причиной хронической почечной гипоксии может быть анемия, которая сама по себе уменьшает доставку кислорода к структурным элементам клубочков, клеткам канальцев и околоканальцевого интерстиция. Существенный вклад в гипоксическое повреждение почек при ХСН вносит также локальный оксидативный и нитрозативный стресс, который сопровождается увеличением продукции супероксидных анионов  $O_2^-$ ,  $NO^-$  и других кислородных радикалов, нарушающих эффективность использования кислорода клетками почечной ткани.

### *Механизмы гипоксического повреждения почек*

Высокая чувствительность почек к доставке кислорода предопределила существование мощных механизмов, которые защищают их от ишемического и гипоксического повреждения. Одним из та-

ких механизмов является ауторегуляция почечно-го кровотока, которая участвует в поддержании адекватного уровня оксигенации почек при снижении почечного перфузационного давления. Адаптация самих почечных клеток к возникающей гипоксии обеспечивается специфическими внутриклеточными механизмами, которые способствуют их выживанию и сохранению функционального состояния в условиях низкокислородной среды.

Ключевую роль в этих механизмах играют индуцируемые гипоксией ядерные транскрипционные факторы, из которых наиболее изучен HIF-1. Под его влиянием в клетках почечной ткани первоначально возрастает активность адаптивных генов и увеличивается продукция эритропоэтина, гемоксигеназы-1, VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста) и GLUT-1 (транспортера глюкозы-1), стимулирующих процессы эритропоэза,angiогенеза, анаэробного гликолиза и защищающих клетки от повреждающего действия гипоксии [21]. Однако цитопротективные возможности HIF-1 достаточно ограничены и, как показывают результаты модельных экспериментов, в наибольшей степени проявляются при острых или краткосрочных ишемических или гипоксических повреждениях почек [22, 23]. В условиях хронической гипоксии в клетках почечной ткани с участием этого транскрипционного фактора начинают экспрессироваться профибротические и провоспалительные гены, которые непосредственно вовлекаются в склеротическое и воспалительное повреждение клубочек, клеток проксимальных канальцев и околоканальцевого интерстиция. В результате в ткани почек под влиянием HIF-1 возрастает продукция цитокина TGF- $\beta_1$ , CTGF (фактора роста соединительной ткани), PAI-1 (активатора ингибитора плазминогена-1), TIMP-1 (тканевого ингибитора металлопротеиназы-1) и некоторых провоспалительных цитокинов, ускоряющих процессы гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [24–26].

Свой вклад в повреждение почек при хронической гипоксии вносит также мезангимальное и интерстициальное воспаление, одной из причин которого является нарушение процессов тканевого дыхания и формирование нитрозативного стресса. В условиях недостатка кислорода клеточные митохондрии генерируют избыточное количество анионов  $\text{NO}^-$ , которые не только снижают образование и биодоступность  $\text{NO}$ , превращаясь в высокотоксичный пероксинитрит  $\text{ONOO}^-$ , но и запускают сигнальные пути, вызывающие активацию ядерных транскрипционных факторов NF-кappa B, AP-1 и повышенную продукцию клетками провоспалительных цитокинов [27].

**Гипоксический гломерулосклероз.** Длительная системная гипоксия вызывает в клубочках почек мышей морфологические дефекты в виде гломеруломегалии, гломерулосклероза и увеличения размеров сосудистого пучка, отражающего повышение давления в гломерулярных капиллярах и их вторичную пролиферацию, связанную с продукцией VEGF эндотелиальными клетками [28, 29]. Одновременно ограничение поступления кислорода в клубочки повреждает гломерулярные подоциты, которые оказались весьма чувствительными к гипоксическому воздействию. Под влиянием хронической гипоксии в них индуцируется транскрипционный фактор HIF-1, избыточно активируется ген VEGF, способствующий профибротической перестройке подоцитов, и происходит внутриядерная транслокация AIF (фактора, индуцирующего апоптоз), который сокращает их жизненный цикл, ускоряя процессы преждевременной гибели клеток [28]. Недавно установлено, что в механизме гипоксического повреждения клубочек с участием HIF-1 включается также продуцируемый подоцитами хемокин CXCR 4, который рассматривается сейчас в качестве еще одного потенциального профибротического фактора, вызывающего развитие гломерулосклероза [30].

**Гипоксический тубулоинтерстициальный фиброз.** Фибротическое повреждение проксимальных канальцев (ПК) и окружающей интерстициальной ткани имеет ключевое значение для прогрессирования деструкции почек и необратимой потери их функции. Определяющим событием в этом патологическом процессе является эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ) клеток ПК в клетки фибротического фенотипа, напоминающие по своим свойствам активированные интерстициальные миофибробласти, производящие избыточное количество коллагена и других белков внеклеточного матрикса. Предполагается, что главную роль в этом процессе играет TGF- $\beta_1$ , который самостоятельно или с участием CTGF активирует внутриклеточные сигнальные пути, вызывающие патологическую структурно-функциональную перестройку эпителиальных канальцевых клеток [31].

Хроническая тканевая гипоксия является одним из основных факторов тубулоинтерстициального повреждения и рассматривается сейчас как общий конечный патогенетический путь, который, ускоряя процессы тубулоинтерстициального фиброза, ведет к переходу ХБП в терминалную стадию заболевания [32, 33]. Клеточные механизмы, лежащие в основе гипоксической ЭМТ клеток ПК, недостаточно изучены, но установлено, что их основным пусковым звеном также является актива-

ция HIF-1, который индуцирует продукцию TGF- $\beta_1$ , запускающего Smad-сигнальный путь превращения эпителиальных клеток в клетки фибротического фенотипа. Не исключено, что в эти процессы вовлекается ядерный транскрипционный фактор Twist, который экспрессируется в гипоксических клетках ПК и вызывает активацию генов, участвующих в их профибротической структурно-функциональной трансформации [34, 35]. Помимо ЭМТ эпителиальных канальцевых клеток, хроническая гипоксия ускоряет процессы почечного интерстициального фиброза, повышая фиброгенную активность самих интерстициальных миофибробластов, производящих избыточное количество CTGF и белков внеклеточного матрикса [36].

Вполне очевидно, что хроническая тканевая гипоксия, возникающая в почках в ответ на нарушение постгломерулярной гемодинамики, системную гипоксемию, анемию и снижение эффективности использования кислорода клетками почечной ткани, может быть одной из главных причин появления нефропатии у пациентов с ХСН и формирования у них хронического КРС.

### **Уремические токсины и повреждение почек при сердечной недостаточности**

Среди циркулирующих уремических токсинов, накопление которых в крови начинается уже на ранних стадиях ХБП, наибольшим нефротоксическим действием обладает индоксил-сульфат. Он представляет собой метаболит пищевой белковой аминокислоты триптофана, часть которой под влиянием триптофаназы, продуцируемой кишечными бактериями, превращается в индол. После всасывания в кровь индол метаболизируется в печени в индоксил сульфат, который, подобно другим органическим анионам, секретируется в проксимальных канальцах почек и выделяется с мочой. Прогрессирование ХБП сопровождается нарастающим снижением почечного клиренса и накоплением этого токсина в крови, содержание которого у уремических больных может более чем в 8 раз превышать его нормальные значения [37].

В высоких концентрациях индоксил сульфат оказывает выраженное кардиотоксическое, вазотоксическое и нефротоксическое действие. Нефротоксические свойства этого соединения обусловлены в основном его способностью секретироваться в избыточных количествах в проксимальных сегментах нефrona и ускорять процессы тубулонтерстициального фиброза, являющегося главной причиной потери почечной функции. В клетках ПК индоксил сульфат активирует НАДФ(Н)-оксидазу

и вызывает локальный оксидативный стресс, который с участием ядерного транскрипционного фактора NF-кappa B индуцирует продукцию профибротических цитокинов TGF- $\beta_1$ , TIMP-1 и PAI-1, включающихся в процессы склеротического повреждения почечных канальцев и окружающей их интерстициальной ткани [38, 39]. Весьма чувствительными к этому токсину оказались и мезангальные клетки клубочков, в которых под его влиянием увеличивается генерация супероксидных анионов  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$  и анионов  $NO^-$ , вызывающих пролиферацию клеток и избыточный синтез белков мезангального матрикса [40]. В связи с этим повышенный уровень индоксил сульфата в крови рассматривается сейчас не только как показатель, адекватно отражающий степень повреждения почек при нефропатиях различного происхождения, но и как фактор, который способствует ускорению прогрессирования ХБП [41].

Участие индоксил сульфата в повреждении почек у лиц с ХСН косвенно подтверждается данными, полученными при изучении клинической эффективности нового препарата кремезина (AST-120), представляющего собой высокоселективный адсорбент, препятствующий всасыванию в кишечнике индола и подобных ему соединений. Включение этого препарата в обычную лекарственную терапию больных ХСН с умеренной ХБП не только замедляет спустя два года лечения скорость нарушения функции почек, но и существенно снижает в этой группе пациентов количество повторных госпитализаций и длительность их пребывания в стационаре [42].

### **Подходы к нефропротективной терапии больных с хроническим кардиоренальным синдромом**

Появление у больных ХСН микроальбуминурии, явной протеинурии и/или других клинических признаков ХБП является следствием формирования у них «сердечной» нефропатии, имеющей неблагоприятное прогностическое значение. В нарушении функции почек у таких пациентовучаствуют различные патогенетические факторы, выраженность которых нарастает по мере прогрессирования сердечной декомпенсации и перехода ХСН в более тяжелые стадии (функциональные классы). Ведущее значение среди них имеют нарушение системной гемодинамики и нейрогуморальная активация, запускающие нейрогуморальные, гемодинамические и гипоксические механизмы склеротического повреждения почечной ткани (рисунок). В связи с этим основным условием эф-

фективного лечения больных ХСН с ХБП является проведение адекватной кардиопротективной терапии, улучшающей прогноз их жизни и ослабляющей действие этих повреждающих факторов на почки. Вместе с тем, эффективность кардиопротективной терапии таких пациентов может быть повышена благодаря ослаблению или предотвращению развития и прогрессирования нефропатии, которая ускоряет повреждение сердечно-сосудистой системы и увеличивает риск повторной госпитализации, сердечно-сосудистых и других осложнений [2–4].

**Предотвращение нарушений внутрипочечной гемодинамики.** Как показывают клинические и экспериментальные данные, главным звеном в формировании «сердечной» нефропатии является появление стойкой гломерулярной гипертензии, вызывающей механическое повреждение клубочков и нарастающее снижение постгломерулярного кровотока, ведущее к гипоксическому повреждению почечной ткани. Ос-

новную роль в этих гемодинамических нарушениях играет гиперактивность циркулирующей РААС и почечной тканевой РАС, приводящая к избыточному повышению тонуса гладкой мускулатуры эfferентных артериол клубочков. Исходя из этого, одним из подходов к нефропротективной терапии больных ХСН с ХБП является подавление активности этих нейрогуморальных систем с помощью их специфических ингибиторов.

Действительно, ретроспективный анализ результатов ранних клинических исследований показывает, что включение ингибиторов АПФ или блокаторов АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов (БРА) в лекарственную терапию таких пациентов существенно снижает риск повторной госпитализации и общей смертности [43, 44]. В настоящее время

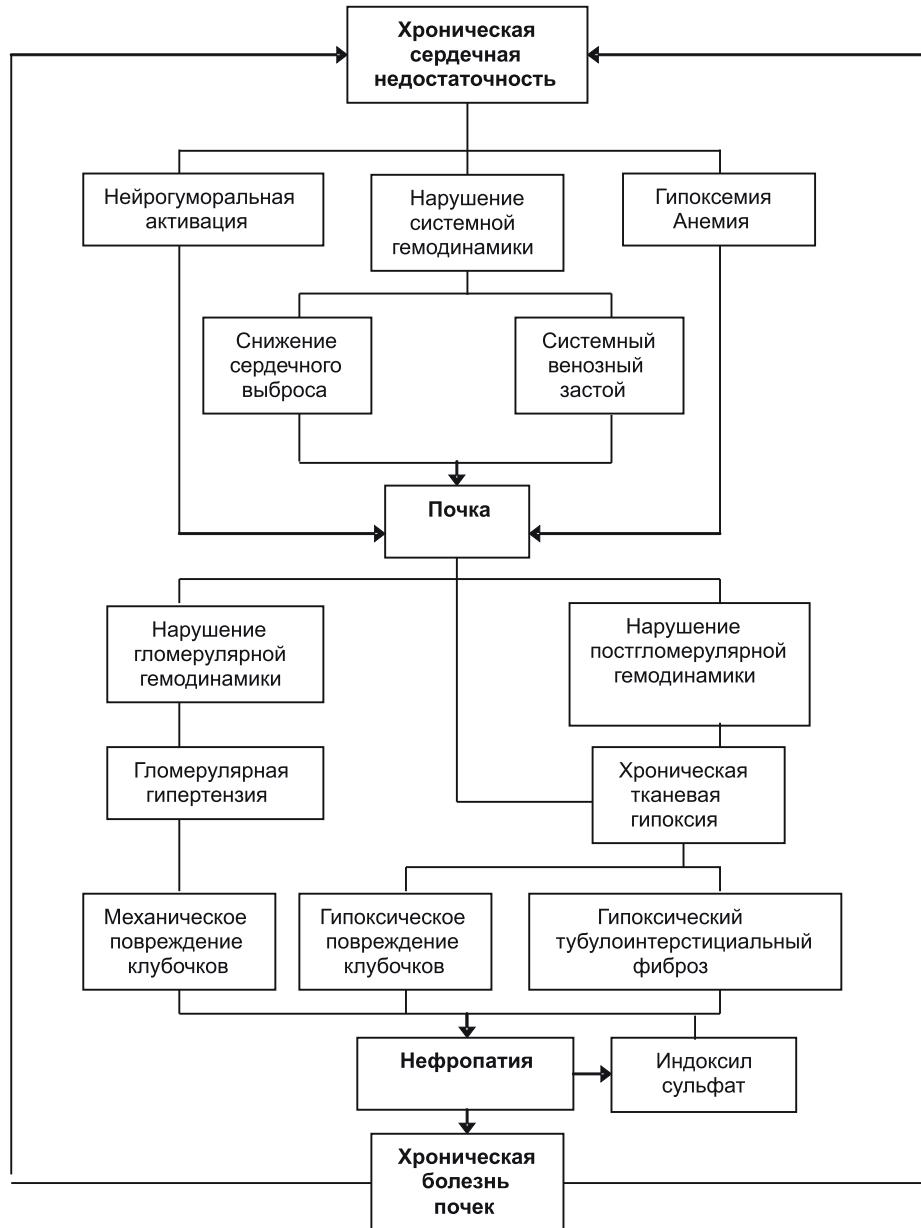


Рисунок. Основные патогенетические звенья механизма развития и прогрессирования нефропатии при хронической сердечной недостаточности.

ингибиторы АПФ и заменяющие их БРА используются для лечения больных с ХСН в качестве препаратов первой линии, в том числе и для лекарственной терапии лиц с нарушенной функцией почек. В связи с этим речь скорее должна идти об оптимизации применения ингибиторов РААС в этой категории пациентов для повышения эффективности их нефропротективного действия и снижения риска ухудшения функции почек. Это касается коррекции доз ингибиторов АПФ у больных с СКФ менее 60 мл/мин, назначения препаратов с преимущественно печеночным путем элиминации (фозиноприл, трандолаприл), добавления БРА к ингибиторам АПФ для более «полной» блокады РААС или возможного применения с этой целью прямых ингибиторов ренина (алискирен).

Для лекарственной терапии ХСН широко применяются также  $\beta$ -адреноблокаторы, которые способны существенно подавлять активность циркулирующей РААС и почечной тканевой РАС. Особое место среди них занимают препараты 3-го поколения небиволол и карведилол, отличающиеся от своих предшественников дополнительными сосудорасширяющими, антиоксидантными и антипролиферативными свойствами, благодаря которым в модельных экспериментах они оказывают выраженное нефропротективное действие [45, 46]. Не исключено, что эти препараты могут оказаться эффективными лекарственными средствами для лечения больных ХСН с нарушенной функцией почек. Первые клинические наблюдения подтвердили, что небиволол при добавлении к обычной терапии пожилых больных ХСН II–IV ФК NYHA с уровнем СКФ менее 55,5 мл/мин снижает спустя 21 мес лечения риск повторной госпитализации и общей смертности на 16% по сравнению с группой плацебо [47].

**Ослабление гипоксического повреждения почечной ткани.** Одной из причин хронической гипоксии почек при ХСН является анемия, частота выявления которой достигает 37,2% в группе из 153180 больных с ХСН разной степени тяжести [48]. Патофизиологическое значение анемии в прогрессировании ХСН не вполне понятно, хотя имеются основания полагать, что она может способствовать нарушению сократительной способности миокарда, активации нейрогуморальных систем и ухудшению функции почек, увеличивая риск общей смертности больных как при систолической, так и при диастолической декомпенсации сердца. Коррекция анемии с помощью длительного применения эритропоэтина (дарбопоэтина) и препаратов железа, вводимых внутрь или внутривенно, не относится к рутинным методам лечения ХСН, так как результаты многочисленных исследований в общей популяции пациентов с сердечной недостаточностью однозначно не подтверждают ее достаточно высокую клиническую эффективность. В последнее время предприняты попытки оценить влияние включения в стандартную лекарственную терапию эритропоэтина или его комбинации с препаратами железа на частоту повторной госпитализации и другие клинические исходы у анемичных больных ХСН с нарушенной функцией почек [49].

**Снижение повреждающего действия лекарственных средств на почки.** К таким препаратам следует, прежде всего, отнести тиазидные и петлевые диуретики, которые при ХСН используются для симптоматической терапии

отечного синдрома. Эти препараты способны вызывать многочисленные побочные эффекты, которые проявляются в нейрогуморальной активации, электролитных нарушениях, симптоматической гипотонии и ухудшении функции почек. Результаты, полученные недавно при ретроспективном анализе исходов лечения 7788 амбулаторных больных с ХСН, показали, что длительное применение диуретиков может сопровождаться существенным приростом частоты повторных госпитализаций и смертности как в общей популяции, так и, особенно, у лиц пожилого возраста [50, 51]. При нарушении функции почек и, особенно, при переходе ХБП в III и более тяжелые стадии заболевания риск побочных эффектов этих препаратов значительно возрастает благодаря снижению клинической эффективности и избыточному накоплению в организме. В этих условиях необходимы рациональные ограничения в применении гидрохлортиазида, диуретическое действие которого устраняется при СКФ менее 30 мл/мин, и адекватный подбор доз и пути введения петлевых диуретиков. Препаратом выбора у таких лиц является торасемид, отличающийся от фуросемида у больных ХСН более благоприятными фармакокинетическими и клиническими свойствами.

Дисфункцию почек способен вызывать также антагонист рецепторов альдостерона спиронолактон, назначение которого пациентам с ХСН в комбинации с ингибиторами АПФ и/или  $\beta$ -адреноблокаторами, по данным эпидемиологических исследований, осложняется гиперкалиемией и ухудшением функции почек в 7,2% случаев [52]. Прогрессирующее снижение СКФ и формирование у таких лиц ХПН сопровождается уменьшением потери калия с мочой, которое ведет к значительному увеличению риска развития гиперкалиемии и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим повышение уровня креатинина в сыворотке крови более 130 мкмоль/л, наличие в анамнезе почечной недостаточности или умеренный прирост концентрации калия в крови (более 5,2 ммоль/л) являются основанием для проведения у больных ХСН, получающих антагонисты альдостерона и ингибиторы АПФ, тщательного клинического и лабораторного контроля [53].

## Заключение

ХБП, возникающая у пациентов с ХСН, является клиническим проявлением хронического КРС, который ускоряет повреждение сердца, сосудов и значительно повышает риск общей и сердечно-сосудистой смертности. В развитии и прогрессиро-

вании нефропатии при ХСН участвуют различные патогенетические факторы, выраженность которых нарастает по мере прогрессирования декомпенсации сердца и перехода ее в более тяжелые стадии (функциональные классы).

Основные причины появления хронической «сердечной» нефропатии – нейрогуморальная активация и нарушение системной артериальной и венозной гемодинамики, запускающие нейрогуморальные, гемодинамические и гипоксические механизмы склеротического повреждения почечной ткани. Самым ранним из них является компенсаторное по своей природе сужение эффеरентных гломерулярных артериол, способствующее увеличению фильтрационной фракции и появлениюстойкой гломерулярной гипертензии, вызывающей механическое повреждение фенестрированного эндотелия, подоцитов и мезангимальных клеток клубочков. В формировании этого внутрипочечного гемодинамического дефекта у больных ХСН главную роль играет гиперактивность циркулирующей РААС и почечной тканевой РАС. По мере дальнейшего нарушения постгломерулярного кровотока и появления у лиц с выраженной ХСН анемического синдрома в механизме склеротического повреждения почек включается почечная тканевая гипоксия, ведущая к развитию и прогрессированию гипоксического гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза, ускоряющих потерю почечной функции. В прогрессировании ХБП у лиц с ХСН участвует также уремический токсин индоксил сульфат, обладающий выраженным непротоксическим действием.

Для лечения ХБП у больных ХСН, получающих обычную лекарственную терапию, используются различные терапевтические подходы. Они включают предотвращение нарушений почечной гемодинамики (коррекция доз ингибиторов АПФ у лиц с низкой СКФ, назначение препаратов с преимущественно печеночным путем элиминации, добавление БРА к ингибиторам АПФ), ослабление гипоксического повреждения почечной ткани (лечение анемии препаратами эритропоэтина, дарбопоэтина и железа) и снижение повреждающего действия на почки диуретиков и антагонистов рецепторов альдостерона.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ronco C, McCullough P, Anker SD et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31 (6): 703-711
2. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MG et al. Renal impairment and outcomes in heart failure. Systemic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (10): 1987-1996
3. Masson S, Latini R, Milani V et al. Prevalence and

prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from GISSI-Heart Failure trial. *Circ Heart Fail* 2010; 3 (1): 65-72

4. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet* 2009; 374 (9689): 543-550
5. Yoshida H, Yashiro M, Ping Liang et al. Mesangiolytic glomerulopathy in severe congestive heart failure. *Kidney Int* 1998; 53 (4): 880-891
6. Kjaer A, Hesse B. Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspective. *Clin Physiol* 2001; 21 (6): 661-672
7. Remes J, Tikkainen I, Fyhrquist F, Pyorala K. Neuroendocrine activity in untreated heart failure. *Brit Heart J* 1991; 65 (2): 249-255
8. Ситникова МЮ, Беляева ОД, Сычева ЮА и др. Гемодинамические и локальные натрийуретические системы почек при начальных стадиях сердечной недостаточности. Влияние длительной терапии периндоприлом. *Кардиология* 2000; 40 (9): 64-68
9. Ljungman S., Laragh J.H., Cody R.J. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs* 1990; 39 [Suppl. 4]: 10-21
10. Margi P, Rao A, Cangiariello S et al. Early impairment of renal hemodynamic reserve in patients with asymptomatic heart failure is restored by angiotensin II antagonism. *Circulation* 1998; 98 (25): 28-49-2854
11. Nishikimi T, Ochino K, Frohlich ED. Effects of alpha 1-adrenergic blockade on intrarenal hemodynamics in heart failure rats. *Am J Physiol* 1992; 262 (2, Pt 2): R198-R203
12. Numabe A, Komatsu K, Frohlich ED. Intrarenal hemodynamics in low- and high-output cardiac failure rats. *Am J Med Sci* 1994; 308 (6): 331-337
13. Yoshida H, Matsushima H, Machiguchi T et al. Glomerular hyperfiltration and sclerosis in chronic heart failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6 (3): 689 (Abstract)
14. Кузьмин ОБ, Бучнева НВ, Пугаева МО. Почечные гемодинамические механизмы формирования гипертонической нефропатии. *Нефрология* 2009; 13 (4): 28-36
15. Акаемова ОН, Коц ЯИ, Синицын ВЕ. Состояние периферической и внутрисердечной венозной системы сердца при хронической сердечной недостаточности. *Тер архив* 2009; 81 (12): 27-30
16. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated renal failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (7): 589-596
17. Damman K, Van Deursen VM, Navis G et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (7): 582-558
18. Abildgaard U. Hemodynamics and functional changes during renal venous stasis in dog kidney. *Dan Med Bull* 1989; 36 (3): 212-222
19. Doty JM, Saggi BH, Sugerman HJ et al. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma* 1999; 47 (6): 1000-1003
20. Bresis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH. Renal ischemia: A new perspective. *Kidney Int* 1984; 26 (4): 375-383
21. Higgins DF, Kimura K, Iwano M, Haase VH. Hypoxia-inducible factor signaling in the development of tissue fibrosis. *Cell Cycle* 2008; 7 (9): 1128-1132
22. Bernhardt WM, Campean V, Kany S et al. Preconditional activation of hypoxia-inducible factors ameliorates ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (7): 1970-1980
23. Song YR, You SJ, Lee YM et al. Activation of hypoxia-inducible factor attenuates renal injury in rat remnant kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (1): 77-85
24. Orphanides C, Fine LG, Norman JT. Hypoxia stimulates proximal tubular cell matrix production via a TGF- $\beta_1$ -independent mechanism. *Kidney Int* 1997; 52 (3): 637-647
25. Norman JT, Fine LG. Intrarenal oxygenation in chronic renal failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33 (10): 989-996

26. Neumann AK, Yang J, Biju MP et al. Hypoxia inducible factor 16 regulates T-cell receptor signal transduction. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102 (47): 17071-17076
27. Poyton RO, Ball KA, Castello PR. Mitochondrial generation of free radicals and hypoxic signaling. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20 (7): 332-340
28. Subtirelu M, Gershin I, Teichman J, Tufo A. A novel model of chronic hypoxia-induced glomerulomegaly (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 668A
29. Brukamp K, Jin B, Moeller M, Haase VH. Hypoxia and podocyte-specific Vhlh deletion confer risk of glomerular disease. *Am J Physiol Renal* 2007; 293 (4): F1397-F1407
30. Neusser MA, Lindenmeyer MT, Moll AG et al. Human nephrosclerosis triggers a hypoxia-related glomerulopathy. *Am J Pathol* 2010; 176 (2): 594-607
31. Rodriguez-Diez R, Carvajal-Gonzales G, Sanchez-Lopes E et al. Pharmacological modulation of epithelial-mesenchymal transition caused by angiotensin II. Role of ROCK and MAPK pathways. *Pharm Res* 2008; 25 (10): 2447-2461
32. Nangaki M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (1): 17-25
33. Fine LG, Norman JT. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics. *Kidney Int* 2008; 74 (7): 867-872
34. Higgins DF, Kimura K, Bernhardt WM et al. Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2007; 117 (12): 3810-3820
35. Sun S, Ning X, Zhang Y et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha induces Twist expression in tubular epithelial cells subjected to hypoxia leading to epithelial-to-mesenchymal transition. *Kidney Int* 2009; 75 (12): 1278-1287
36. Guo LP, Huang HC, Li JZ. Hypoxia induces the expression and secretion of connective tissue growth factor and fibronectin by cultured renal cortical myofibroblasts. *Beijing Da Hue Bao* 2007; 39 (1): 67-71
37. Namba S, Okuda Y, Morimoto A et al. Indoxyl sulfate is a useful predictor for progression of chronic kidney disease. *Rinsho Byori* 2010; 58 (5): 448-453
38. Miyazaki T, Ise M, Seo H et al. Indoxyl sulfate increases the gene expression of TGF- $\beta$ <sub>1</sub>, TIMP-1 and pro $\delta$ (1) collagen in uremic rat kidney. *Kidney Int* 1997; 52 [Suppl]: S15-S22
39. Motojima M, Hosokawa A, Yamamoto H et al. Uremic toxins of organic anions upregulate PAI-1 expression by induction of NF- $\kappa$ B and free radicals in proximal tubular cells. *Kidney Int* 2003; 63 (6): 1671-1680
40. Gelasco AK, Raymond JR. Indoxyl sulfate induces complex redox alterations in mesangial cells. *Am J Physiol Renal* 2006; 290 (6): F1551-1558
41. Namba S, Okuda Y, Morimoto A et al. A serum indoxyl sulfate is a useful predictor of chronic kidney disease. *Rinsho Byori* 2010; 58 (5): 448-453
42. Shibahara H, Shibahara N. Cardiorenal protective effects of the oral uremic toxin adsorbent AST-120 in chronic heart disease patients with moderate CKD. *J Nephrol* 2010; 23 (5): 535-540
43. Ahmed A, Love TE, Sui X, Rich MW. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in systolic heart failure patients with chronic kidney disease: a propensity score analysis. *J Card Fail* 2006; 12 (7): 499-506
44. Berger AK, Duvals S, Manske C et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with congestive heart failure and chronic kidney disease. *Am Heart J* 2007; 153 (6): 1064-1073
45. Whaley-Connell A, Habibi J, Johnson M et al. Nebivolol reduces proteinuria and renal NADPH oxidase-generated reactive oxygen species in the transgenic Ran2 rat. *J Am Nephrol* 2009; 30 (4): 356-360
46. Wong WY, Laping NG, Helson AH et al. Renoprotective effects of carvedilol in hypertensive-stroke prone rats may involve inhibition of TGF $\beta$  expression. *Brit J Pharmacol* 2001; 134 (5): 977-984
47. Cohen-Solal A, Kotecha D, van Veldhuisen DJ et al. Efficacy and safety of nebivolol in elderly heart failure patients with impaired renal function: insights from RENIORS trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11 (9): 872-880
48. Groenveld HF, Januzzi JC, Damman K et al. Anemia and mortality in heart failure patients. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (10): 818-827
49. Palazzuoli A, Qvarnstrom I, Calabro A et al. Anemia correction by erythropoietin reduces BNP levels, hospitalization rate and NYHA class in patients with cardio-renal anemia syndrome. *Clin Exp Med* 2010;
50. Ahmed A, Husain A, Love TE et al. Heart failure, chronic diuretic use and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J* 2006; 27 (12): 1431-1439
51. Ahmed A, Young JB, Love TE et al. A propensity-matched study of the effects of chronic diuretic therapy on mortality and hospitalization in older adults with heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 125 (2): 246-253
52. Tamirisa KP, Aaronson KD, Koelling TM. Spironolactone-induced renal insufficiency and hyperkalemia in patients with heart failure. *Am Heart J* 2004; 148 (6): 971-978
53. Национальные рекомендации ВНОК и ОСЧ по диагностике и лечению ХЧН (третий пересмотр). *Журнал Сердечная недостаточность* 2009; 10 (2): 64-106

Поступила в редакцию 15.09.2010 г.  
Принята в печать 09.02.2011 г.

© В.М.Ермоленко, Н.Н.Филатова, А.Ю.Николаев, 2011  
УДК 577.175.852+577.175.532]:615.254.7

*B.M. Ермоленко<sup>1</sup>, Н.Н. Филатова<sup>1</sup>, А.Ю. Николаев<sup>1</sup>*

## ИНГИБИЦИЯ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ И НЕФРОПРОТЕКЦИЯ

*V.M. Ermolenko, N.N. Filatova, A.Y. Nikolaev*

## INHIBITION OF RENNIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM AND NEPHROPROTECTION

<sup>1</sup> Кафедра нефрологии и гемодиализа Российской медицинской академии последипломного образования, Москва, Россия

### РЕФЕРАТ

В обзоре на основании анализа мультицентровых исследований обсуждаются механизмы нефро- и кардиопroteкции ингибиторами ангиотензин I-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА), применение которых для лечения кардиологических больных и пациентов с диабетической и недиабетической нефропатиями постоянно увеличивается. Очерчены ситуации, при которых назначение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) малоперспективно. У пожилых больных с высоким сердечно-сосудистым риском применение ИАПФ и БРА, особенно в сочетанном варианте, чревато развитием серьезных осложнений, включая ухудшение функции почек.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, ренин–ангиотензин–альдостероновая система, ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, нефро- и кардиопroteкция, блокаторы РААС.

### ABSTRACT

On the basis of analysis of main multicenter trials discusses the mechanisms of nephro-and cardioprotection of angiotensin I-converting enzime (ACE) inhibitors and blockers receptors of angiotensin, whose use for treatment of cardiac patients and patients with diabetic and nondiabetic nephropathies is constantly increasing, but in some situations the appointment of rennin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers unpromising. In elderly patients with high cardiovascular risk use of ACE inhibitors and blockers receptors of angiotensin, especially in combined form, is associated with development of serious complications, including decrease renal function.

**Keywords:** chronic kidney disease, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), angiotensin I-converting enzime (ACE) inhibitors, blockers receptors of angiotensin, nephro- and cardioprotection, RAAS blockers.

### Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в прогрессировании хронических нефропатий

В поддержании артериальной гипертензии (АГ) у нефрологических больных имеют значение степень гидратации, состояние симпатической нервной системы и многие другие факторы, однако ведущую роль играет повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), выявляющееся уже при начальной и умеренно выраженной ХПН [1]. По данным Н.Л. Лифшиц и И.М. Кутыриной [2], активность ренина плазмы у больных с хронической болезнью почек (ХБП) 3 стадии с АГ оказалась в 3,6 раза выше, чем у здоровых, а уodialизных больных – выше в 4,6 раза [2]. Концентрация альдостерона в плазме была повышена соответственно в 3,3 и 5,2 раза, нарастая по мере ухудшения функции почек [3].

Локальные РААС вносят основной вклад в повреждение органов-мишеней – почек, сердца, со-

Ермоленко В.М. 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 20; Тел.: (495) 945-49-01; E-mail: nephrology@mail.ru

судов, ЦНС, в которых увеличенное содержание ангиотензина II (АнII) сопровождается дисфункцией эндотелия, оксидативным стрессом, выбросом цитокинов с перманентной воспалительной реакцией. Следствием этих сдвигов являются усугубление АГ, развитие атеросклероза, тромботических осложнений, повреждение кардиомиоцитов с возникновением хронической сердечной недостаточности (ХСН) и т.д., а избыточная стимуляция альдостероном минералокортикоидных рецепторов эндотелиальных и гладкомышечных клеток активирует эндотелиальную дисфункцию и вялотекущее воспаление сосудистой стенки, утяжеляя атеросклеротический процесс и органную патологию [4–9].

В клубочках АнII через изменение тонуса приводящей и отводящей артериол повышает фильтрационное давление в клубковых капиллярах и нарушает интегративность фильтрационного барьера, уменьшая синтез отрицательно заряженных протеогликанов и ингибируя экспрессию нефрина, а в канальцах стимулирует эндоцитоз альбумина,

который, с одной стороны, активирует локальную РААС, а с другой – индуцирует выброс хемокинов и провоспалительных цитокинов из клеток тубулярного эпителия, инициируя развитие интерстициального фиброза [10]. Стимулированный Ан II трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) снижает активность лизосом тубулярных клеток, провоцируя микроальбуминурию (МАУ) [11], что даже при относительно невысоком АД увеличивает риск возникновения массивной протеинурии и в перспективе снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с необратимой утратой функции почек.

Последняя треть XX в. ознаменовалась появлением препаратов, влияющих на активность РААС. Первым их представителем был блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) саралазин, который вследствие пептидной природы можно было вводить только парентерально [12]. Непептидные БРА (лозартан) получили клиническое распространение с 1994 г. [13], а ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), разработанные в 1971 г., широко используются в клинике с 1978 г. [14, 15], и уже через несколько лет их применения появились первые публикации, касающиеся влияния ингибиции РААС на состояние почек и сердечно-сосудистой системы у больных с диабетическими и недиабетическими нефропатиями.

### **Нефропротективные свойства ингибиторов ангиотензин I-превращающего фермента**

В 1985 г. Y. Taguma и соавт. [16] продемонстрировали, что каптоприл – первый апробированный в клинике ингибитор ангиотензин I-превращающего фермента (ИАПФ), сохраняющий свое значение и в настоящее время, в дозах, не влияющих на системное АД, способен вызывать ремиссию нефротического синдрома у азотемических больных с диабетической нефропатией. S. Bjorck и соавт. [17] показали, что у 13 больных диабетической нефропатией (ДН) с ХПН и АГ спустя 9 дней после назначения препарата почечный кровоток увеличился с 265 до 302 мл/мин, а фильтрационная фракция уменьшилась с 14,3 до 12,8%, хотя АД и СКФ за это время практически не изменились. Таким образом, было установлено, что ингибиция активности РААС оказывает благоприятный эффект на внутрипочечную гемодинамику независимо от влияния на системное АД.

По данным E. Lewis и соавт. [18], у больных СД 1 типа ( $n=409$ ) с креатинином сыворотки  $\geq 2,5$  мг/дл и альбуминурией  $> 500$  мг/сут на фоне лечения каптоприлом в течение 3 лет риск удвоения креатинина в сравнении с плацебо снизился на 48%, а риск перевода больных на диализ или трансплан-

тацию почки, как и риск смерти, уменьшился на 50%; нефротическая протеинурия у некоторых пациентов снизилась до субклинических значений. Поскольку больные СД чаще всего умирают от сердечно-сосудистых осложнений (ССО), был сделан обоснованный вывод, что каптоприл обладает как нефропротективным, так и кардиопротективным эффектом. Имеются данные, что препарат способен снижать не только протеинурию, но и утечку белка в диализирующем растворе у больных ДН на перitoneальном диализе [19].

H. Parving и соавт. [20] и M. Ravid и соавт. [21] подтвердили стойкость нефропротективного эффекта каптоприла и других ИАПФ у больных диабетом 1 и 2 типа, а L. Ruilope и соавт. [22] продемонстрировали способность препаратов замедлять переход МАУ в стадию протеинурии.

МАУ наблюдается у 14–48% больных эссенциальной гипертензией (ЭГ) без поражения почек [23, 24] и прямо коррелирует с величиной АД, но чаще всего является индикатором поражения тубулогломерулярного аппарата почки. При ЭГ МАУ связывают с повышением гидростатического давления в клубочках и развитием в итоге структурных изменений, способствующих пассажу альбумина из плазмы крови в мочу [25]. У больных после односторонней нефроэктомии и у доноров почки МАУ ассоциирована с диастолическим АД (ДАД) и потреблением белка [26, 27], а при нефропатиях различного генеза отражает увеличение проницаемости гломерулярного фильтра. При гипертензивной нефропатии выявлена корреляция между МАУ и экскретируемыми с мочой биомаркерами – PAI-1, TGF- $\beta$ , VEGF, коллагеном IV типа, отражающими усиление процессов фиброгенеза в почке. У больных, у которых на фоне приема ИАПФ удавалось поддерживать целевые значения АД, не развивалась или исчезала МАУ, не происходило прогрессирование нефропатии и гипертрофии миокарда [28]. В исследовании BENEDICT (The BErgamo NEphrologic DIabetes Complications Trial) у больных АГ лечение ИАПФ и снижение АД независимо предупреждали развитие МАУ [29]. В последние годы МАУ рассматривают в качестве интегрального маркера не только локально-почечной, но и системной дисфункции эндотелия, формирующейся на фоне увеличения массы тела, нарушения обмена мочевой кислоты, гипергомоцистеинемии, гиперпродукции асимметричного диметиларгинина.

Антипротеинурический эффект ИАПФ обусловлен снижением системного АД и давления в клубочковых капиллярах, способностью улучшать кровоснабжение почечного интерстиция, подавлять

продукцию воспалительных цитокинов, факторов транскрипции и фиброгенеза. По данным T. Shinosaki и соавт. [30], лизиноприл способствует сохранению отрицательного заряда гломерулярной базальной мембраны и уменьшает степень повреждения подоцитов у животных с Th1-нефритом, а у больных IgA-нефропатией снижает в крови концентрацию bcl-2 – фактора, связанного с активацией апоптоза [31]. У 530 больных СД типа 1 с нормальным АД лизиноприл достоверно снижал альбуминурию [32]. Согласно E. Morelli и соавт. [33], эналаприл и другие ИАПФ влияют на свойства гломерулярной базальной мембраны, индуцируя в ней образование пор с небольшим диаметром, не проницаемых для плазменных белков. Аналогично влияют на протеинурию и БРА (валсартан), который повышает селективность протеинурии и уменьшает экскрецию трансферрина, оказывающего токсическое действие на эпителий проксимальных канальцев, провоцируя развитие интерстициального склероза [34].

МАУ и протеинурия не только ускоряют прогрессирование дисфункции почек, но и влияют на развитие сердечно–сосудистых осложнений у нефрологических больных.

В исследовании HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation) присутствие у больных с АГ МАУ вдвое увеличивало частоту ССО. Было рассчитано, что увеличение экскреции альбумина с мочой на каждые 0,4 мг/моль креатинина повышает частоту ССО на 5,9%, летальность – на 6,8%, число госпитализаций в связи с ХСН – на 10,6% [35]. Прогностически неблагоприятной была и сама почечная дисфункция. Последующий (*post hoc*) анализ показал, что даже умеренно выраженная почечная недостаточность почти в 2 раза повышала риск (11,4 против 6,6%) неблагоприятных первичных исходов (сердечно–сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) по сравнению с больными без нарушения функции почек. За 4,5 года наблюдения риск летальных исходов оказался на 43% выше у больных с креатинином сыворотки от 1,4 до 2,3 мг%, чем у пациентов без почечной недостаточности. Рамиприл в субмаксимальных дозах улучшал прогноз у пациентов обеих групп [36], но в небольших дозах (1,25 мг/сут) не оказывал эффекта на сердечно–сосудистые и почечные исходы у 2443 больных СД типа 2, несмотря на некоторое снижение системного АД и альбуминурии [37]. Анализ результатов исследования REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy) позволил авторам сделать вывод, что рамиприл в максимальной степени (в 100%) предупреждает развитие ТПН у больных с изначально низкой СКФ, однако пол-

ноценная нефропroteкция наблюдается только при раннем и продолжительном лечении [38].

### **Нефропротективные свойства БРА**

Нефропротективные эффекты БРА при ДН прослежены в 4 исследованиях. В исследовании IRMA (Irbesartan Microalbuminuria) больным СД типа 2 с АГ назначали ирбесартан в дозе 150 или 300 мг/сут или стандартную (без блокаторов РААС) антигипертензивную терапию. В исследовании IDNT (Irbersartan Diabetic Nephropathy Trial) сравнивали эффекты ирбесартана, амлодипина и стандартной терапии у 1715 больных. Ирбесартан дозозависимо снижал у больных риск развития ДН и индуцировал переход МАУ в нормоальбуминурию, замедляя прогрессирование и вероятность смертельных исходов, причем АД у больных сравниваемых групп было примерно одинаковым, свидетельствуя, что эффекты ирбесартана опосредуются не только через коррекцию АД [39, 40]. У больных СД (n=16600) 3 мес лечение ирбесартаном на 15% уменьшило число пациентов с микроальбуминурией [41], а телмисартан при лечении аналогичного контингента предупреждал переход МАУ в стадию протеинурии [42].

В исследовании RENAAL (Reduction of Endpoints in non-insulin dependent diabetes with Angiotensin II Antagonist Losartan) у 1513 больных СД типа 2 лозартан в дозе 50–100 мг/сут в течение 52 нед в сравнении с плацебо снижал на 25% риск удвоения креатинина сыворотки и на 28% – риск развития терминальной уремии [43]. На замедление прогрессирования влияли не только степень снижения, но и величина остаточной протеинурии [44].

В менее масштабном (n=332) исследовании MARVAL (Microalbuminuria Reduction with Valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus) лечение валсартаном (80 мг/сут) в течение 24 нед снижало альбуминурию на 44% независимо от величины АД и только на 8% – в группе амлодипина. Соответственно нормоальбуминурия была достигнута у 29,9 и 14,5% больных [45]. В 2 крупнейших исследованиях LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) и упоминавшемся RENAAL получены достоверные данные, что снижение альбуминурии на фоне длительного антигипертензивного лечения ассоциировано с уменьшением риска сердечно–сосудистой смертности, инфаркта и инсульта [46]. Одним из возможных механизмов кардиопротективного действия лозартана является его способность более чем в 2 раза по сравнению с атенололом снижать систолическое и пульсовое давление в аорте (соответственно на 40 и 28 мм рт ст.) за счет уменьшения отражен-

ной от периферии пульсовой волны, характеризующей ригидность (жесткость) артерий [47].

В нескольких недавно опубликованных исследованиях и мета-анализах проанализировано влияние блокаторов РААС на исходы недиабетических нефропатий.

T. Jafar и соавт. [48] подытиожили 11 исследований, в которых изучалось влияние коррекции АГ с применением и без применения ИАПФ у 1860 больных с хроническими заболеваниями почек. Период наблюдения за пациентами равнялся в среднем 2,2 года. Максимальное замедление прогрессирования отмечали на фоне систолического АД (САД) от 110 до 129 мм рт ст. и протеинурии менее 2 г/сут. Прогрессирование ускорялось при САД < 110 мм рт ст. В исследовании AIPRI (The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency) у 583 больных беназеприл на 50% снижал частоту удвоения креатинина сыворотки и риск перевода пациентов на дialis [49]. В упоминавшемся исследовании REIN замедление снижения СКФ на фоне контролирования АГ отмечено у 166 больных с нефротической протеинурией.

J. Casas и соавт. [50] провели мета-анализ 127 исследований, включавших больных с диабетической и недиабетической нефропатиями. ИАПФ и БРА оказались несколько более потентными в снижении риска удвоения креатинина и достижения терминальной уремии, чем другие антигипертензивные препараты, однако они оказывали более выраженный гипотензивный эффект, чем, вероятно, объясняется это различие. Эффективность ИАПФ и БРА у больных с недиабетической нефропатией оказалась практически одинаковой.

В исследовании, спонсированном фирмой «Novartis» и Народной Освободительной Армии КНР, у больных с диабетической и недиабетической нефропатиями с умеренным повышением креатинина сыворотки (от 3,1 до 5,0 мг/дл) лечение в течение 3,5 лет беназеприлом (20 мг/сут) или лозартаном 100 мг/сут снижало по сравнению с плацебо риск удвоения креатинина сыворотки на 51% и на 53% – риск развития терминальной уремии. У больных СД блокаторы РААС не вызывали дополнительные нефропротективные эффекты, кроме обусловленных контролем АГ. Нефропротективные эффекты ИАПФ и БРА усиливались при их совместном применении [51].

### **Сочетанная блокада РААС**

По данным F. Catapano и соавт. [52], проанализировавших 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с охватом 425 больных первичным гломерулонефритом, установлено, что

снижение протеинурии было наиболее значительным на фоне комбинированной терапии (КОТ) ИАПФ и БРА по сравнению с монотерапией только ИАПФ. ИАПФ в небольших дозах в меньшей степени снижали протеинурию, чем КОТ [53], однако при назначении ингибиторов в максимальных дозах это различие нивелировалось [54].

R. Kunz и соавт. [55] провели мета-анализ 49 РКИ, посвященных применению блокаторов РААС у больных с нефропатиями, и установили, что на фоне сочетанного лечения ИАПФ и БРА протеинурия была на 25% ниже, чем при терапии БРА и на 22% – при использовании ИАПФ. Последние замедляли снижение СКФ и у больных с невысокой протеинурией. При гипертензивном нефросклерозе, протекающем со следовым количеством белка в моче, ИАПФ значительно предупреждали прогрессирование нефропатии, чем амлодипин [56].

О преимуществах КОТ в плане снижения АД, концентрации альдостерона в сыворотке, протеинурии с уменьшением экскреции ТФР-β1 и, в конечном итоге, замедления прогрессирования ДН свидетельствуют данные J. Matos и соавт. [57] и K. Rossing и соавт. [58], однако не выявлено различий в антигипертензивном эффекте кандесартана в дозе 10 мг/сут и лизиноприла (20 мг/сут) или только лизиноприла в дозе 40 мг/сут [59].

В недавно завершившемся исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease – Preferax and Diamicron MR Controlled Evaluation) сочетанное применение у больных диабетом типа 2 (n=11 140) диабетона МВ и нолипрела форте (периндоприл 2 мг + индапамид 0,6–1,2 мг/сут), обеспечивших строгий контроль гликемии и АД, развитие и прогрессирование ДН замедлились на 33%, риск общей и сердечно-сосудистой смертности уменьшился на 18% и 24% [60].

В исследовании COOPERATE (Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease) N. Nakao и соавт. [61] 263 больным с недиабетической нефропатией назначали или лозартан (100 мг/сут), или трандолаприл (3 мг/сут), или одновременно оба препарата. КОТ в сравнении с монотерапией блокаторами РААС в большей степени замедляла прогрессирование, не вызывая серьезных побочных реакций.

Анализ приведенных исследований убедительно свидетельствует, что блокаторы РААС как в виде монотерапии, так и при совместном применении, независимыми механизмами снижают системное АД и экскрецию белка с мочой, замедляя прогрессирование нефропатий, отдаляя перевод

больных на заместительную почечную терапию и предупреждая летальные осложнения. Сочетанная терапия ИАПФ и БРА во многих случаях оказывалась более эффективной, чем монотерапия, особенно в небольших дозах.

### **Кардиопротективные свойства блокаторов РААС**

Кардиопротективные свойства блокаторов РААС изучены в ряде широкомасштабных РКИ.

В исследовании EUROPA первичными конечными точками у 12 000 больных со стабильной стенокардией являлись сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или остановка сердца. На фоне длительного (4,2 года) лечения периндоприлом (8 мг/сут) риск достижения конечной точки снизился на 20% по сравнению с плацебо, в крови уменьшился уровень фактора Виллебранда, свидетельствуя об улучшении эндотелиальной функции, повысилась экспрессия эндотелиальной НО-синтазы и отмечалось подавление апоптоза [62, 63].

В исследовании MICRO-HOPE изучали влияние рамиприла ( $n=1808$ ) на первичные (инфаркт миокарда, инсульт, смерть) и вторичные (госпитализация в связи с нестабильной стенокардией, сердечной недостаточностью, коронарной реваскуляризацией и развитием ДН) исходы в сравнении с плацебо ( $n=1756$ ). На фоне приема рамиприла риск смертельных исходов снизился на 24%, реваскуляризации – на 17% и ДН – на 24%. Эффекты рамиприла были отчетливее у пациентов с исходной более выраженной сердечно-сосудистой патологией [64]. Наряду с замедлением атеросклеротического поражения органов [62], ИАПФ тормозят и атеросклероз сонных и мозговых артерий [65], хотя в такой же степени предупреждать утолщение интимы–медиа сонных артерий способны и блокаторы кальциевых каналов (исследования MIDAS, VHAS, ELSA) [66–68].

ХСН встречается в 5% в общей популяции и у 37% больных, поступающих на лечение гемодиализом [69]. Лечение ИАПФ и БРА снижает летальность больных с ХСН [70], что в отношении ИАПФ закреплено в иностранных и отечественных рекомендациях [71, 72], однако мнение об эффективности БРА и КОТ не столь единодушно.

По данным V. Lee и соавт. [73], обработавших результаты 7 РКИ, у больных с ХСН КОТ на 23% уменьшала частоту госпитализаций, но не влияла на летальность. В исследовании VALIANT (The Valsartan In Acute Myocardial Infarction) больным в первые 10 дней инфаркта миокарда назначали каптоприл или каптоприл и валсартан. При дальней-

шем наблюдении и в последующие 2 года различий в частоте как первичных исходов (летальность от любых причин), так и вторичных исходов (ССО) между группами не выявлено. На фоне КОТ у больных чаще возникали эпизоды гипотензии и развивалась дисфункция почек, вплоть до острой почечной недостаточности [74]. Вместе с тем, в 2 недавно опубликованных мета-анализах продемонстрированы преимущества КОТ в сравнении с монотерапией ИАПФ или БРА у больных АГ [75, 76].

Помимо нефро- и кардиопротективных свойств ИАПФ и БРА, новым поколениям этих препаратов свойственны нетрадиционные механизмы воздействия на патологический процесс, расширяющие показания к их применению.

### **Плейотропные эффекты блокаторов РААС**

V. Esteban и соавт. [77] в эксперименте показали, что у спонтанно-гипертензивных крыс лечение в течение 48 нед ингибиторами АПФ и БРА не только снижает протеинурию, но и уменьшает в ткани почек число провоспалительных клеток и активацию нуклеарного фактора КВ (NF- $\kappa$ B) и экспрессию соответствующих генов, ослабляя процессы воспаления в почечной ткани. Валсартан, как и прямой ингибитор секреции ренина алискирен, способен эффективно предупреждать рецидивы фибрилляции предсердий у больных АГ и другими заболеваниями сердца и сосудов [78, 79], улучшать сексуальную функцию [80, 81], подавлять АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов [82], снижать в крови больных уровень высокочувствительного С-реактивного белка [83], являющегося маркером воспалительного процесса. У мышей с ожирением, вследствие потребления рациона с высоким содержанием жира, валсартан улучшал толерантность к глюкозе, снижал уровень инсулина в сыворотке, уменьшал воспалительные изменения в головке поджелудочной железы и ее инфильтрацию макрофагами, редуцировал в сыворотке содержание провоспалительных цитокинов [84]. Нефропротективная активность лозартана отмечена при интерстициальном нефrite у больной с метилмалоновой ацидемией [85], а ИАПФ тормозили снижение СКФ у больных с болезнью накопления гликогена типа 1 [86] и уменьшали в сочетании с БРА протеинурию у больных волчаночным нефритом [87]. Независимо от блокады AT1-рецепторов кандесартан обладает выраженной антиоксидантной активностью, что усиливает его нефропротективные свойства [88].

В исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) с участием 15313 больных с АГ было продемонстрирова-

но, что валсартан снижает риск развития диабета [89] и профилактирует развитие инсульта вне зависимости от достижения целевого АД [90]. В исследовании SCOPE (n=4964) кандесартан снижал риск нефатального инсульта на 27,8% и общего количества инсультов – на 23,6% [91], а назначение препарата в остром периоде инсульта уменьшало смертность больных до 2,9% против 7,2% в случае недельной отсрочки [92]. Аналогичным образом влияют на эндотелиальную функцию, нарушенную при АГ, и другие сартаны. По данным E. Bragulat и соавт. [93], лечение ирберсартаном сопровождается улучшением эндотелий-зависимой вазодилатации и снижением в сыворотке эндотелина.

ИАПФ, содержащие сульфидрильную группу, в том числе зофеноприл, улучшают эндотелиальную функцию. Еще в 1990 г. T. Mak и соавт. [94] на культуре эндотелиальных клеток показали, что зофеноприл способен связывать до 65% свободных радикалов кислорода, инактивирующих NO и вызывающих дисфункцию эндотелия. По данным A. Pasin и соавт. [95], у больных с умеренной АГ препарат достоверно снижал содержание в крови продуктов перекисного окисления и молекул адгезии. Уменьшалась и продукция эндотелина-1 [96]. БРА, наряду со статинами, показаны и при инфекционной патологии, так как снижают летальность в первые 30 дней у госпитализированных больных с сепсисом [97], однако ИАПФ и БРА оказались не в состоянии уменьшить риск госпитализаций у пациентов с внебольничной пневмонией [98].

Таким образом, круг заболеваний, в связи с которыми теоретически и практически показано применение ИАПФ и БРА, необычайно широк. Вместе с тем, результаты применения блокаторов РААС не являются однозначно положительными, и далеко не во всех случаях блокаторы РААС пре-восходят другие антигипертензивные препараты.

### **Альтернативные нефропротекторы**

Еще в 1988 г. U. Naу и соавт. [99] не наблюдали эффекта от лечения каптоприлом в течение 6 мес у 10 больных ДН. К концу периода наблюдения протеинурия у пациентов повысилась с 3,7 до 5,4 г/сут, креатинин сыворотки возрос с 248 до 283 мкмоль, хотя HbA1c снизился с 8,3 до 7,3%. В упоминавшемся исследовании VALUE из общего числа 15245 участников старше 50 лет в течение 4,2 года наблюдения 1450 достигли конечной точки (фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность и т.д.), в том числе 810 больных, лечившихся валсартаном и 789 пациентов, получавших амлодипин (соответ-

ственно 10,6 и 10,3%). У последних АД было несколько ниже, чем объясняется различие в частоте конечных точек [100]. Авторы подчеркивают значение контролирования АГ в предупреждении ССО, а антигипертензивный потенциал валсартана был убедительно продемонстрирован в исследовании PREVIEW. У 3194 больных после добавления к стандартному антигипертензивному лечению на 90 дней валсартана АД снизилось с 154,4/91,3 до 139,0/82,6 мм рт. ст. [101]. Согласно результатам исследования PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition), у больных со стабильной стенокардией трандолаприл (4 мг/сут) в сравнении с плацебо уменьшал общую летальность и замедлял прогрессирование при СКФ < 60 мл/мин, но не у пациентов с нормальной функцией почек [102].

У больных СД типа 2 назначение цилазаприла или амлодипина одинаково замедляло падение СКФ как у пациентов с нормо-, так и МАУ [103]. По P. Zucchelli и соавт. [104], нифедипин пролонгированного действия и каптоприл оказывали одинаковый тормозящий эффект на снижение СКФ у больных с начальной ХПН (концентрация креатинина в сыворотке 2,9 и 3,0 мг/дл, протеинурия 1,66 и 1,90 г/сут).

