

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

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

SAINT PETERSBURG PAVLOV STATE
MEDICAL UNIVERSITY

NORTH-WEST NEPHROLOGY
AND DIALYSIS ASSOCIATION

SPC «NEPHRON»

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

Editor-in-Chief

A.V.SMIRNOV

Vice Editors

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

Editorial Board

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

Executive Secretary

I.I.Trofimenko

Executive managing editor

A.I.Kulikova

Editorial advisory board

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.Smironova (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 • № 4 • 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.Есян, Я.Ф.Зверев, В.В.Леванович, Н.А.Мухин, А.В.Набоков, Н.Д.Савенкова (ответственный редактор рубрики «Вопросы педиатрической нефрологии»), Е.М.Шилов, А.Н.Шишкин, А.М.Шутов, В.Л.Эмануэль, О.Д.Ягмуров

Ответственный секретарь
И.И.Трофименко

Зав. редакцией
А.И.Куликова

Редакционный совет

А.И.Гоженко (Одесса, Украина), К.Я.Гуревич (Санкт-Петербург, Россия), Т.В.Жданова (Екатеринбург, Россия), И.В.Зимин (Санкт-Петербург, Россия), Д.Д.Иванов (Киев, Украина), А.Ж.Карабаева (Алма-Ата, Казахстан), Ф.Клим (Гановвер-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 • № 4 • 2011

Корректор Л.Н.Агапова
Переводчик И.А. Румянцева
Художественное оформление обложки А.И.Приймак
Компьютерная верстка Н.В.Горожий

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства в сфере
массовых коммуникаций и охране культурного наследия.
Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005.
Сдан в набор 26.10.2011. Подписан в печать 02.12.2011.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 8. Тираж 650 экз.

Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, ул.Льва Толстого, д.17,
СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, Нефрокорпус, журнал «Нефрология»
Тел.: (812) 346-39-26; факс: (812) 234-91-91
E-mail: akulikova952@gmail.com; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

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

© НЕФРОЛОГИЯ, 2011

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

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Дорогие коллеги!

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

Для Вас имеется новая возможность оформления подписки на наш журнал.

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

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

Подписные индексы прежние:

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

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

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
ФАКУЛЬТЕТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ
ПЕРЕПОДГОТОВКИ

План сертификационных циклов (144 часа) повышения квалификации
педиатров по нефрологии

«Актуальные вопросы педиатрической нефрологии»
на 2011–2012 годы

Контингент слушателей: педиатры и педиатры-нефрологи амбулаторно-поликлини-
ческого звена, круглосуточных и дневных стационаров ГУЗ, МУЗ.

Сроки проведения сертификационных циклов по педиатрической нефрологии

12.09 – 08.10.2011
10.10 – 05.11.2011
21.11 – 07.12.2011
10.01 – 04.02.2012
20.02 – 17.03.2012
10.05 – 06.06.2012
10.09 – 06.10.2012
08.10 – 03.11.2012
19.11 – 15.12.2012

Индивидуальные курсы профессиональной переподготовки педиатров по нефро-
логии (576 часов) проводятся на базе нефрологического отделения клиники ГОУ
ВПО СПбГПМА. Выдаётся диплом о профессиональной переподготовке педиатра
по нефрологии.

Заявки просим присылать по адресу:

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, ГОУ ВПО СПбГПМА.

Деканат ФПК и ПП ГОУ ВПО СПбГПМА, тел.: (812) 554-43-03.

Кураторы: доцент Ривкин Арнольд Маркович, тел: (812) 542-96-27,

профессор Савенкова Надежда Дмитриевна, тел/факс: (812) 542-91-08

E-mail: Savenkova@NS12254.spb.edu

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

ФАКУЛЬТЕТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ

КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА

План циклов на 2012 г.

№	Наименование цикла и контингент слушателей	Сроки проведения, продолжительность	Адрес проведения цикла	ФИО куратора
1	<i>ТУ «Клиническая нефрология и диализ»</i> Врачи нефрологических и диализных отделений	23.01 – 03.03	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
2	<i>ПП «Нефрология»</i> Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	23.01 – 28.04	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
3	<i>ТУ «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»</i> Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	23.01 – 18.02	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
4	<i>ТУ «Клиническая нефрология и диализ»</i> Врачи нефрологических и диализных отделений	19.03 – 28.04	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
5	<i>ПП «Нефрология»</i> Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	19.03 – 23.06	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
6	<i>ТУ «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»</i> Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	19.03 – 14.04	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
7	<i>ТУ «Сестринское дело в нефрологии и диализе»</i> Медицинские сестры отделений нефрологии и диализа	21.05 – 09.06	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Асс. А.А. Яковенко
8	<i>ТУ «Клиническая нефрология и диализ»</i> Врачи нефрологических и диализных отделений	17.09 – 27.10	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
9	<i>ПП «Нефрология»</i> Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	17.09 – 22.12	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
10	<i>ТУ «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»</i> Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	17.09 – 13.10	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
11	<i>ТУ «Сестринское дело в нефрологии и диализе»</i> Медицинские сестра отделений нефрологии и диализа	26.11 – 15.12	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Асс. А.А. Яковенко

Обучение на циклах для сотрудников государственных и муниципальных учреждений бесплатное.

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

Кафедра проводит индивидуальные курсы повышения квалификации:

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

Заявки на путевки просим присылать по адресу:

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

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

Тел/факс: 812-234-9191

E-mail: essaian.ashot@gmail.com

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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ДОБРОНРАВОВ В.А.
Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и *Klotho*

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ПЧЕЛИН И.Ю., ШИШКИН А.Н., ЛАПТЕВА О.А.
Роль системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии

ЖДАНОВА Т.В., САДЫКОВА Ю.Р., КОРЕЛИНА А.С., НАЗАРОВ А.В.
Нарушения сердечного ритма у реципиентов почечного трансплантата

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования**

УНАРОКОВ З.М., МУХОЕДОВА Т.В., ШУВАЕВА О.В.
Динамика ацетатемии при применении бикарбонатного и безацетатного диализата у больных с острым почечным повреждением

СЕРОВ В.А., ШУТОВ А.М., ТРОШЕНЬКИНА О.В., МАКЕЕВА Е.Р., СЕРОВА Д.В., КУЗНЕЦОВА Ю.С.
Особенности суточного профиля артериального давления у больных с хронической сердечной недостаточностью при нарушении функции почек

Экспериментальные исследования

ИВАНОВА Г.Т., КУЧЕР А.Г., БЕРЕСНЕВА О.Н., ПАРАСТАЕВА М.М., СМIRNOV А.В., ЧЕРЕДНИЧЕНКО Д.В., КОТЕНКО Л.В., КАЮКОВ И.Г.
Оценка в эксперименте нефропротективного и кардиопротективного эффектов длительного применения малобелковой диеты, включающей кетостерил

СМIRNOV И.В., БОНДАРЕВ А.А., БРЮХАНОВ В.М., ЗВЕРЕВ Я.Ф.
Закономерности взаимоотношения «доза–эффект» для фуросемида у крыс

**ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ
Актуальные проблемы урологии**

РЫБАЛОВ М.А., ДЕ ЙОНГ И.Я., БРЕУСМА А.Й., АЛЬ-ШУКРИ С.Х., БОРОВЕЦ С.Ю.
Роль простатоспецифического антигена и его кинетических характеристик при отборе больных для контрольной ¹¹C-холин позитронно-эмиссионной/компьютерной томографии после радиотерапии или радикальной простатэктомии

Вопросы педиатрической нефрологии

САВЕНКОВА Н.Д., МУСАЕВА А.В., ЛЕВИАШВИЛИ Ж.Г.
Гипофосфатемический рахит, обусловленный нарушением почечной канальцевой реабсорбции фосфатов у детей

LEADING ARTICLE

DOBRONRAVOV V.A.
Current view on the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism: role of fibroblast growth factor 23 and *Klotho*

REVIEWS AND LECTURES

PCHELIN I.Yu., SHISHKIN A.N., LAPTEVA O.A.
The role of systemic and local inflammation in diabetic nephropathy

ZHDANOVA T.V., SADYKOVA Yu.R., KORELINA A.S., NAZAROV A.V.
Cardiac arrhythmias in patients with kidney transplantation

**ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations**

UNAROKOV Z.M., MUKHOEDOVA T.V., SHUVAEVA O.V.
The dynamics of acetatemia with using bicarbonate and acetate-free dialysate in patients with acute kidney injury

SEROV V.A., SHUTOV A.M., TROSHEN'KINA O.V., MAKEEVA Ye.R., SEROVA D.V., KUZNETSOVA Yu.S.
Arterial blood pressure daily profile characteristics at patients with chronic heart failure and renal disorder

Experimental investigations

IVANOVA G.T., KUCHER A.G., BERESNEVA O.N., PARASTAYEVA M.M., SMIRNOV A.V., CHEREDNICHENKO D.V., KOTENKO L.V., KAYUKOV I.G.
Nephroprotective and cardioprotective effects estimation of low-protein diet with ketosteril long term administration

SMIRNOV I.V., BONDAREV A.A., BRUHANOV V.M., ZVEREV Ya.F.
Patterns of the «Dose-effect» relationship for furosemide at rats

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

RYBALOV M.A., DeYONG I.Ya., BREUSMA A.J., AL-SHUKRI S.H., BOROVETS S.Yu.
Role of prostate specific antigen and its kinetic characteristics at patient selection for control ¹¹C-cholin positron-emission/computerized tomography after radiotherapy and radical prostatectomy

Questions of pediatric nephrology

SAVENKOVA N.D., MUSAIEVA A.V., LEVIASHVILI G.G.
Hypophosphatemic rickets associated with renal tubular phosphate reabsorption

KDIGO PAGE		KDIGO PAGE
Рекомендации KDIGO по клинической практике ведения реципиентов трансплантата почки. Окончание	70	KDIGO recommendations for clinical treatment of the kidney transplant recipients. Finishing
МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ		CONFERENCE PROCEEDINGS
Материалы юбилейной конференции, посвященной 85-летию Почетного доктора СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Сергеевой Клары Михайловны «Кардио-ренальный континуум в педиатрии»	93	Anniversary conference proceedings dedicated to 85 years of Sergeeva Klara Michailovna, Emeritus doctor of SPbGMU n.a. I.P. Pavlov «Cardio-renal continuum in pediatrics»
Клара Михайловна Сергеева	94	Klara Michailovna Sergeeva
СЕРГЕЕВА К.М., СМІРНОВА Н.Н., КУПРИЕНКО Н.Б. Роль артериальной гипертензии в прогнозировании течения и исходов гломерулонефритов у детей	96	SERGEeva C.M., SMIRNOVA N.N., CUPRIENCO N.B. Role of hypertension in prognosis of glomerulonephritis outcome in children
Краткие сообщения	99	Short messages
ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ		DISCUSSION AND INFORMATION
Протоиерей СЕРГИЙ ФИЛИМОНОВ Социальная доктрина Русской Православной Церкви и православное богословие о трансплантологии	104	Archpriest SERGIY FILIMONOV Social doctrine of Russian Orthodox Church and orthodox theology about transplantology
ЮБИЛЕЙ		JUBILEE
Иван Глебович Каюков (к 60-летию со дня рождения)	111	Ivan Glebovich Kayukov (to 60 years after birth)
УКАЗАТЕЛИ		INDEXES
Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 15 журнала «Нефрология» в 2011 г.	112	The systematic sequence index of articles published in v. 15 of the «Nephrology» journal in 2011
Именной указатель	115	Author Index

© В.А.Добронравов, 2011
УДК 616.447-02:577.152.3

В.А. Добронравов¹

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОФИЗИОЛОГИЮ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА: РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23 И *KLOTHO*

V.A. Dobronravov

CURRENT VIEW ON THE PATHOPHYSIOLOGY OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM: ROLE OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 AND *KLOTHO*

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

РЕФЕРАТ

Проанализированы современные представления о развитии и прогрессировании вторичного гиперпаратиреоза, основанные на новых данных о патофизиологии и молекулярных механизмах взаимодействия фосфат-регулирующих систем, в контексте значения фактора роста фибробластов 23 и *Klotho*.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, вторичный гиперпаратиреоз, фактор роста фибробластов 23, *klotho*.

ABSTRACT

Current concepts of secondary hyperparathyroidism development and progression based on new data about pathophysiology and molecular mechanisms of phosphate-regulating systems interactions in terms of fibroblast growth factor 23 and *Klotho* role.

Key words: chronic kidney disease, secondary hyperparathyroidism, fibroblast growth factor 23, *Klotho*.

В 1972 г. N.S. Bricker и соавт. [1] предложили для объяснения патогенеза вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) так называемую trade-off теорию, согласно которой вторичный гиперпаратиреоз является платой за предотвращение гиперфосфатемии и гипокальциемии в условиях снижения массы действующих нефронов. В результате дальнейшей разработки этой гипотезы на протяжении трех десятилетий были сформированы и развиты «классические» представления о механизмах развития вторичного повышения продукции паратиреоидного гормона (PTH) при прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) [2–4], в которых основную роль отводили гиперфосфатемии, гипокальциемии и снижению продукции кальцитриола в почках, а основными регуляторами кальций-фосфатного (Ca-P) гомеостаза считали кальцитриол и PTH.

С увеличением образования PTH связаны несколько физиологических эффектов, направленных на поддержание Ca-P-баланса, среди которых: снижение уровня фосфата (P) в циркуляции за счет

подавления его почечной реабсорбции, увеличение P путем прямой стимуляции обмена кости и высвобождения P из нее, а также за счет стимуляции кишечного всасывания P. PTH связывается с PTHrP-рецептором 1-го типа (PTHrP-1) в клетках почки и кости с активацией вторичных мессенджеров внутриклеточного сигнала, включая Gsα-зависимый cAMP, инозитол трифосфат, фосфолипиду C, свободный кальций (Ca), диацилглицерол, cAMP, и фосфолипаза C, что приводит к перемещению в клетку натрий-фосфатных контранспортеров NPT2a и NPT2c в эпителиоцитах проксимальных канальцев и снижению реабсорбции P. В кости рецептор PTH (PTHrP-1s) находится в остеобластах (но не в остеокластах), поэтому PTH обладает прямым анаболическим эффектом, вызывая увеличение темпов образования кости. В то же время, PTH стимулирует RANKL (receptor activator of nuclear factor-κB ligand) в остеобластах, который увеличивает количество остеокластов, процессы резорбции кости с последующим образованием и поступлением P в системную циркуляцию [5]. Стимуляция кишечного всасывания P объяснялась повышением активности 25(OH)D₃ - 1α-гидроксилазы в почках в результате действия

В.А. Добронравов. 197022, Санкт-Петербург, ул.Л.Толстого, д. 17. Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru, тел/факс: +7(812)2346656

PTH и увеличением образования кальцитриола [дигидроксихолекальциферола – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$].

Кальцитриол, образуясь в результате 1α -гидроксилирования $25(\text{OH})\text{D}_3$, связывается с VDR (рецептор витамина D – Vitamin D Receptor), имея к последнему в тысячи раз большее сродство, чем предшественник. Комплекс $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ /VDR формирует ядерные гетеродимеры с RXR, который, взаимодействуя с ядром, изменяет экспрессию целого ряда генов. В том числе, кальцитриол увеличивает экспрессию натрий-фосфатных котранспортеров – NPT2a в почке и NPT2b в кишке, стимулируя почечную и кишечную абсорбцию P соответственно. Кальцитриол также влияет и на процессы образования кости, действуя на моноциты/макрофаги/остеокласты и остеобласты. На уровне паращитовидных желез (ПЩЖ) кальцитриол подавляет синтез PTH, прямо влияя на экспрессию его гена, а также опосредованно – через увеличение экспрессии кальций-чувствительного рецептора (CaSR) и чувствительности ПЩЖ к экзогенному Ca [6].