Обоснованность сомнений в отношении особых нефропротективных свойств блокаторов РААС усугубилась после опубликования результатов исследования ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), в котором не выявлено преимуществ ИАПФ и БРА в предупреждении ССО у больных с ХБП по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов [105, 106]. Более того, на фоне лечения лизиноприлом ТПН у больных ДН развивалась чаще, чем при применении хлорталидона (у 25 из 1563 против 26 из 2755), а по данным S. Suissa и соавт. [107], у больных ДН старше 66 лет после 3 лет лечения блокаторами РААС частота ТПН увеличилась в 4,2 раза. Согласно T. Jafar и соавт. [48] и M. Kent и соавт. [108], среди больных с недиабетической нефропатией (n=1865) не отмечено ИАПФ-индуцированной нефропротекции при протеинурии <0,5 г/сут.

У 2954 больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или СД лечение телмисартаном в дозе 80 мг/сут в течение 56 мес значимо не влияло на почечные исходы по сравнению с плацебо (n=2972) – удвоение креатинина сыворотки (56 против 36) или необходимость диализа (7 против 10). Телмисартан предупреждал появление МАУ у большего числа больных, однако у получавших БРА СКФ снижалась более быстрыми темпами

(3,2 против 0,26 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [109]. При некоторых обстоятельствах снижение СКФ на фоне блокады РААС нередко приобретает необратимый характер. У 7 пожилых (72,3 года) больных, длительно (25,8 мес) лечившихся ИАПФ или БРА, после рентгеноконтрастного исследования СКФ снизилась с 45,5 до 16,6 мл/мин, и 1 пациенту потребовался диализ. У 2 больных в дальнейшем развилась ТПН, а у остальных 5 – СКФ в течение 19,4 мес наблюдения увеличилась до 41,0 мл/мин [110]. Авторы поддерживают рекомендации об отмене ингибиторов РААС у больных с планируемым рентгеноконтрастным исследованием.

K. Griffin и A. Bidani [111] отрицают наличие у ИАПФ и БРА особых ренопротективных свойств, считая что РКИ часто проводились в течение не-продолжительного времени, на относительно молодом контингенте с применением небольших доз ИАПФ, а оценка эффективности производилась по суррогатным конечным точкам, тогда как основное нефропротективное действие ИАПФ и БРА связано с их антигипертензивным эффектом. Аналогичных взглядов придерживаются F. Turnbull [112], T. Jafar и соавт. [113], I. Giatras и соавт. [114], G. Strippoli и соавт. [115].

Обобщив результаты нескольких репрезентативных исследований по нефропротекции, R. Haynes и соавт. [116] пришли к выводу, что у больных с медленно прогрессирующей ХБП и протеинурией <0,5 г/сут нефропротективный эффект от ИАПФ и БРА в противоположность нефропатиям, протекающим с массивной протеинурией, незначителен. С учетом возможных осложнений от блокаторов РААС таким больным показана терапия другими антигипертензивными препаратами, но с условием достижения целевых значений АД.

J. Staessen и J. Wang [117] провели мета-анализ 27 исследований (n=136124) и пришли к заключению, что нефропротективные свойства ИАПФ, как и других препаратов, обусловлены способностью снижать АД. Какими-либо дополнительными нефропротективными качествами ИАПФ и БРА не обладают. Ch. Phillips и соавт. [118] провели мета-анализ 4 крупных (более 500 участников) исследований с участием 17337 больных с ХСН и ОИМ с левожелудочковой недостаточностью при сроках наблюдения более 25 мес. 50% больных лечились ИАПФ, а у остальных – применяли КОТ. По сравнению с монотерапией у пациентов на КОТ чаще приходилось прерывать лечение (11,5% против 9%) из-за побочных реакций (гипотензия, гиперкалиемия), а также чаще отмечалось повышение (на 0,5 мг/дл) или удвоение концентрации креатинина в сыворотке.

## Опасности комбинированного применения блокаторов РААС

Опасности КОТ наиболее ярко выявились в опубликованных в 2008 г. результатах исследования ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [109], которое проводилось в течение 2001–2007 гг. с охватом 25620 больных в возрасте ≥ 55 лет, страдающих атеросклеротическим поражением сосудов с органными поражениями. У 38% была ДН и у 6000 пациентов – расчетная СКФ (MDRD формула) была менее 60 мл/мин. Включенным в исследование на 56 мес назначали или рамиприл (n=8576) в дозе 10 мг/сут, или телмисартан (n=8542) 80 мг/сут, или оба препарата (n=8502). Первичными конечными точками были необходимость в дialisе, удвоение креатинина сыворотки или смерть.

Не выявлено различий в летальности по группам, однако у 29% пациентов на КОТ пришлось прервать лечение из-за различных осложнений, в первую очередь, гипотензии по сравнению с 23% на монотерапии. Процент гипотензивных эпизодов составлял для рамиприла 1,7%, телмисартана – 2,6%, КОТ – 4,8% [119]. Цифры АД у больных, получавших телмисартан и КОТ, были на 0,9/0,6 и 2,4/1,4 мм рт ст. ниже, чем у пациентов, лечившихся рамиприлом. Антигипертензивное лечение не оказывало влияния на частоту фатального и нефатального инфаркта миокарда и сердечно-сосудистую летальность, которая даже несколько увеличилась, в то время как при систолическом АД <130 мм рт ст. уменьшалось число инсультов [120].

Таким образом, КОТ не оказывала кардиопротективного эффекта, включая больных с нарушенной функцией почек и протеинурией, и они умирали от сердечно-сосудистых осложнений, не доживая до ТПН. Число первичных композитных исходов (конечных точек) в группе телмисартана (1147; 13,4%) и рамиприла (1150; 13,5%) не различалось, но было выше на фоне КОТ (1233; 14,5%). Удвоение креатинина сыворотки и потребность в дialisе (вторичные почечные исходы) было одинаковым в группе телмисартана и рамиприла (2,21 и 2,03%), но встречались чаще при КОТ (2,49%). СКФ на рамиприле снижалась медленнее, чем при лечении телмисартаном (2,82 против 4,12 мл/мин), но снижение оказалось наиболее значительным на КОТ (6,11 мл/мин), тогда как увеличение протеинурии по сравнению с исходной было более выраженным в группе рамиприла (+31%) и телмисартана (+24%) по сравнению с КОТ (+21%) [109].

Таким образом, наиболее масштабное исследование с нефологическим профилем не подтвердило особых кардио- и нефропротективных свойств

ИАПФ и БРА, но выяснило опасности сочетанного применения этих препаратов.

Результаты ONTARGET в определенной степени оказалисьозвучными данным CDC (Centers for Disease Control and Prevention, 2007; 2008) [121, 122], согласно которым в США в последние 2 десятилетия, несмотря на применение у 80% больных СД ИАПФ, частота ХБП, включая острую почечную недостаточность на фоне ХБП, и ТПН увеличивалась темпами, опережающими появление новых случаев СД и ДН. «Эпидемия» ТПН преимущественно у диабетиков старше 65 лет совпала по времени с началом широкого применения блокаторов РААС.

Данные исследования ONTARGET вызвали оживленную дискуссию. Недостатками исследования считаются нерепрезентативное количество больных с нефропатиями, протекающими с протеинурией  $>1,0$  г/сут ( $\approx 1000$  участников), и пациентов с ДН ( $\approx 700$  участников) [123]. Только у 98 больных (0,4%) развилась ТПН, встречаемость которой не различалась по рандомизированным группам и не превышала ее частоту в общей популяции и у больных СД и АГ [124].

Необходимость более частого применения острого диализа у больных на КОТ (у 0,33% пациентов против 0,23% и 0,15%) объясняют возникновением гипоперфузии почек на фоне более выраженного снижения АД, гиповолемии или сопутствующей ишемической болезни почек. Снижение СКФ у больных, включенных в исследование, составляло в среднем 0,9 мл/мин/год, что укладывается в рамки возрастного снижения (0,6–1,1 мл/мин/год). С учетом начального снижения СКФ после назначения блокаторов РААС дальнейшее снижение за период наблюдения составило 1,17 мл/мин для больных, лечившихся рамиприлом, 2,06 для пациентов, получавших телмисартан, и 2,49 – на фоне КОТ. В среднем СКФ по группам уменьшалась на 0,25, 0,44 и 0,53 мл/мин/год, что не имеет клинического значения с учетом ошибки методов определения креатинина сыворотки [125]. Следует учитывать, что лечение блокаторами РААС способствует сохранению у больных мышечной массы, влияющей на уровень креатинина [126]. Благоприятное влияние блокаторов РААС на мышечную ткань подтверждено и в эксперименте [127].

Неоднозначной является трактовка изменений СКФ и протеинурии. Последняя в большей степени снижалась у больных на КОТ, но одновременно у пациентов этой группы отмечались более быстрые темпы падения СКФ. Это позволило M. Epstein [123] сделать заключение, что уменьшение протеинурии не свидетельствует об улучшении функции

почек. В то же время, по мнению P. Ruggenenti и G. Remuzzi [124], уменьшение протеинурии является важнейшим маркером стабилизации почечного воспаления и способствует замедлению прогрессирования нефропатий.

Несмотря на отмеченные недочеты, исследование ONTARGET позволяет сделать выводы, что максимальная блокада РААС на фоне КОТ может ухудшить функцию почек у больных с высоким сосудистым риском, и ее назначение не оправдано при протеинурии  $<1,0$  г/сут. Уменьшение протеинурии при одновременном ухудшении функции почек не позволяет рассматривать экскрецию белка с мочой в качестве конечной суррогатной точки. О почечных исходах при различных вариантах лечения блокаторами РААС следует судить по снижению СКФ, удвоению уровня креатинина в сыворотке, необходимости в диализе или смерти.

Отрицательное влияние на функцию почек чрезмерного угнетения РААС подтверждается недавно описанным M. Onuigbo и N. Onuigbo LORFFAB-синдромом (Late-Onset Renal Failure from Angiotensin Blockade) [128], основой для которого послужил анализ причин ятрогенной почечной недостаточности у 100 больных. У некоторых из них удалось идентифицировать причину ОПН (рентгеноконтрастные исследования, кардиальная хирургия, прием НПВП), однако у большинства пациентов нарушение функции почек развивалось на фоне длительного лечения ИАПФ/БРА и было, как правило, необратимым. В этой связи небезинтересны данные о влиянии блокады РААС на внутрипочечную гемодинамику.

Согласно G. Loriga и соавт. [129], в результате 4-недельного сочетанного лечения беназеприлом (10–20 мг/сут) и валсартаном (80–160 мг/сут) у больных нефропатиями зарегистрировано уменьшение протеинурии и значимое снижение резистивного и пульсативного индексов, которые в дальнейшем снова увеличились и продолжали повышаться в течение последующих 3 мес. Изменения резистивного индекса коррелировали с возрастанием активности ренина в плазме ( $r=0,65$ ), в то время как протеинурия продолжала снижаться. Снижение протеинурии не было следствием уменьшения внутриклубочковой гипертензии, а ассоциировалось с восстановлением селективности гломерулярного фильтра. В краткосрочном исследовании C. Ogata и соавт. [130] снижение резистивного индекса под влиянием БРА наблюдалось преимущественно у больных гипертензивным нефроангосклерозом.

Улучшение эндотелиальной функции под влиянием блокаторов РААС также не является долго-

временным. А. Sozen и соавт. [131] назначали 44 больным с нелеченной АГ ирбесартан (300 мг/сут) или валсартан (160 мг/сут), или фозиноприл (10 мг/сут), или квиноприл (20 мг/сут). Эндотелиальная функция (эндотелий-зависимая дилатация плечевой артерии) улучшалась уже через 6 нед после начала лечения, однако через 1 год диаметр плечевой артерии становился меньше исходного.

Согласно А. Ahmed и соавт. [132] у пожилых больных с высоким сердечно-сосудистым риском именно отмена блокаторов РААС позволила не только замедлить прогрессирование ХПН, но заметно улучшить функцию почек [132]. В Low Clearance Clinic (LCC) авторы наблюдали 52 больных в возрасте 73,3 года с исходным уровнем СКФ (MDRD-формула) 16,38 мл/мин, у 24 (46%) из которых причиной ХПН являлась ДН и только у 5 – реноваскулярная болезнь. У всех больных была АГ, для коррекции которой, наряду с другими антигипертензивными препаратами, применяли ИАПФ или БРА. Пациенты наблюдались не менее 12 мес до отмены ингибиторов РААС и 12–24 мес – после отмены. После прекращения лечения ИАПФ и БРА СКФ повысилось до 26,6 мл/мин (у 25% повышение превышало 25%, а у 36,5% – 50%). Среднее АД повысилось с 90 до 94 мм рт ст., но у 50% больных – оставалось в целевых границах. Протеинурия значимо не изменилась.

Основой нефропротекции является способность ИАПФ и БРА уменьшать системное АД и внутриклубочковую гипертензию и снижать экскрецию белка. В случаях, когда блокаторы РААС противопоказаны (стеноз почечной артерии) или вызывают побочные реакции (кашель, отек Квинке), или их применение малоэффективно, или нецелесообразно (медленно прогрессирующие нефропатии с протеинурией <0,5 г/сут), можно с успехом применять и другие препараты – блокаторы кальциевых каналов [133–135], кальциевые блокаторы в сочетании с БРА [136], пентоксифиллин, который при добавлении к блокаторам РААС снижал протеинурию на 26% [137]. Уменьшение протеинурии на 20–40% наблюдается при ограничении потребления белка [138] и особенно при сочетании малобелковой диеты с приемом ИАПФ [139]. Снижение экскреции альбумина с мочой наблюдается у больных ДН с МАУ и протеинурией на фоне лечения тиазолидинедионами [140].

Восстановить чувствительность к блокаторам РААС возможно более строгим ограничением потребления соли или добавлением натрийуретиков. Для преодоления рефрактерности к препаратам на фоне гиперсимпатикотонии целесообразно присоединение симпатолитиков (моксонидина,  $\beta_1$ -блока-

торов, карведиола) [141], рекомендуется отказ от курения [142].

Рецепторы к ренину (проренину) обнаружены на мезангимальных и гладкомышечных клетках почечных сосудов [143]. Взаимодействие ренина с этими рецепторами индуцирует экспрессию на мезангимальных клетках ТФР- $\beta 1$  и влияет на тонус сосудов аngiotenzin-независимым механизмом. В силу этого сочетание блокаторов РААС с прямым ингибитором секреции ренина алискиреном является перспективным направлением в лечении не только АГ, но и нефропатий, протекающих с массивной протеинурией [144, 145].

## Заключение

Анализ приведенных данных свидетельствует, что РААС играет важную роль в прогрессировании нефропатий различного генеза, агравируя артериальную гипертензию и протеинурию, а блокаторы РААС с момента внедрения в широкую клиническую практику, благодаря антигипертензивному и антипротеинурическому эффектам, считаются истинными нефропротекторами, замедляющими прогрессирование диабетической нефропатии и протеинурических недиабетических нефропатий.

Наряду с нефропротективным действием, ингибиторы АПФ и БРА способны снижать частоту инсультов, предупреждать рецидивы мерцательной аритмии, улучшать толерантность к глюкозе, предупреждать развитие диабета, уменьшать оксидативный стресс.

Вместе с тем, имеются немало исследований, в которых не обнаружено преимуществ блокаторов РААС в сравнении с другими антигипертензивными препаратами, а при протеинурии <0,5 г/сут антипротеинурический эффект препаратов не значителен, как и влияние на скорость прогрессирования нефропатий. У больных преклонного возраста блокаторы РААС могут вызвать значительное снижение СКФ, которое в ряде случаев носит необратимый характер даже после отмены препаратов. Особенно опасна у больных высокого риска блокада РААС при сочетанном применении ИАПФ и БРА. Как свидетельствуют публикации, у таких больных перспективным является сочетание одного из блокаторов РААС с антагонистом кальция амлодипином.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Levit D, Massry SG, Romoff M, Campese VM. Plasma catecholamines and autonomic nervous system function in patients with early renal insufficiency and hypertension: effect of clonidine. *Nephron* 1984; 36: 24–29
- Лифшиц НЛ, Кутырина ИМ. Роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе артериальной гипертензии при

- хронической почечной недостаточности. *Тер архив* 1998; (6): 64–67
3. Карабаева АЖ, Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есян АМ. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек. *Нефрология* 2006; (3): 43–48
  4. Lonn EM, Yusuf S, Jha P et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056–2069
  5. Dzau V, Berstein K, Celermajer D et al. The relevance of fissure angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001; 88 [Suppl 1]: 1–20
  6. Stier Jr CT, Chander PN, Rocha R et al. Aldosterone as a mediator in cardiovascular injury. *Cardiol Rev* 2002; 10(2): 97–107
  7. Volpe M, Savoia C, De Paolis P et al. The renin-angiotensin system as a risk factor and therapeutic target for cardiovascular and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 [Suppl. 3]: S173–S178
  8. Rossi G, Boscaro M, Ronconi V, Funder JW. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 104–107
  9. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 121–128
  10. Ruster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2985–2991
  11. Russo LM, Osicka TM, Bonnet F et al. Albuminuria in hypertension is linked to altered lysosomal activity and TGF-beta1 expression. *Hypertension* 2002; 39: 281–286
  12. Pals DT, Masucci FD, Sipos F, Denning GS. A specific competitive antagonist of the vascular action of angiotensin II. *Cirs Res* 1971; 29: 664–672
  13. Kang PM, Landau AJ, Eberhardt RT, Fishman WH. Angiotensin II receptor antagonists: a new approach to blockade of the renin-angiotensin system. *Am Heart J* 1994; 127: 1388–1401
  14. Ondetti MA, Williams NJ, Sabo EF et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors from the venom of Bothrops jararaca. Isolation, elucidation of structure, and synthesis. *Biochemistry* 1971; 10: 4033–4039
  15. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* 1977; 196: 441–444
  16. Taguma Y, Kitamotot YK, Futaki G et al. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetes. *N Engl J Med* 1985; 313: 1617–1620
  17. Bjorck S, Nyberg G, Mulec H et al. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *BMJ* 1986; 293: 471–474
  18. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–1462
  19. Coronel F, Hortal L, Naranjo P et al. Captopril, proteinuria and peritoneal protein leakage in diabetic patients. *Nephron* 1989; 51: 443
  20. Parving HH, Hommel E, Damkjaer Nielsen M, Giese J. Effect of captopril on blood pressure and kidney function in normotensive insulin dependent diabetics with nephropathy. *BMJ* 1989; 299: 533–536
  21. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term nephroprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 286–289
  22. Ruilope LM. Renoprotection and rennin-angiotensin system blockade in diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1997; 10: 325–331
  23. Parving HH, Mogensen CE, Jensen HA, Evrin PE. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974; 1: 1190–1192
  24. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria predicts cardiovascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* 1988; 2: 530–533
  25. Ruilope LM, Alcazar JM, Rodicio JL. Renal consequences of arterial hypertension. *J Hypertens* 1992; 10 [Suppl 7]: S85–S90
  26. Hakim R, Goldszer RC, Brenner BM. Hypertension and proteinuria: Long term sequela and uninephrectomy in humans. *Kidney Int* 1984; 25: 930–936
  27. Coppo R, Amore A, Roccatello D et al. Microalbuminuria in single kidney patients: relationship with protein intake. *Clin Nephrol* 1988; 29 (5): 219–228
  28. Нанчикеева МЛ, Козловская ЛВ, Фомин ВВ и др. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование внутрипочечных сосудов как основа формирования гипертонической нефропатии. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2009; (5): 84–94
  29. Ruggenenti P, Perna A, Ganeva M et al. Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3472–3481
  30. Shinosaki T, Miyai I, Nomura Y et al. Mechanisms underlying the ameliorative property of lisinopril in progressive mesangioproliferative nephritis. *Nephron* 2002; 91 (4): 719–729
  31. Buemi M, Allegra A, Corica F et al. Effects of lisinopril administration on blood bcl-2 concentrations in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65 (6): 649–652
  32. The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787–1792
  33. Morelli E, Loon N, Meye TW et al. Effects of converting-enzyme inhibition on barrier function in diabetic glomerulopathy. *Diabetes* 1990; 39 (1): 76–82
  34. Медведева ТЮ. Влияние препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, на прогрессирование почечной недостаточности в клинике и эксперименте. Автoref. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001
  35. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–426
  36. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 629–636
  37. Marre M, Lievre M, Chatellier G et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004; 328: 495–498
  38. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G. ACE inhibitors to prevent End-stage Renal Disease: when to start and why possibly never stop: a post-hoc analysis of the REIN trial results. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2832–2837
  39. Lewis E, Hunsicker L, Clarke W et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–860
  40. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. The effect of Irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–878
  41. Bramlage P, Pittrow D, Kirch W. The effect of irbesartan in reducing cardiovascular risk in hypertensive type 2 diabetic patients: an observational study in 16,600 patients in primary care. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1625–1631
  42. Makino H, Haneda M, Babazono T et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1577–1578
  43. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869

44. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309–2320
45. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672–678
46. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K et al. Reduction in Albuminuria Translates to Reduction in Cardiovascular Events in Hypertensive Patients. *Hypertension* 2005; 45: 198–202
47. Цветкова ОА, Мустафина МХ. Органопротективные возможности и безопасность блокаторов рецепторов ангиотензина II. *РМЖ* 2009; 17 (8): 600–606
48. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244–252
49. Maschio G, Alberti D, Locatelli F et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the AIPRI trial. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33 [Suppl 1]: S16–S20
50. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin–angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026–2033
51. Hou FF, Zhang X, Zhang GH et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354: 131–140
52. Catapano F, Chiodini P, Nicola LD et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin–angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 475–485
53. Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI et al. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabet Med* 2007; 24: 486–493
54. Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007; 72: 879–885
55. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin–angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30–48
56. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2719–2728
57. Matos J, de Lourdes Rodriguez M, Ismerim V et al. Effects of dual blockade of the renin angiotensin system in hypertensive type 2 diabetic patients with nephropathy. *Clin Nephrol* 2005; 64: 180–189
58. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin–angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 2002; 25: 95–100
59. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST et al. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes. The CALM II study. *Diabetes Care* 2005; 28: 273–277
60. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572
61. Nakao M, Yoshimura A, Morita M et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124
62. Fox KM. European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. *Lancet* 2003; 362: 782–788
63. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINEN. *Cardiovasc Res* 2007; 73 (1): 237–246
64. Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular and macrovascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259
65. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS – a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35: 2807–2812
66. Borhani N, Mercuri M, Borhani P et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 785–791
67. Zanchetti A, Rose E, Dal Palo C et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667–1676
68. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal Results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–2427
69. Lisowska A, Musial W. Heart failure in patients with chronic kidney disease. *Rocz Akad Med Bialymst* 2004; 49: 162–165
70. Berger AK, Duval S, Manske C et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with congestive heart failure and chronic kidney disease. *Am Heart J* 2007; 153: 1064–1073
71. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7 (6) (приложение 2): 1–30
72. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 [Suppl 1]: S1–S290
73. Lee VC, Rhew DC, Dylan M et al. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 693–704
74. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893–1906
75. Doulton TW, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 880–886
76. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 8–20
77. Esteban V, Gallego-Delgado Y, Lazaro A et al. Long-term treatment with an ACE inhibitor or an AT1 antagonist avoids hypertension-induced inflammation in the kidney. *J Nephrol* 2006; 19: 725–731
78. Татарский БА, Казенова НВ, Серебряков НВ. Прямой локатор ренина при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. *Артериальная гипертензия* 2010; 16 (1): 74–81
79. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin–angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2008; 15: 36–43
80. Della Chiesa A, Pfiffner D, Meier B, Hess OM. Sexual activity in hypertensive man. *J Hum Hypertens* 2003; 17 (8): 515–521

81. Dusing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Pressure* 2003; 12 [Suppl 2]: 29–34
82. Serebruany V, Popov A, Malinin A et al. Valsartan inhibits platelet activity in different doses in mild to moderate hypertension. Valsartan Inhibits Plateled (VIP) trial. *Am Heart J* 2006; 151: 92–99
83. Ridker PM, Danielson E, Rifai N, Glynn RJ. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val–MARC trial. *Hypertension* 2006; 48 (1): 73–79
84. Cole BK, Keller SR, Wu R et al. Valsartan protects pancreatic islets and adipose tissue from inflammatory and metabolic consequences of a high-fat diet in mice. *Hypertension* 2010; 55 (3): 715–721
85. Ha T-S, Lee J-S, Hong E-J. Delay of renal progression in methylmalonic acidemia using angiotensin II inhibition: a case report. *J Nephrol* 2008; 21: 793–796
86. Melis D, Parenti G, Gatti R et al. Efficacy of ACE-inhibitor therapy on renal disease in glycogen storage disease type 1: a multicentre retrospective study. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 19–25
87. Kitamura N, Matsukawa Y, Takei M, Sawada S. Antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II receptor blockers in patients with lupus nephritis. *J Int Med Res* 2009; 37 (3): 892–898
88. Chen S, Ge Y, Si J et al. Candesartan suppresses chronic renal inflammation by a novel antioxidant action independent of AT1R blockade. *Kidney Int* 2008; 74 (9): 1128–1138
89. Kjeldsen SE, McInnes GT, Mancia G et al. Progressive effects of valsartan compared with amlodipine in prevention of diabetes according to categories of diabetogenic risk in hypertensive patients: the VALUE trial. *Blood Press* 2008; 17: 170–177
90. Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity–mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431–1439
91. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–886
92. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. The ACCESS Study: Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699–1703
93. Bragulat E, Larrousse M, Coca A, de la Sierra A. Effect of long-term irbesartan treatment on endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Br J Biomed Sci* 2003; 60: 191–196
94. Mak IT, Freedman AM, Dickens BF, Weglicki WB. Protective effects of sulphydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors against free radical injury in endothelial cells. *Biochem Pharmacol* 1990; 40(9): 2169–2175
95. Pasini AF, Garbin U, Uava MC et al. Effect of sulphydryl and non-sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors in endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20 (4): 443–450
96. Evangelista S, Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphydryl angiotensin converting enzyme inhibitor zofenopril. *J Int Med Res* 2005; 33: 42–54
97. Mortensen EM, Restrepo M, Copeland L et al. Impact of previous statin and angiotensin II receptor blocker use on mortality in patients hospitalized with sepsis. *Pharmacotherapy* 2007; 27 (12): 1619–1626
98. Etminan M, Zhang B, Fitzgerald M, Brophy JM. Do angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers decrease the risk of hospitalization secondary to community-acquired pneumonia? A nested case-cohort study. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 476–482
99. Hay U, Ludvik B, Gisinger Ch, Schernthaner G. Fehlender Effekt der ACE-Inhibition auf die Makroproteinurie bei diabetischer Nephropathie – eine Langzeitstudie über 6 Monate. *Schw Med Wochenschr* 1988; 118 (5): 165–169
100. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031
101. Niepen Patricia Van der, Woestenberg A, Brie H, et al. Effectiveness of Valsartan for Treatment of Hypertension: Patient Profiling and Hierarchical Modeling of Determinants and Outcomes (the PREVIEW Study). *Ann Pharmacotherapy*; 43 (5): 849–861
102. Solomon SD, Rice MM, Jablonski KA et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the prevention of events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation* 2006; 114: 26–31
103. Velussi M, Brocco E, Frigato F et al. Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 1996; 45: 216–222
104. Zucchielli P, Zuccala A, Borghi M et al. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 1992; 42: 452–458
105. Rahman M, Pressel S, Davis BR et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165 (8): 936–946
106. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcome in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997
107. Suissa S, Hutchinson T, Brophy J et al. ACE-inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetes. *Kidney Int* 2006; 69: 913–919
108. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (6): 1959–1965
109. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553
110. Onuigbo MA, Onuigbo NT. Does renin-angiotensin aldosterone system blockade exacerbate contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease? A prospective 50-month Mayo Clinic study. *Ren Fail* 2008; 30 (1): 67–72
111. Griffin KA, Bidani AK. Progression of renal disease: renoprotective specificity of renin-angiotensin system blockade. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:1054–1065
112. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–1535
113. Jafar TH, Schmid CH, Landa M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73–87
114. Giatras I, Lau J, Levey AS. Angiotensin-converting-enzyme inhibition and progressive renal disease study group. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: meta-analysis of randomised trials. *Ann Intern Med* 1997; 127: 337–345
115. Strippoli GFM, Craig M, Deeks JJ et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 828
116. Haynes R, Mason Ph, Rahimi K, Landray M. Dual blockade of the renin-angiotensin system: are two better than one? *NDT* 2009; 24: 3602–3607
117. Staessen JA, Wang J. Do ancillary properties of antihypertensive drugs explain the outcome results of recent trials? *J Nephrol* 2002; 15: 422–427

118. Phillips CO, Kashani A, Ko DK et al. Adverse effects of combination of angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: A quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1930–1936
119. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559
120. Sleight P, Redon J, Verdecchia P et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009; 27: 1360–1369
121. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors – United States, 1999–2004. *Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 161–165
122. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Hospitalization discharge diagnoses for kidney disease – United States, 1980–2005. *Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57: 309–312
123. Epstein M. Re-examination RAS-blocking treatment regimens for abrogating progression of chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5: 12–13
124. Ruggenenti P, Remuzzi G. Is the ONTARGET renal substudy actually off target? *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 436–437
125. Abutaleb N. ONTARGET should not be over interpreted. *NDT* 2010; 25 (1): 44–47
126. Di Bari M, van de Poll-Franse L, Onder G et al. Antihypertensive medications and differences in muscle mass in older persons: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 961–996
127. Tobili JE, Stella I, Mazza ON et al. The effect of different anti hypertensive drugs on cavernous tissue in experimental chronic renal insufficiency. *J Nephrol* 2006; 19 (4): 419–428
128. Onuigbo M, Onuigbo N. Late-onset renal failure from angiotensin blockade (LORFFAB) in 100 CKD patients. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 233–239
129. Loriga G, Vidili G, Ruggenenti P et al. Renal hemodynamics and renoprotection. *Nephron Clin Pract* 2008; 110: 213–219
130. Ogata C, Kamide K, Suzuki Y et al. Evaluation of intrarenal hemodynamics by Doppler ultrasonography for renoprotective effect of angiotensin receptor blockade. *Clin Nephrol* 2005; 64: 352–357
131. Sozen AB, Kayacan MS, Tansel T et al. Drugs with blocking effects on the renin-angiotensin-aldosterone system do not improve endothelial dysfunction long-term in hypertensive patients. *J Internat Med Res* 2009; 37: 996–1002
132. Ahmed A, Kamath N, Kossi M, Nahas A. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *NDT* 2010; 25: 3977–3982
133. Адашева ТВ, Задионченко ВС, Павлов СВ и др. Органопротективные и плейотропные эффекты амлодипина у больных артериальной гипертензией и обструктивной болезнью легких. *Сердце* 2010; 9 (3): 165–171
134. Арутюнов ГП, Оганегзова ЛГ. Антагонисты кальциевых каналов и нефропротекция. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2010; 9 (3): 160–164
135. Derwa A, Peeters P, Vanholder R. Calcium Channel blockers in the prevention of end-stage renal disease: a review. *Acta clinica belgica* 2004; 59 (1): 44–56
136. Peng T, Hu Z, Xia Q et al. A comparative study of the renoprotective effects of benidipine and valsartan in primary hypertensive patients with proteinuria. *Arzneimittelforschung* 2009; 59 (12): 647–650
137. Renke M, Tylicki L, Rutkowski P et al. Effect of pentoxifylline on proteinuria, markers of tubular injury and oxidative stress in non-diabetic patients with chronic kidney disease – placebo controlled, randomized, cross-over study. *Acta Biochim Pol* 2010; 57 (1): 119–123
138. Kaysen GA, Gambertoglio J, Jimenez I et al. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int* 1986; 29: 572–577
139. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PR. Additive antiproteinuric effect of ACE inhibition and a low-protein diet in human renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 497–504
140. Sarafidis PA, Stafylas PC, Georgianos PI et al. Effect of Thiazolidinediones on Albuminuria and Proteinuria in Diabetes: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 853–847
141. Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. *NDT* 2004; 19 (6): 1354–1357
142. Orth SR, Schroeder T, Ritz E. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *NDT* 2005; 20: 2414–2419
143. Huang Y, Wongamorantham S, Kasting J et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor- $\beta$ 1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006; 69: 13–15
144. Kushiro T, Itakura H, Abo Y et al. Aliskiren, a novel oral renin inhibitor provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in Japanese patients with hypertension. *Hypertens Res* 2006; 29: 997–1005
145. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Hollenberg NK. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–2446

Поступила в редакцию 14.04.2011 г.

Принята в печать 18.05.2011 г.

© В.А.Четвертков, В.А.Жмурев, С.А.Осколков, Н.В.Оборотова, В.Р.Султанбаев, 2011  
УДК 616.61-002.3-036.12(571.12)

*B.A. Четвертков<sup>1</sup>, В.А. Жмурев<sup>1</sup>, С.А. Осколков<sup>1</sup>, Н.В. Оборотова<sup>1</sup>,  
В.Р. Султанбаев<sup>1</sup>*

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ЖИТЕЛЕЙ КРАЙНЕГО СЕВЕРА ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

*V.A. Chetvertkov, V.A. Zhmurov, S.A. Oskolkov, N.V. Oborotova,  
V.R. Sultanbaev*

## CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF CHRONIC PYELONEPHRITIS IN THE RESIDENTS OF THE FAR NORTH OF THE TYUMEN REGION

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

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ** явилось изучение особенностей клинико-лабораторных проявлений хронического пиелонефрита у жителей Крайнего Севера Тюменской области. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено обследование 128 больных с вторичным хроническим пиелонефритом (ХрПН) на фоне мочекаменной болезни (МКБ) в фазе активного воспаления, из них 43 человека – коренное население Заполярного Севера (ненцы), 44 человека – пришлые население Заполярного Севера (славяне) и 41 человек – пришлые население Приполярного Севера (славяне). Использовали клинические, лабораторные, инструментальные и специальные биохимические методы диагностики. Последние включали в себя: исследование процессов липопероксидации, уровня жирорастворимого антиоксиданта альфа-токоферола, важнейших фракций фосфолипидов и холестерина в мембранах эритроцитов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных ХрПН, проживающих в условиях Заполярного Севера (пришлые население), отмечается наибольшая частота обострений заболевания, наибольшая выраженность болевого, интоксикационного, дизурического синдромов, а также синдрома артериальной гипертензии по сравнению с коренными жителями данного региона (ненцы) и пришлым населением Приполярья. У коренного населения (ненцы) Заполярного Севера отмечаются особенности в липидной фазе клеточных мембран эритроцитов: более высокое содержание диеновых коньюгатов, малонового диальдегида, суммарного содержания фосфолипидов, продуктов их деградации, холестерина и его эфиров в сравнении с группами пришлого населения Крайнего Севера. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Обнаружены особенности клинико-лабораторных проявлений ХрПН у жителей Крайнего Севера Тюменской области, которые необходимо учитывать при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** хронический пиелонефрит, мембранные эритроциты, липиды, липопероксидация, антиоксидантная защитная система.

### ABSTRACT

The purpose of research was to study the features of clinical and laboratory manifestations of chronic pyelonephritis in the Far North residents of the Tyumen region. **PATIENTS AND METHODS.** A survey of 128 patients with secondary chronic pyelonephritis (CPN) on a background of urolithiasis (UL) in a phase of active inflammation, among them 43 people - indigenous people of the North Polar (Nenets), 44 people - the alien population of the North Polar (Slavs) and 41 -newcomers Circumpolar North (Slavs). Using clinical, laboratory, instrumental and special biochemical methods of diagnosis. The latter include: the study of lipid peroxidation, levels of fat-soluble antioxidant alpha-tocopherol, the major fractions of phospholipids and cholesterol in erythrocyte membranes. **RESULTS.** Patients CPN living in the Polar North (newcomers) marked the highest frequency of exacerbations of the disease, the greatest severity of pain, intoxication, dysuric syndromes, as well as the syndrome of hypertension, compared with the indigenous people of this region (Nenets) and migrant population Circumpolar. Do indigenous peoples (Nenets) North Polar observed particularly in the lipid phase of cellular membranes of red blood cells: a higher content of diene conjugates, malonic dialdegtida, the total content of phospholipids and their degradation products, cholesterol and its esters in the comparison group had to the population of the Far North. **CONCLUSION.** Revealed features of clinical and laboratory manifestations CPN the inhabitants of the Far North of the Tyumen region, which must be taken into account in diagnostic and therapeutic and preventive measures.

**Key words:** chronic pyelonephritis, the membrane of red blood cells, lipids, lipid peroxidation, antioxidant defense system.

Осколков С.А. 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ТюмГМА. Тел: (3452) 437459. 89097356029. E-mail: nauka@tyumsma.ru

## **ВВЕДЕНИЕ**

Согласно обобщенным данным, хронический пиелонефрит (ХрПН) – самое частое заболевание почек [1, 2]. В урологических стационарах вторичный пиелонефрит выявляют у 78–89,3% больных [3], хотя не всегда он является причиной госпитализации. Анализ работы нефрологических кабинетов показал, что распространенность ХрПН на 1000 взрослого населения составляет 3,46, а хронического гломерулонефрита – 0,89 [4].

В настоящее время в патогенезе ХрПН большое значение придается мембранопатологическим процессам, в частности: процессам липопероксидации, избыточной активности эндогенных фосфолипаз, дефициту антиоксидантов, которые реализуют свое патологическое действие в очаге воспаления [5–7]. Однако, несмотря на широкий спектр выявленных патологических факторов, некоторые патологические механизмы мембраностабилизации, приводящие к прогрессированию ХрПН, недостаточно хорошо изучены и требуют дальнейшего уточнения.

В последнее время становятся актуальными вопросы адаптации человека к совершенно новым природно-климатическим условиям. Так, в большинстве случаев у жителей Крайнего Севера, приезжающих из разных климатогеографических регионов страны происходит срыв компенсаторно-приспособительных механизмов под влиянием неблагоприятных факторов Крайнего Севера [8, 9]. Углубленное изучение ХрПН на мембрально-клеточном уровне у лиц, проживающих в условиях высоких северных широт, является новым и перспективным направлением, которое может дать ответы на некоторые вопросы, касающиеся роли факторов внешней среды в развитии и прогрессирования ХрПН.

Цель настоящей работы: изучить особенности клинико-лабораторных проявлений хронического пиелонефрита и их взаимосвязь с мембранопатологическими процессами у жителей Крайнего Севера Тюменской области.

## **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

Объектом настоящего исследования явились 128 жителей Крайнего Севера с вторичным хроническим пиелонефритом на фоне мочекаменной болезни в фазе активного воспаления. Средний возраст больных составил  $40,9 \pm 10,12$  лет, основную группу исследования составили женщины (67,9%), доля мужчин составила около одной трети (32,1%). Средняя продолжительность проживания пришлого населения составила около  $17,75 \pm 4,19$  лет в группе жителей Заполярного Севера и

$21,05 \pm 7,45$  года у пациентов – жителей Приполярья. Диагноз хронического пиелонефрита устанавливался в соответствии с клинической классификацией Н.А. Лопаткина и В.Е. Родомана (1974) на основании полного клинико-лабораторного и инструментального обследования (ультразвуковое, рентгенологическое и радионуклидное исследование почек).

Критериями включения явились: фаза активного воспаления ХрПН, вторичный характер ХрПН на фоне МКБ, проживание в условиях Крайнего Севера не менее 5 лет (для групп пришлого населения), наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Для выполнения поставленных задач и достижения цели исследования пациенты с вторичным ХрПН были разделены на три группы:

1-я группа – коренное население Заполярного Севера (43 человека – ненцы);

2-я группа – пришлое население Заполярного Севера (44 человека – славяне);

3-я группа – пришлое население Приполярного Севера (41 человек – славяне).

Контрольная группа была представлена 90 практически здоровыми лицами (65 женщин и 25 мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет, жителями Заполярного (пришлое население – 30 человек, коренное население – 30 человек) и Приполярного (пришлое население – 30 человек) Севера, средний возраст составил  $40,03 \pm 7,54$  года. Пациенты контрольной группы, жители соответствующих климатогеографических регионов были сопоставимы по возрасту и полу с указанными группами пациентов с ХрПН.

Комплексное обследование, динамическое наблюдение и терапия пациентов исследуемых групп проводились на базе терапевтического отделения муниципального учреждения здравоохранения Тазовская Центральная районная больница Ямalo-Ненецкого автономного округа (Заполярный Север) и Муниципальной центральной городской больницы г. Новый Уренгой Ямalo-Ненецкого автономного округа (Приполярный Север) в течение 2007–2009 гг.

**Специальные методы исследования.** Определение продуктов липопероксидации в клеточных мембранах эритроцитов:

1. Диеновые коньюгаты (ДК) по методу И.Д. Стальной (1977).

2. Малоновый диальдегид (МДА) по методу И.Д.Стальной, Т.Г. Гаришвили (1977).

3. Определение содержания  $\alpha$ -токоферола проводилось по методу Н.К. Рудаковой-Шилиной (1982).

4. Определение содержания основных фракций фосфолипидов (лизофосфатидилхолин (ЛФХ),

Таблица 1

**Характеристика субъективных симптомов у больных с ХрПН**

Показатель	Коренное население Заполярного Севера (n=43), %	Пришлое население Заполярного Севера (n=44), %	Пришлое население Приполярного Севера (n=41), %
Боли в поясничной области:	100	100	100
-справа	55,81	31,81	51,21#
-слева	18,60	43,18	29,26
-с обеих сторон	25,58	25	19,51
Болевой синдром-умеренный (выраженный)	74,41(25,59)	47,72*(52,28)**	60,97#(39,03#)
Головные боли	37,2	61,36*	34,14#
Слабость	27,90	75**	63,41
Повышение температуры тела:	18,6	59,09**	43,9#
больше 38 °C	4,65	25**	14,63##
37–38 °C	13,95	34,09	29,26
Недомогание	23,25	54,54**	43,9#
Головокружение	2,32	27,27**	9,75##
Отечность параорбитальной клетчатки	16,27	65,90**	36,58##
Боли при мочеиспускании	11,62	52,27**	41,46
Частое мочеиспускание	30,23	59,09*	29,26##
Повышение АД	-12,41	22,72**	29,26

\* p<0,05; \*\* p<0,01 по сравнению с коренным населением Заполярного Севера; # p<0,05 по сравнению с группой пришлого населения Заполярного Севера; ## p<0,01

фосфатидилсерин (ФС), сфингомиелин (СМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилэтаноламин (ФЭА), фосфатидные кислоты (ФК), свободного холестерина (СХ), эфиров холестерина (ЭХ), общего холестерина (ОХ) в мембранах эритроцитов методом тонкослойной хроматографии (Э. Шталь, 1965; В.И. Крылов, 1975).

**Методы статистического анализа.** Анализ материалов исследования проводился на персональном компьютере Intel Pentium IV с помощью программы STATISTICA, версия 6 для MS Windows. Тестирование параметров распределения проводилось с помощью критерииев Колмогорова–Смирнова, асимметрии и эксцесса. Для определения статистической значимости различия непрерывных величин использовался непараметрический U – критерий Манна–Уитни, для качественных признаков различия установлены методом  $\chi^2$ . Непрерывные переменные представлены в виде средней и стандартного отклонения ( $\bar{X} \pm SD$ ). Для всех проведенных анализов различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости  $p<0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

При анализе клинических проявлений заболевания обнаружено, что у коренных жителей Заполярного Севера (ненцы) в периоде обострения реже регистрируется выраженный болевой синдром в поясничной области, повышение АД и менее выражены проявления интоксикационного синдрома (повышение температуры тела, озноб, слабость, недомогание) в сравнении с пришлым населением Приполярного и Заполярного Севера (табл. 1). При этом у последних отмечалась тенденция к более выраженным проявлениям интоксикационного синдрома. Жалобы на повышение АД отмечали 22,72% пациентов из группы пришлого населения Приполярного Севера.

Анализ частоты обострений ХрПН показал, что у пациентов из групп пришлого населения Заполярного и Приполярного Севера она составляет в среднем  $1,95 \pm 0,26$  и  $1,74 \pm 0,19$  случаев в год, что достоверно выше, чем в группе коренного населения Заполярного Севера, где частота обострений составила в среднем  $1,46 \pm 0,13$  ( $p<0,01$ ). При этом, у пришлого населения Заполярного Севера частота

Таблица 2

**Уровень некоторых маркеров активности воспалительного процесса у больных с ХрПН ( $\bar{X} \pm SD$ )**

Показатель	Коренное население Заполярного Севера (n=43)	Пришлое население Заполярного Севера (n=44)	Пришлое население Приполярного Севера (n=41)
Температура тела С°	36,75±0,30	37,33±0,53 $p_{1-2}<0,05$	37,67±0,68 $p_{1-3}<0,05$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,93±1,75	8,35±2,09 $p_{1-2}<0,01$	8,26±1,94 $p_{1-3}<0,01$
СОЭ, мм/ч	12,21±5,63	15,37±3,29 $p_{1-2}<0,001$	13,02±6,31 $p_{1-3}<0,05$
Фибриноген, г/л	2,44±0,37	3,14±0,78 $p_{1-2}<0,05$	3,24±0,67 $p_{1-3}<0,05$
Лейкоциты, тыс./мл (моча)	10,7±2,39	7,18±1,03 $p_{1-2}<0,01$	6,34±0,92 $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,05$

$p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$  по сравнению с группой коренного населения Заполярного Севера;  $p_{2-3}$  по сравнению с группой пришлого населения Заполярного Севера, U-критерий Манна–Уитни.

**Характеристика высеваемой микрофлоры у больных с ХрПН, %**

Микрофлора	Коренное население Заполярного Севера	Пришлого населения Заполярного Севера	Пришлого населения Приполярного Севера
	%	%	%
<i>E.coli</i>	51,85	41,17*	40,01#
<i>S.epidermidis</i>	37,03	17,64**	26,66#
<i>Enterococcus</i>	25,92	23,52	20,41
<i>Klebsiella spp.</i>	14,12	17,64	13,33
<i>St. haemolytic</i>	11,15	17,64	13,33
<i>Proteus mirabilis</i>	7,40	11,76*	20,35#
<i>Candida alb.</i>	0	11,63	66,66

\* p<0,05 по сравнению с группой коренного населения Заполярного Севера; p<sub>2-3</sub> по сравнению с группой пришлого населения Заполярного Севера, двусторонний непараметрический U-критерий Манна–Уитни.

обострений достоверно выше, чем у больных ХрПН из группы пришлого населения Приполярного Севера (p<0,05).

При сравнительном анализе некоторых маркеров активности воспалительного процесса у больных ХрПН обнаружено (табл. 2), что средняя температура тела на момент госпитализации у пациентов с ХрПН группы коренного населения Заполярного Севера достоверно ниже, чем у пришлого населения Заполярного (p<0,05) и Приполярного Севера (p<0,05). У пациентов с ХрПН из групп пришлого населения Заполярного и Приполярного Севера обнаружен достоверно более высокий уровень абсолютного количества лейкоцитов (p<0,01) относительно коренного населения Заполярного Севера. Средний уровень СОЭ в группе пришлого населения Заполярного Севера был достоверно ниже, чем в группе пришлого населения Приполярного Севера (p<sub>1-2</sub><0,05). В группе коренного населения Заполярного севера уровень СОЭ был также достоверно ниже относительно больных ХрПН из групп пришлого населения Заполярного и Приполярного Севера ((p<0,001 и p<0,05; соответственно).

При исследовании анализа мочи по Нечипоренко максимально выраженные изменения опреде-

лялись у пациентов из группы коренного населения Заполярного Севера (p<0,01).

Среди микробных возбудителей в моче пациентов всех групп превалировали микроорганизмы из семействе Enterobacteriaceae (табл. 3), причем *E.coli* и *S.epidermidis* достоверно чаще выделялись у больных из числа коренного населения Заполярья, а

*Proteus mirabilis* – у пришлого населения Заполярья и Приполярья.

Как показали проведенные биохимические исследования, у больных с ХрПН в фазе активного воспаления наблюдается активация процессов липопероксидации с накоплением в липидной фазе мембран эритроцитов первичных и промежуточных продуктов (ДК и МДА), на фоне снижения содержания α-ТФ, у пациентов всех групп. У больных с ХрПН – коренных жителей Заполярного Севера содержание α-ТФ в мембранах эритроцитов снижено в 2 раза по сравнению с контролем, в то время как у пришлого населения Заполярного и Приполярного Севера в 1,5 раза относительно соответствующих групп практически здоровых лиц (p<0,001).

Максимальная активность процессов липопероксидации наблюдается у коренного населения Заполярного Севера. Однако, учитывая результаты активности процессов липопероксидации у практически здоровых лиц, можно сделать вывод об относительно большем накоплении первичных и вторичных продуктов липопероксидации у пришлого населения Заполярного Севера (табл. 4).

При исследовании фракционного состава липидного бислоя мембран эритроцитов у больных ХрПН

**Содержание продуктов липопероксидации и альфа-токоферола в мембранных эритроцитов у больных ХрПН (X±SD)**

Показатель	Коренное население Заполярного Севера		Пришлое население Заполярного Севера		Пришлое население Приполярного Севера	
	Контроль (n=30)	ХрПН (n=43)	Контроль (n=30)	ХрПН (n=44)	Контроль (n=30)	ХрПН (n=41)
ДК, нмоль/л	51,71±17,87	100,07±31,07***	43,73±16,38	91,11±23,75*** p <sub>1-2</sub> <0,05	36,42±11,63	64,57±31,38*** p <sub>1-3</sub> <0,05
МДА, нмоль/л α-ТФ, мкмоль/л	12,8±4,48 4,74±1,81	21,39±6,74** 2,45±0,98***	10,31±5,57 2,13±0,83	26,33±7,07*** 1,45±0,65*** p <sub>1-2</sub> <0,05	10,14±4,38 4,24±1,26	21,19±9,73*** 2,81±0,71***

\* p<0,05; \*\* p <0,01; \*\*\* p<0,001 по сравнению с контрольной группой; p<sub>1-2</sub> по сравнению с группой коренного населения Заполярного Севера; p<sub>2-3</sub> по сравнению с группой пришлого населения Заполярного Севера, двусторонний непараметрический U-критерий Манна–Уитни.

Таблица 4

Таблица 5

**Содержание фосфолипидов и холестерина в мембранах эритроцитов у больных ХрПН ( $\bar{X} \pm SD$ )**

Показатель	Коренное население Заполярного Севера		Пришлого населения Заполярного Севера		Пришлого населения Приполярного Севера	
	Контроль (n=30)	ХрПН (n=43)	Контроль (n=30)	ХрПН (n=44)	Контроль (n=30)	ХрПН (n=41)
ЛФХ, ммоль/л	0,77±0,031	0,067±0,037*	0,063±0,018	0,072±0,037*	0,061±0,019	0,07±0,022*
ФС, ммоль/л	0,084±0,032	0,076±0,037*	0,081±0,03	0,08±0,027	0,083±0,04	0,071±0,031*
СМ, ммоль/л	0,09±0,031	0,051±0,036***	0,066±0,023	0,057±0,023*	0,084±0,026	0,065±0,019**
ФХ, ммоль/л	0,08±0,032	0,059±0,039**	0,079±0,041	0,053±0,027**	0,081±0,039	0,068±0,036*
ФЭА, ммоль/л	0,059±0,024	0,045±0,018*	0,048±0,019	0,052±0,038	0,071±0,028	0,054±0,025*
ФК, ммоль/л	0,071±0,029	0,041±0,025**	0,06±0,026	0,045±0,022*	0,055±0,032	0,054±0,037
Суммарный ФЛ, ммоль/л	0,474±0,117	0,349±0,161***	0,406±0,102	0,352±0,103**	0,423±0,096	0,376±0,132**
ЛФХ/ФХ	1,37±1,034	1,74±0,750	1,24±0,8	1,51±0,89	0,74±0,042	P <sub>2-3</sub> <0,05 1,01±0,67
СХ, ммоль/л	0,44±0,14	0,38±0,27*	0,4±0,12	0,53±0,15*	0,42±0,011	0,61±0,16*
ЭХ, ммоль/л	0,34±0,18	0,36±0,22	0,28±0,1	0,31±0,12	0,24±0,006	0,36±0,09*
ОХ, ммоль/л	0,79±0,3	0,74±0,38	0,69±0,19	0,86±0,22*	0,66±0,025	0,98±0,31**
ОХ/ФЛ	1,67±0,77	2,07±1,05**	1,77±0,55	2,44±0,95	1,56±0,74	2,6±1,06***

\* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 по сравнению с контрольной группой; p<sub>1-2</sub> по сравнению с группой коренного населения Заполярного Севера; p<sub>2-3</sub> по сравнению с группой пришлого населения Заполярного Севера. У-критерий Манна–Уитни.

обнаружены выраженные изменения липидной фазы мембран. Как следует из представленных в табл. 5 данных, концентрация ЛФХ в мембранах эритроцитов у пациентов с ХрПН достоверно превышала аналогичный параметр здоровых лиц (p<0,05), у больных ХрПН всех групп снижено суммарное содержание фосфолипидов в мембранах эритроцитов, у коренного населения Заполярного Севера в 1,4 раза, у пришлого населения Заполярного Севера – в 1,15 раза и у пришлого населения Приполярного Севера – в 1,12 раза по сравнению с показателями у здоровых лиц. При этом абсолютное содержание фосфолипидов (ФЛ) между группами коренного и пришлого населения Заполярного Севера достоверно не различалось, тогда как у пришлого населения Приполярья с ХрПН в фазе активного воспаления суммарный уровень ФЛ достоверно выше (p<0,05).

Также в наблюдаемых группах отмечается изменение содержания свободного и эфирсвязанного холестерина, что приводит к увеличению содержания ОХ в мембранах эритроцитов у пациентов с ХрПН в группах пришлого населения Заполярного и Приполярного Севера (p<0,05 и p<0,01 относительно контроля соответственно), в то время как содержание ОХ у больных ХрПН коренного населения Приполярного Севера достоверно не изменилось.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о негативных изменениях липидной фазы мембран эритроцитов у больных с ХрПН в период обострения заболевания. Следует отметить более значительную степень активации про-

цессов липопероксидации и снижение уровня α-токоферола на фоне дисбаланса в содержании и соотношении основных классов фосфолипидов, увеличении концентрации холестерина и его эфиров в мембранах эритроцитов у пациентов с ХрПН из группы пришлого населения Заполярного и Приполярного Севера относительно практически здоровых лиц, тогда как абсолютное содержание ДК и МДА выше у больных ХрПН коренного населения Заполярного Севера.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

При анализе клинических проявлений заболевания у больных ХрПН, проживающих в условиях Заполярного Севера (пришлое население), отмечаются наибольшая частота обострений заболевания, наибольшая выраженность болевого, интоксикационного, дизурического синдромов, а также синдрома артериальной гипертензии по сравнению с коренными жителями данного региона (ненцы) и пришлым населением Приполярья. В исследованиях, проведенных в экстремальных условиях Тюменского Заполярья, также выявлена высокая распространенность артериальной гипертензии (до 37%) у лиц, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда [10].

У больных ХрПН – коренного населения Крайнего Севера (ненцы) отмечаются особенности клинико-лабораторных проявлений заболевания, выражющиеся в меньшей частоте обострений пиелонефрита, меньшей выраженности болевого, дизурического, интоксикационного синдромов, на фоне отчетливых проявлений мочевого синдрома

по сравнению с пришлым населением данного региона. У коренного населения (ненцы) Заполярного Севера отмечаются особенности и в липидной фазе клеточных мембран эритроцитов (более высокое содержание ДК, МДА, суммарного содержания фосфолипидов, продуктов их деградации, холестерина и его эфиров) в сравнении с группами пришлого населения Крайнего Севера. Ранее выявлены так же и особенности метаболических процессов в липидной фазе мембран эритроцитов у больных хроническим бронхитом – лиц коренной национальности Крайнего Севера (ненцы), которые характеризуются более высокой активностью начальных этапов перекисного окисления липидов, низкой активностью шиффобразования, более низким уровнем  $\alpha$ -токоферола на фоне низкого содержания фосфолипидов и высокого содержания холестерина [11,12].