В «классической» модели первичными стимулами, запускающими развитие ВГПТ, считались два события: снижение продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и увеличение концентрации P в циркуляции, которые приводят к развитию гипокальциемии. Гипокальциемия, в свою очередь, активирует CaSR в ПЩЖ с увеличением секреции PTH. В то же время, другим мощным фактором увеличения продукции и секреции PTH считали ослабление геномного контроля его продукции в результате дефицита образования кальцитриола в скомпрометированной почке, а также прямое воздействие P на ПЩЖ. Эффект P на секрецию PTH не зависит от $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и Ca [7] и, главным образом, определяется поступлением P из кишки [8].

Вместе с тем, целый ряд существенных противоречий не вполне укладывался в классические представления о патогенезе ВГПТ. Так, накопленные впоследствии клинические данные показали, что по мере прогрессирования ХБП повышение PTH опережает развитие значимых нарушений концентрации Ca и P в циркуляции, а доля больных с повышением PTH существенно превышает доли больных с гипокальциемией и гиперфосфатемией [9]. Кроме того, убедительно показано, что концентрация P в циркуляции остается у большинства больных в нормальных пределах, вплоть до существенного снижения СКФ, соответствующего ХБП IV стадии [9–11]. По мере прогрессирования ХБП сывороточная концентрация и общего, и ионизированного Ca при наличии несущественных девиаций остается в нормальных пределах без явного сниже-

ния, вплоть до развития ХБП V стадии [9]. Следовательно, гипокальциемия не может считаться существенным фактором увеличения секреции PTH, по крайней мере, на преддиализных стадиях ХБП. Возможно, что секреция PTH изменяется в результате сдвига «установочной точки» для активации CaSR в сторону больших концентраций ионизированного Ca, хотя молекулярные механизмы этого события не установлены.

Также хорошо известно, что начальное снижение уровня кальцитриола в циркуляции наблюдается уже при начальном снижении СКФ, прогрессивно нарастая до развития терминальной почечной недостаточности (ТПН). Однако, исходя из классической концепции патогенеза ВГПТ, было не вполне ясно, что лежит в основе снижения кальцитриола, который продуцируется в почке в основном в тубулярном эпителии. Очевидно, что его продукция должна была бы уменьшаться в результате снижения массы нормально функционирующих эпителиальных клеток, по мере прогрессирования тубулярной атрофии и интерстициального фиброза. Однако при небольшом снижении СКФ в интервале от 60 до 90 мл/мин навряд ли можно представить себе наличие грубых морфологических изменений в почке, включая и клетки канальцев, имеющих высокую альфагидроксилазную активность. Снижение кальцитриола в циркуляции также трудно было бы объяснить в случаях уже имеющегося повышения PTH, так как последний, напротив, увеличивает образование кальцитриола в результате повышения активности $25(\text{OH})\text{D}_3$ - 1α -гидроксилазы [12].

Таким образом, в рамках «классических» представлений было нельзя полностью объяснить повышение PTH при ХБП, а появление новых данных о регуляции гомеостаза P позволяет в настоящее время рассматривать патогенез ВГПТ с иных позиций.

Система FGF23/Klotho. Новые парадигмы, существенно изменившие современные представления о патогенезе ВГПТ, в первую очередь, были связаны с открытием новых фосфат-регулирующих факторов – фактора роста фибробластов 23 (FGF23) и белка *Klotho*. FGF23 представляет собой 32-kDa пептид, секретируемый в циркуляцию остеокцитами, остеобластами и остеокластами в ответ на действие гиперфосфатемии и кальцитриола [13]. Как и PTH, FGF23 обладает фосфатурическим эффектом и вызывает снижение P сыворотки. FGF23 реализует свои эффекты, связываясь со сложным рецептором, состоящим из собственно FGF-рецептора [FGFR1, FGFR3 и(или) FGFR4] и ко-рецептора *Klotho*. *Klotho* – 130-kDa трансмембранный

протеин, представляет собой β -глюкозидазу, которая связывается с FGFR и С-терминалом FGF23, приводя к конвертации канонические FGFR в высокоаффинные специфические [14]. Свое название он получил в честь одной из трех древнегреческих богинь судьбы, которая прядет нить жизни, благодаря своей фенотипической связи с процессами старения и резким укорочением времени жизни у нокаутных по *Klotho* животных на фоне развития гиперфосфатемии, гиперкальциемии, несмотря на высокое содержание кальцитриола [15]. *Klotho*, как ко-рецептор FGF23, критичен для реализации биологического действия FGF23, но также обладает рядом собственных эффектов, независимых от FGF23 (см. ниже).

FGFR и *Klotho* экспрессируется, главным образом, в почках и ПЩЖ – двух наиболее важных органах, участвующих в регуляции Са-Р-обмена.

Сочетанное действие системы FGF23/ *Klotho* на почки заключается в ингибировании проксимальной реабсорбции Р (подобно эффекту РТН) и снижении Р крови вследствие снижения экспрессии натрий-фосфатных ко-транспортеров NPT2a и NPT2c. Детали кооперативного взаимодействия FGF23, FGFR и *Klotho* в ингибировании реабсорбции Р остаются предметом дискуссий, поскольку и *Klotho*, и FGFR1 экспрессируется в основном в дистальном канальце и меньше – в проксимальном [16]. В то же время, основным местом реабсорбции Р являются проксимальные канальцы, которые экспрессируют только FGFR3, но не FGFR1, FGFR2 или FGFR4. Одним из возможных объяснений может быть паракринный/аутокринный эффект экстрацеллюлярного домена *Klotho*. Последний способен отделяться и попадать в циркуляцию под действием металлопротеиназ, возможно, связываясь с FGFR3 в проксимальном канальце и проявляя фосфатурический и другие аутокринные эффекты [17].

Другой ключевой аспект биологического действия FGF23 заключается в снижении 1α -гидроксилазной активности (противоположно эффекту РТН) и увеличении активности 24-гидроксилазы в тубулярном эпителии. Таким образом, FGF23 тормозит синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и является его контррегуляторным фактором. В результате снижения кальцитриола уменьшаются кишечная экспрессия NPT2b и абсорбция Р [18, 19].

FGF23/*Klotho* также участвуют в регуляции РТН, действуя через описанные выше рецепторы в ПЩЖ. FGF23 снижает экспрессию мРНК РТН и его секрецию через стимуляцию системы *Klotho*/FGFR в ПЩЖ. Есть предположения о том, что, влияя на локальную 1α -гидроксилазную активность

в ПЩЖ, FGF23 может оказывать влияние на ген РТН через увеличение локального образования кальцитриола.

В свою очередь, физиологическими стимулами секреции FGF23 являются высокофосфатная диета и кальцитриол, а ограничение Р в диете подавляют ее. При большом потреблении Р с пищей высокий уровень FGF23 вызывает фосфатурию и ингибирует синтез кальцитриола, что приводит к снижению кишечной абсорбции Р. Наоборот, при ограничении поступления Р снижение уровня FGF23 приводит к повышению реабсорбции фосфатов в почке и увеличению всасывания Р в кишке, в результате увеличения синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [20, 21].

Недавно также установлено, что РТН также необходим и для образования FGF23, и для реализации его почечных эффектов, в том числе и за счет стимуляции экспрессии *Klotho* [22]. Экспрессия гена *Klotho* также индуцируется кальцитриолом [23].

В целом, в настоящее время очевидно, что существует более сложная, чем предполагалось ранее, система контроля минерального обмена и, в частности, пула фосфатов. Эта система состоит из механизмов взаимодействия, по крайней мере, трех тесно взаимосвязанных между собой субсистем – РТН, FGF23/*Klotho* и кальцитриола (рис.1).

Открытие и изучение биологических функций FGF23 позволило в течение короткого времени существенно изменить понимание патогенеза нарушений минерального метаболизма при ХБП, в значительной степени преодолев описанные выше противоречия в «классических» представлениях о развитии ВГПТ. В настоящее время установлено, что повышение FGF23 в циркуляции происходит уже на ранних стадиях ХБП при небольшом снижении СКФ. На более поздних стадиях ХБП продукция FGF23 еще больше увеличивается, достигая максимальных значений при ХБП V стадии и превышая нормальный уровень в десятки/сотни (!) раз [24]. В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрировано, что увеличение FGF23 и РТН происходит почти

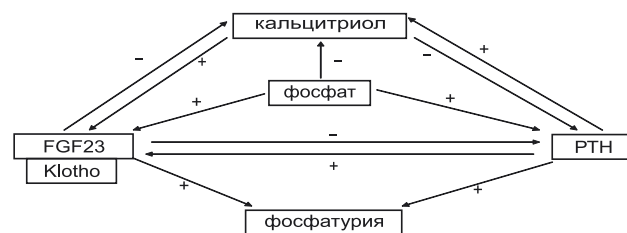


Рис. 1. Схема взаимодействия трех основных систем контроля баланса фосфатов, построенная на механизмах обратной связи (плюсами отмечены активирующие влияния, минусами – ингибирующие).

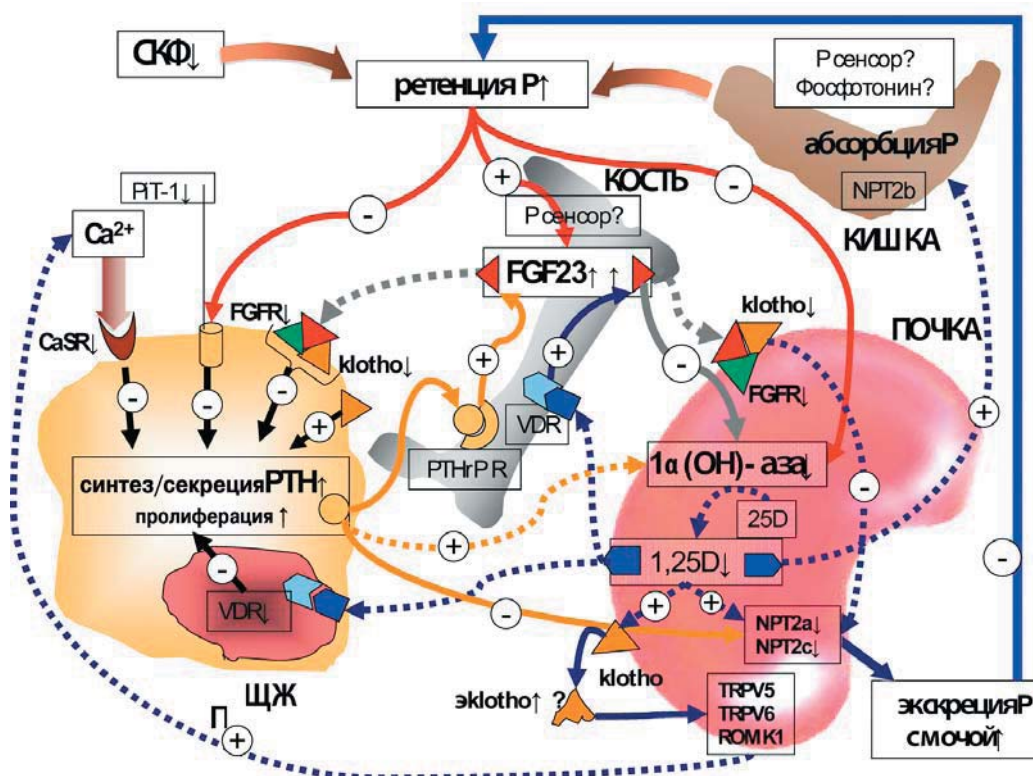


Рис.2. Принципиальная схема взаимодействий фосфат-регулирующих систем и их изменений при развитии и прогрессировании вторичного гиперпаратиреоза (комментарии в тексте).

Красными стрелками показаны нисходящие сигналы, связанные с позитивным балансом фосфата. Серые стрелки – нисходящие сигналы FGF23, синие стрелки – эффекты, опосредуемые почками; желтые стрелки – эффекты PTH. Сплошная линия стрелки обозначает сильный сигнал, пунктирная – ослабленный. Знак + на стрелке обозначает активирующее влияние сигнала, – – тормозящее. Знак ↑ рядом с названием фактора указывает на его суммарное повышение при развитии ВГПТ механизмов регуляции, ↓ – снижение (если стрелка стоит рядом с названием рецептора, то она обозначает снижение или повышение экспрессии протеина). Желтые треугольники – *Klotho*, зеленые – FGFR, красные – FGF23, голубая фигура – VDR, синяя фигура – 1,25D.

ПЩЖ – паращитовидная железа; PTH – паратиреоидный гормон; 1,25D – кальцитриол; P – фосфат; Ca – кальций; PTHrP R – рецептор PTH; FGF23 – фактор роста фибробластов 23; FGFR – рецептор FGF23; CaSR – кальций-чувствительный рецептор; 1α(OH)-аза – 1α-гидроксилаза; VDR – рецептор кальцитриола; NPT2a, NPT2b и NPT2c – натрий-фосфатные ко-транспортеры; э-*Klotho* – экстрацеллюлярный домен *Klotho*; TRPV5, TRPV6 – Ca²⁺- селективные ваниллоидные мембранные катионные каналы, относящиеся к семейству TRP (transient receptor potential); ROMK1 – калиевый канал наружной медуллы; PiT-1 – натрий-зависимый фосфатный транспортер.

параллельно с увеличением экскретируемой фракции фосфатов в моче, противодействуя их ретенции [25–28]. Вместе с тем, рост концентрации FGF23 является первичным событием по отношению к PTH, поскольку существенно опережает повышение последнего [24].

Очевидно, что продукцию этого гормона стимулирует не сама гиперфосфатемия, поскольку в то время, когда FGF23 уже существенно повышен на I–II стадиях ХБП, уровень P у больных остается нормальным до снижения СКФ 30–35 мл/мин. Пока, однако, остается неизвестным, как организм «чувствует» изменения пищевой нагрузки и баланс P и что является непосредственным мессенджером, приводящим к индукции синтеза FGF23 в остеокцитах. Избыточный синтез FGF23 на ранних стадиях ХБП происходит, предположительно, вследствие ретенции P и начального (транзиторного) увеличения внеклеточного пула P/P в цирку-

ляции [29]. Предположительно, переход от нейтрального к позитивному балансу фосфатов запускает некий «фосфатный сенсор» в остеокцитах, приводя к избыточному образованию FGF23 (рис. 2).

Недавно, T. Berndt и соавт. продемонстрировали, что введение P в двенадцатиперстную кишку (но не в другие отделы ЖКТ) нормальных крыс быстро вызывает увеличение его почечной экскреции, без изменения фильтрационной загрузки и FGF-23, как в денервированных почках, так и у животных с удаленными ПЩЖ. Гомогенаты дуоденальной слизистой вводимые внутривенно, также приводили к быстрому увеличению мочевой экскреции P [30]. Интересно и то, что резкое снижение интестинального содержания P уже в течение 2 ч приводит к снижению PTH при экспериментальном ВГПТ, хотя острое снижение уровня фосфатемии таким эффектом на ПЩЖ не обладает [31]. Кроме того, известно, что уровень FGF23

не изменяется при достижении гиперфосфатемии на фоне внутривенного введения Р [32]. Приведенные данные позволяют предполагать наличие отдельной системы фосфатных сенсоров в кишке и/или интестинальных молекул с фосфотоническим действием [29]. Резонность подобных предположений о неизвестных пока механизмах рецепции фосфатного пула теоретически оправдана и тем, что все известные мощные регуляторы минерального обмена имеют свои «представительства» в ПЩЖ в виде соответствующих рецепторных систем – FGFR/*Klotho*, VDR, CaSR.