Длительное воздействие на организм человека таких экстремальных факторов, как высокая напряженность геомагнитного поля Земли, низких температур окружающей среды, значительной электрической активности атмосферы, низкого парциального давления кислорода в атмосфере, приводят к срыву компенсаторно-приспособительных реакций организма, т.е. к возникновению дезадаптации и развитию заболевания или его манифестиации. В этих условиях реакции липопероксидации имеют значительный перевес по отношению к антиоксидантной системе и приводят к значительному мембранолизу. Это подтверждается определением высокого уровня в мембранах эритроцитов перекисей липидов (ДК, МДА) у северян, а также высокой фосфолипазной активности, как в мембранах эритроцитов, так и моче [13, 14]. Специфическим показателем активности фосфолипаз в организме является также уровень лизоформ фосфолипидов, который в мембранах эритроцитов у северян выше. Высокий уровень лизофосфатидилхолина в эритроцитах – это один из факторов сокращения жизни клеток и времени циркуляции в периферической крови [13,14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в проведенном исследовании обнаружены особенности клинико-лабораторных проявлений ХрПН у жителей Заполярного Севера Тюменской области по сравнению с жителями Приполярья (более выраженный болевой, интоксикационный синдром, синдром дизурических расстройств и артериальной гипертензии) у пришлого

населения, что необходимо учитывать при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у данной категории больных.

Выявленные особенности клинических и лабораторных проявлений ХрПН (стертость ряда клинических синдромов: болевого, интоксикационного, дизурического и артериальной гипертензии, за исключением мочевого синдрома) при ХрПН у коренного населения Крайнего Севера следует также учитывать при проведении лечебно-диагностических мероприятий.

Выявленные структурно-функциональные особенности мембран эритроцитов у больных ХрПН, проживающих в условиях Крайнего Севера Тюменской области (ДК, МДА), являются дополнительными диагностическими критериями активности ХрПН.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Рудченко ЕВ. Нарушения обмена липидов и системы липопероксидации у больных хроническим пиелонефритом. *Клин мед* 2006; 84(5): 54-58
2. Bergeron M. Treatment of pyelonephritis in adults. *Med Clin North Am* 1995; 79: 619-649
3. Тиктинский ОЛ, Калинина СК. *Пиелонефриты*. СПбМА-ПО, Медиапресс, СПб., 1996; 239
4. Калугина ГВ, Клущанцева МС, Шехаб Л.Ф. *Хронический пиелонефрит*. Медицина, М., 1993; 240
5. Жмурев ВА, Крылов ВИ. *Нефропатии (Аспекты мембранологии)*. Тюмень, 1993; 360
6. Оскolkов СА. *Клинико-биохимические особенности хронического пиелонефрита у жителей различных клинико-географических регионов*: Дис. ... д-ра мед. наук. Тюмень, 2001; 340
7. Казеко НИ, Жмурев ВА, Боровский АА и др. Содержание липидов в мембранах почечной ткани у больных МКБ и вторичным пиелонефритом. *Урология* 2005; (5): 56-58
8. Meerzon ФЗ. *Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации*. М., 1993; 225
9. Хаснулин ВИ. *Введение в полярную медицину*. Новосибирск, 1998; 337
10. Вершинина АМ, Шуркевич НП, Гапон ЛИ и др. Изменения клеточных мембран при гипертонической болезни в процессе адаптации на Крайнем Севере. *Материалы VII Всероссийского симпозиума «Экологические проблемы адаптации»*. М., 1994; 46-47
11. Попова ТВ. *Клиническое значение дестабилизации клеточных мембран эритроцитов у больных хроническим бронхитом в условиях Крайнего Севера*: Дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 1999; 110
12. Казначеев ВП, Панин ЛЕ. *Механизмы адаптации человека в условиях северных широт*. Медицина, Л., 1980; 5-16
13. Крылов ВИ, Вельтищев ЮЕ, Петрушина АД, Чимаров ВМ и др. *Липидный обмен у детей*. Красноярск, 1985; 128
14. Крылов ВИ, Петрушина АД, Кашуба ЭА, Чимаров ВМ. Характеристика прооксидантных процессов при хроническом пиелонефrite у детей. *Урол нефрол* 1986; (1): 22-24

Поступила в редакцию 07.02.2011 г.  
Принята в печать 09.02.2011 г.

© О.А.Ляшенко, К.Я.Гуревич, А.М.Корнеев, 2011  
УДК 616.12-008.331.1:616.61-008.64-036.12-085.38

*O.A. Ляшенко<sup>1</sup>, К.Я. Гуревич<sup>2</sup>, А.М. Корнеев<sup>3</sup>*

## КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

*O.A. Lyashenko, K.Ya. Gurevich, A.M. Korneev*

## CLINICAL, LABORATORY AND INSTRUMENTAL PARAMETERS ASSOCIATED WITH ARTERIAL PRESSURE AT PATIENTS' ON PROGRAMMED HEMODIALYSIS

<sup>1</sup>Отделение диализа Центральной городской клинической больницы, г. Липецк, <sup>2</sup>кафедра нефрологии и эфферентной терапии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, <sup>3</sup>кафедра автоматизированных систем управления Липецкого государственного технического университета, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** изучение данных клинических, лабораторных и инструментальных характеристик, ассоциированных с артериальной гипертензией (АГ) в превалентной группе больных, получающих лечение программным гемодиализом (ПГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследована превалентная группа больных ( $n=75$ ) без тяжёлой недостаточности кровообращения и с относительно компенсированной анемией, получающих адекватный стандартный ПГД 3 раза в неделю, у которых среднее артериальное давление (АДср.), измеренное за 5 мин до начала сеанса гемодиализа, было выше 107 мм рт ст. Проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование пациентов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Среди пациентов, включенных в исследование, 3% имели «мягкую», 54% «умеренную» и 43% «тяжёлую» АГ. Установлено, что АГ ассоциирована с меньшим диализным стажем ( $r=-0,1$ ), с большими индексом массы тела (ИМТ) ( $r=0,22$ ), с присутствием шума трения перикарда ( $r=0,30$ ), с притуплением перкуторного звука в нижнебоковых отделах лёгочных полей ( $r=0,45$ ) и с наличием влажных хрипов ( $r=0,71$ ). Кроме того, с худшей коррекцией анемии ( $r>-0,45$ ) и меньшими запасами железа ( $r=-0,37$ ), с меньшим международным нормализованным отношением (МНО) ( $r=-0,37$ ). Более высокое артериальное давление (АД) ассоциировано с большими С-реактивным белком (СРБ) ( $r=0,37$ ), индексом атерогенности ( $r=0,28$ ), с более высокими триглицеридами ( $r=0,29$ ), додиализным плазменным натрием ( $r=0,34$ ), калием ( $r=0,43$ ) и фосфором ( $r=0,14$ ). Кроме того, больший уровень АД связан с наличием выпота в перикарде ( $r=0,23$ ), с более высоким индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ( $r=0,17$ ), с большим размером правого предсердия ( $r=0,21$ ), с более высоким давлением в лёгочной артерии ( $r=0,34$ ) и с меньшей фракцией выброса ( $r=-0,32$ ). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Описаны клинические, лабораторные и инструментальные характеристики, ассоциированные с АГ, что может иметь практическое значение для коррекции терапии у пациентов, находящихся на ПГД.

**Ключевые слова:** программный гемодиализ, артериальная гипертензия, кардиомиопатия.

### ABSTRACT

**THE AIM.** To study of the data of clinical, laboratory and instrumental parameters associated with arterial hypertension (AH) in the prevalent group of programmed hemodialysis (PHD) patients. **PATIENTS AND METHODS.** The medical examination was carried out in a prevalent group of patients ( $n=75$ ) without cardiovascular insufficiency and who had relatively compensated anemia. They received adequate standard PHD 3 times a week. Their mean arterial pressure (APm) measured 5 minutes before the beginning of a hemodialysis session was more than 107 mmHg. A clinical, laboratory and instrumental examination of the patients was conducted. **RESULTS.** Among the patients involved in the research 3% had «soft», 54% «moderate» and 43% «grave» AH. It has been ascertained that AH is associated with a shorter dialysis experience ( $r=-0.21$ ), higher mass of a body index (IMB) ( $r=0.22$ ), presence of pericardium friction noise ( $r=0.30$ ), dullness of the percussion sound in iferolateral sections of lung fields ( $r=0.45$ ), presence of moist rales ( $r=0.71$ ), worse correction of anemia ( $r=-0.45$ ), lesser iron reserves ( $r=-0.37$ ) and lesser international normalized relation (INR) ( $r=0.37$ ). A higher AP is associated with a higher content of C-reactive protein (CRP) ( $r=0.37$ ), a atherogenic index ( $r=0.28$ ), higher values of triglycerides ( $r=0.29$ ), predialysis plasma sodium ( $r=0.34$ ), potassium ( $r=0.43$ ) and phosphorous ( $r=0.14$ ). In addition to that, a high level of AP is associated with the presence of exudation in the pericardium ( $r=0.23$ ), a higher left ventriculi mass index (LVMI) ( $r=0.17$ ), a larger size of the right atrium ( $r=0.21$ ), a higher pressure in the pulmonary artery ( $r=0.34$ ) and a lesser ejection fraction ( $r=0.32$ ). **CONCLUSION.** Presented clinical, laboratory and instrumental parameters associated with AH may be of practical value for PHD patients' correction therapy.

**Key words:** programmed hemodialysis, arterial hypertension, cardiomyopathy.

## ВВЕДЕНИЕ

По данным различных авторов, распространённость АГ у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), находящихся на ПГД, колеблется от 50 до 95% [1–4]. АГ присутствует от 72,7 [5] до 89% [6] гемодиализных пациентов Европы, у 55,9% больных Японии, а среди гемодиализной популяции США в 83,2% [5]. Согласно регистра Российского диализного общества, АГ определена у 63% больных [7].

Изучая 405 пациентов на ПГД, N. Mazzuchi и соавт. [2] проанализировали влияние уровня артериального давления (АД) на долгосрочную выживаемость и установили, что только высокие значения систолического АД (более 160 мм рт ст) приводят к увеличению относительного риска смерти в 2,2 раза, тогда как низкие значения АД не влияли на отдалённую выживаемость больных. Также группа исследователей под руководством E. Paoletti и соавт. [8] в 10-летнем наблюдении выявила, что риск внезапной смерти у пациентов с длительно существующей АГ значительно выше. Группа французских авторов под руководством B. Charra [9] при анализе результатов лечения 876 больных, половина из которых находилась на лечении ПГД более 14 лет, выявила достоверное отрицательное влияние АГ на выживаемость. Они установили, что при повышении преддиализного среднего АД (АДср.) на 1 мм рт ст относительный риск смерти увеличивался на 3,9%, и уровень АД оказался наиболее значимым предиктором летальности среди всех связанных с лечением факторов.

Исследователи под руководством В.А. Добронравова и А.В. Смирнова, проводя 2-суточное амбулаторное мониторирование, определили, что у 70 обследованных наибольший уровень АД был перед сеансом ГД [10].

В настоящей работе мы поставили цель исследовать клинические, лабораторные и инструментальные характеристики, ассоциированные с АГ у больных на ПГД.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Отобрано 75 больных без тяжёлой недостаточности кровообращения и с относительно компенсированной анемией, получающих адекватный стандартный ПГД 3 раза в неделю, у которых АДср., измеренное за 5 мин до начала сеанса гемодиализа было выше 107 мм рт ст.

АДср. вычислялось по формуле 1.

$$\text{АДср.} = (\text{АД систолическое} + \\ + (2 \times \text{АД диастолическое}) / 3). \quad (1)$$

Для определения степени АГ использовали классификацию ВОЗ 1999 г. [11].

Взвешивание пациентов осуществляли до сеанса ГД на автоматических весах SECA 767, рост измеряли с помощью ростомера до сеанса гемодиализа.

Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле А. Кетеле (формула 2):

$$\text{ИМТ} = \text{Масса} / (\text{рост}^2) \text{ кг/м}^2. \quad (2)$$

Инструментальные исследования, такие как ЭКГ, эхокардиоскопия, ультразвуковое исследование состояния артериовенозной фистулы выполнялись до сеанса ГД.

Величину сброса по артериовенозной (А-В) фистуле измеряли с помощью линейного датчика 7,5 МГц ультразвукового аппарата ACUSON-128XP в соответствии с инструкцией к данному прибору. ЭКГ-исследование выполняли аппаратом для снятия электрокардиограммы Burdick elite фирмы «Siemens» в соответствии с инструкцией к данному прибору. Ультразвуковое исследование сердца проводили в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц в положении на левом боку, аппаратами ACUSON 128/XP10 (США) по стандартной методике. Для оценки состояния правого предсердия и правого желудочка применяли В-режим. Измеряли величину выпота в полость перикарда (см), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, мм) в диастолу. Определяли конечный диастолический (КДР, мм) и конечный систолический размеры (КСР, мм) левого желудочка (ЛЖ), диаметр левого предсердия (ЛП, мм), правого предсердия (ПП, мм), правого желудочка (ПЖ, мм), диаметр аорты (мм) и давление в лёгочной артерии (мм рт ст). Рассчитывали конечный объем ЛЖ в систолу и диастолу (КСО и КДО, мл), фракцию выброса (ФВ, %). Исследование проводилось двумя лицами в одинаковых условиях. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. Devereux (1977) [12] – формула 3:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(КДР + \text{толщина МЖП в конце диастолы} + ЗСЛЖ в конце диастолы}^3 - КДР^3] - 13,6. \quad (3)$$

ИММЛЖ определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела по формуле 4:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / S. \quad (4)$$

S – площадь поверхности тела человека ( $\text{м}^2$ )

определяли по формуле Дюбуа [13] – формула 5, где W – масса (кг) тела человека, H – длина (рост, см) тела человека.

$$S = W^{0,425} \times H^{0,725} \times 00,7184. \quad (5)$$

За критерии диагностики ГЛЖ принимали Фримингемские критерии ИММЛЖ для мужчин более 131 г/м<sup>2</sup> и для женщин более 100 г/м<sup>2</sup> [14].

Кровь для лабораторных исследований забирали перед первым в неделю сеансом гемодиализа.

Уровень мочевины определялся фотометрическим тестом на аппарате Hitachi-917. Величина эквивалентированного Kt/V (eKt/V) вычислялась по уточнённому уравнению Даугирдаса [15] (1995), формула 6:

$$eKt/V = spKt/V - 0,6 \times (spKt/V)/t + 0,03 \\ (\text{артериальный доступ}) \quad (6)$$

где t – время процедуры гемодиализа в часах. Величина spKt/V рассчитывалась по формуле 7:

$$spKt/V = Z-In (R - 0,008 \times t) + (4 - 3,5 \times R) \times UF/W. \quad (7)$$

где по формуле 8:

$$R = 1 - URR. \quad (8)$$

где URR рассчитывался по формуле 9:

URR = отношение последиализного уровня азота мочевины к предиализному уровню азота мочевины (post – SUN/pre – SUN).  $\quad (9)$

Интактный паратгормон определялся методом иммуноферментного анализа.

Плазменный уровень натрия, калия и общего кальция ( $Ca_{\text{общий}}$ ) определяли ионоселективным методом на анализаторе электролитов AVL 9180.

Коррекция кальция ( $Ca_{\text{кор.}}$ ) на альбумин проводилась по формуле 10:

$$Ca_{\text{кор.}} = Ca_{\text{общий}} + 0,02 \times (40 - \text{Альбумин плазмы}). \quad (10)$$

Уровень фосфора определяли УФ-тестом на биохимическом анализаторе Hitachi-917.

Общий белок определяли биуретовым методом, альбумин – методом с бромкрезоловым зелёным на биохимическом анализаторе Hitachi-917.

Исследовались гемограммы с определением следующих показателей: уровня гемоглобина (г/л),

числа эритроцитов ( $\times 10^{12}/\text{л}$ ), среднего объёма эритроцитов (MCV, мкм<sup>3</sup>), средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCHC, г/л), среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (MCH, пг), гистограммы популяции эритроцитов (RDW, %), гематокрит (%) и числа тромбоцитов (тыс./л) на гематологическом анализаторе «KX-21» фирмы «Ruche».

Запасы железа оценивали по уровням ферритина, проценту насыщения трансферрина (%ТФ) и цветного показателя.

Ферритин определялся иммунотурбидиметрическим тестом на аппарате Hitachi-917.

Процент насыщения трансферрина (%ТФ) – расчётный показатель [16] по формуле 11:

$$\%T\Phi = (Fe/OЖCC) \times 100\%. \quad (11)$$

где Fe – уровень плазменного железа, определялся методом без депротеинизации с красителем Ферро-Зайн, ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки, определялась методом с красителем Ферро-Зайн на биохимическом анализаторе Hitachi-917.

Воспалительная реакция организма оценивалась по уровню СРБ, который определялся ультрачувствительным методом, усиленным латексом на аппарате Hitachi-917, а также по уровню ферритина.

Оценка коагулологического статуса производилась по уровню тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч) – определяли методом Панченкова и международному нормализованному отношению (МНО) – клоттинговым методом на анализаторе гемостаза Minilab 701.

Общий холестерин и холестерин липопротеидов высокой плотности (ХсЛПВП, ммоль/л) определяли ферментативным методом на аппарате Hitachi-917. Триглицериды (ммоль/л) – ферментативным фотометрическим тестом с глицерол-3-фосфатоксидазой на аппарате Hitachi-917. Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХсЛПНП, ммоль/л) и холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХсЛПОНП, ммоль/) рассчитывали по формуле Фредвальда (1972) – формула 12:

$$\text{ХсЛПНП} = \text{Общий холестерин} - [(Триглицериды}/2,18) + \text{ХсЛПВП}] \quad \text{ХсЛПОНП} = \text{Общий холестерин} - \text{ХсЛПВП} - \text{ХсЛПНП}. \quad (12)$$

Индекс атерогенности рассчитывали по формуле А.Н.Климова – 13:

$$\text{Индекс атерогенности} = (\text{Общий холестерин} - \text{ХсЛПВП}) / \text{ХсЛПВП}. \quad (13)$$

Корреляция между уровнем АДср. и исследуемыми параметрами проводилась с помощью множественного регрессионного и корреляционного анализов, для проверки значимости регрессии использовали критерий Фишера (больше 1,00).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 75 пациентов, включённых в исследование, только 3% имели «мягкую» АГ с цифрами АД от 140/90 до 160/99 мм рт ст. У 54% больных была «умеренная» АГ с исходными цифрами АД от 160/100 до 179/109 мм рт ст, и 43% пациентов имели «тяжёлую» АГ с цифрами АД выше 180/110 мм рт ст.

Корреляции между уровнем АД и возрастом больных на ПГД не выявлено (табл. 1). Уровень АД был выше у пациентов с меньшим дialisным стажем (см. табл. 1). ИМТ больных, вошедших в исследование, был выше нормы, и более высокий ИМТ положительно коррелировал с большим уровнем АД (см. табл. 1). С АГ ассоциированы большие ЧСС, ЧДД и расширение влево левой границы

относительной сердечной тупости (см. табл. 1), присутствие шума трения перикарда ( $r=0,30$ ;  $F=1,14$ ), наличие акцента II тона на аорте ( $r=0,21$ ;  $F=1,05$ ), притупления перкуторного звука в нижнебоковых отделах лёгочных полей ( $r=0,45$ ;  $F=1,27$ ), жёсткого дыхания ( $r=0,44$ ;  $F=1,25$ ) и влажных хрипов в нижнебоковых отделах лёгочных полей ( $r=0,71$ ;  $F=2,43$ ) (см. табл. 1). Худшая коррекция анемии и меньшие запасы железа, повышенная вязкость крови также ассоциированы с АГ (см. табл. 1).

Величины числа тромбоцитов, концентрации креатинина, мочевины и скорректированного кальция хотя и выходили за пределы референсных значений, однако с уровнем АД не коррелировали (см. табл. 1).

Паратгормон, додиализные значения натрия, калия и фосфора были достоверно выше у пациентов с более высоким уровнем АД (см. табл. 1). В нашем исследовании выявлено, что на фоне более высокого АД определена более низкая концентрация общего белка и альбумина, выше показатели СОЭ, СРБ и ферритина (см. табл. 1). Повышенный уровень индекса атерогенности, концентрации триглицеридов и ХсЛПНП также ассоциированы с АГ (см. табл. 1).

На фоне большого сброса по артериовенозной fistule определена тенденция к более высокому уровню АД (табл. 2). Наличие выпота в полость перикарда, высокий ИММЛЖ, большие размеры левого и правого предсердий, правого желудочка, а также низкого сердечного выброса положительно коррелировали с уровнем АД (см. табл. 2).

У пациентов с более высоким уровнем АД диаметр аорты был меньше, а давление в лёгочной артерии выше (см. табл. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Если между возрастом и уровнем АД среди пациентов, включённых в исследование, корреляции не выявлено, то дialisный стаж был тем меньше, чем выше АД. Даный факт можно объяснить худшей коррекцией гипергид-

**Клинико-лабораторные данные больных, включенных в исследование**

Таблица 1

Параметр	$\bar{X} \pm SD$	ДИ 95%	$r$	$F$
Возраст, г	49 ±11	46; 51	-0,07	0,99
Дialisный стаж, мес	62 ±43	52; 72	-0,21	1,03
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> *	27 ±1	26; 28	0,22	1,04
ЧСС в 1 мин	90 ±7	89; 92	0,54	1,41
Расширение влево относительной сердечной тупости, см*	1,4 ±0,8	1,2; 1,6	0,72	2,02
Частота дыхательных движений, в 1 мин*	22 ±1	21; 22	0,19	1,77
Число эритроцитов, $\times 10^{12}/\text{л}^*$	3,0 ±0,3	3,0; 3,1	-0,45	1,26
Гемоглобин, г/л*	91 ±10	89; 94	-0,57	1,47
Гематокрит, %*	30 ±3	30; 31	-0,45	1,26
MCV, мкм <sup>3</sup> *	87 ±6	86; 89	-0,38	1,16
MCHC, г/л*	322 ±21	317; 326	-0,37	1,16
MCH, пг*	30,0 ±2,2	29,6; 30,5	-0,17	1,03
RDW, %*	15,0 ±1,1	14,8; 15,3	0,37	1,16
Цветной показатель	0,90 ±0,10	0,88; 0,91	-0,36	1,15
Ферритин, мкг/л*	770 ±193	727; 814	0,12	1,01
Процент насыщения трансферрина*	17 ±7	16; 19	-0,37	1,15
СОЭ, мл/ч*	35 ±17	31; 39	0,26	1,07
МНО	1,1 ±0,2	1,05; 1,17	-0,14	1,02
Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	233 ±75	216; 250	0,03	0,99
Креатинин до ГД, мкмоль/л*	992 ±53	939; 1045	0,05	1,00
Мочевина до ГД, ммоль/л*	27 ±5	26; 28	0,10	1,00
Натрий до ГД, ммоль/л	141 ±3	140; 142	0,34	1,13
Калий до ГД, ммоль/л*	6,1 ±0,6	6,0; 6,2	0,43	1,23
Фосфор до ГД, ммоль/л*	2,0 ±0,1	1,9; 2,1	0,14	1,00
Ca <sub>кор.</sub> до ГД	2,2 ±0,3	2,2; 2,3	0,08	0,99
Паратгормон интактный, пг/мл*	316 ±283	252; 380	0,10	1,00
Общий белок, г/л	65 ±5	64; 66	-0,43	1,23
Альбумин, г/л	35 ±5	34; 36	-0,44	1,23
СРБ, г/л*	7,0 ±4,1	6,1; 7,9	0,37	1,15
Индекс атерогенности*	3,8 ±2,1	3,3; 4,2	0,28	1,07
Триглицериды, ммоль/л*	1,9 ±1,0	1,7; 2,1	0,29	1,08
ХсЛПНП, ммоль/л*	3,0 ±0,9	2,8; 3,2	0,19	1,02

Здесь и в табл. 2. \*  $p<0,05$  – отличие от нормальных показателей;  $\bar{X} \pm SD$  – среднее ± стандартное отклонение; ДИ 95% – доверительный интервал 95%.

**Данные инструментальных исследований больных,  
включенных в исследование**

Параметр	$\bar{X} \pm SD$	ди 95%	r	F
Сброс по артериовенозной fistule, мл/мин	677 ±254	620; 734	0,10	1,00
Выпот в перикард, см*	5,5 ±3,4	4,7; 6,2	0,23	1,04
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> *	143 ±37	135; 152	0,17	1,02
Левое предсердие, мм*	41 ±5	40; 42	0,16	1,02
Правое предсердие, мм*	44 ±6	43; 45	0,21	1,04
Правый желудочек, мм*	42 ±5	41; 43	0,16	1,02
Фракция выброса, %*	61 ±7	59; 63	-0,32	1,10
Диаметр аорты, мм	34 ±4	33; 35	-0,16	1,01
Давление в лёгочной артерии, мм рт ст.	27 ±5	26; 28	0,34	1,12

ратации у пациентов с небольшим диализным стажем. В оценке состояния больных на программном гемодиализе уровень АД является универсальным индикатором водного статуса [17]. Существуют многочисленные сообщения о том, что гипертензия у больных с ТПН является объём-зависимой [4, 18–20]. В. Charra описал феномен запаздывания (lag-феномен), который связан с постепенным, в течение длительного времени изменением периферического сосудистого сопротивления, с нормализацией АД вслед за уменьшением объема внеклеточной жидкости у гемодиализных больных [21].

Так как в исследование включались пациенты без тяжёлой недостаточности кровообращения, с проявлением гипергидратации, как фактора, ассоциированного с АГ, можно расценить и присутствие шума трения перикарда, а также наличие выпота в перикард. Стратегия «контроля объема», даже при обычном временном режиме диализной терапии, нормализует АД и значительно повышает выживаемость пациентов [22]. В рандомизированном контролированном исследовании под руководством R. Agarwal и соавт. [23] определено, что уменьшение постдиализного веса на 0,9 кг в течение 4 нед привело к снижению систолического АД на 6,9 мм рт ст. и диастолического АД на 3,1 мм рт ст. В течение 8 нед при снижении постдиализного веса на 1,0 кг систолическое АД и диастолическое АД были снижены соответственно на 6,6 и 3,3 мм рт ст. Также в работе М.Ю. Дудко и соавт. по оценке водного баланса с помощью таких методов, как сегментарная импедансометрия, доказана достоверная положительная корреляция избыточного объема внеклеточной жидкости с высокими цифрами АД [24].

Повышение уровня АД ассоциировано с большим ИМТ, что может свидетельствовать о том, что, как и в общей популяции, среди гемодиализных пациентов избыточный вес предрасполагает к повышению уровня АД. Так, например, в Испании среди пациентов на программном ГД у 59%

Таблица 2

пациентов ИМТ был более 25 кг/м<sup>2</sup>, а АГ определена у 89% [6]. В России АГ присутствовала у 63% пациентов, а ИМТ более 23 кг/м<sup>2</sup> был у 60% больных [7]. Исследование S. Ibrahim, A. Taweeel [25] показало, что у больных с АГ по сравнению с группой нормотензивных пациентов, масса тела до и после сеанса диализа был значимо выше. Кроме

того, интрадиализное изменение массы тела было связано со снижением систолического АД только в группе с нормальным давлением, так как у больных с гипертонией была выше степень восполнения объема плазмы из-за увеличенного объема внеклеточной жидкости.

В группе исследуемых пациентов с АГ ассоциировано присутствие ЭКГ-признаков гипертрофии миокарда левого желудочка, увеличение ИММЛЖ, размеров левого и правого предсердий, правого желудочка, а также уменьшение фракции выброса. Так, по данным Г.В. Волгиной и соавт., длительно существующая АГ, наряду с хронической перегрузкой жидкостью, приводят к развитию ГМЛЖ, при которой нарушаются диастолическая и систолическая функции ЛЖ, страдают коронарная перфузия и электрическая активность сердца, что оказывает отрицательное влияние на исходы лечения [26, 27].

Определена тенденция к положительной корреляции между величиной сброса по артериовенозной fistule и уровнем АД. Сердечный выброс увеличивается существенно и немедленно после открытия артериовенозной fistule [28]. Это увеличение достигается посредством снижения периферического сопротивления, нарастание активности симпатической нервной системы и ударного объема, а также ЧСС. Соотношение между сбросом по артериовенозной fistule и системным кровотоком не линейное. В ответ на сброс по fistule сердечный выброс увеличивается, однако, его рост коррелирует с функциональными резервами и адаптацией миокарда [28]. Артериовенозная fistula уменьшает системное сосудистое сопротивление, приводя к повышению ударного объема и сердечного выброса, что поддерживает АГ [29].

Несмотря на то, что для повышения АД у больных с ТПН много причин, считается, что главенствующая роль принадлежит не только гипергидратации, но и гипернатриемии [30]. Баланс натрия и контроль внеклеточного объема являются ключевыми факторами регуляции АД у гемодиализ-

ных пациентов [31–33]. В нашем исследовании также определено, что более высокий уровень натрия ассоциирован с более высоким уровнем АД. Увеличение содержания натрия плазмы связано с активацией прогипертензивных механизмов, которые не зависят от гиперволемии [34]. Увеличение натрия и осмолярности головного мозга вызывает повышение уровня ангиотензина II, активируя симпатическую нервную систему [35, 36]. У больных с ТПН [31] повышение активности симпатической нервной системы вкупе с хорошо известными вазоконстрикторными и вазотоксическими эффектами ангиотензина II могут приводить к гипертензии и повреждению сосудистой стенки.

Выявленную положительную корреляцию между уровнем калия сыворотки и уровнем АД можно объяснить не только непосредственными проявлениями ТПН с нарушением выведения на фоне избыточного приёма. Гиперкалиемия на фоне АГ также развивается при приёме пациентами ингибиторов АПФ, блокирующих превращение ангиотензина I в ангиотензин II, вследствие чего в крови повышается уровень ренина и при отсутствии стимуляции продукции альдостерона развивается гиперренинемический гипоальдостеронизм. Помимо вышеупомянутого, гепарин, широко используемый для антикоагуляции экстракорпорального контура, нарушает синтез альдостерона надпочечниками (селективный гипоальдостеронизм) [37].

У больных с ТПН характерно нарушение фосфорно-кальциевого обмена, причём большая роль принадлежит гиперфосфатемии. Группа авторов под руководством G.A. Block [38] при анализе наблюдений более чем 6000 пациентов на ПГД установили, что у 50% больных концентрация фосфатов в плазме крови превышает 6,0 мг/дл (эквивалентно 1,9 ммоль/л), а у 25% больных – 7,4 мг/дл (эквивалентно 2,4 ммоль/л). Увеличение содержания фосфора в сыворотке крови гемодиализных пациентов ассоциировано с отложением минеральных веществ в сосудах. Наши данные перекликаются с исследованием под руководством C.X. Huang [39], в котором определено, что исходное повышение уровня фосфора связано с более высоким систолическим и пульсовым АД. Увеличение содержания фосфора на каждый 1 мг/дл связано с повышением систолического АД на 1,77 мм рт. ст. C.X. Huang и соавт. [39], применяя многофакторный анализ, выявили, что повышение уровня фосфора на каждые 1 мг/дл связано с повышением систолического АД: через 3 мес на 1,36 мм рт. ст ( $p = 0,005$ ); через 6 мес на 1,13 мм рт. ст ( $p = 0,035$ ); через 12 мес на 1,65 мм рт. ст ( $p = 0,008$ ); через 18 мес на 1,44 мм рт. ст ( $p = 0,031$ ), и через 27 мес на 2,54 мм рт. ст.

( $p = 0,002$ ). Пульсовое давление: через 3 мес – на 0,80 мм рт. ст. ( $p = 0,027$ ); 6 мес – на 0,91 мм рт. ст. ( $p = 0,022$ ); 12 мес – на 1,45 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ); 18 мес – на 1,06 мм рт. ст. ( $p = 0,026$ ), и через 27 мес на 1,37 мм рт. ст. ( $p = 0,020$ ). Это исследование подтверждает, что уровень фосфора сильно и независимо от других факторов связан с величиной АД у гемодиализных пациентов.

Нами выявлена ассоциация между повышенным АД и увеличенным уровнем СРБ, а также с пониженной концентрацией альбумина и общего белка. На настоящее время уже не вызывает сомнений тот факт, что атеросклероз является воспалительным заболеванием, и повышенный на фоне АГ уровень ангиотензина II обладает провоспалительной активностью [40]. Доказана взаимосвязь между высоким уровнем СРБ ( $>5$  мг/дл), низким уровнем альбумина ( $<35$  г/л) и высокой смертностью. В причинах смерти главенствуют сердечно-сосудистые расстройства [41–43].

В исследуемой группе пациентов худшая коррекция анемия ассоциирована с более высоким АД. Данний факт объясняется тем, что при анемии развиваются существенные гемодинамические изменения, которые обусловлены снижением вязкости крови, уменьшением периферического сопротивления и доставки кислорода, увеличением активности симпатической нервной системы. Последовательность патофизиологических событий может быть представлена следующим образом. Снижение вязкости крови приводит к увеличению венозного возврата, в результате чего возрастает преднагрузка и наполнение левого желудочка и увеличивается сердечный выброс. В то же самое время уменьшение доставки кислорода к периферическим тканям вызывает накопление в них метаболитов, обладающих вазодилатирующими свойствами, и увеличение продукции оксида азота, которые способствуют дилатации артериол, снижению периферического сосудистого сопротивления и увеличению сердечного выброса. Снижение доставки кислорода в периферические ткани также повышает активность симпатической вегетативной нервной системы. В результате увеличивается сократительная способность миокарда и возрастает венозный возврат к сердцу, вследствие увеличения венозного тонуса. Синхронное действие всех вышеупомянутых факторов вызывает увеличение потока крови и работы сердца, что ведет к ремоделированию миокарда (гипертрофия левого желудочка) и сосудов (артериолосклероз) [44].

Повышенные уровни индекса атерогенности, триглицеридов и ХсЛПНП ассоциированы с АГ.

Повышение уровня липидов косвенно влияет на уровень АД, так как при гиперхолестеринемии в сосудистой стенке уменьшается образование NO за счёт накопления ингибиторов NO-синтетазы, таких как L-глутамин, асимметричный диметиларгинин [45–47], а также уменьшения концентрации кофактора NO-синтетазы – тетрагидробиоптерина [47].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из представленных данных, можно сделать выводы, что АГ ассоциирована с:

- меньшим диализным стажем, большем ИМТ;
- присутствием шума трения перикарда, ЭКГ-признаками гипертрофии миокарда левого желудочка, выпотом в перикард;
- большими ИММЛЖ, размерами левого и правого предсердий, правого желудочка, а также низким сердечном выбросом и меньшими диаметром аорты и размером правого предсердия;
- большей величиной сброса по артериовенозной фистуле;
- более высоким уровнем в плазме натрия, фосфора и калия;
- меньшим уровнем общего белка, альбумина и более высоким уровнем СРБ и ферритина;
- худшей коррекцией железодефицитной анемии;
- более высоким индексом атерогенности, триглицеридов и ХсЛПНП.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cohen EP. Hypertension in chronic hemodialysis: viewing a paradox, and some notes on therapy. *Dialysis and Transplant* 2000; 29: 535-542
2. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient's survival. *Kidney Int* 2000; 58 (5): P 2147-2154
3. Horl MP, Horl WH. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 227-244
4. Rocco MV, Yan G, Heyka RJ, Benz R et al.; HEMO Study Group. Risk factors for hypertension in chronic hemodialysis patients: Baseline data from the HEMO study. *Am J Nephrol* 2001; 21: 280-288
5. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3270-3277
6. Perez-Garcia R, Martin-Malo A, Fort J, Cuevas X et al. Baseline characteristics of an incident haemodialysis population in Spain: results from ANSWER—a multicentre, prospective, observational cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (2): 578-588
7. Бикбов БТ, Томилина НА. Состояние заместительной почечной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчёт по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ* 2009; 11 (3): 144-233
8. Paoletti E, Specchia C, Di Maio G et al. The worsening of the left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10year survey. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1829-1834
9. Laurent G, Charra B. The results of an 8 h thrice weekly haemodialysis schedule. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (6): 125-131
10. Добронравов ВА, Боровская ЕА, Владимирова ЮФ, Смирнов АВ. Динамика артериального давления и его суточного профиля у пациентов на стандартном программном гемодиализе: данные двухсуточного мониторирования. *Нефрология* 2009; 13 (2): 42-49
11. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *Jf Hypertens* 1999; 17: 151-185
12. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-618
13. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; 17: 863-871
14. Levy D, Savage DD et al. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 59: 956-960
15. Daugirdas JT. Simplified equations for monitoring KT/V, PCRn, eKT/V, and ePCRn. *Adv Ren Replace Ther* 1995; 2: 295-304.
16. European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 [Suppl 5]: 50p.
17. Leypoldt JK, Cheung AK, Delmez JA et al. Relationship between volume status and blood pressure during chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 61: 266-275
18. Luik AJ, van Kuijk WHM, Spek J et al. Effects of hypervolemia on interdialytic hemodynamics and blood pressure control in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 466-474
19. Ventura JE, Sposito M. Volume sensitivity of blood pressure in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 485-491
20. Wabel P, Moissl U, Chamney PC et al. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2957-2964
21. Charra B, Bergstrom J, Scribner BH. Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5): 720-724
22. 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 (12): 3506-3511
23. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S et al. Dry-Weight Reduction in Hypertensive Hemodialysis Patients (DRIP). *Hypertension* 2009; 53: 500
24. 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
25. Ibrahim S, Taweel A. Influence of plasma volume status on blood pressure in patients on maintenance hemodialysis. *Dialysis and Transplant* 2007; 36 (1): 13-24
26. Волгина ГВ. Клиническая эпидемиология кардиоваскулярных нарушений при хронической почечной недостаточности (обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2000; 2 (1-2): 25-32
27. Волгина ГВ, Перепеченых ЮВ, Бибков БТ и соавт. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ* 2000; 2 (4): 252-258
28. Basile C, Lomonte C., Vernaglione L. et al. The relationship between the flow of arteriovenous fistula and cardiac output in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 282-287
29. London GM, Guerin AP, Marchais SJ. Hemodynamic overload in the end-stage renal disease patients. *Semin Dial* 1999; 12: 77-83
30. Kooman JP, Van Der Sande FM, Leunissen KM. Role of

- sodium and volume in the pathogenesis of hypertension in dialysis patients. Reflections on pathophysiological mechanisms. *Blood Purif* 2004; 22: 55-59
31. Santos SF, Peixoto AJ. Hypertension in dialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 111-118
32. Agarwal R. Management of hypertension in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2006; 10: 241-248
33. Tomson ChRV, Shresha SM. The pivotal role of sodium balance in control of blood pressure in dialysis patients. *Hemodialysis International* 2007; 11 [Suppl 2]: S21 – S26
34. Kooman JP, Van Der Sande FM, Leunissen KM. Sodium, blood pressure and cardiovascular pathology: is it all volaemia? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1049-1049
35. de Wardener HE, He FJ, MacGregor GA. Plasma sodium and hypertension. *Kidney Int* 2004; 66: 2454-2466
36. He FJ, Markandu ND, Sagnella GA et al. Plasma sodium: ignored and underestimated. *Hypertension* 2005; 45: 98-102
37. Ермоленко ВМ. Хроническая почечная недостаточность. В: Тареева ИЕ, ред. *Нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 596 – 644
38. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW. et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-617
39. Huang CX, Plantinga LC, Fink NE et al. Phosphate levels and blood pressure in incident hemodialysis patients: a longitudinal study. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15 (3): 321-331.
40. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126
41. Triperi G, Mallamaci F, Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 [Suppl 1]: 83-88
42. Wanner C, Zimmermann J, Schwelder S. et al. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; S80: 99-102
43. Honda H, Qureshi A, Heimburger O. et al. Serum albumin, C-reactive protein , interleukin 6, and fetuin a as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 139-148
44. London GM. Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (2): 3-6
45. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2032-2037
46. U.S. Renal Data System, USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2003: 560
47. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction? *J Clin Invest* 1997; 100: 2153-2157

Поступила в редакцию 24.01.2011 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.

© Н.В.Мотина, В.М.Брюханов, Я.Ф.Зверев, С.В.Талалаев, В.В.Лампатов, А.Ю.Жариков, Ю.Г.Мотин, 2011  
УДК 616.61-003.7-08.272]-092.4

*Н.В. Мотина<sup>1</sup>, В.М. Брюханов<sup>2</sup>, Я.Ф. Зверев<sup>2</sup>, С.В. Талалаев<sup>1</sup>,  
В.В. Лампатов<sup>2</sup>, А.Ю. Жариков<sup>2</sup>, Ю.Г. Мотин<sup>1</sup>*

## БЛАГОПРИЯТНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ НА СТРУКТУРНУЮ ПЕРЕСТРОЙКУ ПОЧКИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОКСАЛАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА

*N.V. Motina, V.M. Bruykhakov, Ya.F. Zverev, S.V. Talalaev, V.V. Lampatov,  
A.Yu. Zharikov, Yu.G. Motin*

## BENEFICIAL EFFECT OF ANTIOXIDANT THERAPY ON RENAL STRUCTURE OF THE RATS WITH EXPERIMENTAL CALCIUM OXALATE NEPHROLITHIASIS

<sup>1</sup>Кафедра гистологии, <sup>2</sup>кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Для оценки влияния антиоксидантной терапии на структуру почки проведено морфологическое исследование почек крыс с индуцированным экспериментальным оксалатным нефролитиазом. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** У крыс с индуцированным экспериментальным оксалатным нефролитиазом оценивали структурные изменения мозгового вещества почки, особенности распределения соединений кальция и их размер. Иммуногистохимическими методами определяли выраженностъ экспрессии показателей оксидативного повреждения (малоновый дигидро-дегидро-альдегид) и антиоксидантной защиты (митохондриальная супероксиддисмутаза). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При моделирования экспериментального оксалатного нефролитиаза в почках крыс на светооптическом уровне отмечаются признаки патогистологической перестройки органа, наличие в канальцевой системе почки и в элементах интерстиция соединений кальция, а также выявляются морфологические признаки активации процессов оксидативного повреждения тканей и клеток и ослабления функционирования системы ферментной антиоксидантной защиты. В условиях применения  $\alpha$ -токоферола в качестве средства антиоксидантной терапии отмечено определенное снижение выраженности структурной перестройки почек, оксидативного повреждения тканей и клеток и сохранение системы ферментной антиоксидантной защиты. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, применение антиоксиданта оказывает благоприятное воздействие на морфоструктурную перестройку почек у животных с индуцированным нефролитиазом.

**Ключевые слова:** экспериментальный нефролитиаз, морфология почки, антиоксиданты, свободно-радикальное окисление.

### ABSTRACT

**THE AIM.** To assess the effect of antioxidant therapy on renal structure in rats with experimentally induced calcium oxalate nephrolithiasis. **MATERIAL AND METHODS.** In rats with experimentally induced calcium oxalate nephrolithiasis evaluated structural changes in renal medulla, particularly the distribution of calcium compounds and their size. The oxidative damage (malonic dialdehyde) and antioxidant (mitochondrial superoxide dismutase) markers expression were determined by immunohistochemistry. **RESULTS.** There are picture of pathohistological restructuring of the renal tissue. Calcium compounds in the tubular system and interstitial space was noted. The morphological signs of activation of oxidative stress and the weakening of the antioxidant defense took place. In a-tocopherol use as antioxidant therapy was noted a certain reduction of expression of the structural adjustment renal oxidative damage to tissues and cells and maintaining a system of enzymatic antioxidant defense. **CONCLUSION.** Thus, the use of antioxidants has a beneficial effect on morphological structural restructuring kidney in animals with induced nephrolithiasis.

**Keywords:** experimental nephrolithiasis, kidney morphology, antioxidants, free radical oxidation.

### ВВЕДЕНИЕ

До сих пор нет единого мнения о причинах и механизмах формирования почечных камней. Не-

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

смотря на тот факт, что у здоровых людей в почках и в начальных отделах мочевыводящих путей постоянно протекают процессы формирования кристаллов, у большинства камней не образуется. Это обусловило появление целого ряда гипотез относительно патогенеза развития нефролитиаза [1].

Почечные камни могут различаться по химическому составу, но наиболее часто они представлены кальциевой солью щавелевой кислоты [2]. Установлено, что кристаллы оксалата кальция способны индуцировать тканевые реакции в эпителии дистальных отделов почечных канальцев и собирательных трубок [3]. Возникающие при этом воспалительные изменения являются следствием прямого повреждающего воздействия кристаллов. В последние годы сформировалось мнение, согласно которому повреждение эпителиоцитов канальцев почки при оксалатном нефROLИтиазе напрямую связано с активацией процесса свободно-радикального окисления (СРО) в почке [4].

Хорошо известно, что мощными антиоксидантными свойствами обладает  $\alpha$ -токоферол (витамин Е). Он способен защищать от воздействия свободных радикалов клетки организма, снижать уровень оксидативного повреждения, предупреждать морфологические изменения. Помимо антиоксидантной активности,  $\alpha$ -токоферол обладает достаточно выраженными противовоспалительными свойствами [5, 6].

**Цель исследования** – определить выраженность экспрессии показателей оксидативного повреждения (малоновый диальдегид) и антиоксидантной защиты (митохондриальная супероксиддисмутаза) при этиленгликолевой модели оксалатного нефROLИтиаза и в условиях применения  $\alpha$ -токоферола.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальная модель оксалатного нефROLИтиаза была воспроизведена на 60 самцах беспородных крыс массой тела от 180 до 250 г.

Все животные были разделены на три группы по 20 крыс. Крысы первой группы находились на общевиварном рационе, получали в качестве питья водопроводную воду, мочекаменная болезнь не инициировалась. Данная группа оставалась интактной и использовалась в качестве контрольной. Животные второй группы на фоне стандартной диеты получали в качестве питья 1% раствор этиленгликоля в течение 6 нед, что индуцировало развитие экспериментального оксалатного нефROLИтиаза [7]. В третьей группе животных моделировали экспериментальный нефROLИтиаз в течение 3 нед, последующие 3 нед на фоне продолжающегося приема этиленгликоля животные получали с пищей  $\alpha$ -токоферол в дозе 300 мг/кг.

Для гистологического исследования животных декапитировали путем дислокации шейного позвонка под эфирным наркозом с соблюдением требований Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для эксперименталь-

ных или других научных целей» (Страсбург, 1986), и Федерального закона Российской Федерации «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997. Материалом исследования послужила почка крысы. Орган фиксировали в 10% растворе формалина, обрабатывали по стандартной методике, заливали в парафин. Поперечные срезы через почечный сосочек толщиной 6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Для выявления отложений соединений кальция использовали импрегнацию серебром по методу Косса с контролем реакции 0,1% раствором соляной кислоты. Оценивали характер отложения и расположения кальциевых депозитов, их средние размеры, особенности локализации в тканях почки.

Для определения биосинтетической активности и общей функциональной жизнеспособности клеток использовали полихромную методику окраски сафранином-О (Т) по А.Н. Яцковскому, дающую возможность судить о клеточной активности по степени конденсации хроматина.

Для выявления соединительнотканых элементов и оценки степени зрелости соединительной ткани использовали окраску на фибрин по MSB-методу (Marcius-Scarlett-Blue) в модификации Д.Д. Зербино.

Для определения экспрессии митохондриальной супероксиддисмутазы (СОД-2) и малонового диальдегида (МДА) проводили непрямой двухшаговый стрептавидин-биотиновый метод с контролем специфичности реакции. После стандартной процедуры депарафинизации и регидратации выполняли блокирование эндогенной пероксидазы согласно рекомендациям производителя антител («Santa Cruz», USA).

Восстановление антигенної специфичности производилось с помощью предварительной обработки срезов, погруженных в цитратный буфер (pH 6,0), в микроволновой печи при мощности 600 Вт, три раза по 7 мин [8].

В качестве первичных антител использовали антитела к СОД-2 (G-20: sc-18504), 1:100 и антитела к МДА (F-25: sc-130087), 1:30 фирмы «Santa Cruz» (USA).

Продукт реакции визуализировали с помощью системы Goat ABC Staining system: sc-2023 («Santa Cruz») и диаминобензидина (ДАБ).

Морфометрические исследования проводили с использованием программных пакетов ImageJ 1.43 и AxioVision 3.1. Степень экспрессии (в баллах – 1+, 2+, 3+) оценивали по интенсивности окрашивания ДАБ с применением программы анализа изображений ImageJ 1.43. Для удобства интерпретации результатов полученные данные рассчитывали по

формуле:  $E\% = \frac{100 \times D_x}{256}$ , где E% – процент экспрессии, 256 – максимум интенсивности окраски, D<sub>x</sub> – интенсивность окрашивания ДАБ.

Результаты работы представлены в виде значений X (средняя), m (ошибка средней), p<0,05. Оценку межгрупповых различий проводили по критерию Данна и Манна–Уитни (SigmaStat 3.5 для Windows, Systat Software, Inc., США, 2006).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных контрольной группы наблюдали нормальную гистологическую картину строения коркового и мозгового вещества почки. Кальциевые депозиты у крыс интактной группы гистохимически не верифицированы.

Иммуногистохимическое исследование показало умеренно выраженную экспрессию СОД-2 в цитоплазме эпителиальных клеток канальцев нефрона, эпителиоцитах собирачательных трубок. Экспрессия МДА была слабо выраженной.

Результаты морфологического исследования показали, что уже через 3 нед моделирования оксалатного нефролитиаза в почках наблюдались деформация почечных телец, расширение капиллярных петель сосудистых клубочков, в отдельных случаях – локальное утолщение и деструкция наружного листка капсулы почечного тельца. Отмечались дистрофические изменения эпителия канальцев и собирачательных трубок в виде гидропической дистрофии, его десквамация, слущенный эпителий и белковые депозиты в просвете канальцев. Наблюдалось расширение канальцевой системы, просвет собирачательных трубок был неравномерен, составляя в среднем 24,8±0,74. Аналогичная морфологическая картина, но с более выраженными признаками структурной реорганизации тканей почки, была характерна для крыс, получавших этиленгликоль на протяжении 6 нед.

Отложения соединений кальция обнаруживались в эпителии канальцев и собирачательных трубок, в интерстиции мозгового вещества, в просветах собирачательных трубок в составе белковых цилиндров. Характерной являлась локализация соединений кальция – преимущественно в области основания и средней трети почечного сосочка. В поле зрения определялись умеренные количества кальциевых депозитов (21,4±3,40) со средним размером 16,5±0,60 мкм. Выявлялась инкрустация эпителия собирачательных трубок соединениями кальция. В 10% наблюдений обнаруживались довольно крупные микролиты (размером до 30–35 мкм) с обтурацией просвета собирачательных трубок. В

областих отложения кальция выявлялись разрастания соединительной ткани с формированием перитубулярного и периваскулярного фиброза. Определялось резкое снижение функциональной активности эпителиоцитов канальцев, содержащих в просвете микролиты.

Иммуногистохимическое исследование почек крыс с экспериментальной моделью нефролитиаза показало в целом статистически значимое уменьшение экспрессии СОД-2 в эпителиоцитах собирачательных трубок. Во внутренней зоне мозгового вещества этот показатель оказался существенно сниженным, на 5,3% уступая цифрам интактных почек. В эпителиоцитах собирачательных трубок, обтурированных камнем, снижение экспрессии СОД-2 достигало максимума и было на 7,5% ниже контрольных показателей (рис.1). В ряде случаев на некотором удалении от обтурирующих собирачательные трубки камней в эпителиоцитах отмечалось определенное усиление экспрессии СОД-2.

На фоне ослабления антиоксидантной защиты наблюдалось статистически значимое повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), определяемых в эпителиоцитах канальцев нефрона, собирачательных трубок, переходного эпителия чашечно-лоханочной системы, элементах интерстиция.

В мозговом веществе отмечались неравномерное расширение просвета собирачательных трубок, очаговая интерстициальная и субэпителиальная (под переходным эпителием) лимфогистиоцитарная инфильтрация.

На фоне применения антиоксиданта определялась меньшая выраженность патогистологической перестройки структур почки. В корковом веществе наблюдались умеренно выраженные изменения эпителия проксимальных и дистальных канальцев по типу гиалиново-капельной дистрофии. Переходный эпителий чашечно-лоханочной системы был сохранен. В эпителиоцитах собирачательных трубок коркового и мозгового вещества также отмечались признаки гиалиново-капельной дистрофии. Просвет собирачательных трубок характеризовался относительной равномерностью в различных полях зрения, составляя в среднем 16,4±1,6 мкм. В просвете некоторых собирачательных трубок располагались одиночные слущенные эпителиоциты, белковые цилиндры. Отмечалась умеренно выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция почечного сосочка.

В мозговом веществе почки определялись немногочисленные (до 17,6±2,4 в поле зрения) соединения кальция, располагавшиеся относительно равномерно по всей площади почечного сосочка, пре-

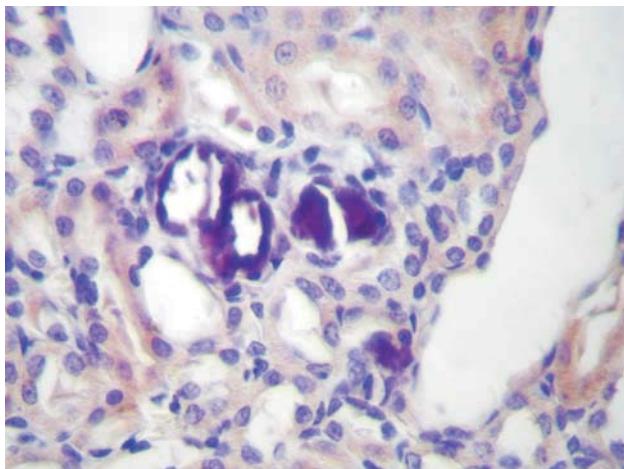


Рис. 1. Экспериментальный нефролитиаз 21 сут. Снижение экспрессии митохондриальной супероксиддисмутазы эпителиоцитами вокруг микролитов. Ув. 400.

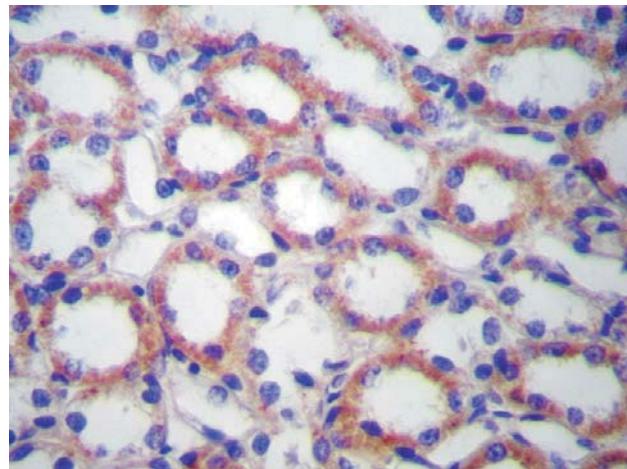


Рис. 2. Применение антиоксиданта. Выраженная экспрессия митохондриальной супероксиддисмутазы эпителиоцитами собирательных трубок. Ув. 400.

имущественно в составе эпителия собирательных трубок и в их просвете, среди слущенных эпителиоцитов. Кальциевые депозиты были мелкие, их средний размер составил  $5,4 \pm 0,28$  мкм. Крупных микролитов, обтурировавших просвет канальцев, или инкрустации их эпителия не обнаруживалось.

Иммуногистохимическое исследование показало умеренно выраженную экспрессию СОД-2 эпителиоцитами собирательных трубок, сопоставимую с показателями интактной группы (рис. 1). Во внутренней зоне мозгового вещества этот показатель оказался даже существенно выше, на 2,2% превышая показатели интактных почек. Определялась слабая экспрессия СОД-2 в переходном эпителии, выстилающем почечную лоханку (рис. 2). Выраженность экспрессии СОД-2 на фоне использования антиоксиданта во всех отделах мозгового вещества статистически значимо (на 12,5%) превышала показатели животных с экспериментальной моделью оксалатного нефролитиаза.

Одновременно в условиях применения антиоксиданта выявлялось снижение содержания продуктов ПОЛ. Несмотря на то, что экспрессия МДА отмечалась в эпителиоцитах канальцев нефронов, собирательных трубок, переходного эпителия чашечно-лоханочной системы, элементах интерстиция, ее выраженность была сопоставима с таковой в интактной группе, но существенно ниже, чем у животных с оксалатным нефролитиазом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Важным фактором формирования мочевых камней являются структурная перестройка и повреждение различной степени выраженности клеток и тканевых структур органа. При этом многочисленные данные свидетельствуют о неизменном возникновении оксидативного стресса, вносящего

существенный вклад в процесс формирования кальциевых депозитов [4].

Как известно, конечным продуктом перекисного окисления липидов (ПОЛ) является малоновый диальдегид. Он служит одним из маркеров оксидативного повреждения клеток и тканевых структур.

Среди множества источников свободных радикалов основным местом их продукции является дыхательная цепь цитохромов внутренней мембраны митохондрий. Более того, митохондрии являются основным источником продуктов ПОЛ – МДА, а локальная система митохондриальной антиоксидантной защиты – важнейшим ограничивающим фактором распространения свободных радикалов и ограничения выхода растворимого цитохрома С в цитоплазму клетки. Первым ферментом в каскаде нейтрализации свободных радикалов в митохондриях является супероксиддисмутаза. Она локализуется в матриксе митохондрий, где превращает супероксидный радикал ( $O_2^-$ ) в перекись водорода ( $H_2O_2$ ).