Центральная роль FGF23/*Klotho* в механизмах индукции ВГПТ в настоящее время является очевидной. С одной стороны, увеличение продукции FGF23, начиная с ранних стадий ХБП, препятствует развитию гиперфосфатемии и объясняет, почему сывороточная концентрация Р остается нормальной, вплоть до выраженного снижения СКФ. С другой стороны – FGF23 приводит к ингибированию образования кальцитриола и формированию ВГПТ за счет ослабления геномных механизмов контроля синтеза РТН [25–28] (см. рис. 2).

Важный для понимания патогенеза ВГПТ, но пока открытый вопрос, заключается в том, насколько быстро реагирует система РТН/FGF23 на изменение баланса фосфатов в результате пищевой нагрузки/снижения СКФ. В одном из недавних исследований, проведенным среди больных с ХБП III–IV стадий и СКФ 20–45 мл/мин и здоровых лиц, были изучены эффекты острой пищевой нагрузки фосфатами [33]. Ни в одной из 2 групп через 4 ч после приема 500 мг фосфатов не было выявлено гиперфосфатемии. В то же время у здоровых отмечено быстрое и существенно увеличение выделения Р с мочой, но у больных с ХБП, имевших исходно значительно более высокую экскретируемую фракцию Р, был отмечен только незначительный тренд к ее дальнейшему увеличению. Прироста РТН и FGF23 при этом в обеих группах не было, хотя их исходный уровень был выше у больных с ХБП [33]. Приведенные данные позволяют предполагать, что FGF23 сам по себе не является острофазовым фосфотонином, а его действие возможно реализуется на рецепторном уровне за счет *Klotho*. Более вероятно, что FGF23 действует как стратегический регулятор стойко-позитивного баланса Р, который сопутствует прогрессированию ХБП.

FGF23-независимые эффекты *Klotho*. Известно, что *Klotho* может независимо от FGF23 модулировать секрецию РТН: косвенно – через тубулярную реабсорбцию Са и CaSR [34] и прямо – через воздействие на Na⁺/K⁺-АТФ-азную активность в ПЩЖ [35]. Последний механизм, в отличие от

прямого эффекта FGF23 на ПЩЖ, приводит к увеличению синтеза РТН. Например, у мышей с отсутствием *Klotho* Na⁺/K⁺-АТФ-азы-зависимой стимуляции РТН низким содержанием внеклеточного Са практически не происходит, в отличие от животных с нормальным уровнем *Klotho* [36]. Недавно также было установлено, что *Klotho* оказывает независимое действие на основной транспортер фосфатов в проксимальных канальцах [37]. Таким образом, *Klotho* представляет собой не только ко-рецептор для реализации биологического эффекта FGF23 в органах-мишенях, но также дополнительный механизм его контррегуляции.

Установлено, что экспрессия матричной РНК *Klotho* в почке начинает снижаться на ранних стадиях ХБП [38] параллельно с увеличением FGF23, впоследствии прогрессивно снижаясь до 5% от нормального уровня у больных на диализе [39]. Есть экспериментальные наблюдения о том, что снижение *Klotho* может предшествовать росту FGF-23 increase при моделировании ранних стадий ХБП [40]. Эти данные и ряд других, частично обсуждаемых ниже, с учетом системных биологических эффектов *Klotho*, позволяют некоторым авторам формулировать «*Klotho*-центрические» гипотезы о первичности снижения этого белка в развитии кардиоренального континуума, как модели преждевременного старения [41].

Генетические модели. В эксперименте делеции *Klotho* и *FGF23* имеют схожие фенотипы, которые характеризуются системными проявлениями в виде ускоренного старения и гомеостатическими сдвигами, весьма напоминающими развитие СКД-MBD. У животных с инактивированными генами *FGF23*^{−/−} и *Klotho*^{−/−} развиваются гиперфосфатемия, сосудистая кальцификация и остеопения. При этом уровень кальцитриола плазмы в отличие от ситуации развития вторичного ГПТ при ХБП повышен. Интересно, что блокада сигнальных путей кальцитриола при инактивации гена альфа-гидроксислазы значительно уменьшала проявления дефицита FGF23 и *Klotho* [42, 43]. Фенотипические проявления нокаута генов *Klotho* и FGF-23 также в существенной степени уменьшаются на фоне низкофосфатной диеты при отсутствии существенного влияния других генетических и диетических факторов [44–46].

Структурная перестройка и рецепторный аппарат ПЩЖ при ВГПТ. Один из важных для понимания механизмов развития ВГПТ вопросов заключается в том, почему, несмотря на повышение FGF23 на ранних стадиях формирования ВГПТ, происходит и увеличение секреции РТН [24]. Гиперпродукция FGF23, вызывая фосфатурию, дол-

жна была бы сопровождаться последующей депрессией синтеза PTH в результате взаимодействия FGF23 с FGFR/*Klotho* в ПЩЖ, активация которых снижает экспрессию мРНК PTH и его секрецию (см. рис. 2). Однако у мышей с нормальной функцией почек, несмотря на увеличение продукции FGF23, наблюдаются и высокий PTH, и гиперплазия ПЩЖ. Аналогичная ситуация происходит при ХБП – у большинства больных с почечной дисфункцией повышение FGF23 сопровождается и повышением уровня PTH. Одним из объяснений этого парадокса может быть то, что нарушение геномного контроля синтеза PTH из-за снижения образования кальцитриола, индуцированного FGF23, перевешивает PTH-ингибирующее действие FGF23 на уровне ПЩЖ. Другое объяснение параллельного роста и PTH при ХБП заключается в относительной резистентности ПЩЖ к действию FGF23, которая в эксперименте, при моделировании почечной недостаточности проявляется в отсутствии снижения PTH в ответ на введение рекомбинантного FGF23 [47]. Причины подобной резистентности, по-видимому, следует искать в молекулярной и структурной перестройке ПЩЖ, которые следует рассматривать как морфологический субстрат развития и прогрессирования ВГПТ.

На ранних стадиях за счет нарастания пролиферативной активности происходит увеличение числа секреторных клеток, впоследствии с развитием диффузной и нодулярной гиперплазии органа. Пусковым событием для подобных изменений является позитивный баланс P. Хорошо известно, что P стимулирует развитие гиперплазии ПЩЖ, наряду с повышением PTH в экспериментальных моделях ХБП. Напротив ограничение P приводит к обратному эффекту, независимому от Ca и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [7]. Пролиферация клеток ПЩЖ, которая становится заметной уже через 2 дня применения высокофосфатной диеты, на фоне уремии и впоследствии увеличивается быстрыми темпами. Пролиферативные и гиперпластические процессы в ПЩЖ по мере прогрессирования ВГПТ сопровождаются снижением основных типов рецепторов, участвующих в регуляции Ca-P-обмена: CaSR и VDR. Снижение экспрессии FGFR и *Klotho* было также отмечено у больных с ХБП, на диализе особенно при нодулярной гиперплазии ПЩЖ, сопровождавшейся высокой экспрессией маркера пролиферации Ki67 [48], а также у преддиализных больных и после трансплантации почки [49]. Это важный момент в развитии ВГПТ, так как FGF23 реализует свои эффекты, в том числе снижает экспрессию гена и секрецию ПТГ, действуя исключительно через связывание со своим специфичес-

ким рецептором (FGFR1) в присутствии его ко-рецептора *Klotho*. Наблюдаемая в эксперименте и клинике сниженная экспрессия *Klotho* и FGFR1 может служить одним из объяснений резистентности ПЩЖ к FGF23 при ХБП [50], как это случается при инактивирующих мутациях *Klotho* с развитием семейного гиперфосфатемического кальциноза [51].