Выявленные признаки структурной перестройки тканей почки в виде дистрофии эпителия, его слущивания, расширения просвета канальцев и собирательных трубок, мононуклеарной инфильтрации интерстиция свидетельствуют о возможности развития процессов нефролитиаза. Это подтверждается гистохимическим обнаружением в канальцевой системе почки и в элементах интерстиция соединений кальция.

В условия блокирования процессов оксидативного повреждения  $\alpha$ -токоферолом отмечена меньшая степень выраженности структурной перестройки почек по сравнению с группой животных с нефролитиазом. Так, несмотря на то, что в канальцевой системе органа отмечались признаки гиалиново-капельной дистрофии, просвет собира-

тельных трубок был лишь незначительно расширен и характеризовался относительной равномерностью в пределах почечного сосочка. Хотя количество кальциевых депозитов в поле зрения снижалось не столь значительно по сравнению с экспериментальной группой животных, размер соединений кальция на фоне применения антиоксидантов уменьшался более чем в 3 раза!

Снижение экспрессии митохондриальной супероксиддисмутазы в местах интенсивного липогенеза указывает на возможное исчерпание ферментов системы антиоксидантной защиты. Кроме того, не следует исключать возможность снижения экспрессии митохондриальных антиоксидантных ферментов, обусловленную дистрофическими изменениями эпителиоцитов вблизи крупных камней и подавлением их общей функциональной активности. Увеличение в этой ситуации экспрессии тканями почек малонового диальдегида указывает на активацию процессов свободно-радикального окисления и ослабление антиоксидантной защиты в почках в ходе моделирования экспериментального оксалатного нефролитиаза.

Полученные данные согласуются с результатами биохимического исследования, проведенного в нашей лаборатории ранее, в котором в результате трехнедельного потребления крысами 1% раствора этиленгликоля было выявлено увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов в 1,8 раза [9].

У животных на фоне блокирования процессов оксидативного повреждения  $\alpha$ -токоферолом показатели экспрессии малонового диальдегида и митохондриальной супероксиддисмутазы в целом соответствовали показателям интактной группы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе моделирования экспериментального оксалатного нефролитиаза в почках крыс отмечаются морфологические признаки активации процессов оксидативного повреждения тканей и кле-

ток и ослабления функционирования системы ферментной антиоксидантной защиты. Более всего эти изменения выражены вблизи микролитов, обтурирующих собирательные трубы, что по своему местоположению соответствует зонам максимальной патогистологической перестройки тканей почки.

Применение антиоксиданта оказывает благоприятное воздействие на морфоструктурную перестройку почек у животных с индуцированным нефролитиазом. В этих условиях отмечено определенное снижение выраженности структурной перестройки почек, оксидативного повреждения тканей и клеток и сохранение системы ферментной антиоксидантной защиты.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Coe FL, Evan AP, Worcester EM, Lingerman JE. Three pathways for human kidney stone formation. *Urol Res* 2010; 38: 147-160
2. Вощула ВИ. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. ВЭВЭР, Мин., 2006; 286
3. Khan SR. Experimental calcium oxalate nephrolithiasis and the formation of human urinary stones. *Scanning Microsc* 1995; 9 (1): 89-100
4. Жариков АЮ, Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе. *Нефрология* 2009; 13 (4): 37-50
5. Tsiaikitzi K, Kourounakis AP, Tani E et al. Stress and active oxygen species – effect of alpha-tocopherol on stress response. *Archiv der Pharmazie* 2005; 338 (7): 315-321
6. Булгаков С. Витамин Е – высокоеффективный антиоксидант. *Врач* 2007; (7): 44-47
7. Жариков АЮ, Брюханов ВМ, Зверев ЯФ, Лампатов ВВ. Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза. *Нефрология* 2008; 12 (4): 28-35
8. Гуревич ЛЕ, Исаков ВА. Использование в иммуногистохимических исследованиях метода восстановления антигенной специфичности воздействием микроволн на ткани, фиксированные формалином и заключенные в парафин. *Архив патологии* 1999; (2): 48-50
9. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Талалаева ОС и др. О роли процессов свободно-радикального окисления в развитии экспериментального. *Нефрология* 2008; 12 (1): 58-63

Поступила в редакцию 23.12.2010 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.

© С.Х.Аль-Шукри, В.Г.Иванов-Тюрин, 2011  
УДК 616.617-003.7-089.876

*C.X. Аль-Шукри<sup>1</sup>, В.Г. Иванов-Тюрин<sup>1</sup>*

## МЕСТО ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ КОНТАКТНОЙ УРЕТЕРОЛИТОТРИПСИИ В ЛЕЧЕНИИ КАМНЕЙ МОЧЕТОЧНИКОВ

*S.H. Al-Shukri, V.G. Ivanov-Tyurin*

## THE PLACE OF TRANSURETHRAL CONTACT URETEROLITHOTRIPSY IN THE TREATMENT OF URETERAL STONES

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

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Изучить эффективность трансуретральной контактной уретеролитотрипсии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Исследованы результаты трансуретральной контактной уретеролитотрипсии у 89 больных с камнями мочеточников. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Из 89 больных с камнями мочеточников у 87 (97,7%) пациентов при контактной уретеролитотрипсии удалось разрушить камень до фрагментов размерами 1–3 мм. У 2 (2,2%) пациентов при выполнении трансуретральной контактной уретеролитотрипсии конкрименты мигрировали в чащечно-лоханочную систему почки, последняя была дренирована стентом для дальнейшего выполнения дистанционной ударно-волновой литотрипсии. У 1 (1,1%) больного при выполнении трансуретральной контактной уретеролитотрипсии с положительным эффектом была перфорирована стенка мочеточника. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Трансуретральная контактная уретеролитотрипсия является эффективным методом лечения камней мочеточника высокой степени плотности, находящихся в средней или нижней трети мочеточника. Однако инвазивность и травматичность этого метода ограничивают его применение.

**Ключевые слова:** камни мочеточника, трансуретральная контактная уретеролитотрипсия.

### ABSTRACT

**THE AIM.** Evaluate the effectiveness of the transurethral contact ureterolithotripsy. **PATIENTS AND METHODS.** In 89 patients were evaluated the results of transurethral contact ureterolithotripsy. **RESULTS.** Of the 89 patients with ureteral stones in 87 (97.7%) patients with contact ureterolithotripsy managed to destroy the stone to fragments the size of 1-3 mm. In 2 (2.2%) patients when performing transurethral contact ureterolithotripsy concrements migrated in pyelocaliceal system of the kidney, the latter was drained a stent to use the distance shock-wave lithotripsy. In 1 (1.1%) patient during transurethral contact ureterolithotripsy with a positive effect was perforated wall of ureter. **CONCLUSION.** Transurethral contact ureterolithotripsy is an effective treatment of ureteral stones high density, are in the middle or lower third of the ureter. However, the invasiveness and trauma of this method limit its application.

**Key words:** ureteral stones, transurethral contact ureterolithotripsy.

### ВВЕДЕНИЕ

Распространенное и принятое хирургическое лечение уролитиаза, сводящееся к удалению конкримента из мочевых путей, по сути, паллиативно, не гарантирует больных от рецидивов заболевания и от необходимости повторных хирургических вмешательств. В связи с этим клиницистами всех стран проводится целенаправленный поиск новых щадящих и менее травматичных методов избавления больных от камней [1–3].

Несмотря на появление новых эффективных методов лечения, таких как дистанционная ударно-волновая литотрипсия, эндоурологическое приме-

нение физических методов литотрипсии и удаления камней мочеточника остается актуальной проблемой и постоянно обсуждается на съездах, симпозиумах и в периодической литературе. Таким методом стала эндоурологическая трансуретральная контактная уретеролитотрипсия. Не уступая по эффективности традиционным оперативным вмешательствам, эндоурологический метод приобрел большое значение в лечении камней мочеточника [4–8].

Уретеролитотрипсия и уретеролитоэкстракция в настоящее время являются одними из широко применяемых методов лечения больных с камнями мочеточников в среднем и нижнем его отделе [9–11].

Для разрушения камня в мочеточнике используют различные варианты фрагментации конкре-

Иванов-Тюрин В.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, кафедра урологии Тел.: 8911 7855435; E-mail: ivan\_tyrin@mail.ru

ментов с использованием электрогидравлических, ультразвуковых, пневматических и лазерных литотрипторов. Электрогидравлическое воздействие на камень является более опасным из-за повреждения окружающих тканей [9]. Достаточно эффективными являются пневматический [12] и лазерный литотрипторы [13].

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На кафедре урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова в 2007–2009 гг. 89 больным была выполнена трансуретральная контактная уретеролитотрипсия, в том числе 41 мужчине и 49 женщинам.

Показаниями к трансуретральной контактной уретеролитотрипсии являлось наличие длительно находящихся на одном месте «вколоченных» камней мочеточника в средней или нижней его трети, размерами от 0,8 до 1,5 см, которые не поддаются уретеролитоэкстракции, в том числе после безуспешной дистанционной ударно-волновой литотрипсии.

Средний возраст больных составлял  $39,1 \pm 4,5$  лет. Среди 89 больных, которым была выполнена трансуретральная контактная уретеролитотрипсия, у 31 (34,8%) больного камни находились в средней трети мочеточника, у 58 (65,2%) – в средней трети мочеточника.

У больных, которым выполняли трансуретральную контактную уретеролитотрипсию, размеры камня были не менее 8 мм, при этом у 16 (18,0%) больных камни были 8–9 мм, у 47 (52,8%) больных – 10–11 мм и у 26 (29,2%) –  $\geq 12$  мм.

Плотность камней по шкале Хоунс菲尔да составила от 501 до 800 ед. у 48 больных, от 801 до 1000 ед. – у 18 больных, от 1001 до 1200 ед. – у 21 больного, свыше 1200 ед. – у 2 больных.

В предоперационном периоде всем 89 пациентам проводили общеклиническое и комплексное урологическое обследование, включающее ультразвуковое исследование, рентгенологическое исследование (обзорная и экскреторная урография, по показаниям ретроградная уретеропиелография). 20 пациентам выполняли компьютерную томографию почек и мочеточников с целью уточнения диагноза.

У всех больных операции проводили под эпидуральной анестезией, которая является более щадящим и обеспечивающим достаточную аналгезию и релаксацию методом обезболивания.

Для выполнения трансуретральной контактной уретеролитотрипсии мы использовали ригидный уретероскоп (угол поля зрения  $0^\circ$ , диаметр тубуса 9 Fr, диаметр рабочего канала 5 Fr). Для дезинтег-

рации конкрементов применяли пневмокинетический литотриптор. В работе были использованы зонды 0,4 и 0,8 мм. Мощность и тип подачи импульсов литотриптором (одиночный или непрерывный) выбирались в ходе эндоскопической операции в зависимости от конкретной ситуации. Для подачи промывной жидкости использовали аппарат Uromat со скоростью потока 400 мл/мин и с давлением промывной жидкости 75–80 мм рт. ст.

Всем больным выполняли послеоперационное дренирование верхних мочевых путей мочеточниковым катетером или стентом. Мочеточниковый катетер устанавливали при полной дезинтеграции конкремента и отсутствии миграции крупных фрагментов в полость чашечно-лоханочной системы почки. Стент устанавливали при миграции конкрементов или крупных фрагментов в полость чашечно-лоханочной системы почки. Мочеточниковый катетер удаляли на 2–3-и сутки после операции. Длительность нахождения стента определялась индивидуально. Всем пациентам проводили антибиотикопрофилактику послеоперационного пиелонефрита.

Из 89 больных этой группы у 86 (96,6%) больных при контактной уретеролитотрипсии удалось разрушить камень до фрагментов размерами 1–3 мм. У 2 (2,2%) больных при выполнении трансуретральной контактной уретеролитотрипсии конкременты мигрировали в чашечно-лоханочную систему почки, последняя была дренирована стентом для дальнейшего выполнения дистанционной ударно-волновой литотрипсии. У 1 (1,1%) больного при выполнении трансуретральной контактной уретеролитотрипсии с положительным эффектом была перфорирована стенка мочеточника. Перфорация была диагностирована во время проведения операции, пациенту выполнено дренирование полостной системы почки стентом, послеоперационный период протекал без осложнений, однако через 6 мес после уретеролитотрипсии у больного была выявлена структура мочеточника. Следовательно, трансуретральная контактная уретеролитотрипсия оказалась эффективной у 87 (97,7%) из 89 больных.

В ближайшем послеоперационном периоде активная фаза хронического пиелонефрита была диагностирована у 2 (2,2%) больных, у которых при попытке контактной уретеролитотрипсии камни мигрировали в чашечно-лоханочную систему почки. В отдаленном послеоперационном периоде активная фаза хронического пиелонефрита выявлена у 2 (2,2%) больных с рецидивными камнями. Фаза латентного воспаления в ближайшем послеоперационном периоде выявлена чаще – у 84 (94,4%)

больных, чем в отдаленном послеоперационном периоде – у 46 (51,7%) больных;  $\chi^2=39,05$ ;  $p<0,001$ . Фаза ремиссии в отдаленном послеоперационном периоде выявлена у 37 (41,6%) больных. Таким образом, после трансуретральной контактной уретеролитотрипсии хронический пиелонефрит протекает благоприятно.

У больных после трансуретральной контактной уретеролитотрипсии функция почки на стороне наличия камня в мочеточнике в отдаленные сроки улучшилась у 79 (90,8%) больных, осталась на прежнем уровне – у 3 (3,4%) больных, ухудшилась – у 5 (5,7%) пациентов: у 4 больных – с рецидивными камнями и у 1 больного – со стриктурой мочеточника.

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Выбор метода лечения больных с камнями мочеточника должен быть строго индивидуальным.

Алгоритм лечебной тактики у больных с камнями мочеточников должен определять выбор наиболее оптимального способа лечения с учетом размера камня, его плотности и локализации, длительности нахождения в мочеточнике, функционального состояния почек, уродинамики верхних мочевых путей и активности воспалительного процесса в почке.

Трансуретральная контактная уретеролитотрипсия должна завершаться дренированием полостной системы почки мочеточниковым катетером-стентом с целью предупреждения гнойно-септических осложнений.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Трансуретральная контактная уретеролитотрипсия является эффективным методом лечения камней мочеточника высокой степени плотности, находящихся в средней или нижней трети мочеточника. Однако инвазивность и травматичность этого метода ограничивают его применение.

### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Мартов АГ, Крендель БМ. Эндоурология и дистанционная ударноволновая литотрипсия в лечении нефруретеролитиаза. *Пленум правления Всероссийского научного общества урологов: Тезисы*. Ростов н/Д, 1992; 112–114
2. Стецик ОВ. Дистанционная и контактная лазерная литотрипсия в лечении больных уретеролитиазом (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2000; 16
3. Kishimoto T, Yamamoto K, Sugimoto T et al. Two years clinical experience with extracorporeal shock wave lithotripsy and transurethral ureterolithotripsy for ureteral stones at Osaka city University Hospital. *Eur Urol* 1989; 16(5): 343–348
4. Авеев АН, Ларин ВВ, Проценко АА. О целесообразности дренирования мочеточника после контактной литотрипсии. *Пленум правления Российского общества урологов: Материалы*. М., 2003; 366–367
5. Беляев АР, Ситдыков ЭН. Эндоскопическая ультразвуковая уретеролитотрипсия и уретеролитоэкстракция. *Пленум правления Российского общества урологов: Материалы*. М., 1990; 66–67
6. Бутин ПС. Применение дистанционной и контактной литотрипсии в лечении камней мочеточника. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005; 18
7. Гальчиков ИВ, Кан ЯД, Росляков АЮ. Выбор метода лечения больных с камнями дистального отдела мочеточника. *Пленум правления Российской общества урологов: Материалы*. М., 2003; 38
8. Камяков АА, Прохоров АВ. Опыт применения модифицированного литотриптора с целью увеличения эффективности уретеролитотрипсии. *Пленум правления Российской общества урологов: Материалы*. Сочи, 2003; 394–395
9. Камалов АА. Трансуретральная эндоскопическая уретеролитотрипсия и уретеролитоэкстракция. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1992; 25
10. Лопаткин НА, Мазо ЕБ, Чепуров АК и др. Эндоскопическая уретеролитотрипсия голымиевым лазером. *Урол нейфрол* 1997; (3): 25–29
11. Cheung MC, Lee F, Wong BB et al. A prospective randomized controlled trial of ureteral stenting after ureteroscopic holmium laser lithotripsy. *J Urol* 2003 169(4): 1257–1260
12. Мартов АГ. Эндоскопические и рентгенологические технологии в урологии. *Урология* 2004; (1): 37–54
13. Саркулова МН, Касимов НК. Эндоскопический метод удаления камней мочеточника. *Урология* 2007 (1): 40–41

Поступила в редакцию 12.01.2011 г.  
Принята в печать 09.02.2011 г.

© И.А.Корнеев, С.Ю.Глазнева, Р.Д.Засеев, А.А.Любинская, 2011  
УДК 616.62-008.22:612.467]-055.1-07

*И.А. Корнеев<sup>1</sup>, С.Ю. Глазнева<sup>1</sup>, Р.Д. Засеев<sup>1</sup>, А.А. Любинская<sup>1</sup>*

## АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА У МУЖЧИН С РАССТРОЙСТВАМИ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

*I.A. Korneev, S.Yu. Glazneva, R.D. Zasseev, A.A. Lyublinskaya*

## ALGORITHM FOR DIAGNOSIS OF AGE ANDROGEN DEFICIENCY IN MEN WITH URINATION DISORDERS

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

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** На основании комплексной оценки зависимостей между клиническими и биохимическими критериями андрогенной насыщенности мужского организма разработать алгоритм диагностики возрастного андрогенового дефицита (ВАД) у мужчин с расстройствами мочеиспускания. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В основу работы положены результаты исследования 100 мужчин с расстройствами мочеиспускания, обусловленными доброкачественной гиперплазией предстательной железы, хроническим абактериальным простатитом и их сочетанием [64 (64%), 20 (20%) и 16 (16%) пациентов соответственно]. Средний возраст больных составил  $58,5 \pm 1,2$  года. Всем больным выполняли комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, анкетирование по вопроснику AMS, определение в крови уровней общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды, расчет концентрации свободного и биодоступного тестостерона. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** На основании оценки ответов анкеты AMS было установлено, что наиболее выраженными оказались жалобы на снижение частоты и способности сексуальных отношений, снижение количества утренних эрекций и повышенную потливость. Уровень свободного тестостерона наиболее точно соответствовал клиническим симптомам андрогенодефицита, однако достоверность связи между концентрацией тестостерона и суммой баллов AMS оказалась ниже порогового значения. Чувствительность и специфичность анкеты AMS в диагностике ВАД, подтвержденного измерением уровня свободного тестостерона крови, составили 88 и 19% соответственно. Были обнаружены достоверные связи между концентрацией тестостерона крови и количеством баллов, полученных при ответах на четыре вопроса анкеты. На основании проведенного обследования и полученных данных разработан алгоритм диагностики возрастного андрогенового дефицита у больных с расстройствами мочеиспускания. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Предложенный алгоритм позволяет улучшить диагностику и уточнить показания к проведению заместительной гормональной терапии у мужчин с возрастным андрогенным дефицитом.

**Ключевые слова:** возрастной андрогенодефицит, расстройства мочеиспускания.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the study was to develop a diagnostic algorithm of the age androgen deficiency (VAD) in men with disorders of urination based on the complex relationships between clinical and biochemical criteria of androgen saturation of the male body. **PATIENTS AND METHODS.** The study is based on the results of the study 100 men with urinary disorders caused by benign prostatic hyperplasia, prostatitis and chronic abacterial their combination (64 (64%), 20 (20%) and 16 (16%) patients, respectively). The average age of patients was  $58,5 \pm 1,2$  years. All patients underwent complex clinical, laboratory and instrumental methods of examination, questioning the questionnaire AMS, determination of blood levels of total testosterone binding globulin sex steroids, the calculation of free and bioavailable testosterone. **RESULTS.** It was found based on the evaluation of responses AMS survey that most complaints have been expressed to reduce the frequency and power of sexual relations, reducing the number of morning erections, and increased sweating. The level of free testosterone most closely match the clinical symptoms of androgen deficiency, but the reliability of the relationship between testosterone concentration and the amount of AMS score was below the threshold. Sensitivity and specificity of the questionnaire in the diagnosis of AMS LOH confirmed by measuring blood levels of free testosterone were 88% and 19% respectively. There was found significant correlation between testosterone concentration of the blood and the number of points obtained in the responses to four survey questions. It was developed an algorithm for diagnosis of age-androgen deficiency in patients with disorders of urination based on the survey and clinical findings. **CONCLUSION.** The proposed algorithm can improve the diagnosis and to clarify the indications for hormone replacement therapy in men with androgen deficiency age.

**Key words:** age androgenodeficiency, urination disorders.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы появилось большое количество публикаций, посвященных изучению синдро-

ма возрастного андрогенного дефицита (ВАД). По мнению большинства исследователей, ВАД – это клинический и биохимический синдром, который развивается у 30–70% мужчин в возрасте 40–70 лет и сопровождается разнообразными, снижающими качество жизни и относящимися к компетен-

Корнеев И. А. 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии. Тел.: 234-01-61, E-mail: korneyev@spmu.rssi.ru

ции многих специалистов, симптомами [1, 3]. Отсутствие специфичных проявлений синдрома во многом определяет низкую обращаемость пациентов за помощью и низкую распознаваемость его врачами-урологами [4]. Несмотря на неоднократные попытки разработать универсальный способ, позволяющий количественно оценить клинические симптомы андрогенного дефицита, ни один из предложенных методов не был рекомендован к практическому применению. Наличие свободной и связанных форм тестостерона в крови, естественная вариабельность его показателей в течение суток, погрешность лабораторной диагностики и индивидуальные особенности андрогеновых рецепторов еще больше затрудняют диагностике [5]. Кроме того, у пожилых мужчин часто наблюдаются расстройства мочеиспускания, механизмы развития которых могут зависеть не только от гемодинамики дретузора и уродинамических показателей мочевых путей, но и от уровня мужских половых гормонов [6]. В связи с тем, что симптомы нижних мочевых путей тесно связаны с симптомами ВАД, а также принимая во внимание высокую вероятность снижения выработки тестостерона у мужчин, обратившихся к урологу по поводу расстройств мочеиспускания, представляет интерес поиск оптимального подхода к диагностике ВАД у этой многочисленной категории пациентов. С этой целью было проведено исследование зависимостей между клиническими и биохимическими критериями оценки андрогенной насыщенности мужского организма

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены результаты исследования 100 мужчин в возрасте от 41 до 80 лет (средний возраст  $58,5 \pm 1,2$  года) с расстройствами мочеиспускания, обусловленными доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) – 64(64%) пациента и хроническим абактериальным простатитом (ХАП) – 20(20%) пациентов, у 16(16%) больных диагностировано сочетание ДГПЖ и ХАП. Больные ранее не получали лечение в связи с дизурией и последовательно проходили обследование в плановом порядке. У 89(89%) человек были выявлены сопутствующие заболевания, наиболее распространенными из которых оказались гипертоническая болезнь [47(47%) мужчин] и ожирение [27(27%) мужчин].

Всем больным, помимо общеклинических исследований, выполняли комплекс лабораторных и инструментальных методов обследования с целью определения полной клинической картины, характера течения и степени тяжести основного забо-

левания. Для симптомов ВАД выполняли анкетирование по вопроснику AMS [7], в соответствии с которым пациенты по пятибалльной шкале оценивали свои жалобы на ухудшение общего самочувствия и общего состояния, боли в суставах и мышечные боли, повышенную потливость, проблемы со сном, повышенную потребность в сне, частое ощущение усталости, раздражительность, нервозность, тревожность, физическое истощение и упадок жизненных сил, снижение мышечной силы, депрессию, ощущение, что жизненный пик пройден, опустошенность, ощущение «дошел до ручки», уменьшение роста бороды, снижение способности и частоты сексуальных отношений, количества утренних эрекций, сексуального желания.

Лабораторная диагностика заключалась в определении уровней общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) методом твердофазного иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе Chem Well Combi. Уровень свободного и биодоступного тестостерона определяли по формуле A. Vermuelen [8], доступной в виде онлайн-калькулятора.

Клиническими признаками, указывающими на ВАД, считали сумму баллов анкеты AMS, превышающую 26 (симптоматика легкой, умеренной и тяжелой степени – 27–36 баллов, 37–49 баллов и свыше 50 баллов соответственно), а биохимическим подтверждением андрогенодефицита – уменьшение уровня общего, свободного или биодоступного тестостерона плазмы крови ниже 8 нмоль/л, 0,25 нмоль/л или 3,8 нмоль/л соответственно. По-

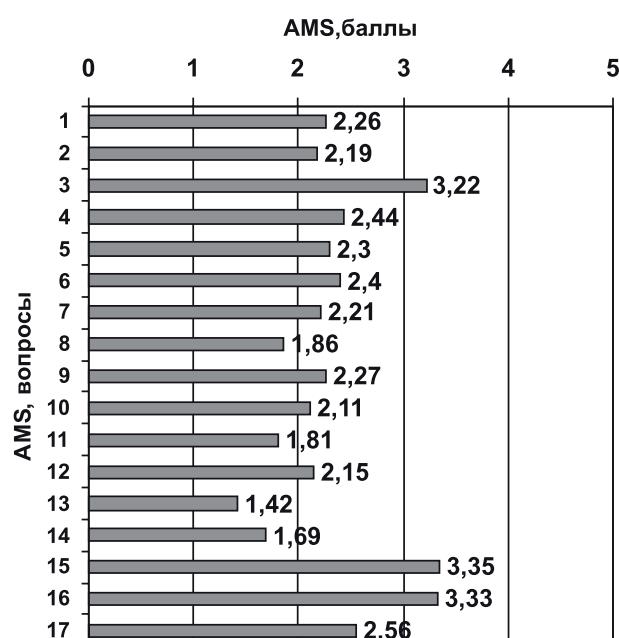


Рис. 1. Средние значения балльной оценки симптомов согласно шкале AMS.

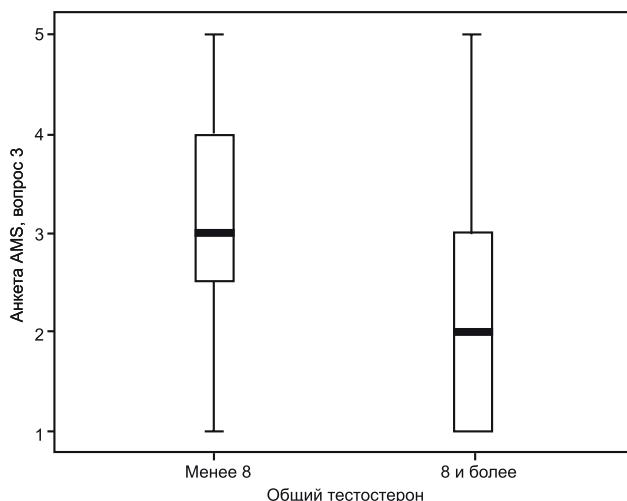


Рис. 2. Распределение больных в зависимости от уровня общего тестостерона крови и количества баллов, полученных при ответе на вопрос №3 анкеты AMS (повышенная потливость).

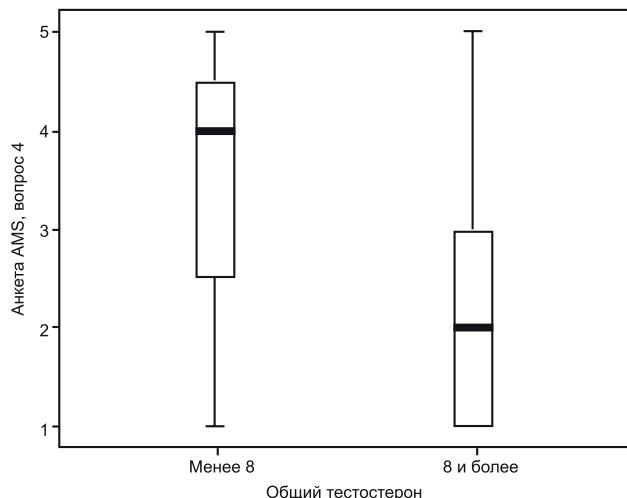


Рис. 3. Распределение больных в зависимости от уровня общего тестостерона крови и количества баллов, полученных при ответе на вопрос №4 анкеты AMS (проблемы со сном).

полученные данные обследования больных были подвергнуты статистической обработке с целью выявления взаимосвязей между клиническими и биохимическими показателями.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Сумма баллов анкеты AMS у обследованных мужчин варьировала от 17 до 69 и в среднем составила  $35,7 \pm 1,1$ . Средние значения балльной оценки вопросов анкеты AMS приведены на рис. 1, из которого следует, что наиболее выраженным образом оказались жалобы на снижение частоты и способности сексуальных отношений, снижение количества утренних эрекций и повышенную потливость. При этом оказалось, что у подавляющего большинства мужчин [87 (87%) человек] имеются симптомы

андrogenного дефицита, легкой, умеренной и тяжелой степени у 40 (40%), 32 (32%) и 15 (15%) пациентов соответственно.

Уровни общего, свободного и биодоступного тестостерона в среднем составили  $13,7 \pm 5,4$  нмоль/л,  $201 \pm 120$  нмоль/л и  $4,7 \pm 2,8$  нмоль/л соответственно. Среди не имеющих симптомов ВАД мужчин (сумма баллов анкеты AMS  $\leq 26$ ) низкие уровни общего, свободного и биодоступного тестостерона крови были выявлены у 3 (23%), 10 (77%) и 4 (31%) пациентов соответственно, а при выраженной симптоматике ВАД (сумма баллов анкеты AMS  $> 26$ ) они были обнаружены у 20 (23%), 77 (85%) и 31 (36%) больного. Таким образом, было установлено, что по сравнению с концентрацией общего и биодоступного тестостерона уровень свободного тестостерона наиболее точно соответствует клиническим симптомам ВАД, оцененным при помощи анкеты AMS. При этом достоверность связей между суммарным показателем балльной оценки симптомов андрогенного дефицита согласно анкете AMS и концентрациями всех форм тестостерона крови оказалась ниже порогового значения ( $p > 0,5$ ). Чувствительность и специфичность анкеты AMS в диагностике ВАД, подтвержденного измерением уровня свободного тестостерона крови, составили 88 и 19% соответственно.

При отсутствии достоверных связей между биохимическими признаками ВАД и его совокупной оценкой при помощи вопросника AMS были обнаружены зависимости между уровнем общего тестостерона крови и количеством баллов, полученных при ответах на 3-, 4-й и 17-й вопросы анкеты – наличии повышенной потливости ( $r=0,48$ ;  $p=0,025$ ), проблем со сном ( $r=0,42$ ;  $p=0,049$ ) и нарушения либидо ( $r=0,38$ ;  $p=0,080$ ) соответственно. Распределение обследованных больных в зависимости от уровня общего тестостерона крови и числа баллов, полученных при ответах на вопросы 3 и 4 анкеты AMS, представлены на рис. 2–3. Менее достоверными оказались связи между концентрацией биодоступного тестостерона крови и количеством баллов, полученных при ответах на 3-, 8-й и 17-й вопросы анкеты – наличии повышенной потливости ( $r=0,42$ ;  $p=0,064$ ), тревожности ( $r=0,43$ ;  $p=0,061$ ) и нарушения либидо ( $r=0,40$ ;  $p=0,084$ ) соответственно.

Свидетельствующие о возможном наличии андрогенодефицита высокие значения анкеты AMS мы наблюдали у мужчин с более выраженным симптомами нижних мочевых путей ( $t=3,07$ ;  $p=0,003$ ), имеющих большее число палочкоядерных лейкоцитов крови ( $t=3,09$ ;  $p=0,003$ ).

Уровень тестостерона крови был меньше у

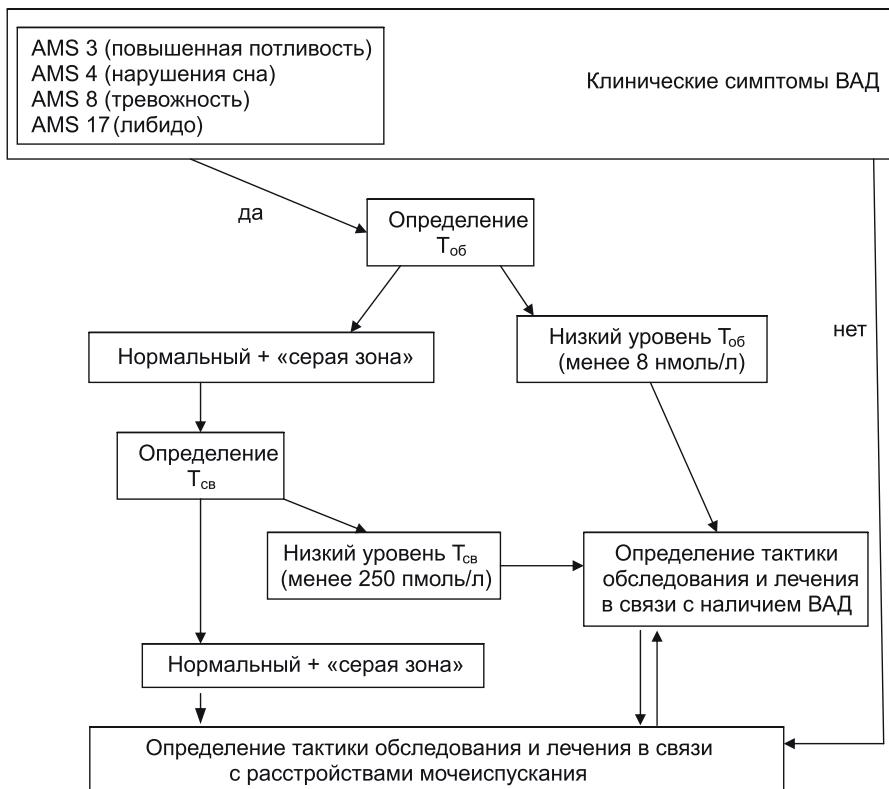


Рис.4. Алгоритм диагностики ВАД у больных с расстройствами мочеиспускания.

мужчин менее высокого роста ( $r=0,29$ ;  $p=0,063$ ), большей массы тела ( $r=0,26$ ;  $p=0,099$ ), имеющих большее значение индекса массы тела ( $r=0,32$ ;  $p=0,036$ ) и наличие переломов костей в анамнезе ( $r=0,38$ ;  $p=0,015$ ) в более молодом возрасте ( $r=0,38$ ;  $p=0,013$ ). Более низкий уровень тестостерона был также характерен для мужчин, у которых ранее был диагностирован хронический абактериальный простатит ( $r=0,26$ ;  $p=0,095$ ), а при проведённом обследовании выявлен склероз предстательной железы ( $r=0,30$ ;  $p=0,056$ ) и лейкоциты в третьей порции мочи ( $r=0,27$ ;  $p=0,083$ ).

В нашей работе мы также предприняли попытку интерпретации оценки андрогенной насыщенности организма при помощи совокупного показателя, основанного на определении принадлежности пациента к подгруппе наличия или отсутствия андрогенного дефицита, исходя из недостаточности концентрации уровня хотя бы одного из трёх показателей: общего, свободного или биодоступного тестостерона. Наличие установленной таким образом андрогенной недостаточности у мужчин чаще выявляли при жалобах на трудности воздержаться от мочеиспускания ( $t=2,41$ ;  $p=0,020$ ), с высоким диастолическим давлением крови ( $t=2,71$ ;  $p=0,010$ ), наличием стенокардии напряжения I-II функционального класса ( $t=1,76$ ;  $p=0,082$ ), большим содержанием палочкоядерных лейкоцитов крови ( $t=1,82$ ;  $p=0,076$ ) и более выраженным возрастны-

ми симптомами по шкале AMS ( $t=2,14$ ;  $p=0,037$ ). Выделив в этой группе мужчин подгруппу пациентов, набравших более 26 баллов по анкете AMS и сопоставив их с оставшимися мужчинами по всем проанализированным показателям, мы обнаружили, что у этих страдающих от клинических и биохимических проявлений андрогенодефицита мужчин были выявлены более высокое sistолическое ( $t=2,22$ ;  $p=0,030$ ) и диастолическое ( $t=2,83$ ;  $p=0,006$ ) артериальное давление, меньший цветовой показатель крови ( $t=3,03$ ;  $p=0,004$ ), чаще встречалась ИБС со стенокардией напряжения ( $t=1,72$ ;  $p=0,085$ ), а также ирритативные ( $t=2,08$ ;  $p=0,04$ ) и обструктивные ( $t=1,81$ ;  $p=0,075$ ) симптомы нижних мочевых путей, склероз простаты ( $t=8,47$ ;  $p=0,016$ ) и хроническая почечная недостаточность ( $t=2,02$ ;  $p=0,44$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В работе нам удалось доказать тесную взаимосвязь между возрастными симптомами у мужчин, характерным для дефицита андрогенов уровнем тестостерона крови, расстройствами мочеиспускания и сопутствующими заболеваниями, приводящими к метаболическим нарушениям. Эти данные согласуются с современными представлениями о патогенетической роли гипогонадизма в развитии метаболического синдрома у мужчин, а также подтверждают обнаруженную специалистами [9] связь этих компонентов и регуляции мочеиспускания.

Согласно определению, ВАД представляет собой связанный со старением клинический и биохимический синдром, характеризующийся типичными симптомами хронической недостаточности системного действия тестостерона и проявляющийся нарушением функции различных органов и систем, а также снижением качества жизни. В связи с этим в настоящее время диагностика ВАД базируется на совокупной интерпретации клинической и биохимической составляющих. До настоящего времени нет единого мнения об оптимальном методе, позволяющем установить дефицит андрогенов у

мужчин и определить показания к лечению. По мнению ряда авторов [10], диагностика гипогонадизма у мужчин при помощи анкетирования имеет высокую чувствительность, но низкую специфичность, а наиболее точным методом оценки андрогенной насыщенности организма является определение уровня свободного тестостерона крови на основании расчётов, основанных на сведениях о концентрации общего тестостерона крови и глобулина, связывающего половые стероиды.

Большинство страдающих андрогенным дефицитом мужчин относятся к возрастной группе, в которой часто выявляют расстройства мочеиспускания и, следовательно, симптомы гипогонадизма, равно как и симптомы нижних мочевых путей представляют собой взаимосвязанный комплекс, который обуславливает клинические проявления, снижающие качество жизни пациентов и являющиеся поводом для обращения за медицинской помощью. Эти взаимосвязи должны быть учтены при диагностике ВАД у мужчин с расстройствами мочеиспускания.

На основании проведённого обследования и полученных данных, мы можем предложить следующий алгоритм диагностики ВАД у этой категории больных (рис. 4): на первом этапе следует оценить клиническую симптоматику и предложить пациенту анкетирование по вопроснику AMS, при котором особое внимание должно уделяться ответам на вопросы №3, 4, 8 и 17. При отсутствии жалоб пациенту должно быть проведено комплексное обследование с целью определения других возможных причин нарушений мочеиспускания. При наличии жалоб по указанным вопросам необходимо проводить определение уровня общего тестостерона и при значениях менее 12 нмоль/л определить концентрацию свободного тестостерона. Низкие величины этих показателей – менее 8 нмоль/л и менее 250 пмоль/л соответственно при наличии характерной симптоматики позволяют подтвердить наличие ВАД и являются основаниями для проведения заместительной гормональной терапии тестостероном после соответствующего обсуждения и дополнительного обследования. Низкие нормальные значения и значения, относящиеся к так называемой «серой зоне» – для общего тестостерона крови от 8 до 12 нмоль/л и для свободного тестостерона крови – от 180 до 250 пмоль/л, являются основанием для обсуждения с больными возможности использования препаратов тестостерона при исключении других причин развития симп-

томов и противопоказаний. В остальных случаях этот этап следует миновать и продолжать обследование в связи с наличием симптомов нижних мочевых путей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нам удалось подтвердить, что трудности, связанные с поиском оптимального способа диагностики ВАД, обусловлены наличием тестостерон-зависимых механизмов регуляции в организме, недостаток работы которых имеет многочисленные и неспецифические проявления. Еще больше осложняет работу в этом направлении совокупность сопутствующих заболеваний и наличие расстройств мочеиспускания у мужчин пожилого возраста, способные оказать влияние на комплексные системы оценки жалоб пациентов, в частности – на анкетирование посредством вопросника AMS. В то же время, обнаруженные в нашей работе закономерности дают возможность определить ориентиры в пути диагностического поиска у больных с ВАД и выбрать кандидатов для проведения заместительной гормональной терапии.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* 2005; 48: 1-4
2. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD et al. Baltimore longitudinal study of ageing. *Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2):724-731
3. Feldman HA. Age trends in the levels of serum testosterone and other hormones in the middle aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:589-598
4. Лоран ОВ, Сегал АС. Климатические расстройства у мужчин. OGGI Production, М., 1998; 88
5. Корнеев ИА. Достоверность методов оценки уровня тестостерона и резистентность андрогеновых рецепторов при диагностике возрастного дефицита андрогенов у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия* 2007; 2: 6-9
6. Mearini L, Costantini E, Zucchi A et al. Testosterone levels in benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *Urol Int* 2008; 80(2): 134-140
7. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A. A new aging males symptoms (AMS) rating Scale. *Aging Male* 1999; 2(2): 105-114
8. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(3): 28-31
9. Верткин АЛ, Аринина ЕН, Моргунов ЛЮ и др. Метаболический синдром и гипогонадизм у мужчин: реальные взаимосвязи и подходы к фармакотерапии. *Терапевт* 2006; 11-12: 59-65
10. Kratzik C, Heinemann LA, Saad F et al. Composite screener for androgen deficiency related to the Aging Males' Symptoms scale. *Aging Male* 2005; 8(3-4): 157-161

Поступила в редакцию 22.12.2010 г.  
Принята в печать 09.02.2011 г.

© Т.Л.Настаушева, В.П.Ситникова, А.П.Швырев, Л.И.Стахурлова, Е.В.Стенышинская, Т.Г.Звягина, Е.Н.Кулакова, А.П.Савченко, 2011  
УДК 616.633.96-053.32-07-08

*Т.Л. Настаушева<sup>1</sup>, В.П. Ситникова<sup>1</sup>, А.П. Швырев<sup>1</sup>, Л.И. Стакурлова<sup>1</sup>,  
Е.В. Стенышинская<sup>1</sup>, Т.Г. Звягина<sup>2</sup>, Е.Н. Кулакова<sup>1</sup>, А.П. Савченко<sup>3</sup>*

## ПРОТЕИНУРИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ, ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

*T.L. Nastausheva, V.P. Sitnikova, A.P. Shvyrev, L.I. Stakurlova,  
E.V. Steninskaya, T.G. Zvyagina, E.N. Kulakova, A.P. Savchenko*

## PROTEINURIA IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE: GENESIS, DIAGNOSTIC ALGORITHM AND TREATMENT PRINCIPLES

<sup>1</sup>Кафедра госпитальной педиатрии с курсом подростковой медицины Института последипломного медицинского образования Воронежской медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, <sup>2</sup>нефрологическое отделение Воронежской областной детской клинической больницы № 1, <sup>3</sup>кафедра организации здравоохранения Института последипломного медицинского образования Воронежской медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

### РЕФЕРАТ

В лекции рассмотрены механизмы возникновения, клиническая значимость и алгоритмы диагностики протеинурии у детей. Представлены подходы к терапии данного состояния.

**Ключевые слова:** протеинурия, клубочковая, канальцевая, транзиторная, персистирующая, уропротеинограмма, методы диагностики.

### ABSTRACT

The lecture examines the mechanisms of occurrence, clinical significance and diagnostic algorithms of proteinuria in children. Approaches to therapy of this condition are presented.

**Key words:** proteinuria, glomerular, tubular, transient, persistent, uroproteinogramma, methods of diagnosis.

Здоровые взрослые люди экскретируют с мочой до 150 мг белка в сутки. Увеличение суточной экскреции белка с мочой ( $>150$  мг) может отражать как минимальные изменения в мочевой системе, так и являться маркером серьезной патологии почек и прогрессирования многих нефропатий [1–3]. Таким образом, при обнаружении белка в моче в количестве, превышающем допустимые значения, необходимо использовать диагностический алгоритм для установления причин протеинурии, чтобы рекомендовать больным этиопатогенетически обоснованную терапию.

### Определение

**Протеинурия** диагностируется в тех случаях, когда белок в моче при определении тест-полоской выявляется в количестве  $\geq <+$  или больше 0,1 г/л [4], при определении методом с сульфосалициловой или с азотной кислотой  $>0,03$  г/л, при определении автоматизированным методом с пирогалловым красным  $\geq 0,1$  г/л [5, 6].

Настаушева Т. Л. 394024, г.Воронеж, ул. Бурденко, д. 1. Тел.: (4732) 37-27-46, факс: (4732) 44-97-66; E-mail: nastat53@mail.ru

### Патофизиология

Каждый нефрон в течение 24 ч фильтрует несколько граммов белка. Здоровые почки за сутки образуют приблизительно 150 л гломерулярного фильтрата с концентрацией белка 60–80 г/л, но только минимальное количество протеинов появляется в моче. Два фактора препятствуют выделению с мочой большого количества белка:

1. Почечный гломерулярный барьер, который состоит из эндотелия, базальной мембрани и эпителиальных клеток. Этот барьер задерживает только крупномолекулярные белки с молекулярной массой (M)  $>100$  кДа.

2. Реабсорбция проксимальными канальцами ( $>90\%$ ) профильтрованного гломерулами белка.

В норме в моче может обнаруживаться целый спектр протеинов в количестве не более 150 мг/1,73 м<sup>2</sup>/сут или 4 мг/м<sup>2</sup>/ч [7].

К белкам, экскретируемым с мочой, относят:

- белки плазмы крови с низкой молекулярной массой (M – 60 – 100кДа);
- белки почечной ткани, такие как белок Тамм–

Хорсфалл, синтезируемый эпителием канальцев, канальцевый фермент – глютаминтрансфераза;

- белки эпителия мочевыводящих путей и половых желез.

Протеинурия делится на физиологическую (функциональную) и патологическую. Она может быть непостоянной (интермиттирующей) или постоянной (персистирующей) [8].

*Физиологическая или функциональная протеинурия*, как правило, не превышает 1 г/л, является интермиттирующей и возникает вследствие следующих причин:

1. охлаждения;
2. физической нагрузки;
3. инсоляции;
4. нервного напряжения;
5. гипертермии;
6. алиментарных факторов;
7. ортостатической нагрузки (появляется в вертикальном положении).

При физиологической протеинурии требуется лишь динамическое наблюдение на весь период её существования с целью исключения патологических изменений в почках.

*Патологическая протеинурия* делится на минимальную (до 1 г/сут), умеренную (>1 г/сут до 3 г/сут или >4 мг/м<sup>2</sup>/ч до 40 мг/м<sup>2</sup>/ч) и значительную или нефротическую (>3 г/сут или ≥40 мг/м<sup>2</sup>/ч) [9, 10].

Патологическая протеинурия может быть преренальной, ренальной (клубковой, канальцевой, смешанной) и постренальной.

Причины преренальной протеинурии:

- миелома;
- лимфома;
- внутрисосудистый гемолиз.

Преренальная протеинурия нередко носит характер «нагрузочной». Она является результатом увеличения количества белка, проходящего через гломерулярный барьер, например, при повышенной продукции легких цепей иммуноглобулинов у больных с миеломой. При этом количество фильтрующегося белка значительно превышает возможность его реабсорбции в канальцах почки. Нагрузочная протеинурия обычно низкомолекулярная.

*Клубковая (гломерулярная) протеинурия* выявляется при нарушении проницаемости гломерулярного фильтра (барьера). В норме фильтруются белки с низкой молекулярной массой ( $M$  до 60–100 кДа). Эти белки представлены альбумином ( $M = 67$  кДа) и микроглобулинами ( $M < 40$  кДа), к которым относятся  $\beta_2$ - и  $\alpha_1$ -микроглобулины, ретинол-связывающий белок и ряд других. Для уропротеинограммы повреждения клубков характер-

но либо повышенное количество альбумина, либо сочетание альбумина с высокомолекулярными белками ( $M > 100$  кДа). Гломерулярная капиллярная стенка имеет отрицательный заряд, поэтому отрицательно заряженные белки (анионы) мало фильтруются, в то время как положительно заряженные (катионы) имеют большую способность к фильтрации. При нефротическом синдроме с минимальными морфологическими изменениями теряется отрицательный заряд гломерулярного фильтра, и анионы альбумина фильтруются в большом количестве. Кроме того, при нефротическом синдроме изменяется структура белков, эпителия гломерулоподоцитов, что также способствует смене электрического заряда стенки капилляров клубочков с отрицательного на положительный.

**Канальцевая (тубулярная) протеинурия.** Низкомолекулярные белки ( $M < 40$  кДа), которые фильтруются через гломерулы, в большинстве своём (99,9%) реабсорбируются проксимальными канальцами почек. Если эти канальцы повреждены, например при тубулоинтерстициальных болезнях, появляется низкомолекулярная протеинурия. Уропротеинограмма при канальцевых нарушениях, как правило, представлена на 50% и более белками  $M < 40$  кДа в сочетании с альбумином. Канальцевая протеинурия за редким исключением умеренная и не превышает 1–1,5 г/сут. Необходимо учитывать, что  $\beta_2$ -микроглобулин быстро разрушается в кислой моче; более стойким маркером поражения канальцев являются ретинол-связывающий белок и  $\alpha_1$ -микроглобулин [11].

Смешанная протеинурия появляется при сочетанном повреждении клубкового фильтра и канальцевой реабсорбции белка. При этом она нередко превышает 1 г/сут, а в уропротеинограмме фиксируют альбумин ( $M = 67$  кДа), высокомолекулярные белки ( $M > 100$  кДа) и белки низкой молекулярной массы ( $M < 40$  кДа), причем низко- и высокомолекулярных протеинов приблизительно поровну.

**Методы определения белка и их интерпретация**

Существуют качественные, полуколичественные и количественные методы определения белка в моче. Для диагностики протеинурии лучше исследовать первую утреннюю порцию мочи.

1. Качественный метод определения белка с помощью сульфосалициловой кислоты. Хотя метод считается качественным, но по степени пропитации белка с образованием «кольца» определенной толщины можно судить и о концентрации протеинов в моче. Норма – не выше 0,033 г/л или «следы» белка в моче [12] (табл. 1).

## 2. Полуколичественные:

- с азотной кислотой (норма – не выше 0,033 г/л);
- тест-полоски (сухая химия) – норма «—» или <0,1 г/л.

В последнее время метод тест-полосок получает все большее распространение в качестве экспресс-анализа мочи у пациента. Этот метод прост, достаточно чувствителен и специфичен, а результат известен уже через 1–2 мин [7]. Метод основан на взаимодействии белка с реагентом – тетрабромфеноловым синим. При этом цвет реактивной полосы меняется с желтого на зеленый.

При исследовании мочи данным методом необходимо соблюдение определенных правил:

1. Опускать тест-полоску в сосуд с мочой, а не подставлять ее под струю мочи.
2. Оставлять тест-полоску в моче не более 10 с.
3. Читать результат через 60 секунд от момента изъятия тест-полоски из сосуда с мочой.

При нарушении этих правил может иметь место ложноположительный результат.

Кроме того, получение ложноположительного результата возможно при:

- щелочной реакции мочи ( $\text{pH} > 7,0$ );
- лейкоцитурии;
- бактериурии;
- высоком удельном весе мочи ( $>1025$ );
- попадании контрастного вещества в мочу при исследовании ее ранее, чем через 24 ч после рентгеноконтрастного обследования.

Ложноотрицательный результат регистрируется при разведении мочи (удельный вес  $<1002$ ), при низком pH мочи ( $<4,5$ ).

3. Количественные методы исследования протеинурии:

- турбидиметрические – основаны на преципитации с реагентом – бензония хлоридом;
- связанные с красителями, такими как Понсо S, Кумаси, бриллиантовый синий, пирогалловый красный;

- химические: биуретовый, Лоури – высокочувствительные методы.

Золотым стандартом количественного определения протеинурии является биуретовый метод с трихлоруксусной кислотой. При определении чувствительности и специфичности новых методов исследования протеинурии их сравнивают именно с данным методом. При количественной характеристике белка в моче необходимо исследование его за определенный промежуток времени, обычно за 24 ч (сутки).

При невозможности собрать суточную мочу у ребенка, особенно это касается детей раннего возраста, можно провести исследование соотношения белок мочи/креатинин мочи в одной (обычно утренней) порции. Установлено, что это соотношение четко коррелирует с суточной протеинурией. Проведенные нами исследования в 80-х годах прошлого века показали, что коэффициент корреляции в первой утренней порции соотношения белок мочи/креатинин мочи с суточной протеинурией =0,96. Норма соотношения белок мочи/креатинин мочи до 0,2 мг/мг у детей старше 2 лет, до 0,6 мг/мг у детей от 6 мес до 2 лет.

Для установления уровня повреждения структур почки – гломерул или канальцев можно исследовать качественный состав белка мочи. Для этого определяют уровень альбумина и других фракций белка, например низкомолекулярных белков (<40 кДа), как маркеров канальцевой протеинурии.

### Альбуминурия.

Норма выделения альбумина с мочой – до 30 мг/сут (30 мг/л).

Термин «микроальбуминурия» используется, когда в моче определяется альбумин >30 мг/сут до 300 мг/сут. При цифрах альбумина в моче >300 мг/сут применяется термин «альбуминурия». Исследование микроальбуминурии имеет важное значение для диагностики диабетической нефропатии (ДН) в доклинической стадии [13, 14]. Она может выявляться у детей с сахарным диабетом типа 1 (СД типа 1) уже с 3-го года заболевания, нарастая по мере увеличения стажа диабета [15]. Диабетическая нефропатия диагностируется при микроальбуминурии в 2 из 3 анализов мочи за период 3–6 мес. Протеинурия при ДН вначале (до 2–3-го года болезни) транзиторная, после 5 лет заболевания – постоянная [16]. Наиболее детально классификация ДН разработана С.Е. Mogensen в 1983 г. (табл. 2).

Определено и изменение качественного состава белка мочи у детей с СД типа 1, а именно преобладание «патологических» типов уропротеинограммы отмечено с 4–5-го года заболевания [15].

Таблица 1  
Нормальная экскреция белка мочи у детей различного возраста

Возраст	Суточная экскреция мг/24 ч	Суточная экскреция на поверхность тела мг/24 ч/м <sup>2</sup>
Недоношенные (5–30 дней)	29 (14–60)	182 (88–377)
Доношенные	32 (15–68)	145 (68–309)
2–12 мес	38 (17–85)	109 (48–244)
2–4 года	49 (20–121)	91 (37–223)
4–10 лет	71 (26–194)	85 (31–234)
10–16 лет	83 (29–238)	63 (22–181)

Cruz C, Spitzer A. Contemp Pediatr 1998; 15 (9): 89

Таблица 2

**Классификация диабетической нефропатии**

Стадия ДН	Основные характеристики	Время появления от начала диабета
1. Стадия гиперфункции	- гиперфильтрация - гиперперфузия - гипертрофия почек - нормоальбуминурия (< 30 мг/сут)	дебют сахарного диабета
2. Стадия начальных структурных изменений почек	- утолщение БМК - экспансия мезангия - гиперфильтрация - нормоальбуминурия (< 30 мг/сут)	2–5 лет
3. Стадия начинающейся ДН	- микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут) - нормальная или умеренно повышенная СКФ (скорость клубочковой фильтрации)	более 5–10 лет
4. Стадия выраженной ДН	- протеинурия - артериальная гипертензия - снижение СКФ - склероз 50–75% клубочков	более 10–15 лет
5. Стадия уремии	- СКФ < 10 мл/мин - тотальный гломерулосклероз	более 15–20 лет

Количественные методы определения альбумина в моче:

1. Радиоиммунный.
2. Иммунодиффузии.
3. Иммуноферментный.
4. Иммунотурбидиметрии.

Более точным методом выявления происхождения протеинурии (клубочковая, канальцевая или смешанная) является автоматизированный гель-электрофорез с поликариламидным гелем.

#### **Этиология и классификация протеинурии у детей и подростков**

1. Функциональная/транзиторная минимальная (до 1 г/л) протеинурия. Развивается, как правило, в следующих случаях:

- гипертермия;
- охлаждение (простуда);
- сердечная недостаточность;
- судороги;
- стресс;
- ортостатическая нагрузка.

2. Гломерулярные заболевания, сопровождающиеся протеинурией:

- нефротический синдром с минимальными изменениями;
  - фокально-сегментарный гломерулосклероз;
  - врожденный нефротический синдром;
  - гломерулонефриты (постинфекционный, мембраниопролиферативный, мембранозный, IgA-нефропатия, нефрит при геморрагическом васкулите и других системных васкулитах, нефрит при системной красной волчанке, врожденный нефрит, синдром Альпорта);
  - нефропатии при хроническом гепатите В, С;
  - СПИД, сифилис;
  - гемолитико-уремический синдром;

- сахарный диабет (диабетическая нефропатия).