Вместе с тем, нодулярная гиперплазия ПЩЖ, ассоциирующаяся со снижением экспрессии рецепторов VDR, CaSR, FGFR, в основном касается далеко зашедших стадий почечной дисфункции. На ранних стадиях моделирования почечной недостаточности при субтотальной нефрэктомии экспрессия *Klotho* и FGFR, напротив, может увеличиваться, как это показано в двух экспериментальных исследованиях. В одном из них начальное повышение экспрессии *Klotho* и FGFR сменилось по мере прогрессирования уремии-ВГПТ закономерным ее снижением [47]. В другом – повышение экспрессии *Klotho*/FGFR1,3 было незначительным при умеренной дисфункции почек/ВГПТ, но выраженным при сочетании уремии с тяжелым ВГПТ на фоне гиперфосфатной диеты [52]. Предположительно, ранняя перестройка минерального обмена при ХБП опосредуется активацией *Klotho*/FGFR1,3, которая по мере прогрессирования ВГПТ сменяется снижением их экспрессии, наряду со снижением экспрессии VDR, CaSR и усилением пролиферации ПЩЖ. Взаимодействует ли *Klotho*/FGF23/FGFR1 с CaSR – основным регулятором секреции PTH – пока неизвестно. Однако имеются предварительные данные о том, что аллостерическая активация CaSR приводит к снижению FGF23 [53].

Молекулярные механизмы усиления процессов клеточной пролиферации и уменьшения экспрессии рецепторов ПЩЖ при ВГПТ до сих пор полностью не детализированы. Можно предполагать наличие в ПЩЖ неких внутриклеточных путей, общих для передачи различных внеклеточных сигналов, таких как изменения концентрации Ca, P, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и FGF23/FGFR/*Klotho*, направленных и на регуляцию геномной экспрессии PTH, его секрецию и на пролиферативные процессы в органе. Некоторые данные проливают свет на эту проблему. Так, в исследованиях A.S. Dusso и соавт. показано, что на ранних стадиях ХБП ограничение потребления P блокирует развитие гиперплазии ПЩЖ в результате специфической индукции мРНК и синтеза p21-ингибитора циклин-зависимой киназы. Кроме того, высокофосфатная диета индуцировала трансформирующий фактор роста альфа (TGF- α), который, вероятно, является аутокрин-

ным сигналом стимуляции клеточного роста и гиперплазии ПЩЖ [54]. Действие TGF- α опосредовано активацией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) – мембранного гликопротеина с тирозинкиназной активностью, который при транслокации в ядро работает как транскрипционный фактор [55]. В ряде исследований выявлено, что увеличение потребления Р (и снижение Са) при экспериментальном моделировании ХБП приводит к увеличению и TGF- α , и EGFR, а блокада тирозинкиназной активности дает обратный эффект [56]. Активация системы TGF- α /EGFR также определенно ассоциируется одновременно с двумя событиями — гиперплазией ПЩЖ и снижением экспрессии VDR. При этом передача сигнала в ядро клетки осуществляется через LIP (liver-enriched inhibitory protein), являющимся мощным митогеном и действующим на транскрипцию генов [57]. Поскольку снижение экспрессии VDR в ПЩЖ является регулятором LIP-активируемого снижения транскрипции гена VDR [58], то можно предположить, что этот ядерный механизм опосредует также снижение экспрессии CaSR, FGFR и *Klotho*.

Еще одним молекулярным механизмом, связывающим гиперфосфатемию и патоморфологическое изменение при ВГПТ являются TNF- α (лиганд EGFR) и его конвертаза (TACE или ADAM17) – металлопротеиназа, запускающая сигнальные пути TGF- α и некоторых других лигандов. Так, есть предварительные данные о том, что в модели уремии высокофосфатная диета приводила к увеличению образования ADAM17 в ПЩЖ на ранних стадиях ВГПТ [59]. Интересно, что ADAM17, наряду с другими мембранными протеазами (BACE1, ADAM10), по-видимому, может принимать участие в ограниченном протеолизе белка *Klotho* [60]. При этом, последний, по-видимому, утрачивает свои рецепторные свойства, формируя развитие FGF23-резистентности органов-мишеней. В то же время, отщепленная внеклеточная часть молекулы, попадая в циркуляцию, имеет независимые от FGF23 плеiotропные биологические эффекты в виде ингибирования Na-P транспортеров (NPT2a, NPT2c, NPT3) и активации кальциевых и калиевого ионных каналов (TRPV5, TRPV6, ROMK1) [37, 38, 61, 62]. Вероятно, что активация ADAM17 связана и со снижением продукции кальцитриола при ВГПТ, поскольку VDR-активаторы блокируют его экспрессию, наряду с инактивацией EGFR [63].

Следует также отметить, что активация ADAM17, которая в почке происходит под действием ангиотензина II, может приводить к последствиям, имеющим системное значение. ADAM17-опос-

редованное локальное высвобождение и увеличение в системной циркуляции TNF α , обладающего известными профибротическими/провоспалительными свойствами, а также молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), может иметь прямое отношение к развитию системного воспалительного стресса и сердечно-сосудистых осложнений [64].

Пролиферативные процессы в ПЩЖ также могут контролироваться экспрессией Pit-1 – натрий-зависимого фосфатного ко-транспортера, который, вероятно, является фосфатным сенсором органа и регулируется Р и кальцитриолом [65]. Недавно показано, что снижение экспрессии Pit-1 вследствие нагрузки Р приводит к увеличению пролиферативного сигнала в ПЩЖ [66].

Другие системные последствия изменений в системе FGF-23/Klotho. Высокий уровень FGF23 является независимым предиктором быстрого прогрессирования ХБП, конкурирующим по значимости с протеинурией [67, 68]. FGF-23 прямо связан с выраженностью протеинурии [69] и, независимо от других ковариат, был ассоциирован со смертностью при анализе значительной группы больных на диализе [70]. В отношении других органов теоретически можно предположить, что в условиях снижения массы действующих нефронов и редукции рецепторного аппарата FGF23 его действие может распространяться на любые другие ткани, экспрессирующие FGFR и *Klotho*, вызывая патологические сдвиги [71]. Так, в ряде достаточно крупных обсервационных исследований продемонстрировано, что повышение FGF23 связано с нарушениями эндотелия, выраженностью атеросклероза, гипертрофией миокарда, сосудистой кальцификацией [38, 71–75].

Цирулирующая форма *Klotho* обладает способностью снижать окислительные процессы через активацию FoxO и увеличение экспрессии супероксиддисмутазы [76]. По-видимому, *Klotho* вовлечен в процессы эндотелиальной интеграции и функции [77, 78]. Также показано, что *Klotho* связывается с рецептором TGF- β 2-го типа, ингибируя его нисходящие сигналы и снижая проявления интерстициального фиброза [79]. Интересно, что *Klotho* обнаружен в синоатриальном узле, а снижение экспрессии этого белка связано с дисфункцией синоатриального узла и преждевременной гибелью экспериментальных животных [80]. Эти данные могут иметь прямое отношение к клиническим ситуациям, поскольку уровень *Klotho* отчетливо снижен у больных с ХБП [41]. Основной проблемой в оценке значения *Klotho* для клинической практики остается отсутствие простых и надежных методов его детекции.

Акценты лечебных стратегий. В свете представленных данных очевидно, что на ранних стадиях формирования ВГПТ наиболее существенное значение имеет увеличение пула Р из-за дисбаланса между его поступлением и почечной экскрецией в условиях снижения СКФ. При этом, интестинальная нагрузка Р имеет принципиальное значение, поэтому, неудивительно, что целый ряд ранних исследований (задолго до открытия FGF23) продемонстрировали высокую эффективность снижения потребления Р в отношении прогрессирования ВГПТ [81, 82]. Современные представления позволяют более точно расставить акценты в отношении применения низкофосфатной диеты, а при ее недостаточности применение фосфатсвязывающих агентов (ФСА). Так, очевидно, что такая стратегия должна стать основным инструментом в профилактике минеральных и костных нарушений у больных с ХБП. Принципиальная позиция заключается в том, что ограничение потребления Р следует начинать с самых *ранних стадий ХБП, даже тогда, когда СКФ еще нормальная*. Мониторинг больных должен включать контроль не только РТН, СКФ, протеинурии, Са и Р (как факторов непосредственно связанных с механизмами регуляции Р), но так же и *оценку почечной экскреции этого аниона*. Последняя является в настоящее время единственным реальным маркером, позволяющим оценивать эффективность терапии и прогрессирование ВПТГ как функцию активации FGF23 на ранних стадиях ХБП в рутинной клинической практике. Не исключено, что в скором будущем появление в стандартном наборе клинических лабораторий тестов для определения FGF23 и *Klotho* существенно упростит диагностику начальных нарушений обмена Р при ХБП.