При гломерулярных заболеваниях определяется в основном гломерулярная протеинурия, возможна также протеинурия смешанного характера.

3. Тубулоинтерстициальные заболевания как причина протеинурии:

- рефлюксная нефропатия;
- интерстициальный нефрит;
- пиелонефрит;
- цистиноз;
- синдром Фанкони;
- галактоземия;
- непереносимость фруктозы;
- тирозинемия;
- синдром Лоу;
- нефротоксичность (аминогликозиды, пенициллины, тяжелые металлы, нестероидные противовоспалительные препараты);
- ишемическое повреждение канальцев.

Для тубулоинтерстициальных заболеваний характерна тубулярная протеинурия, при тяжелом повреждении почки возможна смешанная протеинурия.

4. Протеинурия при опухолях:

- лимфогранулематоз и другие лимфомы;
- лейкоз;
- миелома.

При опухолевых процессах протеинурия, как правило, имеет преренальное происхождение.

Приблизительно 10% детей школьного возраста при скрининговом обследовании мочи тест-полосками могут иметь протеинурию. При дальнейшем исследовании только каждый десятый из них сохраняет протеинурию персистирующего характера [19].

При скрининге мочи у школьников в Японии персистирующая протеинурия определена в 0,37%

наблюдений у детей в возрасте 12–14 лет и в 0,07% – у детей 6–11 лет [19].

Согласно собственным исследованиям скрининга мочи у 5307 детей Воронежского региона в период 1990–1995 гг., нами установлено наличие протеинурии у 6,37% школьников и у 1,62% дошкольников [17], однако персистирующий характер она носила только у 1/3 этих детей.

Из всех вариантов транзиторной протеинурии в детском и подростковом возрасте наиболее частым (до 60%) является ортостатическая протеинурия [18]. Ортостатическая протеинурия возникает как следствие нарушения почечной гемодинамики. При подозрении на ортостатическую протеинурию рекомендуется в течение нескольких дней исследовать наличие белка в утренней порции мочи и в последней перед сном. Положительный результат только в вечерней порции мочи подтверждает ортостатическую протеинурию. Кроме того, можно провести ортостатическую пробу. В количественном отношении ортостатическая протеинурия редко бывает >1 г/сут. Её прогноз, как правило, благоприятный, однако наблюдение в динамике необходимо для исключения патологии почек. Исследование мочи при ортостатической протеинурии рекомендовано не реже 1 раза в год.

Чаще всего персистирующая протеинурия имеет гломерулярное происхождение, особенно если она сочетается с гематурией [19, 20]. Наиболее частая причина значительной (>3 г/сут) персистирующей протеинурии у детей – нефротический синдром с минимальными изменениями.

#### *Алгоритм диагностики протеинурии*

1. Определение белка с сульфосалициловой кислотой или тест-полосками (качественный или полуколичественный методы) предпочтительно в первой утренней порции мочи.

При отрицательном результате – наблюдение с периодическими повторными исследованиями.

При положительном результате необходимо исследование белка мочи количественными методами. Количественного определения белка даже при отрицательном качественном результате требует наличие у пациента:

- сахарного диабета;
- артериальной гипертензии;
- аутоиммунных заболеваний;
- инфекций мочевыводящих путей;
- опухолей;
- воздействия нефротоксичных веществ;
- хронических заболеваний почек в семье.

2. Определение белка количественными методами.

В настоящее время в нашей стране и за рубежом широко используются автоматические анализаторы с пирогаллововым красным в качестве красителя. Данный метод высокочувствителен для протеинурии и улавливает практически все белки, включая низкомолекулярные, в то время как полуколичественные методы (тест-полоски и метод с азотной кислотой) определяют в основном альбуминовые фракции белка в моче. Метод с сульфосалициловой кислотой определяет и альбумин, и низкомолекулярные белки, но менее чувствителен, чем количественные методы, поэтому нормативы содержания белка в моче при определении этими методами могут варьировать.

При определении белка в моче в концентрации >0,1 г/л методом с пирогаллововым красным или >0,033 г/л – методом с сульфосалициловой или с азотной кислотой необходимо:

3. Исследовать суточную экскрецию белка с мочой. При невозможности сбора суточной мочи определяется соотношение белок мочи/креатинин мочи.

Норма суточной протеинурии в среднем не должна превышать 150 мг/м<sup>2</sup>.

При суточной протеинурии >150 мг/м<sup>2</sup> или до 3 г/сут, либо при значениях соотношения белок мочи/креатинин мочи >0,2 мг/мг до 2,0 мг/мг можно думать о минимальной или умеренной протеинурии. Суточная экскреция белка >3 г/сут и значения соотношения белок мочи/креатинин мочи > 2,0 мг/мг позволяют оценивать протеинурию как значительную (нефротическую).

С недавнего времени фирмой «Bayer» выпускаются тест-полоски Multistix PRO, с помощью которых в моче можно определить как белок, так и креатинин, так что время установления соотношения белок/креатинин сокращается до 1–2 мин [19].

4. Определение качественного состава белка мочи при ренальной протеинурии.

Косвенно о происхождении белка в моче (клубочковый или канальцевый) можно судить при сравнении метода с пирогаллововым красным и метода с азотной кислотой или тест-полосками.

Если концентрация белка в моче выше нормы (>0,1 г/л) при исследовании пирогалловым методом и результат при исследовании тест-полоской «—» или с азотной кислотой <0,033 г/л, то, вероятнее всего, протеинурия имеет канальцевый или нагрузочный характер. Если протеинурия выявляется одновременно и тем, и другим методом, – это, скорее всего, клубочковая или смешанная протеинурия.

Помимо этого, можно определить отношение альбуминурии (микроальбуминурии) к протеинурии

и таким образом предположить канальцевое или клубочковое происхождение белка мочи.

Если в формуле: альбуминурия/протеинурия х 100% результат будет >50%, то – это клубочковая протеинурия, при результате < 50% – протеинурия носит канальцевый характер. При этом необходимо протеинурию и альбуминурию представлять в одних единицах измерения, например, г/л и г/л или мг/л и мг/ л. Пример: микроальбуминурия =100 мг/л, протеинурия =0,3 г/л. Для приведения микроальбуминурии в г/л делим 100 мг/л на 1000. Получаем 0,1 г/л. Далее по вышеуказанной формуле вычисляем: 0,1 г/л : 0,3 г/л x 100% = 30%. Протеинурия является канальцевой.

*Алгоритм обследования при персистирующей протеинурии*

#### **1. Анамнез и клиническое обследование:**

- прием лекарств;
- недавние путешествия в тропические страны;
- наличие в семье заболевания почек;
- наличие отеков – периорбитальных, на нижних конечностях;
- наличие сыпи, артритов, повышения температуры тела, бледности кожных покровов;
- геморрагическая сыпь, боли в животе;
- повышение артериального давления.

#### **2. Лабораторные анализы (диагностический алгоритм протеинурии указан выше):**

- СРБ;
- креатинин, мочевина сыворотки крови;
- холестерин, белок, белковые фракции, электролиты сыворотки крови;
- АСТЛ (о), АНА, С3 и С4;
- для подростков или детей с неблагополучным анамнезом по гепатиту – обследование на гепатит В и С;

• при необходимости – биопсия почки. Показанием для нефробиопсии является нефротическая протеинурия, кроме стероидчувствительного нефротического синдрома, неясная персистирующая протеинурия >1 г/сут, а также протеинурия любого уровня в сочетании с гематурией неясной этиологии, протеинурия при вторичных нефритах (системная красная волчанка, системные васкулиты);

• исследование функции почек: СКФ, концентрирование (проба Зимницкого и с сухоедением) и др.

#### **3. Инструментальные методы**

- УЗИ почек;
  - внутривенная урография, цистография (при подозрении на ПМР, аномалию почек, обструкцию);
  - КТ при подозрении на злокачественные опухоли;
  - сцинтиграфия (динамическая и статическая)
- Условные обозначения: СРБ – С-реактивный

белок; АСТЛ(о) – антистрептолизин; АНА – антинуклеарные антитела; С<sup>3</sup>, С<sup>4</sup> – фракции комплемента; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; УЗИ – ультразвуковое исследование; ПМР – пузирно-мочеточниковый рефлюкс КТ – компьютерная томография.

#### *Методы терапии*

Протеинурия является фактором прогрессирования большинства нефропатий [21]. Многими исследованиями, в том числе проведенными на нашей кафедре, показано, что значительная и длительно существующая протеинурия приводит к изменениям в канальцах и интерстиции с прогрессированием нефропатий до почечной недостаточности. Ввиду этого, во многих случаях необходимо терапевтическое воздействие с целью ликвидации или уменьшения протеинурии. Лечение протеинурии зависит от ее этиопатогенеза.

1. Функциональная/транзиторная протеинурия не требует терапии, однако необходимо устранение ее причин. При ортостатической протеинурии и появлении белка в моче после физической нагрузки последнюю ограничивают и повторяют исследование максимум через год. При транзиторной протеинурии другой этиологии рекомендовано повторить анализы мочи через 3–6 мес.

2. При гломерулярных болезнях (гломерулярной протеинурии) ограничивают употребление животного белка в пищу до 0,8–1,0 г/кг/сут, при почечной недостаточности – до 0,6–0,8 г/кг/сут [22]. Наличие отеков и артериальной гипертензии требует назначения диуретиков (фуросемид), гипотензивной терапии (ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, вазодилататоры), и диеты с ограничением натрия до 1–2 г/сут. При постинфекционном гломерулонефрите назначают антибактериальные препараты на 3–4 нед. При нефротическом синдроме, нефрите при системной красной волчанке или системных васкулитах показаны глюкокортикоидные, цитостатические препараты или их комбинация.

3. При подозрении на врожденный нефрит проводится генетическая консультация и обследование.

4. При сахарном диабете (диабетическая нефропатия) требуется совместные с эндокринологами рекомендации по лечению. Обязательным является назначение ингибиторов АПФ или/и блокаторов ангиотензин II-рецепторов (БАР) с ренопротективной целью.

5. При пиелонефрите проводят антибактериальную терапию как минимум в течение 10–14 дней. При наличии пузирно-мочеточникового рефлюкса или обструкции она может быть продолжена с профилактической целью.

6. Тубулоинтерстициальный нефрит требует отмены провоцирующего фактора (например, лекарства, токсического вещества), симптоматической терапии, а при развитии острой почечной недостаточности с олигурией – проведения сеансов диализа, назначения глюкокортикоидных препаратов.

7. Лечение протеинурии при опухолях заключается в терапии основного заболевания.

Ингибиторы АПФ обладают антипротеинурическим эффектом. В связи с этим они рекомендуются при протеинурии ренального происхождения, т.е. при нефропатиях.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cameron JS. Proteinuria and progression in human glomerular diseases. *Am J Nephrol* 1990; 10: 81-87
2. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaeter F, Mehes O. Randomised, multicentre study of a low-protein diet on the progression of renal failure in children. *Lancet* 1997; 349: 1117-1123
3. Christopher S, Wilcox C, Craig Tisher. *Handbook of Nephrology and hypertension. Fifths Edition*. Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 1-290
4. Ettenger KB. The evolution of the child with proteinuria. *Pediatr Ann* 1994; 23: 486-494
5. Данилова ЛА, ред. *Справочник по лабораторным методам исследования*. Питер, СПб, 2003; 485-491
6. Orsonessu J-L, Douet P, Massoubre C et al. An Improved Pyrogallol Red – Molybdate Method for Determining total Urinary Protein. *Clinical Chemistry* 1989; 35 (11): 2233-2236
7. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D et al. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation Conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Defection, and Elimination. *Pediatrics* 2000; 105: 1242-1249
8. Тареева ИЕ, ред. *Нефрология: Руководство для врачей*, 2-е издание переработанное и дополненное. Медицина, М., 2000; 1-688
9. Игнатова МС, Шатохина ОВ. *Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей: Руководство для врачей*. Медицинское информационное агентство, М., 2009; 152-172
10. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста: Руководство для врачей*. СПб., 2008; 69-75
11. Bergon E, Granados R, Fernandez-Segoviano P et al. Classification of renal proteinuria: a simple algorithm. *Clinical Chemistry Lab Med* 2002; 40: 1143-1150
12. Rose BD. *Pathophysiology of renal disease, 2<sup>nd</sup> ed.* Mc Graw-Hill, New York, 1987; 43-52
13. Балаболкин МИ, Клебанова ЕМ, Креминская ВМ. *Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство*. Медицина, М., 2002; 1-752
14. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Фадеев ВВ. *Эндокринология*. Медицина, М., 2000; 1-632
15. Бобров МА. *Ранние изменения мочевой системы при сахарном диабете I типа у детей, методы их коррекции*. Автор. дис .... канд. мед. наук. Воронеж, 2008; 1-24
16. Дедов ИИ, Шестакова МВ. *Диабетическая нефропатия*. Универсум Паблишинг, М., 2000; 1-239
17. Наставушева ТЛ. *Тубулоинтерстициальные поражения почек у детей с учетом факторов внешней среды*. Автор. дис .... д мед. наук. Воронеж, 1997; 1-42
18. Vehaskari VM. Mechanism of orthostatic proteinuria. *Pediatr* 1990; 40: 328-330
19. Geary DF, Scyaefer F, eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology. Hematuria and proteinuria*. Mosby Elsevier, 2008; 179-193
20. Lin CJ, Hsieh CC, Chen WP et al. The underlying diseases and follow-up in Taiwanese children screened by urinalysis. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 232-237
21. Ibrahim H, Rosenberg M, Hostetter T. *Proteinuria*. In: Seldin D, Giebisch G, eds. *The kidney: physiology and pathology, 3<sup>rd</sup> ed.* Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2000; 2269-2294
22. Ruggenerti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001; 357: 1601-1608

Поступила в редакцию 11.10.2010 г.  
Принята в печать 09.02.2011 г.

© Л.Р.Кальметьева, Р.М.Хайруллина, 2011  
УДК 616.61-053.32:616.633-008.6]-07:547.96

*Л.Р. Кальметьева<sup>1</sup>, Р.М. Хайруллина<sup>1</sup>*

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОЧЕВОЙ ЭКСКРЕЦИИ МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОАТTRACTИВНОГО ПРОТЕИНА-1 ПРИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

*L.R. Kalmeteva, R.M. Hayrullina*

## DETERMINATION OF URINARY EXCRETION OF MONOCYTE HAEMOATTRACTIVE PROTEIN-1 IN RENAL DISEASES IN CHILDREN

<sup>1</sup>Иммунологическая лаборатория с отделением клинической иммунологии Республиканской детской клинической больницы, г. Уфа, Башкортостан, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – изучение особенностей мочевой экскреции MCP-1 у детей с различными заболеваниями почек **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**. Обследованы 25 здоровых детей, 22 пациента – с нефротическим синдромом, 19 – с хроническим гломерулонефритом с гематурией; 6 – с нефритическим синдромом острого гломерулонефрита, 9 – с острой почечной недостаточностью и 2 – с хронической почечной недостаточностью. Наряду с традиционными методами, проводилось иммунологическое обследование, включавшее определение концентрации сывороточных антител (A, M, G<sub>v</sub>), уровня циркулирующих иммунных комплексов, комплемента, иммунофенотипирование лимфоцитов. По данным ДНК-цитометрии периферической крови оценивались полидно и кинетика клеточного цикла. Уровень MCP-1 в моче определялся методом иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител (ЗАО «Вектор-Бест», г.Новосибирск). **РЕЗУЛЬТАТЫ**. Установлено, что в островом периоде при всех нозологических формах патологии почек отмечается повышение уровня MCP-1 в моче. В результате корреляционного анализа выявлены зависимости, раскрывающие этиопатогенетические механизмы прогрессирования заболевания. Выделены критерии, позволяющие мониторировать активность процесса, определять прогноз, тактику лечения и оценивать эффективность проводимой терапии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**. Результаты проведенного исследования позволяют сделать заключение о перспективности определения уровня мочевой экскреции MCP-1 как для мониторирования активности процесса, так и для определения тактики лечения и оценки эффективности проводимой терапии при гломерулонефритах у детей.

**Ключевые слова:** гломерулонефриты, почечная недостаточность, моноцитарный хемоатрактивный протеин-1, маркеры активности, дети.

### ABSTRACT

**THE AIM OF THE STUDY** – to investigate the features of urinary excretion of MCP-1 in children with various kidney diseases **PATIENTS AND METHODS**. The study included 25 healthy children, 22 patients with nephrotic syndrome, 19 – with chronic glomerulonephritis with hematuria, 6 – with nephritic syndrome of acute glomerulonephritis, 9 – with acute renal failure, and 2 – with chronic renal failure. Along with traditional methods it was conducted immunological examination including determination of the concentration of serum antibodies (A, F, G<sub>v</sub>); levels of circulating immune complexes, complement, lymphocyte immunophenotyping. According to the DNA-cytometry of peripheral blood there were assessed ploidy and cell cycle kinetics. The level of MSR-1 in urine was determined by enzyme immunoassay using mono-and polyclonal antibodies (ZAO Vector-Best Novosibirsk). **RESULTS**. It was established that in the acute period of all forms of renal pathology MCP-1 rise in the urine. As a result of correlation analysis it was revealed association opened the etiopathogenetic mechanisms of disease progression. It was identified criteria to monitor the activity of the process, determine prognosis, treatment strategy and evaluate the effectiveness of therapy. **CONCLUSION**. Results of the study suggest that detecting the level of urinary excretion of MCP-1 may be used for monitoring process activity and for determining treatment strategy and evaluating the effectiveness of therapy in glomerulonephritis in children.

**Key words:** glomerulonephritis, renal failure, monocyte hemoattractivny protein-1, markers of activity, kids.

### ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем теоретической и практической нефрологии остается прогрессиро-

вание хронических заболеваний почек с последующим формированием почечной недостаточности [1]. Еще недавно считалось, что определяющую роль в развитии нарушений функции почек играют патологические изменения в клубочках [2]. В на-

стоящее время появляется все больше работ, показывающих, что снижение скорости клубочковой фильтрации коррелирует, главным образом, со степенью тубулоинтерстициальных повреждений, при этом выраженность и длительность этих изменений определяет неблагоприятный прогноз у пациентов с различными формами гломерулонефрита [3].

Согласно современным представлениям, патогенез развития тубулоинтерстициальных изменений в почках складывается из целого ряда механизмов, таких как протеинурия, тубулярная ишемия, гипоксия, влияние белковых и ферментных факторов, цитокинов, ростовых факторов и др. Во многих работах показано, что первостепенное повреждающее воздействие на тубулярные эпителиальные клетки оказывает высокая протеинурия, часто сопровождающая гломеруллярные заболевания [1, 2]. Установлено, что любое повреждение клеток паренхимы почек, в том числе компонентами протеинурии, приводит к продукции ими медиаторов воспаления. Под воздействием провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , стимулируется продукция моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), который обеспечивает приток лейкоцитов и моноцитов в область повреждения и формирование воспалительного инфильтрата. Основными источниками MCP-1 в моче считаются клетки тубулярного эпителия. Этот хемокин экспрессируется также мононуклеарами и эндотелиальными клетками сосудов [2].

MCP-1 является не только хемоаттрактантом, обеспечивающим миграцию мононуклеарных клеток в очаг воспаления, но и медиатором воспаления, активирующим резидентные клетки. В культуре клеток MCP-1 изменяет фенотип париетальных эпителиальных клеток, мезангимальных клеток клубочка (активирует их), интерстициальных фибробластов (стимулирует синтез коллагена), а также тубулярных клеток (индуцирует трансдифференциацию в миофибробласти) [4]. Под воздействием MCP-1 происходит пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, секреция ими провоспалительных цитокинов, способствующих прогрессированию почечного заболевания за счет сосудистого повреждения [5]. Установлено вовлечение MCP-1 в процессы интерстициального фиброза и гломерулосклероза. Этот протеин вызывает повышение выработки тубулярными эпителиальными клетками основного профиброгенного цитокина – трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  [1].

В последние годы появилась возможность определения отдельных медиаторов воспаления в моче методом ELISA. В настоящее время име-

ются единичные клинические работы по изучению особенностей мочевой экскреции MCP-1 у больных с различными заболеваниями почек. При этом особого внимания заслуживают исследования, касающиеся определения корреляции MCP-1 с другими маркерами активности процесса. При исследовании мочи больных гломерулонефритом выявлено повышение уровня MCP-1, коррелирующее со степенью активности тубулоинтерстициального повреждения и фиброза [1, 6]. Недостаточно изученным остается значение MCP-1 в прогрессировании заболеваний почек у детей.

Целью данного исследования явилось исследование уровня MCP-1 в моче для оценки активности и стадии почечного процесса, определение возможности использования данного показателя в качестве диагностического и прогностического маркера тубулоинтерстициального поражения при различных заболеваниях почек у детей, установление взаимосвязей между различными маркерами активности воспалительного процесса и показателями функционального состояния почек.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 63 ребенка в возрасте от 6 до 17 лет. В контрольную группу вошли 25 здоровых детей, у которых отсутствовали жалобы, указывающие на наличие острых и хронических заболеваний, определялись нормальные общегематологические и мочевые показатели. Основную группу составили 58 больных с различными заболеваниями почек. Все пациенты были разделены на подгруппы на основании определения клинических вариантов: 22 пациента – с нефротическим синдромом (НС), 19 детей – с хроническим гломерулонефритом (ХГН) с гематурией; 6 детей – с нефритическим синдромом острого гломерулонефрита (ОГН), 9 – с острой почечной недостаточностью (ОПН) и 2 – с хронической почечной недостаточностью (ХПН) (рис. 1).

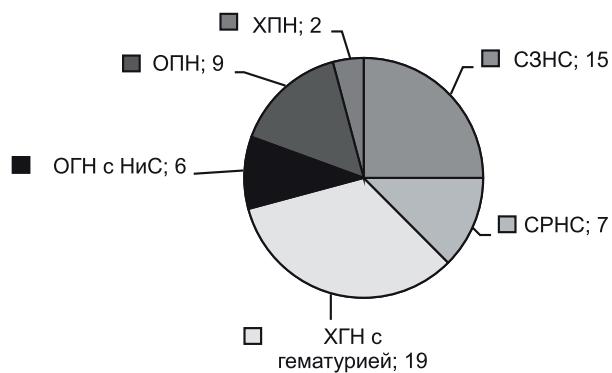


Рис. 1. Нозологическая форма основного заболевания почек у 58 пациентов.

Среди обследованных 22 пациентов с НС в 15 случаях отмечался стероидзависимый и в 7 – стероидрезистентный варианты.

При стероидзависимом НС длительность заболевания составила от 1 до 3 лет. Основными причинами возникновения рецидивов были: снижение дозы глюкокортикоидов, острые респираторные инфекции, а также обострения сопутствующих заболеваний, как правило, аллергической природы. Все пациенты этой группы на момент обследования получали гормональную, а 3 пациента – цитостатическую терапию циклоспорином А. Нефробиопсия у пациентов с гормонзависимым НС не проводилась.

У больных со стероидрезистентным НС (7 из 22 пациентов) длительность заболевания составила от 2 до 6 лет. Все обследованные на момент наблюдения получали гормональные и цитостатические препараты (циклоспорин А, хлорбутин). Всем больным проведена нефробиопсия. При гистоморфологическом исследовании биоптатов в большинстве случаев установлен мембранопролиферативный гломерулонефрит с умеренным или выраженным тубуловаскулярным компонентом (ТВК), в одном – мезангипролиферативный с ТВК, в одном – фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС).

В группе с ХГН с гематурией (19 пациентов) большинство обследованных отмечали наличие минимальных патологических изменений в виде микрогематурии и микропротеинурии в моче еще задолго до развития гломерулонефрита. У 11 детей начало заболевания было острым с клиническими проявлениями в виде микрогематурии, артериальной гипертензии, отеков. Длительность заболевания у больных с ХГН с гематурией колебалась от 2 до 6 лет.

В этой группе также проведена нефробиопсия. При этом у 15 детей выявлен мембранопролиферативный гломерулонефрит с умеренным или выраженным ТВК, у 2 – мезангипролиферативный гломерулонефрит с ТВК. При этом у 11 больных с ХГН с гематурией, по данным иммуногистохимии верифицирована IgA-нефропатия. В одном случае отмечалось отложение всех классов Ig (вариант «Full house»). Семь пациентов на момент обследования получали глюкокортикоиды, а 2 ребенка – двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию (азатиоприн в комбинации с преднизолоном). У 5 детей этой группы проведен иммунологический мониторинг.

Выявление факторов, способствующих хронизации процесса, невозможно без определения особенностей развития заболевания в остром перио-

де. С этой целью дополнительно обследованы 6 пациентов с нефритическим синдромом ОГН, который развился после перенесенных острых респираторных заболеваний, ангин, стрептодермий. Течение заболевания характеризовалось внезапно развивающейся макрогематурией (цвет «мясных помоев»), олигурией, артериальной гипертензией, пастозностью лица, голеней. Учитывая этиопатогенетическую роль инфекционного фактора в развитии данного варианта ОГН, всем пациентам проводилась адекватная антибактериальная терапия. У большинства детей с ОГН осуществлялся мониторинг исследуемых показателей.

Для подтверждения роли MCP-1 в повреждении тубулоинтерстициальной ткани в исследование включены 11 детей с первично-интерстициальными заболеваниями почек (см. рис. 1). У всех пациентов с тубулоинтерстициальными повреждениями течение заболеваний сопровождалось развитием почечной недостаточности. У 8 из 11 пациентов отмечалась осткая почечная недостаточность на фоне геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Еще в одном случае осткая почечная недостаточность явилась проявлением гемолитико-уреического синдрома (ГУС). Два ребенка наблюдались с хронической почечной недостаточностью, развившейся в результате перенесенных в анамнезе ГУС и ГЛПС. У всех пациентов с ГЛПС диагноз обоснован результатами ИФА в парных сыворотках. У 5 детей уровень MCP-1 определен в динамике с интервалом 2 нед.

Обследование детей с ренальными заболеваниями включало тщательный сбор соматического анамнеза; проведение общеклинических лабораторных и инструментальных исследований. Особенности иммунологической реактивности оценивались в процессе иммунологического мониторинга (обследование от 2 до 5 раз) на основании характеристики гуморальных факторов [определения концентрации сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов M, G, A; уровня циркулирующих иммунных комплексов; общего уровня комплемента]; показателей Т-клеточного звена (иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитометрии). Для характеристики пloidности и кинетики клеточного цикла проводилась ДНК-цитометрия периферической крови, при этом учитывался процент клеток, находящихся в S-фазе – фазе пролиферации. Бактериологическое исследование включало исследование посевов материала из зева и мочи с определением чувствительности к антибиотикам. Полученные данные были использованы для анализа корреляционных взаимосвязей с MCP-1.

Определение мочевой экскреции MCP-1 про-

**Уровень мочевой экскреции MCP-1 у детей с заболеваниями почек, пг/мл**

Показатели	Контрольная группа	СЗНС	СРНС	ХГН с гематурией	ОГН с нефритическим синдромом	
					В острый период	Через 3 недели после лечения
Медиана, пг/мл 25–75 перцентили, пг/мл	178 150–210	95 56–168	671 530–1320	626 209–707	631 554–822	201 148–257

водилось у практически здоровых детей и у пациентов с заболеваниями почек методом твердофазного «сендвич»-варианта иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител к MCP-1 человека (MCP-1-ИФА-БЕСТ) производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Концентрацию MCP-1 измеряли в утренней, средней порции мочи, взятой с 9 до 11 ч. Диапазон измеряемых концентраций составил 0–2000 пг/мл, чувствительность анализа – 15 пг/мл. Содержание MCP-1 в моче оценено по соотношению уровней указанного цитокина (пг/мл).

Статистический анализ проводился с использованием пакета компьютерных программ «Statistica-7», «Excel 8,0». Исследования проводились выборочным методом. Для установления взаимосвязей между изучаемыми параметрами полученные данные подвергались корреляционно-регрессионному анализу. При значительных отклонениях закона распределения от нормального использовались непараметрические методы анализа взаимосвязи показателей и достоверности различий (ранговый коэффициент корреляции Спирмена и Mann Whitney Test). В ходе исследования нами было установлено ненормальное внутригрупповое распределение признака у больных с заболеваниями почек, поэтому для описания групп мы использовали медиану и квартили (25-й и 75-й).

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Для определения контрольных показателей MCP-1 в моче обследовано 25 практически здоровых детей. В контрольной группе установлено нормальное распределение признака. Уровень мочевой экскреции изучаемого цитокина у здоровых детей составил  $184,5 \pm 34,7$  пг/мл. Для проведения корректного сравнительного анализа данный показатель был оценен также с помощью непараметрических методов статистики. При этом были определены медиана и 25–75 перцентили, которые составили 178 пг/мл и 150 – 210 пг/мл соответственно (таблица, рис. 2).

В остром периоде у всех обследованных детей с заболеваниями почек выявлено достоверное повышение экскреции MCP-1 с мочой ( $p < 0,005$ ).

У пациентов со стероидзависимым НС коле-

бания изучаемого показателя составили от 15 до 385 пг/мл, медиана 95 (56–158) пг/мл. В целом, при сравнении с контрольной группой у детей со стероид зависимым НС отмечается достоверно более низкая экскреция MCP-1 (см. таблицу, рис. 2).

Однако при более детальном анализе были выявлены следующие особенности. У 60% обследованных установлена очень низкая концентрация MCP-1 в моче (от 15 до 95 пг/мл), что является характерной особенностью данной группы и обуславливает снижение усредненных показателей. Поскольку проксимальные канальцевые клетки – это основные источники цитокинов и факторов роста, уменьшение уровня мочевой экскреции MCP-1 свидетельствует, очевидно, о недостаточной функциональной активности этих клеток и является проявлением вторичной иммунологической недостаточности, развившейся в результате длительной гормональной терапии. Наиболее высокие значения исследуемого показателя (более 300 пг/мл) обнаружены у 3 детей, поступивших с обострением ХГН, характеризовавшимся массивной протеинурией, гипопротеинемией, гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией.

Особого внимания заслуживают выявленные положительные корреляционные взаимосвязи MCP-1 с СОЭ, протеинурией и микрогематурией, являющихся маркерами активности процесса. Полученные данные подтверждают результаты других исследователей о повреждающем действии выраженной протеинурии на тубулярные клетки, приводящей к повышению продукции исследуемого хемокина [2].

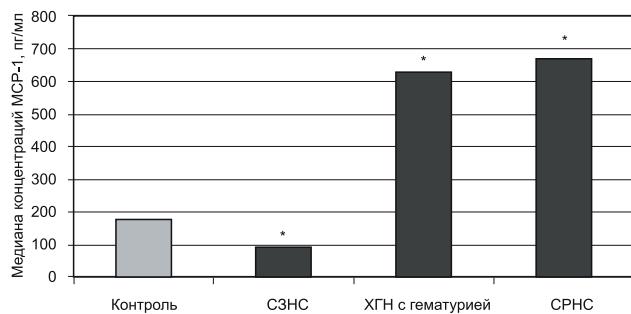


Рис. 2. Уровень MCP-1 в моче у здоровых детей и детей с хроническими гломерулонефритами в пг/мл: \* различия достоверны по сравнению с контрольной группой,  $p < 0,005$ .

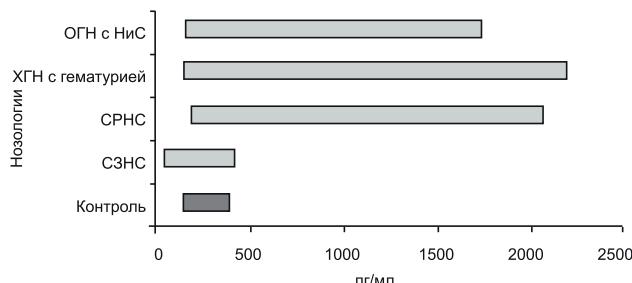


Рис. 3. Показатели концентраций MCP-1 в моче у детей с заболеваниями почек в пг/мл.

Выявленная корреляция свидетельствует, по нашему мнению, о том, что именно протеинурия является основным этиопатогенетическим механизмом формирования тубулоинтерстициального компонента при стероидзависимом НС.

У больных со стероидрезистентным НС колебания уровня MCP-1 в моче составили от 327 до 1876 пг/мл (рис. 3), выявлено существенное по сравнению с контрольной группой повышение медианы MCP-1: 671 (530–1320) пг/мл,  $p < 0,005$  (см. таблицу, рис. 2). У 4 пациентов этой группы проведен мониторинг исследуемого показателя с интервалом от 2 нед до 2 мес, по результатам которого установлено стойкое повышение или незначительное снижение уровня мочевой экскреции MCP-1 на фоне проводимой комбинированной иммуносупрессивной терапии. Как известно, этот хемокин индуцирует продукцию тубулярными клетками трансформирующего фактора роста  $\beta_1$ , который считается основным профиброгенным цитокином, способствующим формированию гломерулосклероза. По-нашему мнению, сохранение высокого уровня MCP-1 в моче, несмотря на проводимую терапию, указывает на высокий риск быстрого прогрессирования заболевания с развитием терминальной почечной недостаточности, что согласуется с данными других авторов [1, 9].

Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь MCP-1 с билирубином. При этом повышение уровня билирубина коррелировало с иммунологическими маркерами гепатобилиарной дисфункции (гипоиммуноглобулинемией М). Установленные взаимосвязи, очевидно, указывают на развитие печеночной недостаточности у пациентов со стероидрезистентным НС, в результате длительного приема цитостатиков и глюкокортикоидов. Кроме того, выявлены связи креатинин – СОЭ (0,79), креатинин – холестерин ( $-0,72$ ), креатинин – протеинурия ( $-0,8$ ), креатинин – цитостатики ( $-0,86$ ), характеризующие влияние различных факторов на функцию почек.

В группе детей с ХГН с гематурией при срав-

нении с контрольной группой также было выявлено значительное повышение концентрации MCP-1 в моче, при этом медиана исследуемого показателя в этой группе составила 626 (209 – 707) пг/мл (см. таблицу, рис. 2), уровень MCP-1 в моче колебался от 125 до 2068 пг/мл (см. рис. 3). У 5 пациентов этой группы обследование проведено дважды – в периодах обострения и ремиссии. Считаем необходимым отметить, что при сравнении с другими группами у детей с обострением ХГН были установлены самые высокие значения MCP-1 в моче.

Особого внимания заслуживают корреляционные взаимосвязи, выявленные в данной группе. Высокую активность воспалительного процесса, по-нашему мнению, характеризуют следующие положительные взаимосвязи: MCP-1 – IgM (0,53), MCP-1 – S-фаза (0,61), ЦИК – S-фаза (0,73), протеинурия – СОЭ (0,56), IgM – холестерин (0,51). При этом повышение мочевой экскреции хемокина сопровождается активацией первичного иммунного ответа (IgM), элиминационных механизмов защиты (ЦИК), повышением пролиферативной активности клеток (S-фаза). Об эффективности проводимой гормональной терапии в виде снижения уровня мочевой экскреции MCP-1 свидетельствует отрицательная связь MCP-1 – гормоны ( $-0,47$ ).

Определение уровня исследуемого цитокина у детей с нефритическим синдромом ОГН проводилось дважды, с интервалом 3–4 нед, в острой и подострой стадиях заболевания. В остром периоде установлено ожидаемое умеренное повышение медианы MCP-1 в моче до 631 (554–822) пг/мл (см. таблицу). После лечения выявлено достоверное снижение уровня мочевой экскреции цитокина до 201 (148–257) пг/мл. В одном случае мы наблюдали сохранявшийся в течение месяца стабильно высокий уровень MCP-1 в моче. При этом клиническая картина заболевания характеризовалась затяжным торpidным течением, сопровождавшимся длительной гематурией, микропротеинурией, гипертензионным синдромом.

У больных с ОПН, развившейся на фоне ГЛПС и ГУС, установлена выраженная мочевая экскреция MCP-1, коррелирующая с повышением уровня креатинина и мочевины в крови. Концентрация изучаемого протеина в моче детей с ОПН в остром периоде достигала 2048 пг/мл и была близка максимальным значениям MCP-1 у больных с обострением ХГН с гематурией. Динамика исследуемого цитокина у пациентов с ОПН характеризовалась достаточно быстрым снижением уровня – уже через 2 нед у всех пациентов отмечались нормальные показатели MCP-1. Кроме того, нами уста-

новлена взаимосвязь между уровнем мочевой экскреции MCP-1 и степенью тяжести заболевания. Так, у больного с диагнозом ГЛПС, подтвержденным методом ИФА и умеренным повышением изучаемого показателя (473 пг/мл), отмечалось легкое течение заболевания, характеризовавшееся небольшим снижением диуреза и незначительным повышением уровня креатинина и мочевины. Больному проводилась инфузионная и противовирусная терапия. У пациента с таким же диагнозом и с выраженным повышением MCP-1 в моче (1986 пг/мл) наблюдались анурия, гиперкреатинемия (181 ммоль/мл), гиперазотемия. При этом лечебные мероприятия проводились в условиях реанимационного отделения с подключением гемодиализа.

В исследование включены также 2 больных с ХПН. При патоморфологическом исследовании биоптатов в одном случае установлен мембранопролиферативный гломерулонефрит с резко выраженным тубулярным и умеренно выраженным интерстициально-васкулярным компонентом, гиалиноз 80% клубочков. У второго больного выявлена редукция капсулы клубочков, нефрогидроз, атрофия канальцев почки, олигонефрония. В сохранных клубочках – картина мезангииопролиферативного гломерулонефрита. При определении мочевой экскреции MCP-1 были выявлены нормальные значения хемокина, что, по-нашему мнению, характеризует отсутствие воспалительного тубулоинтерстициального инфильтрата, поэтому у этих больных проведение противовоспалительной терапии нецелесообразно. Однако небольшое число наблюдений не позволили нам провести более подробный статистический анализ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в патогенезе тубулоинтерстициальных изменений при патологии почек установлена ведущая роль MCP-1 как локального медиатора, образованного непосредственно в почечной ткани [1, 2, 7]. Установлено повышение экскреции MCP-1 с мочой по мере возрастания тяжести тубулоинтерстициальных повреждений (инфилтратацией CD68+-макрофагами, тубулярной атрофией, интерстициальным фиброзом), выраженности мезангимальной пролиферации, увеличения количества полууний и макрофагов в клубочках [7–9].

В задачи нашей работы входило определение возможностей использования MCP-1 в качестве скринингового теста для выявления интерстициальных поражений при различных заболеваниях почек. В ходе исследования было показано, что при всех

нозологических формах патологии почек в остром периоде заболевания отмечается повышение экскреции MCP-1 с мочой. В частности, самые высокие значения MCP-1 в моче, а следовательно, наиболее выраженные тубулоинтерстициальные изменения были установлены у пациентов с ХГН с гематурией и ОПН. В результате корреляционного анализа выявлены положительные взаимосвязи MCP-1 с лабораторными маркерами активности воспалительного процесса (IgM, ЦИК), а также с повышением пролиферативной активности клеток (ДНК-цитометрия периферической крови).

Кроме того, у больных со стероидрезистентным НС выявлено длительное сохранение стабильно высокого уровня MCP-1 в моче, несмотря на проводимую противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию. Отсутствие положительной динамики на фоне базисной терапии, по нашему мнению, указывает на высокий риск быстрого прогрессирования заболевания с развитием терминальной почечной недостаточности, что согласуется с результатами других исследователей [1, 10].

Поскольку изменение тубулоинтерстициальной ткани является одним из существенных факторов прогрессирования хронического гломерулонефрита, патогенетически обоснованным является проведение противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии у больных с высоким уровнем MCP-1. На сегодняшний день доказано антихемокиновое действие многих препаратов, традиционно применяемых в нефрологии, таких как кортикостероидные гормоны, циклоспорин, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину, статины, антиоксиданты [2]. В результате наших исследований подтверждена эффективность проводимой гормональной терапии в виде установления отрицательной корреляционной взаимосвязи гормоны – MCP-1.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ проведенного исследования позволяет сделать заключение о перспективности определения уровня мочевой экскреции MCP-1 как для мониторирования активности процесса, так и для определения тактики лечения и оценки эффективности проводимой терапии при гломерулонефритах. Важными прогностическими критериями прогрессирования ХГН и риска развития неблагоприятных исходов являются степень и длительность повышения MCP-1. Преимуществами метода определения MCP-1 в моче являются неинвазивность, доступность материала (мочи), что позволяет рекомендовать его для широкого применения в клинической практике.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Чеботарева НВ, Бобкова ИН, Козловская ЛВ. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек. *Нефрология и диализ* 2006; (1): 26-35
2. Картамышева НН, Чумакова ОВ, Кучеренко АГ. Некоторые механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента при хронических заболеваниях почек. *Мед науч и учебно-метод журн* 2002; (6): 176-187
3. AmikoGD. Tubulointerstitium as predictor of progression of glomerular diseases. *Nephron* 1999; 83 (4): 289-295
4. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor- $\beta$  in tissue fibrosis. *N Eng J Med* 1994; 331: 1286-1292
5. Viedt C, Orth S. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply attract monocytes? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2043-2047
6. Wada T, Yokoyama H, Su S, Mukaida N, Iwano M et al. Monitoring urinary levels of Monocyte chemotactic and activating factor reflects disease activity of lupus nephritis. *Kidney Int* 1996; 49: 761-767
7. Картамышева НН, Сергеева ТВ, Кучеренко АГ. Монокитарный хемоаттрактивный протеин-1 (MCP-1) в патогенезе изменений тубулоинтерстициальной ткани у детей с хроническим гломерулонефритом. *Нефрология и диализ* 2005;(4):443-447
8. Wada T, Furuichi K, Segawa C, Shimizu M et al. MIP-16 and MCP-1 contribute crescents and interstitial lesions in human crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999; 56: 995-1003
9. Yokoyama H, Wada T, Furuichi K, Segawa C et al. Urinary levels chemokines (MCAF/MCP-1, IL-8) reflect distinct disease activities and phases of human IgA nephropathy. *J Leukocyte Biol* 1998; 63: 493-499
10. Tam FWK, Sanders J-S, George A, Hammad T et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a marker of active renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2761-2768

Поступила в редакцию 27.01.2011 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.

© К.С.Комиссаров, М.В.Дмитриева, Т.Н.Цвирко, К.С.Ефремова, В.С.Пилотович, 2011  
УДК 616.61-008.6:616.61-006.3

*K.C. Комиссаров<sup>1</sup>, M.B. Дмитриева<sup>2</sup>, T.N. Цвирко<sup>3</sup>, K.C. Ефремова<sup>3</sup>,  
B.C. Пилотович<sup>1</sup>*

## НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ ПОЛИКИСТОЗЕ ПОЧЕК: ОПИСАНИЕ ДВУХ СЛУЧАЕВ

*K.S. Komissarov, M.V. Dmitrieva, T.N. Tsvirko, K.S. Efremov,  
V.S. Pilotovich*

## NEPHROTIC SYNDROME IN THE FRAMES OF POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE: DESCRIPTION OF TWO CASES

<sup>1</sup>Кафедра урологии и нефрологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, <sup>2</sup>Городское клиническое пато-  
лоанатомическое бюро, <sup>3</sup>отделение нефрологии 1-й городской клинической больницы, г. Минск, Белоруссия

### РЕФЕРАТ

Представлены два случая развития нефротического синдрома у пациенток, страдающих аутосомно-доминантным поли-  
кистозом почек. При нефробиопсиях были установлены морфологические диагнозы: IgA-нефропатии и мембранный нефропатии. Изолированное назначение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента не привело к снижению  
протеинурии, однако его комбинирование с метилпреднизолоном и цитостатиками в течение различных сроков позволило достоверно уменьшить протеинурию и добиться стабилизации почечной функции. Наши случаи показали целесооб-  
разность выполнения нефробиопсии у больных с поликистозом почек и нефротическим синдромом с целью определения дальнейшей тактики лечения и профилактики прогрессирования почечной недостаточности.

**Ключевые слова:** нефротический синдром, аутосомно-доминантный поликистоз почек, глюкокортикоиды, цитостатики, IgA-нефропатия, мембранный нефропатия.

### ABSTRACT

Two cases of nephrotic syndrome in patients suffering from autosomaldominant polycystic kidney disease is described. During nephrobiopsy were the following morphological diagnoses were stated: IgA-nephropathy and membranous nephropathy. Isolated appointment of ACE inhibitor did not lead to a reduction in proteinuria, but its combination with methylprednisolone and cytotoxic drugs for different periods allowed significantly reduce proteinuria and stabilize renal function. Our cases showed the appropriateness of the nephrobiopsy in patients with polycystic kidney disease and nephrotic syndrome in order to determine further management treatment and prevention of progression of renal failure.

**Key words:** nephrotic syndrome, autosomal dominant polycystic kidney disease, glucocorticoids, cytostatics, IgA-nephropathy, membranous nephropathy.

### ВВЕДЕНИЕ

Аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПКП) – наследственное заболевание почек с распространенностью 1:700 – 1:1000 человек, характеризующееся прогрессивным двусторонним формированием кист в почечной паренхиме, которое ведет к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [1]. Одним из симптомов этого заболевания является умеренная протеинурия, которая редко достигает нефротического уровня [2, 3]. Среди описанных сопутствующих гистологических изменений у пациентов с АДПКП наиболее частым является фокально-сегментарный гломе-

рулосклероз (ФСГС) [4]. Основными клиническими отличиями вторичного ФСГС от идиопатического будут являться более низкий уровень протеинурии, нормальный уровень альбумина крови и невыраженные отеки, тогда как для идиопатического ФСГС будет характерна типичная картина развернутого нефротического синдрома [5].

В своем сообщении мы представляем два клинических случая сочетания АДПКП и нефротического синдрома (НС), гистологическими причинами которого явились IgA-нефропатия и мембранный нефропатия (МН).

**Случай 1.** Больная А., 1970 г.р., поступила в отделение нефрологии в феврале 2009 г. с жалобами на отеки нижних конечностей, общую слабость, повышение температуры тела до 37,2 °C. Считает себя больной около

Комиссаров К.С., 220116, Беларусь, Минск, ул. Алибегова 18 – 12, Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра урологии и нефрологии. Тел.: +375296807097; факс: + 375172923435; E-mail: kirill\_ka@tut.bu

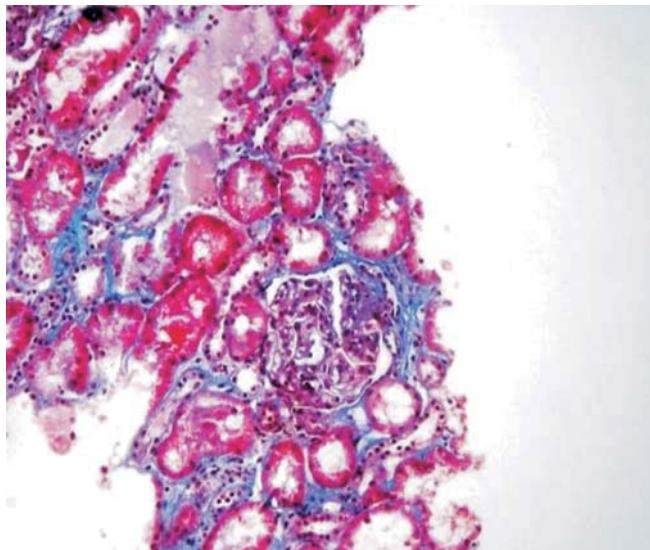


Рис. 1 А. В глюмерулах пролиферация мезангимальных клеток с расширением матрикса, участки сегментарного склероза. (массон+трихром x 200).

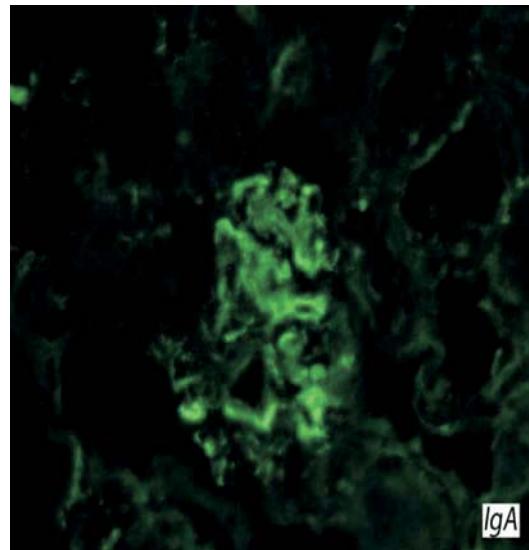


Рис. 1 Б. Значительные отложения IgA в зонах мезангия и парамезангии (иммунофлюоресценция с IgA x 400)

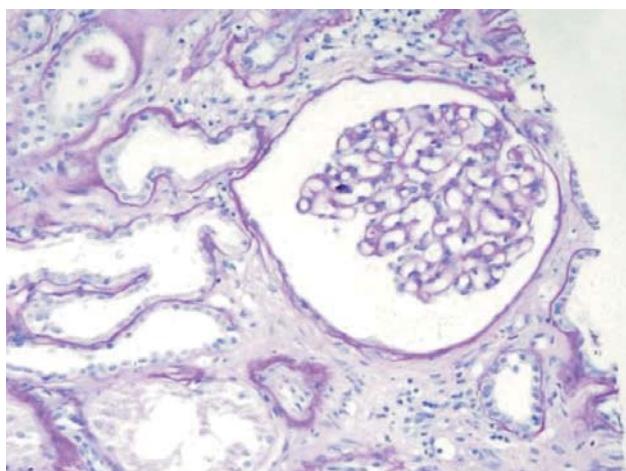


Рис. 2 А. В клубочках – утолщение базальных мембран, без существенной гиперклеточности (PAS x 200)

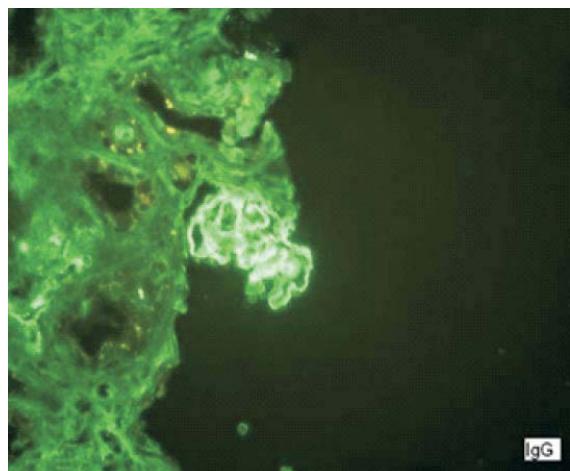


Рис. 2 Б. Мелкоточечное свечение IgG вдоль базальных мембран клубочков (иммунофлюоресценция с IgG x 400)

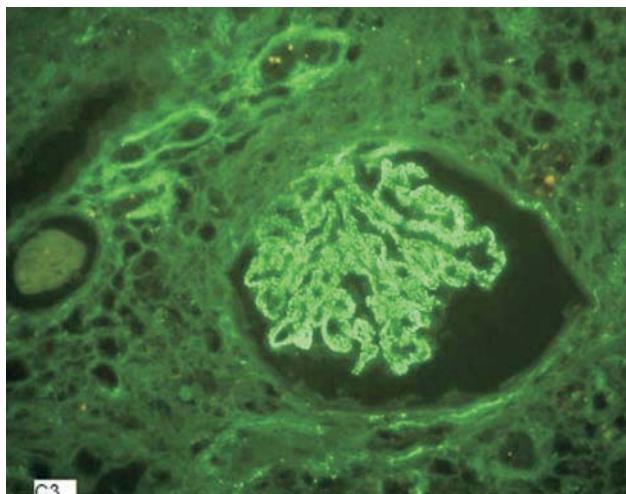


Рис. 2 В. Свечение мелкогранулярное по базальным мембранам глюмерул (иммунофлюоресценция с C3 x 400)

1 месяца, когда после переохлаждения появились вышеуказанные жалобы. Наблюдается с 1993 г. по поводу АДПКП, семейный анамнез – родная сестра страдает поликистозом почек. При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела 36,9 °С. Кожные покровы бледные, отмечаются отеки нижних конечностей до средней трети голеней. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 74 уд/мин, артериальное давление (АД) 140/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Почки через переднюю брюшную стенку не пальпируются. Симптом поколачивания слабоположительный с обеих сторон. Диурез до 1,5 л/сут. В общем анализе крови выявлена анемия (гемоглобин 80 г/л, эритроциты  $3,22 \times 10^{12}$ ), лейкоциты  $5,9 \times 10^9$ , тромбоциты  $183 \times 10^{12}$ , СОЭ – 32 мм/ч. В биохимическом анализе сыворотки крови: глюкоза 5,16 ммоль/л; мочевина 3,6 ммоль/л, креатинин 0,06 ммоль/л; мочевая кислота 0,37 ммоль/л; холестерин 8,2 ммоль/л; общий белок 40 г/л; альбумин 55,5%, АСАТ 27, АЛАТ 21,

сывороточное железо 3,3; С-реактивный белок (ЦРБ) отрицательный. Клиренс эндогенного креатинина составляет 89,3 мл/мин. Суточная протеинурия 5,7 г. Относительная плотность мочи низкая 1007, мочевой осадок скучный – белок 3,22 г/л, лейкоциты 5–7 в поле зрения, эритроциты 2–3, бактерий нет. Иммунологические исследования без патологии: ANA и ANCA – отрицательные, LE-клетки не обнаружены. Маркеры вирусных гепатитов В и С отрицательные. При ультразвуковом исследовании почки равновелики 130 – 62 мм, паренхима повышенной эхогенности до 16 мм с множеством кист от 20 до 25 мм в диаметре. С целью снижения протеинурии был назначен ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприл в дозе 20 мг/сут и дипридамол в дозе 150 мг/сут. В течение 1 мес протеинурия была в пределах 5 г/сут, сохранялся нефротический синдром, отмечена плохая переносимость терапии, снижение давления ниже 90/60 мм рт. ст., доза эналаприла была снижена до 5 мг/сут. Через 2 мес ввиду отсутствия эффекта от лечения была выполнена функциональная чрескожная нефробиопсия (рис. 1, А, Б). После установления диагноза IgA-нефропатии была назначена патогенетическая терапия: метилпреднизолон в дозе 0,5 г/кг в сутки (в максимальной дозе 36 мг/сут) в течение 3 мес с постепенным снижением дозы до 4 мг/сут. Через 6 мес прием кортикоステоида был прекращен. Протеинурия снизилась до 0,8 г/сут, отмечено увеличение общего белка крови до 60 г/л, отеки полностью прошли, АД стабилизировалось на уровне 110/70 мм рт. ст., почечная функция остается сохранный, клиренс по креатинину 78 мл/мин.

**Случай 2.** Больная К., 1973 г.р., около 10 лет наблюдалась амбулаторно по поводу АДПКП. Ухудшение самочувствия в течение 2 нед. Поступила в стационар с жалобами на отеки нижних конечностей, лица, увеличение в размерах живота, температуру до 38 °C. В анамнезе: после беременности в течение 5 лет повышается АД до 150/100 мм рт. ст. При объективном осмотре – кожные покровы чистые, отмечается отек век, передней стенки живота и нижних конечностей. Тоны сердца приглушенны, ритмичные, ЧСС 90 в 1 мин, АД 135/90 мм рт. ст. Живот мягкий, увеличен за счет свободной жидкости и увеличенных почек. Симптом поколачивания слабоположительный с обеих сторон. Суточный диурез до 700 мл/сут. Данные лабораторных исследований выявили ускоренное СОЭ 34 мм/ч, эритроциты  $4,23 \times 10^{12}$ , гемоглобин 128 г/л, лейкоциты  $5,7 \times 10^9$ ; лейкоцитарная формула без особенностей. Суточная протеинурия составила 11 г. В общем анализе мочи – относительная плотность 1013, белок 7,22 г/л, эритроциты 25–30 в поле зрения, лейкоциты 5–7 в поле зрения, гиалиновые цилиндры 0–1. Биохимическое исследование сыворотки крови – глюкоза 5,7 ммоль/л; мочевина 6,4 ммоль/л; креатинин 0,079 ммоль/л; общий белок 48 г/л, общий холестерин 11,4 ммоль/л. Клиренс эндогенного креатинина 74 мл/мин. ANA, ревматоидный фактор, LE-клетки отрицательные. По данным ультразвукового исследования сердца (УЗИ) выявлен тромбоэндокардит аортального клапана, sistолическая функция сохранена (фракция выброса левого желудочка 58%). Рентгенологическая картина легких и сердца без особенностей. При УЗИ обнаружено, что почки 170–50 мм, контуры неровные, в паренхиме крупные кисты по 50–60 мм и слева по 25–30 мм в диаметре.

В брюшной полости свободная жидкость. Печень и селезенка без особенностей. Назначенная симптоматическая терапия иАПФ, низкомолекулярным гепарином подкожно, антибиотиками не привели к улучшению самочувствия. Учитывая выраженный нефротический синдром с целью определения тактики дальнейшего лечения, была выполнена чрескожная функциональная нефробиопсия (рис. 2, А, Б, В). Принимая во внимание наличие мембранный нефропатии, был назначен метилпреднизолон в максимальной дозе 24 мг/сут и проведено 3 пульса циклофосфана в дозе 600 мг один раз в месяц, что привело к снижению протеинурии до 1 г/сутки, исчезновению асцита и уменьшению отеков нижних конечностей. Сохранилась гипопротеинемия (общий белок 45 г/л), клиренс по креатинину в пределах 68 мл/мин, контроль УЗИ сердца отметил уменьшения вегетаций. АД снизилось до 120/80 мм рт. ст.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Потеря белка с мочой до 2 г в сутки, наряду с гематурией и повышенным артериальным давлением, является часто встречающимся клинико-лабораторным симптомом АДПКП [6]. Распространенность протеинурии у пациентов без нарушения функции почек, по данным АВ.Chapman и соавт., колеблется от 14 до 34% и достигает 80% у больных с признаками ХПН [2]. Появление НС для этой категории пациентов нехарактерно и может быть симптомом другого накладывающегося гломеруллярного заболевания [2, 3].

Впервые в 1957 г. O.Z. Dalgaard описал три случая протеинурии нефротического уровня у пациентов с АДПКП, однако нефробиопсия этим пациентам не выполнялась [6]. Первый случай морфологически подтвержденного НС в рамках минимальных морфологических изменений у пациента с АДПКП был опубликован в 1972 г. [7]. В 1995 г. G. Contreras и соавт. проанализировали данные литературы, касающиеся НС и АДПКП, и показали, что это сочетание было описано у 14 пациентов [3]. Суммируя данные Т. Hiura и соавт., полученные в Японии, со слушаем, описаным позже R.K. Wan и соавт. и нашими наблюдениями, мы расширили регистр, который включил в себя 24 пациента (таблица) [3, 8, 9].

В таблице отмечено, что, несмотря на относительные противопоказания для биопсии при поликистозе почек, у 7 из 24 пациентов, включая наши случаи, она была выполнена чрескожным методом, у оставшихся больных почечная ткань была получена открытым хирургическим методом или с помощью лапароскопии. Возраст пациентов находился в диапазоне от 14 до 70 лет, из них 11 женщин и 13 мужчин. По данным морфологических исследований, наиболее частой причиной НС были ФСГС и нефропатия с минимальными изменениями (МИ):

**Число клинических случаев сочетания АДПКП и нефротического синдрома, подтвержденного морфологически**

№ случая	Автор наблюдения	Возраст(лет)	Пол	Альбумин крови (г/л)	ССr (мл/мин)/Cr (моль/л)	Пр/У (г/сут)	Метод биопсии	Морфологический диагноз	Исход
1	Contreras	65	Ж	37	47	5,8	О	ФСГС	ССr 38 мл/мин
2	Murphy	44	М	34	Cr 0,88	7	О	ФСГС	ГД через 32 мес
3	Montoyo	35	М	24	22	14	О	ФСГС	ГД через 3 мес
4	Dionisio	58	М	Н/У	снижен	8	О	ФСГС	ГД через 6 лет
5	Maeshima	23	М	22	Cr 0,43	17	П	ФСГС	ГК, стабилен
6	Kida	34	М	Н/У	32	5,3	О	МИ	ГК, ЦС, Пр/У < 1 г/сут
7	Nakahama	14	М	17	114	23	П	МИ	ГК, Пр/У < 300 мг/сут
8	Kuroki	18	Ж	34	64	5,4	О	МИ	ГК, ЦС, ремиссия
9	Nishimura	62	М	27,9	Cr 0,10	7,4	О	МИ	ГК, ремиссия
10	Kurosu	50	Ж	15	104,8	6,8	О	МИ	ГК, ремиссия
11	Abe	55	Ж	30	103	7,7	О	МН	Н/У
12	Shikata	53	Ж	22	56	6	О	МН	Н/У
13	Oguro	24	М	18	77	4,6	П	МН	ГК, Пр/У 2,6 г/сут
14	Panisello	19	Ж	44	Cr 0,55	4,2	О	IgA-н	Cr 0,813
15	Hiura	70	М	22	31,5	5,76	О	IgA-н	ГК, ССr 40,9 мл/мин, Пр/У 0,08 г/сут ч/з 5 лет
16	Licina	69	Ж	Н/У	Cr 0,44	3+	О	П/Л ГН	КГ, ЦС, Cr 0,212 через 3 мес
17	Hariharan	44	М	25	Cr 0,114	11	П	ДН	ГД через 1 год
18	Villar	25	М	27	Cr 0,486	12	О	МПГН	ПД через 10 мес
19	Villar	28	М	Н/У	Cr 0,50	4,7	О	П/и ГН	ПД через 1 год
20	Mizutani	50	Ж	Н/У	59	4	О	Амилоидоз	Н/У
21	Okubo	51	М	Н/У	Cr 0,32	6,3	О	МзП ГН	Н/У
22	Wan	49	Ж	27	40	6,4 г/л	П	ЛН (5 класс)	ГК, ЦС, ССr 33,4 мл/мин через 2 мес
23	Случай 1	39	Ж	28	89,3	5,7	П	IgA-н	ГК, через 1 год, Пр/У 0,7 г/сут, ССr 78 мл/мин
24	Случай 2	36	Ж	30	73,9	11,3	П	МН	ГК, ЦС, через 3 мес Пр/У 1г/сут, ССr 70мл/мин

Примечание. Н/У – не уточнен; ССr – клиренс креатинина; Cr – креатинин сыворотки крови; Пр/У – протеинурия; О – открытая операция; П – пункционная чрескожная нефробиопсия; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; МИ – минимальные морфологические изменения; МН – мембранные нефропатии; IgA-н – IgA-нефропатия; П/Л ГН – гломерулонефрит с полулуниями; ДН – диабетическая нефропатия; МПГН – мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит; П/и ГН – постинфекционный гломерулонефрит; МзП ГН – мезангиопролиферативный гломерулонефрит; ЛН – липопс-гломерулонефрит; ГД – гемодиализ; ПД – перitoneальный диализ; ГК – глюкокортикоиды; ЦС – цитотоксан.

они были выявлены в равном отношении у 10 пациентов. У четырех, с учетом нашего наблюдения, была выявлена МН. IgA-нефропатия встретилась, включая и наш случай, у 3 больных. Описано 2 случая амилоидоза почек и по одному случаю гломерулонефрита с полулуниями, диабетического гломерулосклероза, мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита, острого постстрептококкового и мезангиопролиферативного гломерулонефрита [3, 8, 9].

Анализ клинических случаев привел нас к мнению, которое согласуется с предположением J.L. Olson и соавт. о том, что ФСГС может являться гистологическим проявлением внутриклубочковой гиперфильтрации неферонов, оставшихся функционирующими, наряду с погибшими в результате длительной компрессии паренхимы почек увеличивающимися кистами [11]. Доказательством этому может служить экспериментальная работа B.M. Brenner, получившего схожие морфологические изменения в здоровых почках после субтотальной

нефрэктомии, которые сопровождались умеренной протеинурией [12]. Таким образом, появление НС у пациентов с АДПКП должно рассматриваться как возможность наличия второго независимого заболевания почек, которое будет ускорять развитие почечной недостаточности, если не назначать специфического патогенетического лечения.

Сочетание IgA-нефропатии с АДПКП, прежде описанное в двух случаях, характеризуется плохим прогнозом. Неблагоприятное течение IgA-нефропатии с быстропрогрессирующим снижением функции почек описано J.M. Panisello и соавт., тогда как T. Hiura и соавт. в своем наблюдении показали, что, несмотря на исходное снижение скорости клубочковой фильтрации, назначение 30 мг преднизолона привело к снижению уровня протеинурии и стабилизации почечной функции при сроке наблюдения 5 лет [8, 13]. В нашем случае назначение метилпреднизолона в максимальной начальной дозе 36 мг в течение 6 мес позволило снизить протеинурию до минимальных значений, а при последую-

щих 12 мес почечная функция находилась в пределах нормы.

Выбор тактики лечения МН достаточно сложен, с одной стороны, следует учитывать высокий процент спонтанной ремиссии, а с другой – протеинурию нефротического типа, которая является независимым фактором риска снижения почечной функции и началом диализа [14]. Немногочисленные литературные данные, касающиеся сочетания МН и АДПКП, свидетельствуют, что назначение глюкокортикоидов вместе с цитостатиками ведет к снижению протеинурии и ликвидации проявлений НС, а в случае R.K.Wan и соавт. иммуносупрессивная терапия позволила подавить иммунной ответ, который развился в рамках системной красной волчанки [9, 15–17].

Назначенная нами комбинированная иммуносупрессивная терапия позволила снизить экспрессию белка с мочой, а также ликвидировать внепочечные системные проявления заболевания со стороны сердца и крови. Положительный результат от назначения стероидов и цитостатиков согласуется с вышеупомянутым наблюдением R.K.Wan и соавт. и может быть связан с проявлениями мембранный нефропатии на более ранних стадиях системной красной волчанки, еще до появления положительных иммунологических тестов [9, 18].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно лишь предполагать, что не все случаи НС, сочетающиеся с АДПКП, были опубликованы в медицинской литературе. Понятно, что существование параллельно поликистозной дегенерации почек и гломерулопатии указывает на возможность взаимного утяжеления течения двух различных по патогенезу почечных заболеваний. Классическими факторами прогрессирования ХПН при поликистозе являются неконтролируемая АГ и ишемическая компрессия почечной паренхимы увеличивающимися в размерах кистами. Однако из данных литературы, суммированных в таблице, хорошо видно, что наличие протеинурии нефротического уровня способствует прогрессивному снижению СКФ. Так из 24 пациентов 7 через 6 лет наблюдения находились на лечение диализом или имели клиренс креатинина ниже 10 мл/мин, а оставшиеся группа больных уже в начале наблюдения имела сниженную СКФ – меньше 60 мл/мин.

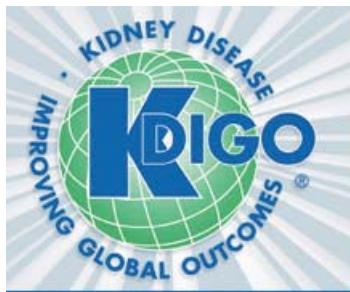
В этой связи у пациентов с поликистозом по-

чек и нефротическим синдромом необходимо соизмерять потенциальную пользу от патогенетической терапии, назначаемой с целью стабилизации почечной функции, с возможными осложнениями нефробиопсии и побочными эффектами иммунодепрессивных препаратов.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 151–164
2. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA et al. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1349–1354
3. Contreras G, Mercado A, Pardo V et al. Nephrotic syndrome in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1354–1359
4. Chapman AB, Johnson AM, Kaehny WD, Schrier R, Gabow P. Glomerular hyperfiltration: an early manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1989; 35: 203 A.
5. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 46: 1223–1241
6. Dalgaard OZ. Bilateral polycystic disease of the kidney. A follow-up of two hundred and eighty-four patients and their families. *Acta Med Scand* 1957; 328: 1–255
7. Kida H, Nakamoto Y, Shinoda A. Case of polycystic kidney with nephritic syndrome. *Naika Int Med* 1972; 29: 168–172
8. Hiura T, Yamazaki H, Saeki T et al. Nephrotic syndrome and Ig nephropathy in polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2006; 10: 136–139
9. Wan RK, Kipgen D, Morris S, Rodger RSC. A rare cause of nephrotic syndrome in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 2: 136–138
10. Glasscock RJ, Adler SG, Ward HJ, Cohen AH. Primary glomerular disease. In: Brenner BM., Rector FC, eds. *The kidney*. 4<sup>th</sup> Ed. Baltimore, Williams & Wilkins; 1991: 1182–1279
11. Olson JL, de Urdaneta AG, Heptinstall RH. Glomerular hyalnosis and its relation to hyperfiltration. *Lab Invest* 1985; 52: 387–398
12. Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 1983; 23: 647–655
13. Panisello JM, Martinez-Vea A, Garcia C, Carrera M et al. Ig A nephropathy and polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 1988; 8: 477–478
14. Ponticelli C, Passerini P. Can prognostic factors assist therapeutic decisions in idiopathic membranous nephropathy? *J Nephrol* 2010; 23 (2): 156–163
15. Abe R, Yamaguchi K, Igarashi N, Fukuda Y et al. A case of polycystic kidney associated with membranous nephropathy. *Jin to Touseki* 1985; 19: 389–392
16. Shikata K, Makino H, Ota Z. A membranous nephropathy associated with adult polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 1991; 36: 223–227
17. Oguro T, Yasuoka N, Tanioka K, Itahara T et al. A case of nephrotic syndrome and membranous nephropathy in polycystic kidney disease (abstract). *Jpn J Nephrol* 1989; 31: 1329
18. Adu D, Gwyn WD, Taube D et al. Late onset systemic lupus erythematosus and lupus-like disease in patients with apparent idiopathic glomerulonephritis. *Q J Med* 1983; 52: 471–487

Поступила в редакцию 10.03.2011 г.  
Принята в печать 18.05.2011 г.



The  
Transplantation  
Society

## KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE CARE OF KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

УДК 616.61-089.843

### ОГЛАВЛЕНИЕ

#### ВВОДНЫЕ ДАННЫЕ

- Ограничение ответственности
- Состав Рабочей Группы
- Члены правления KDIGO
- Сокращения и обозначения
- Пояснения к ссылкам и обозначениям
- Резюме
- Предисловие
- Содержание Практических Клинических Рекомендаций и его предполагаемые пользователи

#### РАЗДЕЛ I

#### ИММУНОСУПРЕССИЯ

- Введение
- Глава 1: Индукционная терапия
- Глава 2: Начальная поддерживающая иммуносупрессивная терапия
- Глава 3: Поддерживающая иммуносупрессивная терапия в отдаленном периоде
- Глава 4: Стратегии по сокращению расходов на препараты
- Глава 5: Мониторинг концентрации иммуносупрессивных препаратов
- Глава 6: Лечение острого отторжения
- Глава 7: Лечение хронического повреждения аллотрансплантата

#### РАЗДЕЛ II

#### МОНИТОРИНГ ТРАНСПЛАНТАТА И ИНФЕКЦИИ

- Введение
- Глава 8: Мониторинг функции почечного аллотрансплантата
- Глава 9: Биопсия почечного аллотрансплантата
- Глава 10: Рецидивирующие заболевания почек
- Глава 11: Предупреждение, обнаружение и устранение последствий несоблюдения пациентом врачебных назначений
- Глава 12: Вакцинация
- Глава 13: Вирусные заболевания
  - 13.1: Полиома вирус ВК
  - 13.2: ЦМВ
  - 13.3: Вирус Эпштейна-Барра и посттранспланационная лимфопролиферативная болезнь (ПТЛБ)
  - 13.4: Вирус простого герпеса 1, 2 типа, вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая
  - 13.5: Вирус гепатита C
  - 13.6: Вирус гепатита B
  - 13.7: ВИЧ

#### Нумерация страниц оригинала

Глава 14: Другие инфекции	S59
14.1: Инфекция мочевого тракта	S59
14.2: Пневмоцистная пневмония	S60
14.3: Туберкулез	S61
14.4: Профилактика кандидоза	S62

#### РАЗДЕЛ III

#### ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Введение	
Глава 15: Сахарный диабет	S66
15.1: Скрининг на посттранспланционный вновь начавшийся сахарный диабет (NODAT)	S66
15.2: Ведение пациента с NODAT либо с диабетом, выявленным при трансплантации	S68

Глава 16: Гипертензия, дислипидемия, употребление табака и ожирение	S71
---	-----

16.1: Гипертензия	S71
16.2: Дислипидемия	S73
16.3: Употребление табака	S75
16.4: Ожирение	S77

Глава 17: Ведение пациента с заболеваниями сердечно-сосудистой системы	S80
--	-----

#### РАЗДЕЛ IV

#### ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Введение	
Глава 18: Рак кожи и губ	S84
Глава 19: Некожные злокачественные новообразования	S86

Глава 20: Ведение онкологического пациента с сокращением иммуносупрессивных препаратов	S89
--	-----

#### РАЗДЕЛ V

#### ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Введение	
Глава 21: Посттранспланционные заболевания костей	S93
Глава 22: Гематологические осложнения	S97
Глава 23: Гиперурикемия и подагра	S102
Глава 24: Рост и развитие	S104
Глава 25: Сексуальная функция и fertильность	S106
25.1: Сексуальная функция	S106
25.2: Женская fertильность	S107
25.3: Мужская fertильность	S108
Глава 26: Образ жизни	S110
Глава 27: Психическое здоровье	S111
Приложение: Методы дальнейшей доработки Клинических Рекомендаций	S112
Биографические данные и раскрытие информации	S125
Благодарности авторов	S129
Ссылки	S131

## ТАБЛИЦЫ

Нумерация страниц оригинала			
Таблица 1. Риск острого отторжения при многофакторном анализе	S9	Таблица 22. Основные принципы выявления гипертонии	S72
Таблица 2. Профили токсичности иммуносупрессивных препаратов	S15	Таблица 23. Пороговые значения кровяного давления для выявления гипертензии у взрослых	S72
Таблица 3. Снижение затрат на CNI при одновременном использовании кетоназола	S17	Таблица 24. Преимущества и недостатки основных классов антигипертензивных агентов у реципиентов почечного трансплантата	S73
Таблица 4. Рутинный скрининг после трансплантации почки	S28	Таблица 25. Фармакологическая терапия по прекращению курения сигарет для реципиентов почечного трансплантата	S76
Таблица 5. Некоторые причины протеинурии после трансплантации почки	S28	Таблица 26. Определение и классификация степени ожирения среди взрослых	S77
Таблица 6. Определения протеинурии и альбуминурии	S29	Таблица 27. Определение и классификация степени ожирения для детей и подростков возраста от 6 лет и старше	S77
Таблица 7. Диагностические критерии острого почечного повреждения	S31	Таблица 28. Методические рекомендации Национального института сердца, легких и крови по снижению массы тела	S79
Таблица 8. Скрининг возвратных заболеваний	S34	Таблица 29. Классификация раковых заболеваний по SIR для KTRs и заболеваемость раком	S82
Таблица 9. Оценка соблюдения пациентом врачебных рекомендаций	S38	Таблица 30. Раковые опухоли, связанные с вирусами	S90
Таблица 10. Факторы риска несоблюдения пациентом врачебных рекомендаций	S39	Таблица 31. Препараты, назначаемые в случае гематологических нарушений	S98
Таблица 11. Краткое описание мероприятий, направленных на улучшение соблюдения врачебных рекомендаций	S39	Таблица 32. Вопросы для систематического мониторинга и критерии скрининга	S114
Таблица 12. Вакцины, рекомендуемые после трансплантации почки	S42	Таблица 33. Совокупность использованных источников литературы по RCTs	S118
Таблица 13. Вакцины, противопоказанные после трансплантации	S42	Таблица 34. Иерархия результатов	S119
Таблица 14. Лечение BKV-нефропатии путем модификации поддерживающей иммуносупрессии	S45	Таблица 35. Классификация качества исследований	S119
Таблица 15. Категории PTLD	S50	Таблица 36. Пример профиля доказательств	S120
Таблица 16. Результаты клинических испытаний терапии ламивудином	S56	Таблица 37. GRADE система для оценки качества доказательств	S122
Таблица 17. Антимикробные агенты для профилактики пневмоцитной пневмонии у реципиентов почечного трансплантата	S61	Таблица 38. Финальный уровень/степень для общей оценки качества доказательств	S122
Таблица 18. Независимые предикторы сердечно-сосудистых заболеваний у реципиентов почечного трансплантата	S64	Таблица 39. Баланс пользы и вреда	S123
Таблица 19. Критерии для диагностики диабета	S66	Таблица 40. Номенклатура KDIGO и описание рекомендаций по градации/определению уровней	S123
Таблица 20. Факторы риска NODAT	S67	Таблица 41. Определяющие факторы для оценки верности рекомендаций	S124
Таблица 21. Фармакологическое ведение диабета у реципиентов почечного трансплантата	S69	<i>Источник:</i> American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): Si–Si	

## РИСУНКИ

Нумерация страниц оригинала	
Диаграмма 1. Клиренс HBeAg vs длительность терапии ламивудином	S56
Диаграмма 2. Схема поиска литературы по рандомизированным контролируемым исследованиям в систематических обзорах	S118

*Источник:* American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): Sii–Sii

## ОГРАНИЧЕНИЕ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

## РАЗДЕЛ I: ПРИМЕНЕНИЕ ПРАКТИЧЕСКОГО КЛИНИЧЕСКОГО РУКОВОДСТВА

Этот документ, содержащий рекомендации по клинической практике, основывается на наиболее качественной информации, доступной на март 2009. Его предназначение в предоставлении информации и помощи в принятии решений. Он не предназна-

чен для определения стандартов медицинской помощи, его не следует толковать таким образом и воспринимать как предписание единственно возможного варианта ведения.

На практике неизбежно возникновение разных вариантов, когда клиницисты принимают во внимание потребности конкретных пациентов, имеющиеся ресурсы и иные ограничения,

связанные со спецификой лечебного учреждения или вида деятельности. Каждый специалист в медицине, использующий настоящие рекомендации, несет ответственность за оценку целесообразности их применения в каждой конкретной клинической ситуации.

Рекомендации для проведения научных исследований, содержащиеся в настоящем документе, носят общий характер и не подразумевают специфический протокол.

## РАЗДЕЛ II: РАСКРЫТИЕ ИНФОРМАЦИИ

KDIGO делает все возможное, чтобы избежать каких-либо действительных или кажущихся конфликтов, которые могут возникнуть в результате внешних отношений или личного, профессионального, либо делового интереса члена Рабочей Группы.

Все члены Рабочей Группы обязаны заполнить, подписать и представить форму раскрытия информации и аттестации, отражающей все подобные отношения, которые могли бы считаться предполагаемым или фактическим конфликтом интересов.

Этот документ ежегодно обновляется, а информация соответствующим образом корректируется.

Вся представленная информация публикуется в полном объеме в конце этого документа в разделе биографических данных членов Рабочей Группы и информации для раскрытия. Вся такая предоставленная информация собирается и хранится в NKF, который является управляющим агентом KDIGO.

Организация KDIGO выражает свою благодарность следующим спонсорам, которые создают возможность реализовать нашу инициативу: Abbott, Amgen, Belo Foundation, Coca-Cola Company, Dole Food Company, Genzyme, Hoffmann-LaRoche, JC Penney, NATCO-The Organization for Transplant Professionals, National Kidney Foundation-Board of Directors, Novartis, Robert and Jane Cizik Foundation, Shire, Transwestern Commercial Services, and Wyeth.

Организация KDIGO поддерживается консорциумом спонсоров, и никакие иные формы финансирования не принимаются для разработки конкретных рекомендаций.

## СО-ПРЕДСЕДАТЕЛИ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Bertram L. Kasiske, MD  
Hennepin County Medical Center  
Minneapolis, MN

Martin G. Zeier, MD, FASN  
University Hospital of Heidelberg  
Heidelberg, Germany

## СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Jonathan C. Craig, MBChB, MM (Clin Epi), DCH,  
FRACP, PhD  
The Children's Hospital at Westmead  
Westmead, Australia

Henri A. Kreis, MD  
Université Paris Descartes &  
Hôpital Necker  
Paris, France

Henrik Ekberg, MD, PhD  
Lund University  
Malmö, Sweden

Ruth A. McDonald, MD  
University of Washington  
Seattle Children's Hospital  
Seattle, WA

Catherine A. Garvey, RN, BA, CCTC  
University of Minnesota  
Minneapolis MN

John M. Newmann, PhD, MPH  
Health Policy Research & Analysis  
Reston, VA

Michael D. Green, MD, MPH  
Children's Hospital of Pittsburgh  
Pittsburgh, PA

Gregorio T. Obrador, MD, MPH  
Universidad Panamericana School of Medicine  
Mexico City, Mexico

Vivekanand Jha, MD, FRCP  
Postgraduate Medical Institute  
Chandigarh, India

**Liaison to The Transplantation Society and the Global Alliance of Transplantation:**  
Jeremy R. Chapman, MD, FRACP, FRCP  
Westmead Hospital  
Westmead, Australia

Michelle A. Josephson, MD  
University of Chicago  
Chicago, IL

**Liaison to the American Society of Transplantation**  
Flavio G. Vincenti, MD  
University of California at San Francisco  
San Francisco, CA

Bryce A. Kiberd, MD  
Dalhousie University  
Halifax, Canada

Ethan M. Balk, MD, MPH,  
Martin Wagner, MD, MS,

руководитель проекта и директор, доказательная медицина  
помощник руководителя проекта

Gowri Raman, MD,  
Samuel Abariga, MD, MS,

научный сотрудник  
научный сотрудник

Amy Earley, BS,

координатор проекта

**In addition, support and supervision were provided by:**

**Кроме того, поддержку, контроль и наблюдение обеспечили:**

Katrin Uhlig, MD, MS,  
Joseph Lau, MD,

директор, разработка рекомендаций  
консультант по методам

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): Siv–Siv

**Области профессиональной деятельности членов Рабочей Группы  
и информация для раскрытия**

<b>Члены Рабочих Групп</b>	<b>Профессиональная специализация</b>	<b>Информация для раскрытия</b>
Bertram L. Kasiske, MD Work Group Co-Chair; USA	Трансплантолог-нефролог	Советник/консультант: Astellas; LithoLink; Novartis; Wyeth Финансовая поддержка: Bristol-Myers Squibb; Genzyme; Merck-Schering Plough
Martin G. Zeier, MD, FASN Work Group Co-Chair; Germany	Трансплантолог-нефролог	Финансовая поддержка: Astellas; Novartis; Parexel
Jeremy R. Chapman, MD, FRACP, FRCR Australia	Трансплантолог-нефролог координатор: The Transplantation Society and the Global Alliance for Transplantation	Советник/консультант: Astellas; Hoffmann-LaRoche; Novartis; Wyeth Финансовая поддержка: Bristol-Myers Squibb; Novartis; Wyeth
Jonathan C. Craig, MBChB, MM (Clin Epi), DCH, FRACP, PhD Australia	Педиатр, трансплантолог-нефролог	Нет информации для раскрытия
Henrik Ekberg, MD, PhD Sweden	Трансплантолог-хирург	Советник/консультант: Astellas; Bristol-Myers Squibb; Hansa Medical; Hoffmann-LaRoche; Life Cycle Pharma; Novartis; Wyeth спикер: Astellas; Hoffmann-LaRoche
Catherine A. Garvey, RN, BA, CCTC USA	Трансплантолог-координатор	нет информации для раскрытия
Michael D. Green, MD, MPH USA	Педиатр, специалист по инфекционным заболеваниям при трансплантациях	нет информации для раскрытия
Vivekanand Jha, MD, FRCP India	Трансплантолог-нефролог	нет информации для раскрытия
Michelle A. Josephson, MD USA	Трансплантолог-нефролог	Advisor/Consultant/консультант: Digitas Health; MKSAP; Wyeth Speaker/спикер/выступал докладчиком для Hoffmann-LaRoche  Grant/Research Support/финансовая поддержка: Amgen; Astellas; Wyeth
Bryce A. Kiberd, MD Canada	Трансплантолог-нефролог	Speaker/спикер/выступал докладчиком для: Hoffmann-LaRoche
Henri A. Kreis, MD France	Трансплантолог-нефролог	Advisor/Consultant/консультант: Novimmune
Ruth A. McDonald, MD USA	Педиатр, трансплантолог-нефролог	No relevant financial relationships reported/нет информации для раскрытия
John M. Newmann, PhD, MPH USA	Рецipiент	Advisor/Consultant/консультант: Arbor Research Collaborative; Renaissance Health Care
Gregorio T. Obrador, MD, MPH Mexico	Трансплантолог-нефролог	No relevant financial relationships reported/нет информации для раскрытия
Flavio G. Vincenti, MD USA	Трансплантолог-нефролог	Liaison for/сотрудничество с the American Society of Transplantation  Grant/Research Support/финансовая поддержка: Astellas; Bristol-Myers Squibb; Genentech; Hoffmann-LaRoche; Novartis; Wyeth

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): Sv–Sv

**ЧЛЕНЫ СОВЕТА KDIGO**

Garabed Eknoyan, MD

Norbert Lameire, MD

**ко-председатели, основавшие KDIGO**

Kai-Uwe Eckardt, MD

Bertram L. Kasiske, MD

**ко-председатель KDIGO**

Omar I. Abboud, MD, FRCP  
 Sharon Adler, MD, FASN  
 Sharon P. Andreoli, MD  
 Robert Atkins, MD  
 Mohamed Benghanem Gharbi, MD, PhD  
 Gavin J. Becker, MD, FRACP  
 Fred Brown, MBA, FACHE  
 Jerilynn D. Burrowes, PhD, RD  
 Evelyn Butera, MS, RN, CNN  
 Daniel Cattran, MD, FRCPC  
 Allan J. Collins, MD, FACP  
 Ricardo Correa-Rotter, MD  
 William G. Couser, MD  
 Olivier Coustere  
 Adrian Covic, MD, PhD  
 Jonathan C. Craig, MBChB, MM (Clin Epi),  
 DCH, FRACP, PhD  
 Angel de Francisco, MD  
 Paul de Jong, MD  
 Tilman B. Drüeke, MD, FRCP  
 Denis P. Fouque, MD, PhD  
 Gordon Guyatt, MD, MSc, BSc, FRCPC  
 Philip Halloran, MD, PhD  
 David Harris, MD

**ко-председатель KDIGO**

Michel Jadoul, MD  
 Vivekanand Jha, MD, FRCP  
 Martin K. Kuhlmann, MD  
 Suhnggwon Kim, MD, PhD  
 Adeera Levin, MD, FRCPC  
 Nathan W. Levin, MD, FACP  
 Philip K.T. Li, MD, FRCP, FACP  
 Zhi-Hong Liu, MD  
 Francesco Locatelli, MD  
 Alison M. MacLeod, MBChB, MD, FRCP  
 Pablo Massari, MD  
 Peter A. McCullough, MD, MPH, FACC, FACP, FCCP,  
 FAHA  
 Rafique Moosa, MD  
 Miguel C. Riella, MD  
 Bernardo Rodriguez-Iturbe, MD  
 Robert Schrier, MD  
 Trent Tipple, MD  
 Yusuke Tsukamoto, MD  
 Raymond Vanholder, MD  
 Giancarlo Viberti, MD, FRCP  
 Theodor Vogels, MSW  
 David Wheeler, MD, FRCP  
 Carmine Zoccali, MD

**Сотрудники KDIGO по разработке Рекомендаций**

Kerry Willis, PhD,	старший вице-президент по научной деятельности
Donna Fingerhut,	управляющий директор по научной деятельности
Michael Cheung,	директор, создание рекомендаций
Dekeya Slaughter-Larkem,	руководитель проекта, создание рекомендаций
Sean Slifer,	менеджер по научной деятельности

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): Svi–Svi

**СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ**

<b>Сокращения и обозначения</b>	<b>Термин</b>	
<b>ACCORD</b>	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes	<b>BCG</b> Bacillus Calmette-Guérin – бацилла Кальметта–Герена
<b>ACE-I</b>	Angiotensin-converting enzyme inhibitor – Ингибитор ангиотензин-I-превращающего фермента	<b>BKV</b> BK polyoma virus – ВК полиома вирус
<b>ADA</b>	American Diabetes Association – Американская Ассоциация Диабета	<b>BMD</b> Bone mineral density – минеральная плотность костной ткани
<b>ADVANCE</b>	Action in Diabetes and Vascular Disease	<b>BMI</b> Body mass index – индекс массы тела
<b>AGREE</b>	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation – Анализ методических рекомендаций по научно-исследовательской деятельности	<b>CAD</b> Coronary artery disease – ишемическая болезнь сердца
<b>ALG</b>	Antilymphocyte globulin – антилимфоцитарный глобулин	<b>CAI</b> Chronic allograft injury – хроническое повреждение трансплантата
<b>ALT</b>	Alanine aminotransferase – аланин-аминотрансфераза	<b>CAN</b> Chronic allograft nephropathy – хроническая нефропатия трансплантата
<b>ANCA</b>	Antineutrophil cytoplasmic antibody – антинейтрофильные цитоплазматические антитела	<b>CCB</b> Calcium-channel blocker – блокатор кальциевых каналов
<b>ARB</b>	Angiotensin II receptor blocker – блокатор рецепторов ангиотензина II	<b>CDC</b> US Centers for Disease Control and Prevention – Центры контроля и профилактики заболеваний в США
<b>ATG</b>	Antithymocyte globulin – антитимоцитарный глобулин	<b>CHF</b> Congestive heart failure – застойная сердечная недостаточность
<b>AUC</b>	Area under concentration-time curve – площадь под кривой концентрация-время	<b>CI</b> Confidence Interval – доверительный интервал
		<b>CKD</b> Chronic kidney disease – хроническая болезнь почек (ХБП)
		<b>CKD-MBD</b> Chronic kidney disease–mineral and bone disorder – минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП)

<b>CMV</b>	Cytomegalovirus – цитомегаловирус	<b>IL2-RA</b>	Interleukin-2 receptor antagonist – антагонист рецептора интерлейкина-2
<b>CNI</b>	Calcineurin inhibitor – ингибитор кальциневрина	<b>IF/TA</b>	Interstitial fibrosis and tubular atrophy – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия
<b>COGS</b>	Conference on Guideline Standardization – Конференция по стандартизации рекомендаций	<b>KDIGO</b>	Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Болезнь Почек: Улучшение Глобальных Исходов
<b>CsA</b>	Cyclosporine A – циклоспорин А	<b>KDOQI</b>	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – Инициатива Качества Лечения
<b>CsA-ME</b>	Cyclosporine A microemulsion – микроэмulsionия циклоспорина А	<b>KTR</b>	Kidney transplant recipient – реципиент трансплантированной почки
<b>CSF</b>	Colony-stimulating factor – колониестимулирующий фактор	<b>LDL-C</b>	Low-density lipoprotein cholesterol – холестерин липопротеинов низкой плотности
<b>CVD</b>	Cardiovascular disease – сердечно-сосудистые заболевания	<b>MMF</b>	Mycophenolate mofetil – мофетила микофенолат
<b>CYP3A4</b>	Cytochrome P450 3A4 – цитохром P450 3A4	<b>MPA</b>	Mycophenolic acid – микофеноловая кислота
<b>D</b>	Transplant donor – донор трансплантата	<b>MPGN</b>	Membranoproliferative glomerulonephritis – мембранопролиферативный гломерулонефрит
<b>DGF</b>	Delayed graft function – отсроченная функция трансплантата	<b>mTORi</b>	Mammalian target of rapamycin inhibitor(s) – ингибитор(ы) мишени рапамицина млекопитающих
<b>EBV</b>	Epstein-Barr virus – вирус Эпштейна–Барра	<b>NAT</b>	Nucleic acid testing – тесты, основанные на использовании нуклеиновых кислот
<b>EC-MPS</b>	Enteric-coated mycophenolate sodium – микофенолат натрия, покрытый кишечно-растворимой оболочкой	<b>NIH</b>	National Institutes of Health – национальные институты здравоохранения
<b>eGFR</b>	Estimated glomerular filtration rate – расчетная скорость клубочковой фильтрации	<b>NKF</b>	National Kidney Foundation – Национальный Почечный Фонд
<b>ELISA</b>	Enzyme-linked immunosorbent assay – ферментный иммуносорбентный анализ	<b>NODAT</b>	New-onset diabetes after transplantation – вновь возникший после трансплантации диабет
<b>ERT</b>	Evidence Review Team – Группа по обзору доказательств	<b>OKT3</b>	Muromonab (anti-T-cell antibody) – muromonab (антитела к Т-клеткам)
<b>ESA</b>	Erythropoiesis-stimulating agent – стимулятор эритропоэза	<b>PTH</b>	Parathyroid hormone – гормон парашитовидных желез
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами	<b>PCP</b>	Pneumocystis jirovecii pneumonia – пневмоцистная пневмония
<b>FOBT</b>	Fecal occult blood testing – анализ кала на скрытую кровь	<b>PPD</b>	Purified protein derivative – очищенный белковый продукт
<b>FSGS</b>	Focal segmental glomerulosclerosis – фокально-сегментарный гломерулосклероз	<b>PRA</b>	Panel-reactive antibody – предсуществующие антитела
<b>GBM</b>	Glomerular basement membrane – клубочковая базальная мембрана	<b>PSA</b>	Prostate-specific antigen – простатоспецифический антиген
<b>GFR</b>	Glomerular filtration rate – скорость клубочковой фильтрации	<b>PTLD</b>	Post-transplant lymphoproliferative disease – посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания
<b>HbA1c</b>	Hemoglobin A1c – гемоглобин A1c, гликозилированный гемоглобин	<b>PVD</b>	Peripheral vascular disease – болезнь периферических сосудов
<b>HBcAb</b>	Antibody to hepatitis B core antigen – антитела к ядерному антигену вируса гепатита В	<b>R</b>	Transplant recipient – реципиент трансплантата
<b>HBeAg</b>	Hepatitis B E antigen – антиген Е гепатита В	<b>RCT</b>	Randomized controlled trial – рандомизированное контролируемое исследование
<b>HBsAb</b>	Antibody to hepatitis B surface – антитела к поверхностному антигену гепатита В antigen	<b>RR</b>	Relative risk – относительный риск
<b>HBsAg</b>	Hepatitis B surface antigen – поверхностный антиген гепатита В	<b>rhGH</b>	Recombinant human growth hormone – рекомбинантный гормон роста человека
<b>HBV</b>	Hepatitis B Virus – вирус гепатита В	<b>SIR</b>	Standardized incidence ratio – стандартизованное отношение заболеваемости
<b>HCV</b>	Hepatitis C Virus – вирус гепатита С	<b>TB</b>	Tuberculosis – туберкулез
<b>HDL-C</b>	High-density lipoprotein cholesterol – холестерин липопротеинов высокой плотности	<b>UKPDS</b>	United Kingdom Prospective Diabetes Study – проспективное исследование диабета в Великобритании
<b>HIV</b>	Human immunodeficiency virus – вирус иммунодефицита человека, ВИЧ	<b>USPSTF</b>	US Preventive Services Task Force
<b>HLA</b>	Human leukocyte antigen – лейкоцитарный антиген человека	<b>UTI</b>	Urinary tract infection – инфекция мочевыводящих путей
<b>HPV</b>	Human papillomavirus – вирус папилломы человека	<b>VZV</b>	Varicella zoster virus – вирус ветряной оспы
<b>HSV</b>	Herpes simplex virus – вирус простого герпеса	<b>WHO</b>	World Health Organization – Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)
<b>HUS</b>	Hemolytic-uremic syndrome – гемолитико-уреический синдром		
<b>IgA</b>	Immunoglobulin A – иммуноглобулин А		
<b>IgG</b>	Immunoglobulin G – иммуноглобулин G		
<b>IL2</b>	Interleukin 2 – интерлейкин 2		

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): Svi–Svii

## ПОЯСНЕНИЯ К ССЫЛКАМ И ОБОЗНАЧЕНИЯМ

### НОМЕНКЛАТУРА И ОПИСАНИЕ МЕТОДИКИ ПРИСВОЕНИЯ РЕЙТИНГОВ РЕКОМЕНДАЦИЯМ

Внутри каждого вида рекомендаций степень убедительности рекомендаций подразделяется на уровни (Уровень 1, Уровень 2 и Без уровня), также показано качество подтверждающих доказательств, которое подразделяется на А, В, С или D.

Степень убедительности рекомендаций – Уровень	применение		
	Пациенты	Клиницисты	Возможность принятия в качестве стандарта/ политики
<b>Уровень 1 «Мы рекомендуем»</b>	Большинство людей в вашей ситуации хотели бы следовать рекомендуемым путем, и лишь небольшая часть не хотела бы	Большинству пациентов следует получить рекомендуемый курс действий	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта/политики в большинстве ситуаций
<b>Уровень 2 «Мы предлагаем»</b>	Большинство людей в вашей ситуации хотели бы следовать рекомендуемым путем, но многие не хотели бы	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помочь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия этих рекомендаций в качестве стандарта/политики

\* Дополнительная категория «Без уровня» (=Уровень Не Дифференцирован), как правило, использовалась для выдачи руководящих/ методических указаний, основанных на здравом смысле, или в том случае, где тема не допускает адекватного применения системы доказательств.

Наиболее распространенными примерами являются рекомендации, касающиеся мониторинга интервалов, ситуации консультирования и выдачи рекомендаций врачами других специальностей.

Недифференцированные по уровням рекомендации обычно оформляются как простой декларативный документ, но не предназначены для того, чтобы толковаться как преимущественные по степени убедительности рекомендаций по сравнению с рекомендациями Уровня 1 или 2.

<b>Группа А</b>	Высокое качество доказательств. Мы уверены, что реальный эффект находится близко к полученному значению оценки эффекта
<b>Группа В</b>	Среднее качество доказательств. Реальный эффект, вероятно, находится недалеко от полученного значения оценки эффекта, но существует вероятность, что они существенно отличаются
<b>Группа С</b>	Низкое качество доказательств. Реальный эффект может существенно отличаться от полученного значения оценки эффекта
<b>Группа D</b>	Очень низкое качество доказательств. Оценка эффекта очень неопределенна и часто может быть далека от истины

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): Svi–Svii

### **Коэффициенты пересчёта единиц метрической системы измерений в единицы системы СИ**

Параметр	Метрическая система измерений	Коэффициент пересчёта	Система СИ
Albumin/альбумин	g/dL	10	g/L
Calcium/кальций	mg/dL	0,2495	mmol/L
Cholesterol/холестерин	mg/dL	0,02586	mmol/L
Creatinine / креатинин	mg/dL	88,4	μmol/L
Creatinine clearance / клиренс креатинина	mL/min	0,01667	mL/s
Glucose/глюкоза	mg/dL	0,05551	mmol/L
Hemoglobin/гемоглобин	g/dL	10	g/L
High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)/ холестерин липопротеинов высокой плотности	mg/dL	0,02586	mmol/L
Insulin /инсулин	μU/mL	7,175	pmol/L
Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)/ холестерин липопротеинов низкой плотности	mg/dL	0,02586	mmol/L
Neutrophil count/ количество нейтрофилов	#/μL	1 × 106	#/L
Parathyroid hormone/ гормон околощитовидной железы	pg/mL	1	ng/L
Phosphate (as inorganic phosphorus)/ фосфаты (как минеральные фосфаты)	mg/dL	0,3229	mmol/L
Platelet count/ количество тромбоцитов	#/μL	1 × 106	#/L
Protein, total/ белок общий	g/dL	10	g/L
Titers/титр	copies/mL	1000	copies/L
Triglycerides/триглицериды	mg/dL	0,01129	mmol/L

Uric acid/ мочевая кислота	mg/dL	59,48	μmol/L
Urinary oxalate excretion/ выделение оксалатов с мочой	mg/dL	11,11	μmol/d
Urinary protein excretion/ выделение белка с мочой	g/dL	1000	mg/dL
Vitamin D, 25-Hydroxyvitamin D/витамин D, 25-гидроксивитамин D	ng/mL	2,496	nmol/L

Примечание. Значение показателя в метрической системе измерений × коэффициент пересчета = значение показателя в системе СИ  
Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): Six–Six

## Абстракт

American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S1–S157  
Wiley Periodicals Inc

© 2009 The Authors

Journal compilation © 2009 The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons  
doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x

## РЕЗЮМЕ

Рекомендации KDIGO по клинической практике 2009 г. по наблюдению, ведению и лечению реципиентов трансплантата почки предназначены для оказания помощи практикующим клиницистам, ведущим взрослых и детей после трансплантации почек. Процесс разработки Рекомендаций следовал подходу, основанному на доказательствах, рекомендации по тактике ведения пациента основаны на систематических обзорах соответствующих клинических исследований. Критический анализ качества доказательств и степени убедительности рекомендаций приводятся на основании применения GRADE подхода (экспертиза, разработка и оценка уровней степени убедительности рекомендаций). Настоящее Руководство содержит рекомендации по иммуносупрессии, мониторингу состояния трансплантата, а также профилактике и лечению инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований и других осложнений, которые являются наиболее распространенными среди пациентов KTR, включая гематологические и костные нарушения. Ограниченностю доказательств, особенно в связи с отсутствием конкретных результатов клинических испытаний, является предметом обсуждения, по ним приводятся предложения для будущих исследований.

**Ключевые слова:** Клинические рекомендации; Болезни Почек – Улучшение Глобальных Результатов Лечения (KDIGO); ведение пациентов KTR; иммуносупрессия; мониторинг состояния трансплантата; инфекционные заболевания; сердечно-сосудистые заболевания; злокачественные новообразования; минеральные и костные нарушения; гематологические осложнения; гиперурикемия; подагра; рост; половая функция; fertильность; психическое здоровье.

Ссылки на этот документ должны быть сделаны в следующем формате:

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American Journal of Transplantation 2009; 9(Suppl 3): S1–S157.

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Начиная с первой успешной трансплантации почки в 1954 году, прослеживается экспоненциальный рост публикаций, связанных с ведением пациентов KTR. Кроме того, наука проведения и интерпретации результатов как клинических, так и обсервационных исследований, стала все более противоречивой и сложной. Ведение пациентов KTRs требует специальных знаний в различных областях, например, иммунологии, фармакологии, нефрологии, эндокринологии и инфекционных заболеваний. Два последних варианта исчерпывающих рекомендаций по ведению KTRs были опубликованы в 2000 г. Американским обществом трансплантологов и Европейской Экспертной Группой Рекомендаций по Надлежащей Клинической Практике (the European Best Practices Guidelines Expert Group). Оба эти выпуска Практического клинического руководства основывались, главным образом, на мнениях экспертов, не на обзорах точных доказательств. По этим причинам Международный консорциум разработчиков, KDIGO пришел к выводу о необходимости выпуска новых, основанных на доказательствах рекомендаций по ведению KTRs.

Мы надеемся, что этот документ будет служить ряду полезных целей. Наша основная цель – улучшение качества ведения пациентов. Мы надеемся достичь этой цели в краткосрочной перспективе, помогая клиницистам узнать и лучше понимать доказательства (или их отсутствие), которые определяют текущую практику. Делая эти рекомендации широкоприменимыми, наша цель в поощрении и создании условий для организации и развития трансплантационных программ во всем мире. Наконец, представляя исчерпывающие рекомендации, основанные на доказательствах, настоящий документ также поможет определить те области, где доказательства отсутствуют и исследования необходимы. Помощь в определении областей, требующих дополнительных исследований, часто недокументируется, но при этом является очень важной функцией дальнейшего развития практического руководства.

Мы использовали систему GRADE для оценки степени убедительности доказательств и рекомендаций. Из всей совокупности лишь 4 (2%) рекомендаций в этом выпуске Руководства отнесены по общему качеству доказательственной базы к Группе А, тогда как 27 (13,6%) рекомендаций были отнесены к Группе В, 77 (38,9%) рекомендаций были отнесены к Группе С и 90 (45,5%) рекомендаций были отнесены к Группе D. Но при этом существуют иные причины, помимо качества доказательств, для отнесения рекомендаций к Уровню 1 или 2, в общем, существует корреляция между качеством общей доказательной базы и степенью убедительности рекомендаций. Таким образом, 50 (25,3%) рекомендаций отнесены к Уровню 1 и 148 (74,7%) рекомендаций отнесены у к Уровню 2. 3 (1,5%) рекомендации были квалифицированы как 1A, 16 (8,1%) рекомендаций – 1B, 18 (9,1%) рекомендаций – 1C и 13 (6,6%) рекомендаций – 1D. 1 (0,5%) рекомендация была квалифицирована как 2A, 11 (5,6%) рекомендаций – 2B, 59 (29,8%) рекомендаций – 2C и 77 (38,9%) рекомендаций – 2D. 45 (18,5%) рекомендаций были квалифицированы как «Без уровня» (=Уровень Не Дифференцирован).

Есть мнение, что рекомендации не следует делать, если доказательная база слаба. Тем не менее, клиницисты в своей повседневной практике вынуждены принимать клинические решения, и они часто спрашивают, «что эксперты делают в этом случае?» Мы предложили вариант – дать рекомендацию, нежели промолчать. Эти рекомендации часто имели низкие оценки по степени убедительности и силе доказательств рекомендаций, или не были никак классифицированы. Это важно осознавать пользователям таких рекомендаций (см. раздел «Ограничение ответственности»). В любом случае эти рекомендации призваны быть точкой отсчета для клиницистов для запуска, но не остановки, процесса изучения конкретного вопроса в своей ежедневной практической деятельности.

Мы хотели бы поблагодарить нашего Сопредседателя Martin Zeier, который совместно со всеми членами Рабочей Группы добровольно потратил бесчисленное количество часов своего времени для разработки настоящего Руководства. Мы также благодарим членов Группы по мониторингу доказательств и сотрудников Фонда NKF, которые сделали возможным реализацию этого проекта. Наконец, мы также особенно многим обязаны большому кругу членов Совета KDIGO и других лиц, которые вызвались добровольно посвятить свое время рецензированию настоящего документа и дали полезные советы.

Kai-Uwe Eckardt, MD  
KDIGO Co-Chair/ Сопредседатель KDIGO  
Bertram L. Kasiske, MD  
KDIGO Co-Chair/ Сопредседатель KDIGO

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S2–S2

## **СОДЕРЖАНИЕ ПРАКТИЧЕСКОГО КЛИНИЧЕСКОГО РУКОВОДСТВА И ЕГО ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ ПОЛЬЗОВАТЕЛИ**

Настоящее Руководство описывает методы профилактики и лечения осложнений, которые происходят после трансплантации почек. Мы не касаемся оказания помощи до операции трансплантации. В частности, мы не затрагиваем вопросы, относящиеся к оценке и отбору пациентов-кандидатов для трансплантации и тактики их ведения, а также к оценке и отбору доноров почек. Хотя многие вопросы, которые имеют отношение к KTRs, также имеют отношение к реципиентам трансплантации других органов, мы ограничиваем содержание настоящих Рекомендаций только вопросами по KTRs.

Мы отражаем только те аспекты оказания помощи, которые с большой вероятностью отличают пациентов KTRs от общей популяции. Например, мы имеем дело с диагностикой и лечением острого отторжения трансплантата, но не с диагностикой и лечением внебольничной пневмонии в целом.

Мы также разработали рекомендации по ведению иммуносупрессивной терапии и ее осложнений, включая инфекции, опухоли и сердечно-сосудистые заболевания. Настоящее Руководство охватывает период до потери трансплантата либо при смерти пациента с функционирующим трансплантатом, либо при возврате на диализ или ретрансплантации. Мы не рассматриваем вопросы, связанные с подготовкой KTRs для возвращения на диализ или подготовкой к ретрансплантации. Настоящее Руководство написано для врачей, медсестер, координаторов, фармацевтов и других медицинских специалистов, которые прямо или косвенно оказывают помощь KTRs. Настоящее Руководство не создано для персонала, выполняющего административные или регулирующие функции. Например, не были предприняты попытки разработать показатели оценки клинических результатов. Аналогичным образом настоящие рекомендации не ориентированы на непосредственно пациентов, хотя тщательно подобранные в нужном объеме объяснения рекомендаций из настоящего Руководства могут потенциально предоставлять из себя полезную информацию для пациентов. Настоящие рекомендации написаны для всех, кто оказывает помощь KTRs в любой точке мира. Таким образом, они рассматривают вопросы, которые имеют важное значение для ведения KTRs как в развитых, так и в развивающихся странах, но нигде качество медицинского обслуживания не должно оказаться под угрозой из-за каких-либо утилитарных целей. Тем не менее, мы осознаем, что во многих частях мира лечение конечной стадии болезни почек (хроническая болезнь почек [CKD] 5 стадия) диализом является малодоступным, и только трансплантация может быть предложена как терапия для спасения жизни, если она практически реализуема и экономически эффективна. Таким образом, предоставляя широкие, основанные на доказательствах рекомендации по ведению KTRs, мы осознавали тот факт, что в некоторых районах мира программы, возможно, потребуют мер для снижения затрат, чтобы сделать трансплантацию возможной.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S3–S3

## **РАЗДЕЛ 1: ИММУНОСУПРЕССИЯ**

### **ВВЕДЕНИЕ**

Трансплантация почки является методом выбора лечения пациентов с 5 стадией хронической болезни почек (ХБП). Риск смерти для реципиентов трансплантата почки (KTRs) более чем в половину, чем риск смерти для пациентов на диализе (1). Любые различия в выживаемости пациентов, объясняющиеся использованием различных режимов приема иммуносупрессивных препаратов, существенно меньше, чем разница в выживаемости между диализом и трансплантацией. В частности, даже применение наименее эффективных режимов иммуносупрессии (при трансплантации) будет приводить к существенно лучшим исходам для пациента, чем диализ. Таким образом, лучше выполнить трансплантацию почки даже с менее эффективным режимом иммуносупрессии, чем отказаться от нее вообще. Необходимо, чтобы рекомендации по применению иммуносупрессивных препаратов были комплексными, поскольку используются комбинации многих классов лекарств и поскольку выбор различных режимов определяется соотношением пользы и вреда. Как правило, более сильная иммуносупрессия может снижать риск отторжения, но также может увеличивать риск инфекции и рака. Для правильной оценки соотношения между пользой и вредом может быть необходим анализ решения с учетом выгоды для пациента, но это не всегда делается.

### **МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЙТИНГА РЕКОМЕНДАЦИЙ**

В каждой рекомендации ее сила показана как Уровень 1, Уровень 2 или Без Уровня, а качество подтверждающих доказательств подразделено на градации A, B, C или D.

Уровень силы рекомендации *	Формулировка
Уровень 1	«Мы рекомендуем»
Уровень 2	«Мы предлагаем»

Градация качества подтверждающих доказательств	Качество подтверждающих доказательств
Группа А	Высокое
Группа В	Среднее
Группа С	Низкое
Группа D	Очень низкое

\* Дополнительная категория «Без уровня» (=Уровень Не Дифференцирован), как правило, использовалась для формулировки положений, основанных на здравом смысле, или в том случае, где тема не допускает адекватного применения системы доказательств. Наиболее распространенными примерами являются рекомендации, касающиеся мониторинга интервалов, ситуации консультирования и выдачи рекомендаций врачами других специальностей. Не дифференцированные по уровням рекомендации обычно написаны как просто декларативное утверждение, что не подразумевает их интерпретацию как более сильных, чем рекомендации Уровня 1 или 2.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3):S5

## ГЛАВА 1: ИНДУКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

**1.1: Мы рекомендуем начинать введение комбинации иммуносупрессивных препаратов до или во время трансплантации почки. (1A)**

**1.2: Мы рекомендуем включение индукционной терапии биологическими агентами как часть стартового режима иммуносупрессии для KTRs. (1A)**

**1.2.1: Мы рекомендуем, чтобы IL2-RA были первоочередным средством в индукционной терапии. (1B)**

**1.2.2: Мы предлагаем применение лимфоцитостимулирующие агенты вместо IL2-RA для KTRs с высоким иммунологическим риском. (2B)**

### Вводная информация

Пожалуй, за исключением случаев трансплантации между одногенетическими близнецами все KTRs нуждаются в приеме иммуносупрессивных медикаментов для предотвращения отторжения. Индукционная терапия – это лечение с применением биологического агента либо лимфоцитостимулирующего агента, либо антагониста рецепторов интерлейкина 2 (IL2-RA), начатая до, во время или сразу после трансплантации. Задача индукционной терапии – уменьшение или модуляция Т-клеточного ответа во время презентации антигена.

Индукционная терапия предназначена для повышения эффективности иммуносупрессии через уменьшение острого отторжения или возможность сокращения других компонентов терапии, таких как ингибиторы кальцинеурина (CNIs) или кортикостериоиды. Доступные лимфоцитостимулирующие агенты включают в себя антитимоцитарный глобулин (ATG), антилимфоцитарный глобулин (ALG) и монотигаб-CD3. Базиликсимаб и даклизумаб, два IL2-RAs, которые в настоящее время доступны во многих частях мира, связывают CD25 антиген ( $\alpha$ -цепь рецептора IL2) на поверхности активированных Т-лимфоцитов и тем самым конкурентно ингибируют IL2-опосредованную активацию лимфоцитов, критическую fazu в клеточном иммунном ответе при отторжении трансплантата.

### Обоснование

• Имеются доказательства высокого качества того, что преимущества использования IL2-RA по отношению к неиспользованию IL2-RA (или плацебо) перевешивают вред для широкого круга KTRs с различным иммунологическим риском и сопутствующей комбинацией иммуносупрессивных препаратов.

• Имеются доказательства среднего качества того, что использование лимфоциторазрушающего агента по отношению к его неиспользованию (или плацебо) снижает риск острого отторжения и гибели трансплантата у пациентов с высоким иммунологическим риском.