Данные о роли оси ADAM17/TGF- α /EGFR, индуцируемой при активации РАС и дефиците кальцитриола, в формировании структурной перестройки ПЩЖ, а возможно, и в снижении экспрессии *Klotho* в почке, позволяют предполагать важность эффективной блокады РАС и поддержания эффективного статуса D-гормона в профилактике и лечении ВГПТ. По-видимому, на ранних стадиях ХБП, при относительной сохранности альфа-гидроксилазной активности в почке и непочечных клеточных популяциях, в план обследования больных целесообразно включать определение 25(OH)D₃ и коррекцию его дефицита. В практическом плане, возможно, более интенсивное, чем обычно, лечение средствами блокирующими РАС, с учетом их возможного влияния и на ПЩЖ, чем принято. Следует ожидать, что комбинация ограничения потребления Р, назначения ФСА, блокаторов РАС с опти-

мальным статусом кальцитриола приведет к потенцированию лечебного эффекта в отношении профилактики и лечения начальных стадий ВГПТ.

Эту стратегическую линию следует продолжать в течении всего континуума ХБП, вплоть до диализа, поскольку известно, что данные воздействия сохраняют ту или иную эффективность даже при запущенных формах ВГПТ. Регуляция РТН и развитие ВГПТ связаны с несколькими факторами, действие которых в значительной степени независимо и суммируется по мере развития болезни – это пул Р, Ca/CaSR, 1,25(OH)₂ D/VDR и FGF23/FGFR/*Klotho*. В этих условиях кажется неоправданным ожидать адекватного контроля ВГПТ при применении только одного терапевтического подхода, хотя сами по себе различные варианты лечения имеют тот или иной эффект в отношении ВГПТ – низкофосфатная диета, ФСА, активаторы VDR и кальцимитетики. В подтверждение этого появляется все больше данных о преимуществах комбинированного лечения продвинутых стадий ВГПТ активаторами VDR (в особенности селективными) и кальцимитетиками (исследования OPTIMA, ADVANCE). Такой подход может позволить, с одной стороны, добиваться потенцирования лечебных эффектов за счет воздействия на разные молекулярные механизмы ВГПТ, с другой – избегать возможных неблагоприятных последствий.

Таким образом, в систему FGF23/*Klotho*, играющей центральную роль в механизмах развития ВГПТ, заложены целый ряд разнонаправленных биологических эффектов, направленных как на внутреннюю ее настройку, так и регуляцию взаимодействия с другими фосфат-контролирующими системами. Исследование FGF23/*Klotho* и их основных биологических функций позволило в значительной степени пересмотреть патогенез нарушений минерального обмена при ХБП, включая системные последствия, и открывает перспективы для более эффективного их контроля.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the 'trade-off hypothesis'. *N Engl J Med* 1972; 286 (20): 1093–1099
2. Portale AA, Halloran BP, Murphy MM *et al.* Oral intake of phosphorus can determine the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by determining its production rate in humans. *J Clin Invest* 1986; 77 (1): 7–12
3. Slatopolsky E, Finch J, Denda M *et al.* Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion *in vitro*. *J Clin Invest* 1996; 97 (11): 2534–2540
4. Slatopolsky E. The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. *Kidney Int* 2011; 79 (Suppl 121): S3–S8

5. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol* 2005; 187 (3): 311–325
6. Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(2): 216–224
7. Denda M, Finch J, Slatopolsky E. Phosphorus accelerates the development of parathyroid hyperplasia and secondary hyperparathyroidism in rats with renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (4): 596–602
8. Martin DR, Ritter CS, Slatopolsky E *et al.* Acute regulation of parathyroid hormone by dietary phosphate. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289 (4): E729–E734
9. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD *et al.* Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005; 16(2): 520–528
10. Hsu CY, Chertow GM. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002; 17(8): 1419–1425
11. Levin A, Bakris GL, Molitch M *et al.* Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney International* 2007; 71 (1): 31–38
12. Murayama A, Takeyama K, Kitanaka S *et al.* Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ in intact animals. *Endocrinology* 1999; 140(5): 2224–2231
13. Shimada T, Mizutani S, Muto T *et al.* Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (11): 6500–6505
14. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M *et al.* Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 2006 10; 281(10): 6120–6123
15. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H *et al.* Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390(6655): 45–51
16. Liu S, Vierthaler L, Tang W *et al.* FGFR3 and FGFR4 do not mediate renal effects of FGF23. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (12): 2342–2350
17. Hu MC, Shi M, Zhang J *et al.* Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB J* 2010; 24 (9): 3438–3450
18. Saito H, Kusano K, Kinoshita M *et al.* Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na $^+$ -dependent phosphate co-transport activity and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D $_3$ production. *J Biol Chem* 2003; 278 (4): 2206–2211
19. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y *et al.* FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19(3): 429–435
20. Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (8): 3144–3149
21. Burnett SM, Gunawardene SC, Brighurst FR *et al.* Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res* 2006; 21 (8): 1187–1196
22. Lypetz I, Rodriguez-Ortiz ME, Almadin Y *et al.* Direct and indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Kidney Int* 2011; 80 (5): 475–482
23. Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T *et al.* Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol* 2003; 17 (12): 2393–2403
24. Isakova T, Wahl P, Vargas GS *et al.* Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79 (12): 1370–1378
25. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E *et al.* Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005; 16 (7): 2205–2215
26. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007; 18 (6): 1637–1647
27. Prie D, Torres PU, Friedlander G. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney International* 2009; 75 (9): 882–889
28. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010; 21 (9): 1427–1435
29. Berndt T, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Physiology* 2009; 24 (1): 17–25
30. Berndt T, Thomas LF, Craig TA *et al.* Evidence for a signaling axis by which intestinal phosphate rapidly modulates renal phosphate reabsorption. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (26): 11085–11090
31. Martin DR, Ritter CS, Slatopolsky E *et al.* Acute regulation of parathyroid hormone by dietary phosphate. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289 (4): E729–E734
32. Ito N, Fukumoto S, Takeuchi Y *et al.* Effect of acute changes of serum phosphate on fibroblast growth factor (FGF)23 levels in humans. *J Bone Miner Metab* 2007; 25 (6): 419–422
33. Isakova T, Gutierrez O, Shah A *et al.* Postprandial mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in early CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (3): 615–623
34. Cha SK, Ortega B, Kurosu H *et al.* Removal of sialic acid involving Klotho causes cell-surface retention of TRPV5 channel via binding to galectin-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 (28): 9805–9810
35. Druke TB. Klotho, FGF23, and FGF receptors in chronic kidney disease: a yin-yang situation? *Kidney Int*. 2010; 78 (11): 1057–1060
36. Imura A, Tsuji Y, Murata M *et al.* a-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science* 2007; 316 (5831): 1615–1618
37. Hu MC, Shi M, Zhang J *et al.* Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB J* 2010; 24 (9): 3438–3450
38. Hu MC, Shi M, Zhang J *et al.* Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (1): 124–136
39. Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S *et al.* Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280 (4): 1015–1020
40. O'Brien SP, Boulanger JH, Liu S *et al.* Decline in Klotho expression precedes FGF23 and PTH induction in the *Jck* mouse, a progressive genetic model of CKD-MBD [Abstract F-FC224]. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 54A
41. Kuro-o M. Phosphate and Klotho. *Kidney International* 2011; 79 (Suppl 121), S20–S23
42. Sitara D, Razzaque MS, St-Arnaud R *et al.* Genetic ablation of vitamin D activation pathway reverses biochemical and skeletal anomalies in Fgf-23-null animals. *Am J Pathol* 2006; 169 (6): 2161–2170
43. Ohnishi M, Nakatani T, Lanske B *et al.* Reversal of mineral ion homeostasis and soft-tissue calcification of klotho knockout mice by deletion of vitamin D 1 α -hydroxylase. *Kidney Int* 2009; 75 (11): 1166–1172
44. Morishita K, Shirai A, Kubota M *et al.* The progression of aging in *klotho* mutant mice can be modified by dietary phosphorus and zinc. *J Nutr* 2001; 131 (12): 3182–3188
45. Stubbs JR, Liu S, Tang W *et al.* Role of hyperphosphatemia and 1,25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibroblastic growth factor 23 null mice. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (7): 2116–2124
46. Ohnishi M, Nakatani T, Lanske B *et al.* In vivo genetic evidence for suppressing vascular and soft-tissue calcification through the reduction of serum phosphate levels, even in the presence of high serum calcium and 1,25-dihydroxyvitamin d levels. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2 (6): 583–590
47. Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J *et al.* Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77 (3): 211–218
48. Komaba H, Goto S, Fujii H *et al.* Depressed expression

of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int* 2010; 77 (3): 232–238