• Имеются доказательства среднего качества, полученные среди широкого круга пациентов с различными уровнями иммунологического риска и режимом сопутствующих иммуносупрессивных препаратов, того, что по сравнению с IL2-RA использование лимфоциторазрушающего агента уменьшает развитие острого отторжения, но увеличивает риск инфекций и возникновения злокачественных новообразований.

• Экономические оценки применения IL2-RA демонстрируют более низкие затраты и более высокую выживаемость трансплантата по сравнению с использованием плацебо.

• Хотя данные по KTRs моложе 18 лет скучны, не существуют никакой биологически оправданной причины считать возраст модификатором эффекта терапии, а эффект лечения IL2-RA представляется однородным для широкого круга групп пациентов.

• Индукционная терапия с использованием лимфоцитостимулирующих антител снижает число случаев острого отторжения по сравнению с использованием IL2-RA, но не показано, что она продлевает выживание трансплантата.

• Индукционная терапия с использованием лимфоцитостимулирующих антител увеличивает число случаев серьезных неблагоприятных последствий.

• Для KTRs ≥18-летнего возраста, которые имеют высокий риск острого отторжения, преимущества индукционной терапии с использованием лимфоцитостимулирующих антител перевешивают вредные последствия.

В большом количестве длительных рандомизированных контролируемых исследований (RCTs) у взрослых было последовательно показано, что индукционная терапия либо с применением лимфоцитостимулирующих агентов, либо IL2-RA снижает количество острых отторжений у пациентов, получающих «двойную терапию» (CNI и преднизон), или «тройную терапию» (CNI, антипролиферативный агент [например, миофеномат или азатиоприн] и преднизон).

Индукция лимфоцитостимулирующими антителами также снижает риск потери трансплантата, при этом в более поздних исследованиях выявлено, что IL2-RA сокращает риск потери трансплантата без летального исхода, но не общей потери трансплантата.

Пероральная поддерживающая терапия не может дать немедленного воздействия на иммунный ответ, когда это наиболее необходимо, что имеет место во время трансплантации и презентации антигена.

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства пероральных поддерживающих агентов могут задерживать развитие их полного эффекта в отношении иммунных клеток.

Эффективность и безопасность IL2-RA (по сравнению с применением плацебо или отсутствием лечения) были подтверждены в самом последнем обзоре Cochrane по 30 RCTs, охватывающим 4670 пациентов, наблюдавшихся на протяжении 3 лет (2).

По данным этого обзора применение IL2-RA последовательно снижало риск острого отторжения (например, для острого отторжения, подтвержденного биопсией: 14 RCTs, 3861 пациент, относительный риск [RR] 0,77, 0,64–0,92) и потери трансплантата (без летального исхода: 16 RCTs исследований, n = 2973 пациента, RR = 0,74, 0,55–0,99).

IL2-RA не влияет на общую летальность (24 RCTs, n = 4468 пациентов, 0,73 RR, 0,50–1,07), риск возникновения злокачественных новообразований (14 RCTs, n = 3363 пациента, RR 0,70, 0,38–1,29) или инфицирование ЦМВ/CMV (17 RCTs, n = 3767 пациентов, RR 0,90, 0,76–1,06), хотя во всех точках прогноза была тенденция в пользу IL2-RA (все исходы на 1 год наблюдения).

Использование IL2-RA также найдено более экономически эффективным по сравнению с плацебо (3).

Доказательства по подтверждению безопасности и эффективности воздействия лимфоциторазрушающих антител более ограничены, чем для IL2-RA.

Метаанализ семи RCTs (n = 794), сравнивавших применение лимфоцитостимулирующих агентов с плацебо или отсутствием лечения, показал сокращение случаев потери трансплантата (RR 0,66, 0,45–0,96) (4).

При проведении мета-анализа отдельных пациентов по пяти из этих же исследований (n = 628) снижение числа гибели трансплантата по истечении 2 лет было больше среди пациентов с высоким уровнем предсуществующих антител (PRA) (RR 0,12, 0,03–0,44), по сравнению с сокращением риска для пациентов без высокого уровня PRA (0,74 RR, 0,50–1,09) (5).

С момента публикации этих мета-анализов были проведены и другие исследования, сравнивающие применение лимфоцитостимулирующих агентов с плацебо или отсутствием разрушающих агентов

В одноцентровом RCT сенсибилизованные пациенты были рандомизированы на тех, кому сделана индукция ATG, и тех, кому не сделана индукция ATG.

Пациенты с индукцией ATG продемонстрировали снижение числа острых отторжений и улучшение выживаемости трансплантата (6).

В RCT с тремя рукавами количество подтвержденных биопсий острых отторжений по истечении 6 мес было наивысшим у KTRs от умерших доноров, получающих таクロлимус, азатиоприн, преднизон без индукции (25,4%, n = 185) по сравнению с группой получающих таクロлимус, азатиоприн и преднизон и ATG (15,1%, n = 184), а также группой получающих циклоспорин A (CsA), азатиоприн, преднизон и ATG (21,2%, n = 186) (7).

Тем не менее, CMV-инфекция имела место у 16, 24 и 28% пациентов, входящих в эти группы соответственно (p = 0,012).

Аналогичным образом лейкопения, тромбоцитопения, лихорадки и сывороточная болезнь были более распространеными в двух группах, где пациенты получали индукцию ATG (7).

Имеются доказательства высокого качества пользы применения IL2-RA по сравнению с плацебо в отношении некоторых (увеличения выживаемости трансплантатов), но всех (смертность от любых причин) исходов; а также доказательства высокого качества о полезности в предупреждении развития острого отторжения (см. Профиль доказательств и сопровождающие доказательства во Вспомогательных таблицах 1–4 на <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

Существует множество RCTs, сравнивающих IL2-RA и лимфоциторазрушающие агенты.

Большинство этих исследований были небольшими по объему и низкого качества.

Мета-анализ девяти RCTs (n = 778) не обнаружил разницы в частоте развития острого отторжения, установленного клинически по истечении 6 мес (2).

Не было обнаружено никаких различий в выживаемости трансплантата или пациента (2).

С момента окончания этого мета-анализа были проведены и другие RCTs.

Крупнейшее и пожалуй наиболее высокодоказательное RCT (n = 278) сравнивало ATG и даклизумаб при KTRs от умершего донора, отобранных по наличию высокого риска отсроченной функции трансплантата (DGF) и/или острого отторжения (8).

Это RCT не обнаружило разницы по основным показателям (выживание трансплантатов и пациентов), но группа с индукцией ATG имела меньшее количество подтвержденных биопсий острых отторжений и большее количество инфекций по сравнению с пациентами группы даклизумаба (8).

По данным обновленного обзора Кохрана, риск острого отторжения был выше в случаях применения IL2-RA, чем при приеме лимфоцитостимулирующих агентов (девять RCTs, n = 1166, RR 1,27, 1,00–1,61), но риск потери трансплантата (12 RCTs, n = 1430, RR 1,10, 0,73–1,65) и смертность существенно не отличались (13 RCTs, n = 1670, 1,28 RR, 0,74–2,20).

По сравнению с лимфоциторазрушающими агентами риск CMV-инфекции (13 RCTs, n = 1480, RR 0,69, 0,49–0,97) и злокачественных новообразований (шесть RCTs исследований, n = 840, RR 0,23, 0,06–0,93) является более низким при приеме IL2-RA.

Таким образом, существует доказательная база среднего качества для выбора между IL2-RA и антителами; лимфоцитостимулирующие антитела имеют преимущества для предотвращения острого отторжения, но остается неясным, приводит ли это к улучшению выживаемости трансплантатов.

Лимфоцитостимулирующие антитела приводят к большему количеству инфекций (см. Профиль доказательств и сопровождающие доказательства во Вспомогательных таблицах 5–7).

Было сделано несколько аналитических сопоставлений между различными лимфоцитостимулирующими агентами.

Тем не менее, остается неясным, какие из этих агентов лучше.

В мета-анализах не представляется возможным обнаружить очевидные различия в воздействии различных лимфоциторазрушающих агентов на острое отторжение или выживаемость трансплантата.

Алемтузумаб (Campath1H) является гуманизированным моноклональным анти-CD52 антителом, которое истощает лимфоциты.

В Соединенных Штатах Америки FDA одобрил этот препарат для использования у пациентов с В-клеточным лимфомами.

Было проведено несколько небольших RCTs по изучению использования алемтузумаба в качестве индукционного агента у KTRs.

Всем этим RCTs-исследованиям не хватало статистической силы для изучения влияния алемтузумаба на выживаемость пациентов, выживаемость трансплантатов или острое отторжение.

Во многих RCTs, помимо применения алемтузумаба, были и другие различия между сравниваемыми группами, что затрудняло определение эффекта алемтузумаба как такового.

Например, в одноцентровом RCT 65 KTRs от умерших доноров получили индукцию алемтузумабом с отсроченной монотерапией таクロлимусом, результаты сравнили с 66 KTRs, получавшими ММФ, кортикостероиды и не получавшими индукционную терапию.

При сроке 12 мес уровень доказанных биопсий случаев острого отторжения составил 20 против 32% в двух группах соответственно (p = 0,09) (9).

Среди 21 пациента с высоким иммунологическим риском на таクロлимусе в сравнении с использованием четырех доз ATG (плюс таクロлимус, ММФ и стероиды) было 2 против 3 случаев острого отторжения соответственно (10).

Среди 20 пациентов, рандомизированных для терапии алемтузумабом в сочетании с низкой дозой CsA, против 10 пациентов на CsA с азатиоприном и преднизоном, подтвержденных биопсий острых отторжений, было 25 против 20% соответственно (11).

Девяносто KTRs от умерших доноров были случайно распределены в группы индукции ATG, алемтузумабом или даклизумабом, при этом те, кто получали алемтузумаб, также получали низкие дозы таクロлимуса, 500 мг ММФ два раза в день и не получали преднизон. Две оставшиеся группы получали 1000 мг ММФ два раза в день и преднизон.

После 2 лет мониторинга острое отторжение случилось у 20, 23 и 23% в трех группах, соответственно, но в группе алемтузумаба

отмечено пограничное снижение выживаемости трансплантата, цензурированного по смерти (т.е. без учета потери Tx в связи со смертью больного) ( $p = 0,05$ ) и больше случаев хронической нефропатии трансплантата (CAN) ( $p = 0,008$ ) (12,13).

В общей сложности эти небольшие исследования не смогли четко продемонстрировать, что преимущества перевешивают негативные последствия индукции алемтузумабом у KTRs.

Для KTRs, получавших IL2-RA, сокращение числа случаев острого отторжения и гибели трансплантата без увеличения количества серьезных неблагоприятных последствий делает баланс пользы и вреда благоприятным для большинства пациентов.

Однако вполне возможно, что в некоторых случаях у KTRs с низким уровнем риска острого отторжения и гибели трансплантата выгода при применении индукции IL2-RA может быть слишком мала для того, чтобы перевесить даже незначительные неблагоприятные последствия (особенно затраты в развивающихся странах) и, таким образом, в этом случае отказ от назначения IL2-RA является разумным.

В отличие от IL2-RA индукционная терапия с лимфоцитостимулирующими антителами увеличивает число случаев серьезных неблагоприятных последствий.

Для KTRs, получающих лимфоцитостимулирующие антитела, сокращение числа случаев острого отторжения должно быть сбалансировано против роста случаев тяжелых инфекций.

Эта балансировка может делать предпочтительным назначение лимфоцитостимулирующих агентов для некоторых, но не всех пациентов.

Логично было бы предположить, что вероятность благоприятного баланса между пользой и вредом может быть достигнута путем ограничения использования лимфоцитостимулирующих агентов (только) для пациентов с повышенным риском острого отторжения.

По данным мета-анализа пяти RCTs, сравнивших применение индукции лимфоцитостимулирующими антителами и неприменение такой индукции (или плацебо), сокращение случаев потери трансплантата было больше у пациентов с высокими PRA (5).

К сожалению, существуют всего несколько, если вообще таковые имеются, исследований, сравнивающих относительную эффективность лимфоцитостимулирующих агентов против IL2-RA в подгруппах пациентов с повышенным иммунологическим риском.

Тем не менее, данные наблюдений могут быть использованы для количественной оценки риска острого отторжения и гибели трансплантата и, тем самым, определения пациентов, которые с большей вероятностью получат пользу от приема лимфоцитостимулирующих агентов по сравнению с IL2-RA.

Факторы риска острого отторжения включают в себя (см. таблицу 1):

- Число несовместимостей по HLA (A)
- реципиент молодого возраста (B)
- донор пожилого возраста (B)
- афро-американское этническое происхождение (в США) (B)
- PRA > 0% (B)
- наличие донорспецифических антител (B)
- несовместимость группы крови (B)
- отсроченная функция трансплантата (B)
- время холодовой ишемии > 24 ч (C),

где А является универсальным/общепризнанным фактором, В обозначает согласие с этим фактором большинства специалистов и исследований, С – результаты единичных исследований.

Ретроспективные обсервационные исследования выявили ряд факторов риска острого отторжения после трансплантации почек (таблица 1).

Более молодые реципиенты подвергаются риску значительно больше, чем более взрослые по возрасту реципиенты, хотя не существует четкого возрастного порога, после которого повышается риск острого отторжения.

Более молодые реципиенты могут также с большим успехом перенести серьезные неблагоприятные последствия дополнительной иммуносупрессивной терапии, что создает условия для лечения более молодых реципиентов лимфоцитостимулирующими антителами в сравнении с IL2-RA.

Почки от более пожилых доноров могут повышать риск острого отторжения у реципиента, но критический возрастной порог четко не определен.

Количество HLA-несовместимостей между реципиентом и донором связано с риском острого отторжения, но только отдельные исследования пришли к единому заключению по количеству или типу несовместимостей (Класс 1 [AB] или Класс 2 [DR]), увеличивающих риск острого отторжения.

В США этническая принадлежность к афро-американской расе считается фактором, повышающим риск острого отторжения.

Для реципиентов органов от умерших доноров время холодовой ишемии > 24 было связано с острым отторжением.

Отсроченная функция трансплантата (DGF) также ассоциировалась с риском острого отторжения, хотя к тому времени, когда становится понятным, что функция трансплантата будет отсроченной, вероятно бывает слишком поздно принимать решение использовать или не использовать лимфоциторазрушающие агенты или IL2-RA.

Однако индукция лимфоцитостимулирующим агентом может быть использована в случаях повышенного риска DGF, таких как донорство с расширенными критериями или пролонгированный срок консервации.

Наконец, наличие предсуществующих антител связано с повышенным риском острого отторжения.

#### Риск острого отторжения при мультивариантном анализе

Характеристики пациентов	Изучаемая характеристика							
	США (14)	ИСПАНИЯ (15)	СЕВЕРНАЯ АМЕРИКА (16)	ПОРТУГАЛИЯ (17)	НИДЕРЛАНДЫ (18)	НОРВЕГИЯ (19)	ВЕЛИКОБРИТАНИЯ (20)	НОРВЕГИЯ (21)
Страна исследования								
Количество больных (n)	27 377	3365	2779 children	866	790	739	518	451
Процент получивших орган от живого донора (%)	33%	0%	100%	1.4%	0%	100%	0%	33%
Годы выполнения трансплантации	97–99	90, 94, 98	87–97	85–99	83–96	94–04	91–99	94–97

Характеристики пациентов	Изучаемая характеристика							
	США (14)	ИСПАНИЯ (15)	СЕВЕРНАЯ АМЕРИКА (16)	ПОРТУГАЛИЯ (17)	НИДЕРЛАНДЫ (18)	НОРВЕГИЯ (19)	ВЕЛИКОБРИТАНИЯ (20)	НОРВЕГИЯ (21)
риск острого отторжения <sup>a</sup>								
Умершие (против живых доноров)	↑	↔		NA		NA	NA	↔
Возраст более молодых реципиентов	↑ per 10 years	↑↑<60 y	↔ <2 years	↑↑ <45 years		↑↑ <50 years	↔	↔
Возраст более пожилых реципиентов		↔ ≥60 years		↔		↑↑ ≥65 years	↑	↑↑ per 10 years
Реципиенты женского пола (против мужского пола)	↑	↔				↔	↔	↔
Причина смерти донора при трупной пересадке								
Смерть от сосудистых заболеваний мозга (против других причин)				↑↑		NA	↔	
Травма (против нетравматических причин)		↔				NA	↔	
Чернокожие реципиенты в США (против белокожих)	↑↑		↑↑↑					
Реципиент латиноамерик. (против не-латиноамериканской расы)	↓↓	NA		NA		NA	NA	NA
Реципиент-диабетик (против недиабетиков)	↑						↔ <sup>b</sup>	
несовместимость HLA								
Любое число ABDR (против 0)	↑↑↑							
Любое число AB (против 0)								
Любое число DR (против 0)			↑↑↑					
На каждое ABDR-несовпадение		↔			↔			
4–6 ABDR (vs. 3–1)								
PRA статус				NA			↔	
>0% (vs. 0%)								↑↑↑
>15% (vs. ≤15%)		↑						
>50% (vs. ≤50%)					↑↑↑			
Время холодовой ишемии								
>24 h (vs. <24 h)	↑↑			↑↑↑		NA		
На каждый час		↔				NA	↔	↔
Отсроченная функция трансплантата (против неотсроченной)		↑↑↑		↑↑↑	↑↑↑		↑↑↑	
ЦМВ-болезнь								↑↑↑ <sup>c</sup>
ЦМВ-инфекция (против ее отсутствия)		↑↑ <sup>d</sup>						↑↑↑ <sup>e</sup>
Размеры реципиента								
BMI ≥35 kg/m <sup>2</sup>	↑↑↑							
Масса тела				↔				
Предшествующие трансплантации		↔			↔		↔	↔

BMI=body mass index; CMV=cytomegalovirus; DGF=delayed graft function; HLA=human leukocyte antigen; NA= неприменимо, например, причина смерти донора при трупной пересадке, или срок консервации не применим при исследованиях, включающих трансплантацию только от живых доноров.

<sup>a</sup> определен при многофакторном анализе по отношению рисков (анализ Cox) или отношению вероятностей (логистическая регрессия); ↔ показывает, что связь с риском острого отторжения не достоверна; может быть исключен при однофакторном анализе

↑ и ↓ показывает увеличение или уменьшение риска острого отторжения на 10–20% соответственно.

↑↑ и ↓↓ показывает увеличение или уменьшение риска острого отторжения на 20–30% соответственно.

↑↑↑ и ↓↓↓ показывает увеличение или уменьшение риска острого отторжения на более чем 30% соответственно.

<sup>b</sup> неясно, что будет при многофакторном анализе.

<sup>c</sup> инфекционные или клинические симптомы или признаки заболевания.

<sup>d</sup> не определено.

<sup>e</sup> CMV pp65 антиген лейкоцитов.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S6–S9

## ГЛАВА 2: НАЧАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

- 2.1: Мы рекомендуем использовать комбинацию иммуносупрессивных лекарственных препаратов как поддерживающую терапию, включая CNI и антипролиферативный агент, с приемом или без приема кортикоидов. (1B)
- 2.2: Мы предлагаем применять тачролимус как CNI первой линии. (2A)
- 2.2.1: Мы предлагаем начинать прием тачролимуса или CsA до или во время трансплантации, чем откладывать их назначение до появления первых признаков функции трансплантата. (2D тачролимус; CsA 2B)
- 2.3: Мы предлагаем применять микоферолаты как первоочередной антипролиферативный агент. (2B)
- 2.4: Для пациентов, которые имеют низкий иммунологический риск и получают индукционную терапию, мы предлагаем отменять кортикоиды в течение первой недели после трансплантации. (2B)
- 2.5: Мы рекомендуем в случае использования mTORi не начинать их прием до тех пор, пока не восстановилась функция трансплантата и не произошло заживание хирургических ран. (1B)

### **Вводная информация**

Поддерживающая иммуносупрессивная терапия является долгосрочным лечением для предотвращения острого отторжения и нарушения функции трансплантата.

Лечение должно быть начато до или во время трансплантации, первоначальный состав лекарств может использоваться вместе с индукционной терапией или без нее.

Агенты используются в сочетании для достижения достаточной иммуносупрессии при минимизации токсичности, связанной с отдельными препаратами.

Поскольку риск острого отторжения наивысший в течение первых 3 мес после пересадки, более высокие дозы используют в течение этого периода и впоследствии сокращают у стабильных пациентов для минимизации токсичности.

В этих Рекомендациях рассматриваются такие антипролиферативные агенты, как азатиоприн или микоферолаты (либо MMF, либо покрытый кишечно-растворимой оболочкой микоферолат натрия [EC MPS]).

Кортикоиды традиционно являются опорными препаратами поддерживающей иммуносупрессивной терапии для KTRs.

Однако побочные эффекты кортикоидов привели к попыткам поиска режимов поддерживающей иммуносупрессии, которые не включают кортикоиды.

Терминология зачастую непонятна, но «избегание стероидов» используется здесь для ссылки на протоколы, которые требуют первоначального использования кортикоидов, с их последующей отменой в течение первой недели после трансплантации.

В отличие от вышеупомянутых, «свободные от стероидов» протоколы не используют кортикоиды ни в первоначальной, ни в поддерживающей иммуносупрессии.

Термин «отмена стероидов» дается в ссылках на протоколы, когда прием кортикоидов рекомендуется прекратить после первой недели после трансплантации.

Аналогичные определения применяются в отношении использования CNIs.

### **Обоснование**

- Используемые в комбинации и в сниженных дозах лекарства, которые имеют различные механизмы действия, могут дать дополнительный эффект с ограничением токсичности.
- Чем раньше может быть достигнут терапевтический уровень CNI в крови, тем более эффективным будет CNI в предотвращении острого отторжения.
- Не существует разумных причин для задержки начала приема CNI, и не существует никаких доказательств, что задержка начала приема CNI предотвращает или ослабляет DGF.
- По сравнению с CsA тачролимус уменьшает риск острого отторжения и увеличивает выживаемость трансплантата в течение первого года после трансплантации.
- Низкие дозы тачролимуса по сравнению с более высокими дозами минимизируют риск появления вновь развившегося после трансплантации диабета (NODAT).
- По сравнению с плацебо и азатиоприном микоферолаты уменьшают риск острых отторжений; есть некоторые доказательства, что микоферолаты увеличивают выживаемость трансплантата в долгосрочной перспективе по сравнению с азатиоприном.
- Отказ от использования кортикоидов, как поддерживающей терапии за пределами первой недели после трансплантации почки, уменьшает риск побочных эффектов, не влияя на выживание трансплантата.
- Назначение mTORi не показало улучшения исходов для пациентов в случае их использования вместо антипролиферативных агентов или CNIs, или в случае использования mTORi в качестве дополнительной терапии, также они имеют существенные краткосрочные и долгосрочные побочные эффекты.

### **Ингибиторы кальциневрина**

#### **Сроки назначения**

В теории, чем раньше будет достигнут терапевтический уровень CNI в крови, тем более эффективным, вероятно, будет CNI в предотвращении острого отторжения.

Однако существуют также теоретические соображения, что раннее использование CNIs может увеличить частоту и тяжесть DGF. RCTs сравнили более раннее против отсроченного назначения CNI после трансплантации.

В трех RCTs-исследованиях ( $n = 338$ ) не было установлено никакой разницы в частоте DGF при более раннем или более позднем назначении CNI.

В пяти RCTs ( $n = 620$ ) не было установлено различий в частоте острых отторжений, гибели трансплантата или функции почек при более раннем или более позднем начале использования CNI.

В общей сложности эти RCTs свидетельствуют о том, что нет никаких оснований задерживать начало приема CsA.

Нет аналогичных исследований по использованию тачролимуса, но предполагается, что при медикаментозных режимах, включающих индукционную терапию и сокращенные дозы тачролимуса, минимизируется риск ранней нефротоксичности CNI и может быть достигнута оптимальная профилактика острого отторжения.

Существуют среднего качества доказательства, что в случае использования CsA нет выгоды или вреда от более раннего или более позднего введения CsA; доказательства являются низкокачественными для CNIs в целом из-за отсутствия данных по лекарственным режимам, включающим тачролимус.

(см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 11–13 на <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

#### Такролимус против циклоспорина

Мета-анализ RCTs показывает сокращение случаев острого отторжения и увеличение выживания трансплантата с применением такролимуса по сравнению с CsA (22).

Из каждого из 100 пациентов, получающих лечение такролимусом вместо CsA, в течение первого года 12 были бы защищены от острого отторжения, два были бы защищены от потери трансплантата, но у пятерых мог бы развиться NODAT.

В этом метаанализе RCTs объединены пациенты, получавшие CsA в оригинальном виде и в виде микрэмульсии (CsA-ME).

Это исследование также показало, что более низкие дозы такролимуса были связаны с более высоким относительным риском гибели трансплантата, при этом более высокие дозы такролимуса были связаны с повышенным риском возникновения NODAT.

Рандомизированные контролируемые исследования (RCTs), сравнившие такролимус с CsA-ME с сопутствующим использованием азатиоприна и кортикоステроидов, но без индукции, показали снижение острого отторжения на такролимусе; например, 22 против 42% на сроке 12 мес, соответственно ( $p = 0,001$ ) (23).

Разница в частоте острых отторжений между двумя видами CNIs перестает наблюдаться в случае сопутствующих индукций и приема MMF вместо азатиоприна; например, 4 против 6%, для такролимуса против CsA-ME соответственно (24) или 7 против 10% на сроке 6 мес, соответственно (25). В том случае, когда также применялся C2-мониторинг CsA.

Кроме того, есть доказательства, что субклинические отторжения (признаки острого отторжения на плановой биопсии без изменения функции почки) могут быть более эффективно предотвращены приемом такролимуса и MMF по сравнению с CsA и MMF; 15 против 39% ( $p < 0,05$ ) (26).

Очень большое многоцентровое RCT y de novo KTRs ( $n = 1645$ ; исследование SYMPHONY) показало лучшую функцию трансплантата, лучшую профилактику острого отторжения (12,3%) и лучшее выживание трансплантата (96,4%) на сроке 12 мес. с индукцией даклизумабом и низкими дозами такролимуса (C0 3–7 нг/мл).

Сравниваемые группы включали в себя пациентов, получавших низкие дозы CsA и низкие дозы сиролимуса, в обоих случаях с индукцией даклизумабом и получавших CsA в стандартных дозах без индукции.

Все пациенты получили MMF (2 г/сут) и кортикостериоиды (27).

Не существует единого определения NODAT, используемого в литературе.

Таким образом, заболеваемость NODAT значительно варьирует.

Исследования, показавшие разницу между такролимусом и CsA в заболеваемости NODAT, нарушению толерантности к глюкозе или использованию противодиабетического лечения отдают предпочтение CsA; например, 17 против 9% ( $p = 0,01$ ; такролимус против CsA) (25).

Другие исследования показали меньшую встречаемость и отсутствие существенного различия (24, 28).

Одной из причин такого разброса в результатах могут быть различия в использовании кортикостериоидов в качестве поддерживающей терапии и лечении острого отторжения.

Действительно, использование режима, свободного от стероидов, было связано с более низким уровнем встречаемости NODAT (29).

В целом, имеются доказательства среднего качества о чистом преимуществе такролимуса против CsA (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 8–10).

Нет четких доказательств различия, с точки зрения смертности пациентов, частоты возникновения злокачественных новообразований, инфекций, отсроченной функции трансплантата или артериального давления.

Есть доказательства, что холестерол, липопroteины низкой плотности (LDL-C) (но не липопroteины высокой плотности [HDL-C]), острое отторжение и гибель трансплантата выше на CsA, чем на такролимусе.

Однако существуют также доказательства того, что NODAT возникает более часто на такролимусе, чем на CsA, а значит существует четкая альтернатива в различных исходах для пациентов, принимавших эти два вида CNIs.

#### Дозирование CNI

Дозировка CNI имеет важное значение, но является относительно недоисследованной областью.

Существуют несколько исследований по сравнению эффектов от приема различных доз или от целевых уровней одних и тех же препаратов, в которых базовая иммуносупрессия сохранялась постоянной в обеих группах.

Косвенные сопоставления и отдельные исследования показали, что высокие дозы могут увеличить риск наступления побочных эффектов, а малые дозы могут увеличить острое отторжение.

Стандартная доза такролимуса может быть определена на основании рекомендаций производителей (Astellas Pharma, Токио, Япония); доза, позволяющая достичь 12-часовой концентрации (C0) около 10 (5–15) нг/мл.

Низкие дозы такролимуса недавно были использованы в исследовании SYMPHONY и были определены как C0 около 5 (3–7) нг/мл (27).

Стандартная доза CsA может быть определена как доза, позволяющая достичь C0 около 200 нг/мл (150–300) (30) или C2 1400–1800 нг/мл в раннем, и 800–1200 нг/мл в отдаленном периоде после трансплантации (25).

Низкие дозы CsA были использованы в некоторых недавних клинических исследованиях (27,30) и определены как достижение C0 около 75 (50–100) нг/мл.

#### Микофенолата Мофетил

Рандомизированные контролируемые исследования показали, что MMF (2 или 3 г, но не 1 г ежедневно) значительно лучше предотвращает острое отторжение, чем плацебо.

Это было показано в исследованиях, когда в качестве сопутствующей терапии использовались стероиды и либо такролимус, либо CsA (31,32).

Например, острое отторжение на сроке 6 мес было сокращено с 55% с приемом плацебо до 30 и 26% с приемом MMF в дозировке по 2 и 3 г ежедневно (31).

Было показано улучшение выживания трансплантата на 5–7% при сроке 12 мес с приемом MMF, но эти исследования не имели достаточной силы, чтобы оценить эту разницу как достоверную.

Не было никаких существенных различий в выживании пациентов, функции трансплантата, возникновении злокачественных новообразований, NODAT, инфекциях или побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как диарея, хотя возможно есть доказательства того, что более высокие дозы MMF вызывают диарею чаще, чем более низкие дозы MMF.

Подавление функции костного мозга наблюдалось чаще при приеме MMF по сравнению с плацебо.

В целом, есть среднего качества доказательства о чистом преимуществе приема MMF по сравнению с плацебо в целях предотвращения острых отторжений, но существуют и доказательства низкого качества по общим результатам для состояния пациента и трансплантата (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 14–15).

RCTs, сравнившие MMF и азатиоприн, показали некоторые важные несоответствия.

В последнем метаанализе 19 исследований среди 3143 пациентов MMF был связан с меньшей частотой острого отторжения (RR 0,62, доверительный интервал [CI] 0,55–0,87, 95%) и улучшением выживаемости трансплантата (RR 0,76, 0,59–0,98) (33).

Однако не было установлено различий в выживании пациентов и функции почек (33).

Также не было установлено различий в частоте основных побочных эффектов (например, инфекции, CMV, лейкопении, анемии и злокачественных новообразований) при приеме MMF и азатиоприна, но диарея более распространена при приеме MMF (1,57 RR; 95 % CI 1,33–28,6) (33).

В нескольких RCTs-исследованиях обнаружено, что прием MMF уменьшает риск острого отторжения на сроке 6 мес; например, с 36% с азатиоприном (100–150 мг/сут) до 20% с MMF (2 г/сут) с использованием CsA и стероидов как сопутствующей терапии (34) и с 38 до 20% с добавлением сопутствующей индукции (35).

Кроме того, сокращение частоты острого отторжения с 29 до 7% было отмечено при сопутствующем приеме тациролимуса, стероидов и индукции при использовании MMF 2 г, но не 1 г (36).

И наоборот, другое исследование показало меньшее снижение острого отторжения на сроке 6 мес с 23% на азатиоприне (100–150 мг/день) до 18% на MMF (2 г/день), эта разница не является статистически значимой (37).

Эти пациенты также принимали CsA-ME и стероиды.

Вместе с тем, используя те же сопутствующие препараты, включая CsA-ME, другие исследователи показали значительное сокращение случаев острого отторжения на сроке 12 мес с 27% на азатиоприне до 17% на MMF 2 г (38).

В третьем рукаве этого вышеупомянутого исследования пациенты получали MMF с 0 по 90-й день и впоследствии азатиоприн, при этом уровень острого отторжения был на том же уровне, 17 %, как и у пациентов, принимавших MMF в течение всего периода проведения исследования – 12 мес.

Таким образом, высококачественные доказательства показывают чистый положительный эффект от приема MMF по сравнению с азатиоприном для предотвращения острого отторжения, но по исходам для пациентов доказательства имеют среднее качество.

Из-за значительного увеличения стоимости MMF по сравнению с азатиоприном и роста количества побочных эффектов по сравнению с азатиоприном нет четкой чистой выгоды, но здесь требуется решение, основанное на альтернативе (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 16–18).

Анализ данных обсервационного регистра продемонстрировал либо небольшие улучшения (4%) по выживаемости трансплантата с MMF по сравнению с азатиоприном (39) или, по более свежим данным, отсутствие улучшения выживания трансплантата (40).

Однако по ряду причин результаты ретроспективного анализа обсервационных данных регистров требуют осторожной интерпретации (41).

#### Сравнение MMF и EC MPS

Одно RCT провело сравнение варианта приема MMF 2 г ежедневно против EC-MPS 1,44 г ежедневно с CsA-ME, стероидами, с индукцией или без индукции (42).

Не было значительных различий в частоте острого отторжения (24 против 23%), общей выживаемости пациентов или трансплантатов, или частоте злокачественных новообразований, или инфекций.

Не отмечено разницы в показателях нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (80 против 81%) несмотря на то, что потенциальное сокращение побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта было стимулом разработки EC-MPS.

Еще одно исследование (43) посвящено переходу с одного препарата на другой и также не обнаружило никаких различий в каких-либо исходах.

Краткая информация об RCTs по приему MMF против EC-MPS доступна во вспомогательных таблицах 25–26.

#### Отказ от стероидов или их отмена

Обоснование для минимизации воздействия кортикостероидов является убедительным и основано на точно установленных рисках остеопороза, аваскулярного некроза, катарактов, набором массы тела, диабетом, гипертонией и дислипидемией.

Такой риск не является постоянным и варьирует в зависимости от сопутствующей патологии, таких как ранее существовавший метаболический синдром и возраст.

С другой стороны – кортикостероиды были опорными препаратами иммуносупрессионной терапии для KTRs на протяжении десятилетий, и данные исследований, оценивавших минимизацию стероидного воздействия, являются одиночными по сравнению с большим количеством исследований, которые включали стероиды в оцениваемые режимы.

Кроме того, многие из побочных эффектов, вследствие приема кортикостероидов, были отмечены в случае приема высоких доз.

Менее ясно связаны ли низкие дозы (например, 5 мг преднизона в день), которые обычно используют для долгосрочной поддерживающей иммуносупрессии, с основными побочными эффектами.

RCT показали, что отмена кортикостероидов как средства поддерживающей иммуносупрессии, когда она проводится в течение периода от нескольких недель до нескольких месяцев после трансплантации, связана с высоким риском острого отторжения (44,45).

В недавних исследованиях изучили, можно ли безопасно осуществить лечение с избеганием приема стероидов (прекращением приема кортикостероидов в течение первой недели после трансплантации).

В основном эти исследования показали большую частоту острого отторжения, но меньший уровень долгосрочных побочных эффектов (12, 29, 46–48).

К сожалению, эти исследования имели ограничения дизайна, которые затрудняют толкование их результатов.

В целом, имеются среднего качества доказательства альтернативы между избеганием стероидов или отказом от них по сравнению с сохранением поддерживающей стероидной терапии, указывающие на увеличение частоты стероидчувствительного острого отторжения, но и предупреждение связанных с приемом стероидов побочных эффектов (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 19–21).

#### Ингибитор(ы) мишени рапамицина млекопитающих

Режимы, использующие mTORi сиролимус и еверолимус, были сравнены с рядом различных режимов в клинических исследова-

ниях у KTRs, например, как замена азатиоприна, MMF или CNIs, и в сочетании с CNIs (в обоих случаях, как при высоких, так и при низких дозах).

Использование mTORi при хроническом повреждении трансплантата (CAI) описано в Главе 7.

mTORi имеют ряд побочных эффектов, которые ограничивают их использование, включая дислипидемию и подавление костного мозга (49–56).

Хотя они прошли сравнение с многими другими режимами в RCTs, ни в одном из этих RCTs не установлено улучшения выживаемости трансплантатов или больных.

#### mTORi как замена антипролиферативных агентов

В метаанализе 11 RCTs с участием 3966 KTRs, оценивающих mTORi как замену азатиоприна или MMF, не было установлено никаких различий в выживаемости трансплантатов или больных (57).

mTORi, по-видимому, снижают риск острого отторжения (RR 0,84, CI 0,71–0,99 95%; p = 0,04), но исходы по функции трансплантата и содержанию LDL-C были в целом лучше на азатиоприне или MMF (57).

#### mTORi как замена для CNIs

В метаанализе восьми RCTs с участием 750 пациентов, оценивших mTORi как замену для CNIs, не было обнаружено различий в остром отторжении, CAN, выживаемости трансплантатов или выживаемости больных (57).

Прием mTORi был связан с более высокой скоростью клубочковой фильтрации (GFR), но также с повышенным риском миелосупрессии и дислипидемии (49, 57).

#### mTORi в сочетании с CNIs

Комбинированного использования mTORi и CNIs следует избегать, поскольку эти агенты потенцируют нефротоксичность, особенно в тех случаях, когда они используются в раннем периоде после трансплантации (57).

В качестве долгосрочной поддерживающей терапии mTORi были использованы в двух разных режимах в сочетании с CNIs.

Восемь RCTs, с участием 1360 пациентов, дали оценку использованию низких доз mTORi и стандартных доз CNI по сравнению со стандартными дозами mTORi и низкими дозами CNI (57).

В целом, режим с использованием низких доз CNI – стандартных доз mTORi связан с увеличением на 30 % риска отторжения, но не влияет на выживаемость трансплантатов.

Дополнительные 10 RCTs, с участием 3175 пациентов, оценивали эффекты высокой дозы mTORi против низкой дозы в сочетании с фиксированной дозой CNI, показав меньшее количество отторжений, но более низкую GFR на высоких дозах терапии, однако без улучшений в исходах для больных.

Среднего качества доказательства по сиролимусу показывают суммарный отрицательный эффект без улучшения по выживаемости трансплантатов или больных; токсичность CNI увеличивается при комбинации с сиролимусом (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 22–24).

#### **Научно-исследовательские рекомендации**

- Чтобы определить, перевешивают ли вред преимущества от избегания стероидов, необходимо долгосрочное RCT, которое имеет адекватную статистическую мощность для выявления различий в остром отторжении и основных побочных эффектах.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S10–S13

### **ГЛАВА 3: ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ**

**3.1: Мы предлагаем использовать самые низкие из запланированных доз иммуносупрессивных лекарственных препаратов к окончанию периода в 2–4 мес после трансплантации, если не было острого отторжения. (2 С)**

**3.2: Мы предлагаем скорее продолжать прием CNIs, чем отменить их. (2В)**

**3.2: Если преднизон используется дольше, чем в течение первой недели после трансплантации, мы предлагаем скорее продолжать прием преднизона, чем отменить его (2С)**

#### **Вводная информация**

Использование высоких доз иммуносупрессивных препаратов на ранней стадии после трансплантации, когда риск острого отторжения самый высокий, с последующим снижением доз по мере снижения риска острого отторжения, эмпирически было опорным принципом для долгосрочной иммуносупрессивной терапии с момента начала осуществления трансплантации почек.

Однако не существует рандомизированных исследований по подтверждению верности такой терапевтической стратегии.

#### **Обоснование**

• Если низкие дозы CNI не применялись во время трансплантации, то снижение дозы CNI через 2–4 мес после трансплантации может снизить токсичность, все еще позволяя предотвращать острое отторжение.

• RCTs показывают, что отмена CNI приводит к росту риска острого отторжения, не влияя на выживаемость трансплантата.

• RCTs показывают, что отмена стероидов позднее 3 мес после пересадки повышает риск острого отторжения.

• Различные иммуносупрессивные лекарства имеют разные профили токсичности, а пациенты различаются по их подверженности неблагоприятным воздействиям.

#### **Сокращения доз CNI**

Хотя не существует никаких RCTs, сравнивающих снижение дозы с сохранением первоначальных высоких доз и целевых уровней, эта стратегия снижения доз была успешно использована в большинстве RCTs.

Предполагается, что иммунная система постепенно адаптируется к чужеродным антигенам трансплантата и, тем самым, снижается необходимость иммуносупрессивной терапии.

Существует огромный индивидуальный разброс, и для некоторых больных с высоким риском иммунологических осложнений (острого и хронического отторжения) может потребоваться продолжение терапии на более высоких дозах иммуносупрессивных препаратов по сравнению с большинством пациентов.

В широком спектре различных по дизайну исследований прямо и косвенно сравнивали эффекты различных доз CNI, как правило, определяемых различными целевыми уровнями.

В RCTs, в которых CNI комбинировался с mTORi (восемь RCTs, 1178 пациентов), когда использовали либо низкие дозы mTORi со стандартными дозами CNI или более высокие дозы mTORi с низкими дозами CNI, стандартная доза CNI была связана с более низкими показателями острого отторжения (RR 0,67), но более низкой GFR (9 mL/min/1,73 м<sup>2</sup>).

Такие исследования полностью сбивают с толку, но позволяют предположить, что варьирование доз CNI ведет к конкуренции между пользой и вредом.

Функция трансплантата может быть улучшена путем минимизации CNI, что ведет к снижению хронического повреждения трансплантата, но может быть ухудшена при возникновении острого отторжения.

Самые сильные доказательства этого следуют из RCTs, которые непосредственно сравнивали использование низких и высоких доз CNI (четыре RCTs-исследования, 1256 пациентов).

В этих испытаниях не было никаких различий в результатах (включая выживаемость трансплантатов), за исключением GFR, которая была лучше при низком уровне CNI в двух из четырех исследований.

Низкое качество доказательств предполагает отсутствие четкого вывода о преимуществе или вреде от использования низкой дозы против стандартной дозы CNI (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 27–29 на <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

При использовании непрямого сопоставления исследований с различными дозами CNI, риски диабета и потери трансплантата меньше при использовании низких доз.

Однако существуют единичные данные об относительном эффекте конкретных целевых значений концентраций CNI при прямом их сравнении в отличие от широкого круга исследований сравнения высоких и низких доз.

#### **Поддерживающая терапия на низких дозах CNI**

Идея полной отмены CNI после окончания периода пикового риска иммунологически опосредованных осложнений (3 мес) является привлекательной, принимая во внимание осложнения длительной экспозиции CNI.

Однако RCTs-исследования полной отмены CNI показывают, что, хотя происходит некоторое небольшое улучшение функции трансплантата, риск острого отторжения значительно возрастает без четкой пользы в виде улучшения выживаемости трансплантатов (восемь RCTs-исследований, 1891 пациент).

Как уже говорилось выше, токсичность CNI можно свести к минимуму путем назначения низкой дозы CNI, сохраняя при этом достаточный уровень иммunosупрессии.

Среднего качества доказательства свидетельствуют, в целом, о вреде отмены CNI (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 30–32).

#### **Отмена стероидов**

Долгосрочное ведение пациента на стероидах может привести к гипертонии, NODAT, остеопорозу, переломам и дислипидемии, что может повлиять на выживаемость трансплантата.

Однако долгосрочное ведение пациента на стероидах может предотвращать острое отторжение и иммунологически опосредованное потери трансплантата.

В шести RCTs на 1519 KTRs отмена стероидов привела к увеличению случаев острого отторжения без четких выгод для улучшения состояния пациента или результатов для трансплантата, за исключением снижения общего уровня холестерина в группе, где стероиды отменили.

Доказательства низкого качества свидетельствуют о наличии общего негативного эффекта от отмены стероидов (см. Профиль доказательств и дополнительную вспомогательную таблицу 33).

Таблица 2

#### **Профили токсичности иммуносупрессивных препаратов**

Побочный эффект	Стероиды	CsA	Tac	mTORi	MMF	AZA
Впервые возникший после трансплантации диабет, сахарный диабет	↑	↑	↑↑	↑		
Дислипидемия	↑	↑		↑↑		
Гипертензия	↑↑	↑↑	↑			
Остеопения	↑↑	↑	(↑)			
Анемия и лейкопения				↑	↑	↑
Замедленное заживление ран				↑		
Диарея, nausea/vomiting/тошнота, рвота			↑		↑↑	
Протеинурия				↑↑		
Снижение GFR	↑	↑				

AZA=azathioprine; CsA=cyclosporine A; GFR=glomerular filtration rate; MMF=mycophenolate mofetil; mTORi=mammalian target of rapamycin inhibitor(s); Tac=tacrolimus.

↑ показывает незначительный, средний уровень побочных эффектов в отношении осложнения.

↑↑ показывает умеренный, выраженный уровень побочных эффектов в отношении осложнения.

(↑) показывает возможный, но менее определенный уровень побочных эффектов в отношении осложнения.

#### **Индивидуальный подбор иммуносупрессивных лекарств, исходя из профиля рисков конкретного пациента**

Хотя индивидуальный подбор иммуносупрессивных лекарств, исходя из профиля рисков конкретного пациента (и риск острого отторжения, и риск побочных эффектов), считается стандартной практикой, существуют несколько исследований, которые описывают как это следует делать.

Существуют некоторые данные об относительной заболеваемости и тяжести побочных эффектов, собранные в ходе клинических испытаний и обсервационных исследований (таблица 2).

Однако стандартные определения для обозначения побочных эффектов иммуносупрессивных лекарственных препаратов до сих пор не выработаны.

Сбор данных обычно опирается на спонтанные отчеты исследователей, что может привести к серьезным недооценкам.

По этим и другим причинам качество данных о побочных эффектах препаратов является весьма низким.

Отмена конкретного препарата отдельному пациенту с побочным эффектом может приводить или не приводить к клиническому улучшению.

Тем не менее, отмена или замена препаратов является логичным ходом событий, если преимущества (уменьшение симптомов) могут перевесить вред (острое отторжение).

- Случаи NODAT могут быть вызваны или усугублены приемом кортикоステроидов, таクロлимуса, mTORi и в меньшей степени CsA.

У пациентов с нарушениями толерантности к глюкозе или в случае NODAT уменьшение дозы или отмена приема стероидов может быть полезной.

Если этого недостаточно, может рассматриваться переход от таクロлимуса к CsA-ME.

- Дислипидемия может быть вызвана или усиlena кортикостероидами, CsA и особенно mTORi.

Пациентам со значительным уровнем дислипидемии до или после трансплантации, вероятно, следует избегать назначения mTORi.

- Гипертония может быть вызвана или обострена кортикостероидами, CsA и, в меньшей степени, таクロлимусом.

Для пациентов с отклонениями по артериальному давлению, несмотря на достаточную антигипертензивную терапию, может быть полезным сокращение или отмена стероидов, или CNI.

- Остеопения может быть вызвана или усиlena кортикостероидами и, возможно, CsA и таクロлимусом.

Сокращение или отмена стероидов может быть полезным.

- Миелосупрессия может быть вызвана или усиlena приемом MMF, азатиоприна и mTORi.

Контроль уровня площади по кривой концентрация – время (AUC) для миофеноловой кислоты (MPA) и возможное снижение дозы MMF или азатиоприна являются первыми из предлагаемых мер в случае возникновения анемии или лейкопении.

- Замедленное заживление ран может быть вызвано или усугублено приемом mTORi.

Пациентам, у которых наблюдается замедленное заживление ран при приеме mTORi, может помочь переключение с mTORi на CNI.

- Диарея, тошнота и рвота могут быть вызваны или усилены приемом MMF и таクロлимуса.

Мониторинг MPA AUC и концентрации таクロлимуса (C0) может помочь уменьшить эти осложнения.

Однако важно, прежде всего, исключить другие устранимые и лежащие в основе причины, помимо токсического действия иммуносупрессантов.

В одном из последних исследований около половины пациентов получили положительный эффект от лечения инфекций (58).

Сокращение MMF или замену MMF азатиоприном следует рассматривать только после исключения других возможных причин.

- Протеинурия может быть вызвана или усиlena приемом mTORi.

Целесообразно рассмотреть возможность отмены mTORi пациентам со стойкими показателями экскреции белка в моче на уровне более 500–1000 мг/сут.

- Ухудшение функции почек может быть вызвано или обострено приемом CsA и таクロлимуса.

См. Главу 7 относительно лечения CNI.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S14–S15

## ГЛАВА 4: СТРАТЕГИИ ПО СОКРАЩЕНИЮ РАСХОДОВ НА ПРЕПАРАТЫ

**4.1:** Если большие расходы на препараты ограничивают доступность трансплантации, а стратегия уменьшения расходов на препараты приемлема, то даже использование менее эффективных препаратов достаточно для получения выгоды от трансплантации в виде улучшения выживаемости и качества жизни в сравнении с диализом (нет уровня градации).

**4.1.1:** Мы предлагаем следующие виды стратегий, которые могут снизить расходы на препараты:

• ограничение использования биологических агентов для индукции только для пациентов с повышенным риском острого отторжения (2C);

• использование кетоконазола для уменьшения дозы CNI (2D);

• использование негидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов для уменьшения дозы CNI (2C);

• использование азатиоприна вместо миофенолата (2B);

• использование адекватно протестированных биоэквивалентных препаратов-генериков (2C);

• долгосрочное использование преднизона. (2C)

**4.2:** Не используйте генерики, которые не были сертифицированы независимым регулирующим органом при сравнении с базовыми/референтными препаратами по каждому из следующих критериев (Уровень Не Дифференцирован):

• содержит те же активные вещества в качестве ингредиентов;

• идентичны по силе воздействия, дозировкам и способу назначения;

• имеют те же показания для применения;

• биоэквивалентны в соответствующих исследованиях по биодоступности;

• удовлетворяет однотипным требованиям для опознаваемости, силе воздействия, чистоте и качеству;

• изготавливаются по строгим стандартам.

**4.3:** Важно, чтобы пациент и клинисты, ответственные за ведение пациента, ставились в известность о любых изменениях относительно назначаемых иммуносупрессивных препаратов, включая замену на генерический препарат. (Уровень Не Дифференцирован)

**4.4:** После переключения на препараты-генерики, которые контролируются по уровню концентрации в крови, получите данные об уровне и корректируйте дозу так часто, как это необходимо для достижения желаемой концентрации. (Уровень Не Дифференцирован).

### Вводная информация

Ряд стратегий по экономии затрат могут обеспечить доступ к трансплантации тогда, когда расходы на иммуносупрессивные лекарства непомерно высоки.

Использование лекарств-генериков может существенно снизить затраты.

Иммуносупрессивная терапия с использованием генериков – это применение для лечения препаратов, которые изготавливаются и распространяются без патентной защиты, но структурно идентичны лекарственным препаратам, имеющим защищенное фирменное наименование.

Однако производство, распространение и контроль качества могут различаться в разных фармацевтических компаниях.

Регулирующие органы не требуют, чтобы эффективность и безопасность генерических препаратов были проверены в RCTs.

Для получения разрешения регулирующих органов производители генериков должны только доказать, что препарат является биоэквивалентным существующему лекарству.

Однако генерики, утвержденные/одобренные FDA США, прошли тестирование на соблюдение жестких стандартов.

Чтобы получить одобрение FDA ([www.fda.gov/cder/ogd](http://www.fda.gov/cder/ogd); последнее обновление 30 марта 2009 г.), генерики должны:

- содержать те же активные вещества-ингредиенты, как оригинальные препараты (неактивные ингредиенты могут варьироваться);
- быть идентичным по силе воздействия, дозировке форм выпуска и способу назначения;
- иметь идентичные показания;
- являться биоэквивалентным;
- удовлетворять однотипным требованиям по идентификации, силе воздействия, чистоте и качеству;
- изготавливаться по тем же строгим стандартам, предъявляемым FDA для качественного производства.

Аналогичным образом Европейское агентство по аттестации медицинских препаратов, также известное как European Medicinal Agency [www.emea.europa.eu/htms/human/raguidelines/datagenetics/biosimilars.htm](http://www.emea.europa.eu/htms/human/raguidelines/datagenetics/biosimilars.htm); последнее обновление 30 марта 2009 г.) определяет лекарственный препарат-генерик как лекарственных продукт, который имеет:

• тот же количественный и качественный состав ингредиентов в активных веществах, как и препарат сравнения;

• ту же фармацевтическую форму выпуска, как и у препарата сравнения;

• биоэквивалентность с референтным препаратом, подтверждаемую соответствующими исследованиями биодоступности.

Такролимус, CsA, mTORi, MMF и азатиоприн все доступны как генерики (в соответствии с приблизительным определением) во многих странах мира.

Однако не всегда эффективность и безопасность этих генериков могут быть твердо установлены местными регулирующими органами, в обязанности которых входит одобрение таких агентов.

American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S16–S18

### **Обоснование**

• Отсутствие обеспеченности диализом может делать трансплантацию почек единственным средством спасения жизни пациентов с ХБП 5 стадии.

• Трансплантация почек является терапией выбора для лечения ХБП 5 стадии, поскольку общие затраты ниже, а результаты и качество жизни лучше по сравнению с диализом.

• Экономия на затратах, которая не компрометирует безопасность пациентов, является выгодной.

• Использование ингибиторов цитохрома P-450, таких как кетоназол и дилтиазем, позволяет достичь терапевтических уровней CsA в крови на более низких дозах, тем самым, сокращая затраты.

• Азатиоприн может использоваться для достижения большей части эффектов и безопасности MMF, но с гораздо меньшими затратами.

• Адекватно протестированные биоэквивалентные генерики могут также снизить затраты без ущерба для безопасности и эффективности первоначально запатентованных препаратов.

Хронический поддерживающий диализ не доступен для многих пациентов в ряде развивающихся стран Азии, Африки и Южной Америки (59).

Больные, проживающие в отдаленных районах, могут не иметь доступа к диализу.

Трансплантация почек, особенно преемственная трансплантация (до возникновения необходимости в хроническом диализе), может быть единственным реальным вариантом для долгосрочной заместительной почечной терапии во многих регионах мира.

Трансплантация является наиболее экономически эффективной формой заместительной почечной терапии и дает более высокое качество жизни по сравнению с диализом (60).

Ввиду всех этих причин в развивающихся странах существует растущая потребность в трансплантации почек, и крайне важно сделать трансплантацию почки доступной.

Даже когда иммуносупрессивные препараты доступны, их высокая цена может препятствовать их использованию, если адекватное страхование здоровья не доступно (61).

Ингибиторы кальциневрина в настоящее время составляют костяк иммуносупрессивных режимов, но их стоимость является долгосрочным финансовым бременем для пациентов в развивающихся странах.

Таблица 3

### **Снижение затрат на CNI при одновременном использовании кетоназола**

Исследование	CNI	Keto (N)	Контроль (N)	Среднее число месяцев мониторинга	$\alpha$ -кетоназол (мг/сутки)	Средний процент снижения затрат (%)
First (66) $\beta$	CsA	24	28	15	200	73
Butman (66A)	CsA	15	-	11	400	72
Keogh (68) $\beta$	CsA	23	20	25	200	80
Sobh (69) $\beta$	CsA	51	49	53	82,8	73
Carbalal (71)	CsA	14	17	29	54 ± 17	60
El-Dahshan (73) $\beta$	Tac	35	35	24	100	53
Soltero (73A)	Tac	11	-	15	87	78

CNI= calcineurin inhibitor; CsA= cyclosporine A; Keto= ketoconazole; Tac= tacrolimus.

$\alpha$  – фиксированная суточная доза или среднее арифметическое ± стандартное отклонение

$\beta$  – RCT

Принудительное прекращение приема CsA из-за высокой стоимости увеличивает риск острого отторжения и может привести к плохим долгосрочным результатам (62).

Ингибиторы кальциневрина и mTORi (сиrolимус и эверолимус) метаболизируются через систему печеночного цитохрома P-450 микросомального ферментного окисления.

Наиболее часто используемые препараты, такие как противогрибковый кетоназол и негидропиридиновый блокатор кальциевых каналов дилтиазем, являются известными ингибиторами этой ферментной системы и повышают уровень этих иммуносупрессивных препаратов в крови.

Это, в свою очередь, сокращает дозу, необходимую для поддержания терапевтических уровней в крови (63, 64).

Ряд исследований (см. таблицу 3) показали, что кетоназол при использовании в дозе 50–200 мг/сут позволяет существенно сократить ежедневную дозу CsA, таクロлимуса и сиролимуса, поддерживая при этом терапевтические уровни в крови (65–76).

В одном из RCT (69) 51 пациент получал 100 мг/день кетоназола вместе с CsA, и 49 из них имели удовлетворительные уровни показателей в рамках исследования.

Снижение дозы было наивысшим через 1 мес (76,5%) и поддерживалось далее в течение 10 лет (64,6%).

Стоимость CsA снизилась на 73% через 1 год, на 69% – через 5 лет и на 63% – через 10 лет в группе пациентов, получивших такое лечение, в то время как снижение стоимости было 13 и 20% в контрольной группе через 1 год и 10 лет соответственно.

В другом исследовании (73) 70 пациентов получали иммуносупрессивную терапию на основе таクロлимуса и случайным образом были поделены на получающих кетоназол ( $n = 35$ ) или не получающих кетоконазол (контрольные,  $n = 35$ ).

Снижение дозы таクロлимуса было 58,7% через 6 мес и 53,8% через 2 года, что привело к снижению стоимости на 56,9 и 52,2% соответственно.

Ни одно из этих исследований не показало никаких побочных эффектов от этого подхода на функцию трансплантата.

Кетоконазол для абсорбции требует наличия кислой среды в желудке; следовательно, следует избегать сопутствующего использования агентов, которые препятствуют образованию кислоты желудочного сока.

В сравнении с кетоназолом сокращение доз, достигнутых с дилтиаземом, является более скромным (67, 77).

Следовательно, некоторые специалисты могли бы предположить, что негидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, такие как дилтиазем, следует использовать лишь в ситуациях, где кетоназол противопоказан.

С другой стороны – если пациенты резко прекращают принимать кетоназол, то уровни иммуносупрессивных препаратов могут резко упасть, что может привести к острому отторжению.

Стремительное падение (концентрации) менее вероятно при приеме негидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, и таким образом риск острого отторжения может быть меньше.

Кроме того, большинство KTRs имеют гипертонию, что требует лечения, и прием негидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов может служить двойной цели: лечения гипертонии и сокращения затрат.

Выбор между кетоназолом и блокаторами кальциевых каналов должен быть адаптирован к ситуации и предпочтениям конкретного пациента.

Использование 2-часового мониторинга концентрации CsA (C2) для корректировки доз препарата не подходит для пациентов, получающих кетоназол или дилтиазем.

Метаболические ингибиторы влияют на элминацию – но не на абсорбцию – CsA или таクロлимуса, и поэтому слаживаются AUC.

В этой ситуации AUC CsA лучше коррелирует с C0, чем C2.

Корректировки доз, основанные на уровнях C2, могут привести к токсичности CsA (78).

В связи с этим должен использоваться мониторинг минимальной концентрации для корректировки дозировки препаратов.

Хотя MMF считается предпочтительным антиметаболитом для KTRs, исследование по отмене стероидов на фоне Микофенолатов показало, что больные, получавшие азатиоприн, имели аналогичные долгосрочные результаты, что и больные на MMF в среднем после 5,4 лет наблюдения (37).

В этом исследовании в качестве CNI использовался CsA-ME.

Срок госпитализации, частота острых отторжений и вероятность возвращения на диализ также были аналогичными в двух группах.

При анализе минимизации затрат MMF оказался в 15 раз дороже, чем азатиоприн.

Это исследование (и отсутствие больших различий в результатах других исследований, сравнивавших MMF с азатиоприном) предполагает, что использование азатиоприна вместо MMF может быть приемлемым, когда стоимость является важным моментом.

Множество генериков CsA, таクロлимуса, mTORi и MMF теперь доступны во всем мире.

Рецептуры генериков варьируют в зависимости от страны.

Большинство стран требуют доказательств биоэквивалентности лишь среди небольшого числа пациентов до разрешения на продажу препаратов.

Однако во многих странах рецептуры генериков уже доступны в течение более 10 лет, и их эффективность доказана реальными жизненными ситуациями.

Как правило, данные по индивидуальному сравнению эффективности и токсичности не доступны для большинства генериков (79–81).

Поэтому следует проявлять осторожность в выборе препаратов генериков для использования у KTRs.

В идеале генерики должны использоваться только после того, как их безопасность и эффективность были подтверждены у KTRs.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S16–S18

## ГЛАВА 5: МОНИТОРИНГ КОНЦЕНТРАЦИИ ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**5.1: Мы рекомендуем измерять уровень CNI в крови (1B) и предлагаем делать измерения, по крайней мере:**

- через день в течение ближайшего послеоперационного периода до тех пор, пока целевые уровни не будут достигнуты (2C);
- всякий раз, при изменениях в назначаемых препаратах или состоянии пациента, которые могут повлиять на уровни препаратов в крови (2C);
- всякий раз, когда наблюдается ухудшение функции почек, что может указывать на нефротоксичность или отторжение. (2C)

**5.1.1: Мы предлагаем проводить мониторинг уровня CsA с использованием 12-часового минимум (C0), через 2 ч после приема (C2) или сокращенной AUC. (2D)**

**5.1.2: Мы предлагаем проводить мониторинг уровня таクロлимуса с использованием 12-часовых минимумов (C0). (2 C)**

**5.2: Мы предлагаем проводить мониторинг уровня MMF. (2D)**

**5.3: Мы предлагаем проводить мониторинг уровня mTORi. (2C)**

## **Вводная информация**

Циклоспорин А имеет узкое терапевтическое окно и переменную всасываемость, даже в микрозмульсии (CsA-ME).

Таким образом, дозировка CsA должна быть индивидуализирована, чтобы найти баланс между высоким уровнем, который угрожает токсичностью, и низким уровнем, который может быть не достаточным для предотвращения отторжения.

Вариабельность абсорбции является наибольшей в течение первых 4 ч после введения дозы и в течение первых нескольких недель после трансплантации.

Нет исследований RCTs, сравнивших ситуации с наличием и отсутствием мониторинга; однако тот факт, что различные целевые уровни влияют на эффективность и токсичность, является убедительным аргументом полезности мониторинга (82).

C0 является концентрацией, измеряемой после интервалов введения доз (например, через 12 ч после введения, если интервал введения каждые 12 ч), C2 – концентрация через 2 ч после введения доз и AUC0-4 – это AUC в течение первых 4 ч после введения доз.

Меньше данных доступно для рекомендаций мониторинга уровня концентрации в крови таクロлимуса по сравнению с CsA.

MPA является активным метаболитом MMF, и эта молекула обычно используется для мониторинга MMF.

Период полужизни mTORi составляет более 48 ч, делая все, кроме мониторинга C0, вряд ли целесообразным.

Отсутствуют клинические методы для мониторинга уровня кортикостероидов в крови.

Фармакодинамические исследования для мониторинга концентрации иммуносупрессивных лекарств и соответствующей корректировки их дозировок продолжают быть предметом широкого интереса. Однако не существует достаточных данных, подтверждающих эффективность фармакодинамического мониторинга.

## **Обоснование**

### **Мониторинг CsA**

Всасываемость циклоспорина А может существенно возрасти в течение одной-двух недель после трансплантации.

У пациентов KTRs всасываемость стабилизируется примерно к концу первого месяца.

Распространенные факторы, которые могут изменить уровень CsA в крови, это использование других препаратов, влияющих на цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и/или Р-гликопротеины, диеты и перистальтика кишечника.

Нет исследований по сравнению одного режима проведения мониторинга с другим; вместе с тем, индивидуальная корректировка режима мониторинга, исходя из ожидаемой вариабельности абсорбции, является разумным эмпирическим подходом.

Нет данных, чтобы предполагать, является ли мониторинг уровня препарата в крови у стабильных пациентов после первых нескольких недель после трансплантации полезным.

Существует несколько RCTs-исследований по определению оптимальных целевых уровней препаратов в крови.

Целевые концентрации обычно должны отражать особенности режима иммуносупрессивной терапии в целом, и поэтому конечные целевые показатели уровня препаратов в крови могут соответственно различаться.

Например, может быть разумным использовать более низкие уровни препарата в крови на раннем периоде после трансплантации, в случаях, когда используется индукция антителами.

В любом случае мониторинг уровня препаратов в крови с заранее установленной целью может эффективно использоваться для балансирования между риском отторжения и риском токсичности.

C0 для циклоспорина А часто использовалась для мониторинга лекарственной терапии, но C0 не имеет тесной корреляции с AUC0-4.

Уровень препарата в крови через 2 ч после введения препарата (C2), вместо 12 ч (C0 – если интервал между введением доз 12 ч) был использован для мониторинга эффективности CsA-терапии с применением CsA-ME.

Хотя уровень C2, как представляется, более тесно коррелирует с AUC0-4, в двух RCTs не было замечено различий по частоте острого отторжения, потери трансплантата или побочным эффектам в зависимости от того, были ли пациенты мониторированы по AUC0-4, или C2, или C0 (83).

В целом, очень низкий уровень доказательности делает неопределенным выбор между использованием C0 или C2 (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 34–36 на <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>); таким образом, и уровень C0, и уровень C2 являются приемлемыми методами.

### **Мониторинг таクロлимуса**

Исследование по мониторингу уровня для таクロлимуса в крови было меньше, чем для CsA.

Вместе с тем, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что выгоды и вред мониторинга лекарственной терапии для этих двух CNIs аналогичны.

Таクロлимус C0 коррелирует с AUC таクロлимуса (как правило,  $r > 0,8$ ) (84, 85).

Эта связь, по-видимому, более высокая в течение первых нескольких месяцев после пересадки, чем позднее; однако существует высокая вариабельность как между пациентами, так и у одного и того же пациента.

Так же как и в случае CsA, нет исследований по сравнению разных режимов проведения мониторинга таクロлимуса; вместе с тем, индивидуальная коррекция режима мониторинга, исходя из ожидаемой вариабельности всасываемости, представляет собой разумный эмпирический подход.

Целевой уровень таクロлимуса должны отражать особенности режима иммуносупрессивной терапии в целом и риск отторжения, более высокие целевые уровни уместны сразу после трансплантации и более низкие – позднее.

### **Мониторинг MMF**

Широко принято, что AUC является лучшим инструментом измерения общего воздействия/ экспозиции MPA.

Фармакокинетические исследования продемонстрировали слабую корреляцию C0 с полной AUC (86).

Неспособность стратегий единичного отбора проб, в частности, в раннем периоде после приема дозы, в отношении эффективного прогнозирования AUC, подтверждена рядом исследований, изучавших стратегии использования ограниченного количества проб.

Эти стратегии используют некоторое количество точек отбора проб, обычно между 2 и 4 ч, для прогнозирования AUC (87).

MMF обычно назначался в фиксированных дозах без регулярного мониторинга уровня MPA в крови.

Мониторинг лекарственной терапии в ходе терапии MMF остается спорным.

Выполненные исследования имеют серьезные ограничения и противоречивые результаты.

В раннем периоде после трансплантации MPA AUC могут быть связаны с меньшим риском острого отторжения, чем C0, но это подтверждается только единственным RCT (88).

Существуют два RCT, показывающие, что установление целевых значений MPA AUC привело к различной частоте острого отторжения (89, 90).

Несколько обсервационных исследований также показали, что MPA AUC в раннем периоде после трансплантации коррелирует с частотой острых отторжений (91–93).

Большинство исследований показали низкую корреляцию между фармакокинетическими параметрами МПА и побочными эффектами (89–93).

Кроме того, имеются существенная вариабельность фармакокинетики МПА у одного и того же пациента, а также увеличивающееся количество комбинаций различных препаратов, которые могут повлиять на биодоступность МПА.

Предлагаемое терапевтическое окно МПА AUC0–12 (30–60  $\text{lg}\cdot\text{h}/\text{мл}$ ) ограничено ранним периодом после трансплантации и в случаях, когда MMF используется в сочетании с CsA.

В целом, МПА C0 1,0–3,5  $\text{мг}/\text{л}$  коррелирует с AUC0–12 МПА (30–60  $\text{lg}\cdot\text{h}/\text{мл}$ ) у пациентов, которые принимают CsA.

Краткая информация о RCT-исследованиях по мониторингу МПА предоставляется во вспомогательной таблице 37.

#### Мониторинг mTORi

Фармакокинетические характеристики mTORi сиролимуса и эверолимуса существенно отличаются (94).

Хотя время пиковой концентрация аналогично между двумя mTORi, период полураспада сиролимуса составляет около 60 ч у взрослых (10–24 у детей), а для эверолимуса – 28–35 ч (95,96).

В целом, C0 хорошо коррелирует с AUC0–12 (95,97).

Таким образом, C0, вероятно, является достаточно адекватным методом для мониторинга уровней mTORi.

Существует ограниченное количество обсервационных наблюдений, предполагающих, что mTORi C0 коррелирует с побочными эффектами (98).

Нет RCT-исследований, демонстрирующих, что мониторинг mTORi C0 уменьшает острое отторжение или побочные эффекты.

#### Научно-исследовательские рекомендации

• Необходимы RCT-исследования с адекватной статистической мощностью для определения рентабельности мониторинга лекарственной терапии для всех иммуносупрессивных агентов с измеримыми уровнями препаратов в крови.

Источник: S20 American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S19–S20

## **ГЛАВА 6: ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ**

**6.1: Мы рекомендуем проведение биопсии перед началом лечения острого отторжения, за исключением случаев, когда биопсия будет существенно откладывать лечение. (1C)**

**6.2: Мы предлагаем проводить лечение субклинического и пограничного острого отторжения. (2D)**

**6.3: Мы рекомендуем применять кортикоステроиды для первоначального лечения острого клеточного отторжения. (1D)**

**6.3.1: Мы предлагаем добавлять или возобновлять назначение преднизона в качестве поддерживающей терапии для пациентов, которые не получают стероиды, но которые имеют эпизоды отторжения. (2D)**

**6.3.2: Мы предлагаем использовать лимфоцитостимулирующие антитела или ОКТ3 для лечения острого клеточного отторжения, когда нет ответа на лечение кортикостероидами, а также для рецидивирующего острого клеточного отторжения. (2C)**

**6.4: Мы предлагаем лечение антителоопосредованного острого отторжения путем одной либо нескольких из следующих альтернатив, с применением кортикостероидов или без них (2C):**

- плазмаферез;
- внутривенное введение иммуноглобулинов;
- антитела против CD20-клеток;
- лимфоцитостимулирующие антитела.

**6.5: Для пациентов, которые имеют эпизоды отторжения, мы предлагаем добавлять микофенолят, если пациент не получает его или азатиоприн, или заменить азатиоприн на микофенолят. (2D)**

#### Вводная информация

Эпизод острого отторжения является следствием иммунного ответа реципиента с целью уничтожения трансплантата.

Он имеет клеточное (лимфоциты) и/или гуморальное (циркулирующие антитела) происхождение.

Острое отторжение клинически подозревается у пациентов, имеющих повышенный креатинин в сыворотке крови, после исключения других причин дисфункции трансплантата (как правило, с биопсией).

Мы знаем с начала трансплантации до появления эффективной терапии против отторжения, что отсутствие терапии острого отторжения неизбежно приводит к уничтожению трансплантата.

Таким образом, настоятельно рекомендуется проводить лечение эпизодов острого отторжения, кроме ситуаций, когда ожидается, что такое лечение угрожает жизни или может причинить достаточно серьезный вред.

Острое отторжение характеризуется снижением функции почек, сопровождаемое хорошо установленными диагностическими признаками при биопсии почечного аллографта.

Субклиническое острое отторжение определяется присутствием гистологических изменений, характерных для острого отторжения на скрининговых или протокольных биопсиях, при отсутствии клинических симптомов.

Острое клеточное отторжение – это острое отторжение, опосредуемое Т-клетками и отвечающее на лечение кортикостероидами.

Пограничное острое отторжение характеризуется гистопатологическими изменениями, которые только вызывают подозрение на острое отторжение, согласно схеме классификации Banff (99).

Считается, что эпизод отторжения не дает ответа на лечение, когда функция трансплантата не возвращается к базовому уровню после последней дозы лечения.

Антителоопосредуемое отторжение характеризуется гистологическими изменениями, вызванными циркуляциями анти-HLA, донорспецифическими антителами.

Следующие критерии обычно используются для определения, было ли острое отторжение вызвано донорспецифическими антителами:

- i) C4d – позитивная реакция перитубулярных капилляров;
- ii) присутствие циркулирующих, анти-HLA, донорспецифических антител и

iii) гистологические изменения, связанные с антителоопосредуемым отторжением, включая (но не ограничиваясь этим) присутствие полиморфно-ядерных клеток в перитубулярных капиллярах.

### **Обоснование**

- Некоторые причины снижения функции почек можно отличить от острого отторжения только методом биопсии.
- Лечение снижения функции почечного трансплантата, которое не вызвано острым отторжением с дополнительной иммуносупрессивной терапией, может быть вредным.
- Лечение субклинического острого отторжения, обнаруженного при протокольной биопсии, может улучшить выживаемость трансплантата.
- Большинство острых клеточных отторжений положительно реагируют на лечение кортикоэстерионами.
- Лечение антителами к Т-клеткам остого клеточного отторжения, которое не дает ответа на кортикоэстериоиды или повторяется, может продлить срок жизни трансплантата.
- Увеличение количества иммуносупрессивных лекарств после острого клеточного отторжения может помочь предотвратить дальнейшее отторжение.
- Лечение пограничного отторжения может продлить срок жизни трансплантата.
- Ряд мер могут быть эффективными в лечении антителоопосредуемых отторжений, включая плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулинов; анти-СД20-антитела; лимфоцитостимулирующие антитела.

Хотя нет RCTs, установивших, что проведение биопсии улучшает исходы предполагаемых острых отторжений, существуют альтернативные диагнозы, которые могут имитировать эпизоды острого отторжения.

BK-полиомавирусная нефропатия, в целом, должна была бы лечиться иначе, чем острое отторжение, например, с сокращением иммуносупрессивных лекарств.

Таким образом, логика диктует, что, когда это возможно, подтверждение биопсией должно быть получено во избежание ненадлежащего лечения.

Некоторые центры используют протокольные биопсии для выявления и лечения субклинического острого отторжения.

В одном из RCT выявление и лечение субклинического острого отторжения у пациентов ( $n = 72$ ), получавших CsA, MMF и кортикоэстериоиды, привело к улучшению функции трансплантата (100,101).

Однако в более крупном ( $n = 218$ ) мультицентровом RCT у пациентов, принимающих такролимус, MMF и кортикоэстериоиды, проведение протокольных биопсий и лечение субклинического острого отторжения не было полезным (102).

Наконец, в одноцентровом RCT, охватившем 102 реципиентов от живого донора почки (лечение CsA [ $n = 96$ ] или такролимусом [ $n = 6$ ], MMF [ $n = 55$ ] или азатиоприном [ $n = 47$ ] и кортикоэстериоидами), протокольные биопсии и лечение субклинического острого отторжения привели к улучшению функции трансплантата (103).

Неконтролируемые данные свидетельствуют о том, что при низкой распространенности клинических острых отторжений число больных с субклиническим острым отторжением может оказаться слишком мало для оправдания неудобства и стоимости протокольных биопсий (104).

Кортикоэстерионная терапия является наиболее часто используемым и первым методом лечения эпизодов острого клеточного отторжения.

Хотя большинство пациентов отвечают на кортикоэстериоиды, доза и длительность лечения не были хорошо определены в ходе RCTs.

Лечение, начинающееся с внутривенного введения 250–500 мг солюмедрола ежедневно в течение 3 дней, является обычной практикой.

Лечение острого клеточного отторжения антителами к Т-клеткам (муромонаб [OKT3], ATG или ALG) является более эффективным в восстановлении функции почек и предотвращении потери трансплантата, чем лечение кортикоэстериоидами (105).

Систематический обзор заключил, что лечение антителами связано с большей частотой побочных эффектов, но является неопределенным, перевешивает ли вред общие преимущества лечения антителами vs. кортикоэстериоидов (105).

Нет RCTs, изучивших должно ли быть применение анти-Т-клеточными антителами против применения кортикоэстериоидов начальной терапией (сосудистого) отторжения Banff IIА или IIВ.

Низкий уровень доказательности не позволяет высказываться в пользу преимуществ или вреда при выборе между антителами или стероидами (см. Профиль доказательств во вспомогательной таблице 39 по ссылке <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

Исследования показывают, что стероид-резистентные или рецидивирующие опосредованные Т-клетками отторжения положительно отвечают на лечение поли- или моноклональными антителами против Т-клеток (105).

Возможно также, что добавление MMF к иммуносупрессивной поддерживающей терапии после отторжения или замена азатиоприна на MMF поможет предотвратить последующее острое отторжение.

Одно из RCT ( $n = 221$ ) сравнило MMF с азатиоприном при лечении первого острого отторжения (106).

Пациенты, получающие MMF, имели меньше последующих отторжений, и среди 130 пациентов, которые завершили исследование, выживаемость трансплантата через 3 года была лучше в группе пациентов, принимавших MMF (106).

Краткая информация о RCTs по замене азатиоприна на MMF, с точки зрения лечения отторжения, предоставляется во вспомогательных таблицах 40–41.

Лечить или не лечить пограничное острое отторжение – остается дискуссионным.

Нет RCTs, исследовавших, продлевает ли лечение пограничных острых отторжений выживаемость трансплантата и перевешивает ли польза вред.

Если функция не возвращается к исходному уровню или если после успешного лечения острого отторжения наблюдается новое снижение функции, то следует выполнить биопсию для исключения дополнительного отторжения, BKV-нефропатии и других причин дисфункции трансплантата.

Антитела против Т-клеток (OKT3, ATG, ALG) могут использоваться, когда кортикоэстериоиды не помогли разрешению отторжения или для лечения рецидивирующего отторжения.

В таких обстоятельствах выгоды обычно перевешивают вред.

Однако не существует достаточных доказательств из RCTs, чтобы убедительно установить наилучший вариант лечения для устойчивого к стероидам отторжения или рецидивирующего острого клеточного отторжения (см. Профиль доказательств во вспомогательной таблице 38).

Большинство исследований, сравнивавших OKT3 с ATG или ALG, не имеют адекватных статистических доказательств, чтобы показать различие в эффективности.

Однако в одном RCT показано, что ATG переносился пациентами лучше, чем ОКТЗ (107).

Когда устойчивое к стероидам отторжение или рецидивирующее отторжение не реагирует на лимфоциторазрушающие антитела или ОКТЗ, новая биопсия должна исключить альтернативные причины дисфункции трансплантата.

Для успешного лечения острого гуморального отторжения применяли терапевтические стратегии, которые включают комбинации плазмафереза для удаления донор-специфических антител, и/или внутривенное введение иммуноглобулина и моноклональных антител против СД20-клеток (rituximab/ритуксимаб) для подавления выработки донор-специфических антител.

Однако оптимальный протокол для лечения острого гуморального отторжения еще предстоит определить.

Действительно, нет RCTs с адекватной статистической силой для сопоставления безопасности и эффективности этих различных терапевтических стратегий.

В одном RCT, охватившем 20 детей, ритуксимаб был связан с лучшей функцией и улучшением показателей биопсии после отторжения по сравнению с лечением антителами против Т-клеток и/или кортикоидами (108).

Безусловно, необходимы дополнительные исследования для определения оптимального варианта лечения острых гуморальных отторжений.

#### **Научно-исследовательские рекомендации**

Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить:

- улучшает ли лечение пограничного острого отторжения;
- когда протокольные биопсии и лечение субклинического острого отторжения являются экономически эффективными;
- оптимальное лечение для отторжения, опосредованного антителами.

Источник: S22 American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S21–S22

### **ГЛАВА 7: ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА**

**7.1: Мы рекомендуем проводить биопсию почечного аллотрансплантата для всех больных со снижением функции почки неясной этиологии для выявления потенциально обратимых причин. (1C)**

**7.2: Мы предлагаем сокращать, отменять или замещать CNI для пациентов с CAI и гистологическими признаками CNI-токсичности. (2C)**

**7.2.1: Мы предлагаем заменять CNI на mTORi для пациентов с CAI, eGFR > 40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и общей экскрецией белка в моче <500 мг/г креатинина (или эквивалент протеинурии другими методами). (2D)**

#### **Вводная информация**

Исторически говорят, что KTRs с постепенно снижающейся функцией почечного аллотрансплантата, связанной с интерстициальным фиброзом и атрофией канальцев (IF / TA), имеют «хроническое отторжение», или «хроническую нефропатию аллотрансплантата».

Однако эти диагнозы не являются специфическими и совещание Banff 2005 предложило использовать термин «хроническое повреждение аллотрансплантата» во избежание ошибочного представления о том, что патофизиология и лечение этого состояния **попутны** (109).

Причины CAI включают гипертонию, токсичность CNI, хроническое отторжение, опосредованное антителами, и другие.

В целом, смерть вызывает до 50 % случаев потери трансплантата.

Однако среди тех, кто возвращается на диализ или нуждается в повторной трансплантации, наиболее распространенной причиной является CAI, затем следует острое отторжение и рецидив первичных заболеваний почек (110,111).

Умеренное или тяжелое CAI присутствует приблизительно у одной четверти KTRs через 1 год после трансплантации и у около 90% пациентов через 10 лет после трансплантации (112–114).

CAI – это диагноз исключения, характеризующийся постепенным сокращением функции трансплантата не за счет рецидива болезней или других распознанных причин.

Гистологически CAI определяется посредством IF/TA (109,114).

Другие признаки могут включать субклиническое отторжение, трансплантационную гломерулопатию или трансплантационную васкулопатию.

#### **Обоснование**

Функция трансплантата через 6–12 мес после пересадки почки является исходом, представленным в большинстве RCTs иммуносупрессивной терапии.

Таким результатам посвящены соответствующие разделы настоящих рекомендаций.

Аналогичным образом использование других лекарственных препаратов (антигипертензивных агентов, агентов по снижению липидов, антипротеинурических агентов), для предотвращения CAI или предотвращения прогрессии CAI также обсуждаются в соответствующих разделах настоящего Руководства.

Некоторые причины CAI могут быть обратимыми.

Пациенты, у которых установлено острое отторжение, BKV-нефропатия или рецидивирующие почечные заболевания, например, могут отвечать на соответствующие методы лечения.

Поэтому важно, чтобы пациенты, у которых подозревается наличие CAI, проходили биопсию, если это возможно.

Чаще всего, когда нет рецидивирующих случаев дисфункции трансплантата, биопсия покажет наличие IF/TA с другими признаками, соответствующими CAI, или без таковых.

Иными словами, диагноз CAI является диагнозом исключения.

Остаются неясными роли CNI токсичности, хронического отторжения, опосредованного антителами, и других иммунных и неиммунных механизмов повреждения.

Лечение CAI остается дискуссионным (115).

#### **Отказ от CNI и/или замещение**

Есть только два RCTs, хотя существует большое число неконтролируемых исследований, описывающих последствия отмены CNI у KTRs с CAI (116).

В обоих RCTs CNI был заменен альтернативным иммуносупрессивным агентом.

В исследовании «Creeping Creatinine», охватившем 143 KTRs, CsA был заменен на MMF, и результаты были получены через 12 мес (117).

Не было никаких различий в смертности, потере трансплантата, остром отторжении, инфекциях или артериальном давлении между этими двумя группами.

Те, кто были randomизированы получать MMF, имели небольшие улучшения в клиренсе креатинина (+5.0 mL/min [+0,8 mL/s] vs. -0,7 mL/min [-0,01 mL/s]), через 12 мес, но клиренс креатинина не был измерен в 20% случаев, и поэтому долгосрочное значение этого результата является неопределенным.

В ходе исследования «Хроническая потеря почечного аллотрансплантата» CsA был заменен таクロлимусом у 186 KTRs (randomизация 2:1) с умеренной CKD.

Базовые значения креатинина были 220 μmol/L, и результаты были получены через 5 лет (118).

Не было никаких различий в смертности, потере трансплантата, остром отторжении, сроках лечения, NODAT, гипертензии, инфекциях или онкологических последствиях между этими двумя группами.

Однако сердечная заболеваемость была меньше на таクロлимусе.

Через 5 лет креатинин сыворотки крови вырос в группе принимавших CsA примерно на 60 mmol/l по сравнению с группой принимавших таクロлимус.

В целом, качество доказательств, оценивающих эффект замены CNI у пациентов с CAI, является низким, и существует неопределенность, касающаяся соотношения польза–вред (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 42–44 по ссылке <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

### **Замещение CNI на mTORi**

Не проведены RCTs, которые бы изучили целесообразность перевода KTRs с установленным CAI с приема CNI на прием mTORi.

Однако в одном RCT 830 KTRs с рассчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR)  $\geq 20$  mL / мин/1,73 m<sup>2</sup> с лучайным образом были распределены для продолжения приема CNI (n = 275) vs. перехода на сиролимус (N = 555) (119).

Пациенты были стратифицированы на две группы на основе eGFR 20–40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (n = 87) и eGFR > 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (n = 743).

Совет по безопасности и мониторингу данных остановил исследование пациентов с eGFR 20–40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, когда первичная конечная точка безопасности (острое отторжение, потеря трансплантата или смерть через 12 мес) была зафиксирована у 8 из 48 пациентов на сиролимусе vs. 0 из 25 пациентов на CNI (p = 0,045).

При уровне eGFR > 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> первичная конечная точка (изменения в базовых значениях eGFR через 12 мес) не было различий в двух группах, но более высокий уровень протеинурии был отмечен в группе принимавших сиролимус (119).

Таким образом, этот post hoc анализ подгруппы дает возможность предположить, что перевод пациентов с eGFR 20–40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> с CNIs на сиролимус может быть вредным и что перевод пациентов с eGFR > 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> может не быть полезным.

Однако пациенты в этом исследовании не были отобраны по критерию наличия CAI per se, и вполне возможно, что пациенты с CAI, сохранной функцией почки и низким уровнем протеинурии, тем не менее, могут получить пользу от конверсии.

Необходимы дополнительные исследования.

Источник: S24 American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S23–S24

*Продолжение следует.*

Поступила в редакцию 11.05.2011 г.

Принята в печать 18.05.2011 г.

© Д.Паскалев, Д.Радоинова, Б.Галунска, 2011  
УДК 612.826.33:92 Захарина Димитрова

*Д. Паскалев<sup>1</sup>, Д. Радоинова<sup>1</sup>, Б. Галунска<sup>1</sup>*

## ДОКТОР ЗАХАРИНА ДИМИТРОВА (1873–1940): ПИОНЕР В ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОСТРУКТУРЫ ЭПИФИЗА

*D. Paskalev, D. Radoinova, B. Galunska*

## Dr. ZAHARINA DIMITROVA (1873–1940): A PIONEER IN RESEARCH OF THE PINEAL GLAND'S (CORPUS PINALE) MICROSTRUCTURE

<sup>1</sup> Клиника нефрологии и диализа медицинского университета «Проф. Доктор Параксев Стоянов», г.Варна, Болгария

### РЕФЕРАТ

Доктор Захарина Димитрова – малоизвестна как болгарский ученый, несмотря на то, что является пионером в области исследований морфологии шишковидной железы (эпифиза). Захарина Димитрова родилась в г. Рессен, в Македонии 26 ноября 1873 г. в семье болгарского политического деятеля. Она получила очень хорошее медицинское образование во Франции. Под руководством проф. М. Николаса она занималась исследованием структур эпифиза головного мозга. Результатом её работы явилось первое тщательное описание пинеалоцитов – главных клеток шишковидной железы. Доктор Захарина Димитрова обратила внимание на наличие характерных вакуолей в ядрах этих клеток и сделала предположение о связи своей находки с возможной эндокринной функцией. В настоящее время известно, что пинеалоциты ответственны за выработку гормона мелатонина. 27 февраля 1901 г. она с отличием окончила медицинскую школу в г. Нанси (Франция) и защитила диссертацию доктора медицины на тему «Recherches sur la structure de la glande pineale chez quelques mammiferes» (Исследование структуры шишковидной железы у некоторых млекопитающих). Работа получила самые высокие оценки, золотую медаль медицинской школы и была напечатана в журнале La Nevraxe Journal (vol.2, 1901, 257–361). Впоследствии эта статья цитировалась в работах таких известных ученых, как например, один из основоположников учения о нейросекреции проф. Баргманн. После возвращения в Македонию и последующего переезда в Болгарию доктор Захарина Димитрова занялась успешной медицинской практикой в Сливене и Пазарджике. В последнее десятилетие своей жизни знаменитый болгарский клиницист принимала самое активное участие в благотворительной деятельности, оказывая финансовую поддержку беженцам и поддерживая образование через различные организации. Доктор Захарина Димитрова умерла 14 апреля 1940 г.

**Ключевые слова:** доктор Захарина Димитрова, шишковидная железа, морфология, история медицины.

### ABSTRACT

Dr. Zaharina Dimitrova is a still forgotten Bulgarian scientist who did ground breaking research in the field of histology of the pineal gland. Born in Ressen, Macedonia on 26<sup>th</sup> November 1873, in the family of Bulgarian leader, Dimitrova left to study Medicine in France. Under the supervision of Prof. M. Nicolas, she researched the fine structure of epiphysis cerebri and for the first time made an accurate description of the pinealocytes – the main cells of the gland. Dr. Zaharina Dimitrova pointed out the characteristic vacuoles in the nuclei of the cells and related the finding with a possible endocrine function. At present, it is known that the pinealocytes produce the hormone melatonin. On February 27, 1901 she graduated with honors from the Medical School in Nancy, France, and published her PhD thesis «Recherches sur la structure de la glande pineale chez quelques mammiferes». Her highly acclaimed work was awarded the Gold Medal from the Medical School and published in La Nevraxe Journal (vol. 2, 1901, 257–361). The article was consecutively cited by many scientific luminaries such as Prof. Bargmann, one of the founders of neurosecretion. After returning to Macedonia, and consequently relocating to Bulgaria, Dr. Zaharina Dimitrova established a successful medical practice in the cities of Sliven and Pazardjik. During the last ten years of her life, the famous Bulgarian physician was actively involved in charitable work providing financial support to refugees and supporting education through various organizations. Dr. Zaharina Dimitrova died on April 14, 1940.

**Keywords:** Dr. Zaharina Dimitrova, pineal gland, morphology, history of medicine.

Имя доктора Захарины Димитровой не найти ни в Болгарской энциклопедии, ни в Краткой Болгарской энциклопедии, равно как и в других изданиях, содержащих имена знаменитых и не очень знаменитых болгарских врачей. А ведь всего лишь

чуть более века назад она завершила фундаментальный труд о шишковидной железе (эпифизе) и секреции мелатонина. В наши дни современная наука использует мелатонин в борьбе со старением, бессонницей, рядом гормональных нарушений, окислительным стрессом и др. [1, 2]. Известные ученые ссылались на диссертацию З.Димитровой в своих работах. Кроме того, она была удостоена

Д.Паскалев. 9002, Болгария, Варна, ул. Марин Дринов, 55. Клиника нефрологии и диализа медицинского университета. Тел. +359 887765313; e-mail: dobrinpaskalev@yahoo.com

золотой медали за свои достижения в области медицины [3, 4].

### **Краткая история исследования шишковидной железы и её функции**

Общепризнано, что автором первого наиболее точного описания шишковидной железы был знаменитый римский врач Клавдий (Клариссимус) Гален из Пергамона (129–200 г. н. э.). Он сообщал, что анатомам знаменитой Александрийской школы также был известен этот орган. Гален назвал железу «*conarium*» из-за внешнего сходства с шишкой или шишковидной верхушкой сосновой ветви, этим же и обусловлено латинское название, *corpus pineale* (от лат. *pinus* – сосна). Гален одним из первых обнаружил и документировал накопление небольших по размеру частиц в шишковидной железе, известных как *acervuli* – мозговой песок (от лат. *acervus* – накопление) или *sabula* (от лат. *sabulum* – крупнозернистый песок). Долгое время ученые считали, что «мозговой песок» тесно связан с рядом психических заболеваний. Эти идеи получили еще более широкое распространение после того, как французский философ Рене Декарт (1596–1650) провозгласил то, что шишковидная железа является троном души в человеческом теле [5, 6].

Шишковидная железа развивается как концептвой нарост на эпителамусе. Филогенетическим предшественником этого маленького органа является третий глаз, обнаруженный у ряда рептилий (*Reptilia*), который отчасти ответствен за пигментацию [7]. В 1958 г. А. Lerner продемонстрировал, что экстракт, полученный из шишковидной железы быка, вызвал побледнение кожи лягушек, вследствие действия мелатонина [5, 8]. В 1963 г. мелатонин был официально признан гормоном [5, 7]. Мелатонин вырабатывают основные клетки эпифиза – пинеалоциты [5, 6]. В 1901 г. З.Димитрова впервые детально описала эти клетки [9].

### **Доктор Захарина Димитрова: жизнь и работа**

Доктор З. Димитрова родилась 26 ноября 1873 г. в Рессене, Македония, на тот момент входившем в состав Турецкой империи. По решению, принятому на конгрессе в Берлине в 1878 г., эта область оставалась под управлением Турции, даже после того, как соседние регионы получили независимость. Это обстоятельство оказало сильное влияние на жизнь талантливой болгарской женщины. Уроженцем Рессена был и Семеон Радев (1879–1967), знаменитый болгарский историк и дипломат. Он был чрезвычайным послом Болгарии и представлял её интересы во многих странах, таких как

Румыния (Бухарест, 1913–1916), Швейцария (Берн, 1916–1917), Нидерланды (Гаага, 1920–1921), США (Вашингтон, 1925–1933), Великобритания (Лондон, 1935–1938) и Бельгия (Брюссель, 1938–1940). С. Радев, имеющий отдаленное отношение к доктору З.Димитровой, описывал их родной город Рессен как прекрасную долину «лежащую на высоте 960 метров над уровнем моря, со всех трех сторон окруженнную высокими горами и простирающуюся далеко на юг до озера Преспа... Он (Рессен) особенно прекрасен весной, когда цветут многочисленные сады и вишневые деревья, раскрашивая живописные луга в разные цвета, над которыми поднимаются нарциссы, распространяя свой гипнотический аромат. Здесь земля плодородия...» [10].

Доктор З. Димитрова происходит из старинного болгарского рода с древними традициями. Её дед по отцовской линии, Вельо, принимал участие в борьбе с Оттоманской империей за национальную и религиозную свободу. В 1848 г. он стал членом первой Болгарской православной общины (епархии) в Стамбуле. Позднее, в 1871 г. он был избран представителем Охрид-Преспанской епархии с тем, чтобы принять участие в Национальном собрании [10]. Симеон Радев далее излагал историю семьи Димитровой в своей книге «*Ранние Воспоминания*»:

«Я должен упомянуть и других политических деятелей, разделявших всеобщий патриотизм, однако избегавших постоянно быть на глазах у всех. Одним из них был Мичо Вельо, сын деда доктора З.Димитровой Вельо, о чьей роли в решении вопросов церкви в Стамбуле я уже писал. Высокий, несколько сутулый, со сдержанным, в известной степени угрюмым характером, он держался особняком. Все, кто знали его, восхищались его мудростью... одна из дочерей Мичо Вельова, Захария (Захарина), окончила медицинскую школу в Ненси, и за свои блестящие достижения была удостоена золотой медали. Рессен может гордиться тем, что он дал болгарской нации первую в Болгарии женщину-врачу» [10].

Доктор З.Димитрова (рис.1) окончила Болгарскую высшую женскую школу в Тессалониках в Греции и отправилась в Россию изучать акушерство. Жажда знаний привела её во Францию, в г. Нанси, где в 1895 г. она поступила в медицинскую школу. Одним из её преподавателей был проф. М.Николас. Международную известность ему принесла работа по гистологии и эмбриологии кишечного эпителия и механизмам абсорбции [4]. 27 февраля 1901 г. З. Димитрова с отличием закончила обучение. Её диссертация «*Recherches sur la structure de*



Рис. 1. Доктор З. Димитрова при окончании медицинской школы.



Рис. 2. Доктор З. Димитрова во время работы врачом в Болгарии.

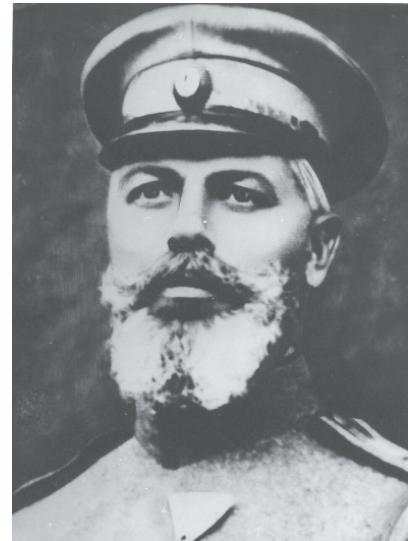


Рис. 3. Майор П. Димитров – муж З. Димитровой.

*la grande pineale chez quelques mammifères* была отмечена почетной наградой Факультета Медицины и золотой медалью с её именем. Позднее её тщательно выполненные интересные работы были опубликованы в известном Бельгийском журнале *La Nevraxe* (1901, 2, 257–361).

Во время обучения доктора З. Димитровой в медицинской школе в Нанси проф. М. Николас включил ее в команду исследователей, представил для изучения обширную коллекцию шишковид-

ных желез млекопитающих, включая и человеческие, а также обеспечил ей возможность любых исследований в своей лаборатории. Она использовала современный, для того времени, метод импрегнации для окраски клеток нервной ткани, впервые примененный лауреатами Нобелевской премии Камилло Гольджи (1843–1926) и Сантьяго Рамон Кахалом (1852–1934) [4]. Впервые в своей диссертации доктор З. Димитрова тщательным образом описала главные клетки шишковидной железы –



Рис. 4. Аптека мужа З. Димитровой.

**Пазарджикъ, 20 априлъ 1940 год.** **Броя 541**

**В ЗЕМЕТЕ СИ  
ВЕЛЕЖКА**

Възникъ когто започва да строят нова града, или извънъчи резолюция на съжителите сподилюха такъв, преди да пътуват и работата на майстори — видаръ, тиробъ да се отнесе до съединение на търговски и занаятчийски общути, както и да получат беджаска за право сподобяване на майстора.

Тази бележка ще биде прилагана къмъ започнатото (подписано от стопански и майстори) до техническото съобщество при общината въвъв основата на поето че се подава разрешително за строежа.

На несъброзиците се събори собственици и майстори се съставлява актъ за глобуване.

**Цвѣта Ив. Генкова**  
ищамъ да приемъ на именния си день.

**Лазарь Д. Касабовъ**  
иже да прекрою на именния си день -- Върбница

**Наръмона Г. Христофоръ**  
ищамъ да приемъ на именния си день.

**20 годишна обществена  
дейност.**

Нашиятъ съгражданинъ **Миленъ А. Балабановъ**, ильогодишенъ почетенъ председателъ на Пазарджишкото благотворително и просветно дружество „Моринъ“, на 20 години като съюзническа резолюция членъ че скъшото дружество, отъ кой че 18 години е билъ избирания обективно болшинствъ отъ председателъ на дружеството.

Д-ръ **Захарина П. Димитрова** почина.

На 14 т. мъкъмъ 11 часа по-вечеръ, следъ която се завърза въвъ България постъпил като сординатор въ Сантандър, испанската провинция Бискайя, където останала на служба 7 години. Въ 1910 год. семейство П. Димитрова се настаняло въ Пазарджикъ и покойната се настаняла на частна практика въ нашия град. Като лъкарка въ града ни тя проявява истинско същетание на човѣкъ и лъкаръ къмъ болни, като пани е била отъличава къмъ страдащите имъ, като единъ е лъкувала, и други е поучавала.

Външъ отъ всички това, тя не е останала чужда и на обществения живот въ Пазарджикъ.

Членка на Женското просветно и благотворително дружество, къждо семейство Димитрови е въ единъ отъ големите дарители. Ако инициативата имъ отъ 5 до 10 000 лева въ градъ имъ много отъ скъпото имъ.

Дългогодишна Председателка е била Мария Константинова просветно благотворително дружество.

Въ нейния домъ се отглежда и николашкиятъ зърненикъ, която получава висше образование съ средствъ на семейство Димитрови.

Покойната и по последната жела е не престанва да се интересува отъ обществения животъ въ градъ и отъ скъдата на роднини си край.

Съ смъртта на Д-ръ Захарина Димитрова пазарджишките лъкарки губятъ единъ свой колега, беднитъ, единъ отъ своятъ покровители и добър учителъ по опазване на здравето имъ а прославенъ дружеството единъ голямъ дятикъ.

Богъ да я прости.

Рис. 5. Некролог доктору З.Димитровой в газете «Podem» (Пазарджик).

pinealoциты. Она описала их как продолговатые или шишковидные клетки с множеством цитоплазматических гранул и с большим светлым, эксцентрично расположенным ядром. Кроме того, молодые ученые впервые документировали наличие специфических для pinealoцитов вакуолей в ядре [9]. Позже проф. А.Хаджийолов дал им название – «нуклеарные сферы Димитровой» [6]. Чаще всего эти вакуоли появляются в пубертатном периоде, достигая размеров 4-5 мк и окрашиваются в синий цвет при окраске методом Манна (эозин – метиленовый синий) [6]. Сейчас известно, что эти вакуоли (сферы) представляют собой цитоплазматические включения в ядре, включающие мембранны гранулярного эндоплазматического ретикулума. Подобные включения характерны также для других клеток внутренней секреции при их активации. Доктор З.Димитрова считала их крайне интересными: «Если само наличие гранул достаточно для отнесения клеток к классу железистых, то шишковидные клетки являются, по-крайней мере, железистыми клетками если ни чем то еще» [9].

Научная работа доктора З.Димитровой частично была представлена на одном из конгрессов Французской Анатомической Ассоциации проф. П.Петковым и проф. Е.Легером – генеральным секретарем Ассоциации и деканом факультета анатомии Университета в Нанси [4]. Материалы диссертации доктора З.Димитровой нашли свое место в ставших классическими учебниках знаменного болгарского профессора Ассена И. Хаджийолова (1930–1998) – заведующего кафедрой гистологии и эмбриологии медицинского факультета в Софии [6]. Диссертация доктора З. Димитровой более 30 раз цитировалась в публикациях доктора Баргманна, одного из отцов-основателей учения о нейросекреции [4].

Учитывая важность, качество и время проведения исследований, доктор З. Димитрова с полным правом может считаться первым болгарским ученым-гистологом [4].

К сожалению, после возвращения в Македонию доктор Димитрова не смогла не только продолжить свои многообещающие исследования, но и заниматься практической медициной. В то время Македония все еще оставалась под турецким владычеством, и женщинам не разрешалось работать врачами. В связи с этим ей пришлось уехать в

Софию. Успешно пройдя строгий государственный экзамен, она получила право заниматься практической медициной в Болгарии [4].

С 1901 по 1910 г. доктор З. Димитрова работала в г. Сливене, где вышла замуж за военного фармаколога майора Панайота Димитрова (рис.3, рис.4). Её семья переехала в Татар-Пазарджик – городок на юге Болгарии, где она работала школьным и районным врачом, а впоследствии занялась частной практикой. В 1930 г. Димитрова оставила практику из-за болезни. 14 апреля 1940 г. доктора Захарины Димитровой не стало (рис. 5) [4]. В течение последних 10 лет жизни Димитрова принимала самое активное участие в благотворительной деятельности, возглавляя благотворительную организацию «Budna Makedonka» и женскую организацию «Prosveta». Посредством благотворительной деятельности доктор З. Димитрова и её семья оказывали помощь многим домам престарелых и роддомам. Они также поддерживали беженцев и их детей, нуждающихся в финансовой помощи для их образования. Один из самых красивых городских фонтанов в Пазарджике, носящий имя «Гиргана», воздвигнут при финансовой помощи З. Димитровой и её мужа.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Galunska B, Tchervenkov T, Paskalev D et al. Melatonin and oxidative stress: some effects in patients on hem dialysis. *Nephrology Forum of Varna* 2009, I, 38-43
2. Velkov ZA, Velkov YZh, Galunska BT et al. Melatonin: Quantum-chemical and biochemical investigation of antioxidant activity. *Europ J Med Chem* 2009; 44:2834-2839
3. Obituary. Dr. Zaharina P. Dimitrova died. In newspaper «Podem» (Pazardjik), No. 541, 20. April 1940
4. Petkov P, Kanev A. World-wide famous, little known in Bulgaria. Asklepios. 2004; XVII: 184-186
5. Nordio M. Melatonin – myth and reality. Bolid Edition, Sofia, 2005; 127
6. Hadjiyolov AI. Histology and Embryology. Medicina i Fizkultura Edition, Sofia, 1973; 444-448
7. Voss H. Grundriss der normalen Histologie und mikroskopischen Anatomie (Neu bearbeitet von G. Geyer). VEB Georg Thieme, Leipzig, 1977; 267
8. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y et al. Isolation of melatonin, pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 1958; 80:2587
9. Dimitrova, Z. Recherches sur la structure de la glande pineale chez quelques mammifères. *La Nevraxe* 1901; 2: 257 – 361
10. Radev S. In: Early memories. Streletc Edition, Sofia, 1994; 18-79

Поступила в редакцию 31.01.2011 г.  
Принята в печать 09.02.2011 г.

# ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях, методы эффективной терапии и т.д.). Кроме того, в каждом номере представлен раздел «Журнал в журнале», в котором публикуются сообщения по актуальным проблемам урологии, вопросам педиатрической нефрологии и геронтологической нефрологии.

Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)
- Материалы для последипломного образования по нефрологии
- Реклама.

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

**Общие правила.** Рукопись статьи должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (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. Однако каждый такой случай должен быть предварительно согласован с редакцией.

**Рукопись статьи должна включать:** 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) текст статьи; 5) таблицы;

6) иллюстрации; 7) подписи к иллюстрациям; 8) библиографический список; 9) сведения об авторах.

**Титульный лист должен содержать:** 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов. Аббревиатуры, например, НИИ, СПБГМУ и т. д. недопустимы.

**Реферат** оригинальной статьи должен быть структурированным и включать четыре обязательные рубрики: а) цель исследования; б) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); в) результаты; г) заключение. Объем реферата должен быть не более 200 – 250 слов. После реферата помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

**Рефераты обзоров, лекций, дискуссионных статей составляются в произвольной форме.**

**Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру:**

**Введение.** В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

**Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ).** Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратурой и новых лекарств в скобках указывайте производителя и страну.

**Результаты.** Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах.

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

**Обсуждение.** Надо выделять новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приведшиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

**Заключение** должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например «Результаты и обсуждение») недопустимо!

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей может быть произвольной.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографию не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

**Таблицы.** Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

**Иллюстрации** (рисунки, схемы, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах (фотографии – на глянцевой бумаге). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации желательно продублировать в электронном виде в форматах \*PCX, \*TIF, \*BMP, \*JPG.

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте. **Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов.** Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с редакцией.

**Подписи к иллюстрациям** печатаются через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

**Библиографический список** печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылки на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия (и) и инициалы автора (ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»). Точки между и после инициалов авторов (за исключением последнего) не ставятся.

В библиографическом описании книги (после названия) приводится 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.

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в рекомендованных Index Medicus.

В библиографическом описании диссертации или автореферата диссертации приводятся фамилия и инициалы автора, названия работы (курсивом), вид работы (диссертация, автореферат), указывается вид диссертации (докторская, кандидатская), область науки, по которой защищена диссертация, место и год защиты, после точки с запятой – страницы, на которые дается ссылка.

В библиографическом описании сборников трудов научных форумов приводятся фамилии и инициалы авторов, название работы, название издания (тезисы, материалы, труды и т.д. – курсивом), в скобках – место и точная дата проведения форума, место и год издания трудов форума, номера страниц.

Точки в конце описания библиографического источника не ставятся.

*Примеры:*

**КНИГИ**

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5–17

2. Ноздрачев АД. *Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы*. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8–89

3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44–50

4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465–478

**ЖУРНАЛЫ**

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Ter apx* 1999; (6): 45–49

2. Davis LK, Angus RM, Calverley MA. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonare disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456–460

3. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2–5

**ДИССЕРТАЦИИ И АВТОРЕФЕРАТЫ**

1. Данилова ЕИ. Клинико-микробиологическое обоснование применения пре- и пробиотиков в комплексной терапии хронического пиелонефрита у детей: Дис. ...канд. мед. наук. Оренбург, 2006; 27–29

2. Дзеранов НК. *Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни*: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М., 1994; 57–59

**СБОРНИКИ ТРУДОВ НАУЧНЫХ ФОРУМОВ**

1. Трапезникова МФ, Дутов ВВ, Базаев ВВ и др. «Идеальное» дренирование верхних мочевых путей при лечении мочекаменной болезни. *Материалы Первого Российского конгресса по эндоурологии* (Москва, 4–6 июня 2008). М., 2008; 265–266

**Сведения об авторах** включают: фамилию, имя, отчество (полностью), место работы, должность, учченую степень и звание, полный почтовый адрес, номер телефона (с указанием кода города и, если статья представляется не из России, то и страны) каждого автора. Следует указать, с кем из авторов редакция и читатели

могут вести переписку и по возможности указать номер его факса и, в обязательном порядке, E-mail. Поскольку информация о контактном лице размещается в журнале, не рекомендуется указывать домашние адреса.

**К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа.** На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Редакция, если сочтет необходимым, может потребовать копию разрешения соответствующего этического комитета на проведение работы, результаты которой стали основой для статьи.

При направлении статьи только по электронной почте страницы, требующие подписей, печатей, разрешительных виз, должны быть сканированы с оригинала и в таком виде представлены в Редакцию.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6–8 страниц, лекций и обзоров – 20–25 страниц.

Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. **При прочих равных условиях подписчики имеют право на первоочередное размещение материалов.** В последнем случае к статье должна быть приложена копия квитанции о подписке на журнал.

**Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.**

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Авторские гонорары журнал не выплачивает.

Авторы, являющиеся подписчиками журнала, имеют право на первоочередную публикацию при представлении копии квитанции о подписке.

**Автор (авторы) материалов, представленных в журнал «Нефрология» для публикации, передают журналу на безвозмездной основе на неограниченный срок следующие права:**

1. Право на воспроизведение (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение материалов) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать имя автора (авторов).

2. Право на распространение материалов любым способом.

3. Право на переработку материалов (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение изменений в материалы, не представляющих собой их переработку.

4. Право на публичное использование материалов и демонстрацию их в информационных, рекламных и прочих целях.

5. Право на доведение до всеобщего сведения.

6. Право переуступить на договорных условиях частично или полностью полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты автору (авторам) вознаграждения.

7. Автор (авторы) гарантирует, что материалы, права на использование которых переданы журналу, являются оригинальным произведением автора (авторов).

8. Автор (авторы) гарантирует, что данные материалы никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавалась для воспроизведения и иного использования.

9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисклю-чительной лицензии.

10. Журнал обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права автора (авторов), а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

11. Территория, на которой допускается использование прав на материалы, не ограничена.

**Направление автором (авторами) материалов в журнал «Нефрология» для публикации считается согласием автора (авторов) на передачу журналу прав, перечисленных выше.**

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45860**; для предприятий и организаций – **45861**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на <u>газету</u> <b>45861</b>		Абонемент на <u>журнал</u> <b>45860</b>																																																																																																																									
<b>НЕФРОЛОГИЯ</b> название издания		<b>НЕФРОЛОГИЯ</b> название издания																																																																																																																									
номер издания		номер издания																																																																																																																									
<table border="1"> <tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																	<table border="1"> <tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																																																
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																																																
<b>Куда</b> почтовый индекс	адрес	<b>Куда</b> почтовый индекс	адрес																																																																																																																								
<b>Кому</b> фамилия, инициалы		<b>Кому</b> фамилия, инициалы																																																																																																																									
Доставочная карточка на <u>газету</u> <b>45861</b>		Доставочная карточка на <u>журнал</u> <b>45860</b>																																																																																																																									
<b>НЕФРОЛОГИЯ</b> название издания		<b>НЕФРОЛОГИЯ</b> название издания																																																																																																																									
номер издания		номер издания																																																																																																																									
<table border="1"> <tr><td>Стоимость подписки на 200</td><td>руб.</td><td>коп.</td></tr> <tr><td>год по месяцам</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>		Стоимость подписки на 200	руб.	коп.	год по месяцам			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																					<table border="1"> <tr><td>Стоимость подписки на 200</td><td>руб.</td><td>коп.</td></tr> <tr><td>год по месяцам</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>		Стоимость подписки на 200	руб.	коп.	год по месяцам			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																
Стоимость подписки на 200	руб.	коп.																																																																																																																									
год по месяцам																																																																																																																											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																																																
Стоимость подписки на 200	руб.	коп.																																																																																																																									
год по месяцам																																																																																																																											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																																																
<b>Куда</b> почтовый индекс	адрес	<b>Куда</b> почтовый индекс	адрес																																																																																																																								
<b>Кому</b> фамилия, инициалы	Телефон:	<b>Кому</b> фамилия, инициалы	Телефон:																																																																																																																								

Абонемент на <u>журнал</u>		<b>47959</b>	индекс издания																																																													
<b>НЕФРОЛОГИЯ</b>		количество комплектов:																																																														
название издания																																																																
<table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																					
<b>Куда</b>	почтовый индекс	адрес																																																														
 <hr/>																																																																
Доставочная карточка на <u>журнал</u>		<b>47959</b>	индекс издания																																																													
<b>НЕФРОЛОГИЯ</b>		количество комплектов																																																														
название издания																																																																
Стоимость подписки	руб.	коп.																																																														
на 200 год по месяцам																																																																
<table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																					
<b>Куда</b>	почтовый индекс	адрес																																																														
 <hr/>																																																																
Кому		фамилия, инициалы	Телефон:																																																													