49. Krajisnik T, Olason H, Mirza MA et al. Parathyroid Klotho and FGF-receptor 1 expression decline with renal function in hyperparathyroid patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2010; 78 (10): 1024–1032

50. Krajisnik T, Bjorklund P, Marsell R et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol* 2007; 195: 125–131

51. Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML et al. A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis. *J Clin Invest* 2007; 117 (9): 2684–2691

52. Hofman-Bang J, Martuseviciene G, Santini MA et al. Increased parathyroid expression of klotho in uremic rats. *Kidney Int* 2010; 78 (11): 1119–1127

53. Wetmore JB, Liu S, Krebill R et al. Effects of cinacalcet and concurrent low-dose vitamin D on FGF23 levels in ESRD. *CJASN* 2010; 5 (1): 110–116

54. Dusso AS, Pavlopoulos T, Naumovich L et al. p21WAF1 and transforming growth factor- β mediate dietary phosphate regulation of parathyroid cell growth. *Kidney Int* 2001; 59 (3): 855–865

55. Wells A. EGF receptor. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31: 637–643

56. Cozzolino M, Lu Y, Sato T et al. A critical role for enhanced TGF- α and EGFR expression in the initiation of parathyroid hyperplasia in experimental kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289 (5): F1096–F1102

57. Raught B, Gingras AC, James A et al. Expression of a translationally regulated, dominant-negative CCAAT/enhancer-binding protein β isoform and up-regulation of the eukaryotic translation initiation factor 2 α are correlated with neoplastic transformation of mammary epithelial cells. *Cancer Res* 1996; 56 (19): 4382–4386

58. Arcidiacono MV, Sato T, Alvarez-Hernandez D et al. EGFR activation increases parathyroid hyperplasia and calcitriol resistance in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (2): 310–320

59. Dusso A, Arcidiacono MV, Yang J et al. Vitamin D inhibition of TACE and prevention of renal osteodystrophy and cardiovascular mortality. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121 (1–2): 193–198

60. Chen CD, Podvin S, Gillespie E et al. Insulin stimulates the cleavage and release of the extracellular domain of Klotho by ADAM10 and ADAM17. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (50): 19796–19801

61. Bloch L, Sineshchekova O, Reichenbach D et al. Klotho is a substrate for α -, β - and γ -secretase. *FEBS Lett* 2009; 583 (19): 3221–3224

62. Chen CD, Podvin S, Gillespie E et al. Insulin stimulates the cleavage and release of the extracellular domain of Klotho by ADAM10 and ADAM17. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (50): 19796–19801

63. Cordero JB, Cozzolino M, Lu Y et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D down-regulates cell membrane growth- and nuclear growth-promoting signals by the epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem* 2002; 277 (41): 38965–38971

64. Dusso A. Kidney disease and vitamin D levels: 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, and VDR activation. *Kidney Int* 2011; Suppl. 1: 136–141

65. Tatsumi S, Segawa H, Morita K et al. Molecular cloning and hormonal regulation of Pit-1, a sodium-dependent

phosphate cotransporter from rat parathyroid glands. *Endocrinology* 1998; 139 (4): 1692–1699

66. Jiang Y, Wang M. Overexpression of parathyroid pituitary-specific transcription factor (Pit)-1 in hyperphosphatemia-induced hyperparathyroidism of chronic renal failure rats. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123 (12): 1566–1570

67. Fliser D, Kollerits B, Never U et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (9): 2600–2608

68. Titan SM, Zatz R, Gracioli FG et al. FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 6 (2): 241–247

69. Vervloet M, van Zuilen AD, Blankenstijn PJ et al. Fibroblast growth factor 23 is associated with proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 186A

70. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359 (6): 584–592

71. Vervloet M, Larsson T. Fibroblast growth factor-23 and Klotho in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; Suppl. 1: 130–135

72. Mirza MA, Larsson A, Lind L et al. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 2009; 205 (2): 385–390

73. Mirza MA, Hansen T, Johansson L et al. Relationship between circulating FGF-23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (10): 3125–3131

74. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 78 (7): 679–685

75. Kirkpantur A, Balci M, Gurbuz CA et al. Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) levels are independently associated with left ventricular mass and myocardial performance index in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (4): 1346–1354

76. Kuro-o M. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. *Biol Chem* 2008; 389 (3): 233–241

77. Kusaba T, Okigawa M, Matui A et al. Klotho is associated with VEGF receptor-2 and the transient receptor potential canonical-1 Ca²⁺ channel to maintain endothelial integrity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (45): 19308–19313

78. Nagai R, Saito Y, Ohyama Y et al. Endothelial dysfunction in the klotho mouse and downregulation of klotho gene expression in various animal models of vascular and metabolic diseases. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57 (5): 738–746

79. Doi S, Zou Y, Togao O et al. Klotho inhibits transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice. *J Biol Chem* 2011; 286 (10): 8655–8665

80. Takeshita K, Fujimori T, Kurotaki Y et al. Sinoatrial node dysfunction and early unexpected death of mice with a defect of klotho gene expression. *Circulation* 2004; 109 (14): 1776–1782

81. Maschio G, Tessitore N, D'Angelo A et al. Early dietary phosphorus restriction and calcium supplementation in the prevention of renal osteodystrophy. *Am J Clin Nutr* 1980; 33 (7): 1546–1554

82. Alfrey AC. Effect of dietary phosphate restriction on renal function and deterioration. *Am J Clin Nutr* 1988; 47 (1): 153–156

Поступила в редакцию 27.10.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.

© И.Ю.Пчелин, А.Н.Шишкин, О.А.Лаптева, 2011
УДК 616.379-008.64:616.61]-002

И.Ю. Пчелин¹, А.Н. Шишкин¹, О.А. Лаптева¹

РОЛЬ СИСТЕМНОГО И ЛОКАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

I.Yu. Pchelin, A.N. Shishkin, O.A. Lapteva

THE ROLE OF SYSTEMIC AND LOCAL INFLAMMATION IN DIABETIC NEPHROPATHY

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

РЕФЕРАТ

В статье представлен анализ современных данных о роли системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии. Описаны различные аспекты влияния на почки провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-18. Рассмотрены основные направления патогенетической терапии. Сделаны выводы о необходимости дальнейшего изучения воспалительных механизмов поражения почек при сахарном диабете, а также клинического и прогностического значения маркеров воспаления при диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, воспаление, провоспалительные цитокины.

ABSTRACT

The article contains analysis of contemporary data on the role of systemic and local inflammation in diabetic nephropathy. Renal effects of proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor- α , interleukin-1, interleukin-6, interleukin-18) are described. The main directions of pathogenetic therapy are discussed. Further investigations are needed to elucidate inflammatory mechanisms of renal irritation at diabetes mellitus and prognostic relevance of inflammatory markers in patients with diabetic nephropathy.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, inflammation, proinflammatory cytokines.

Диабетическая нефропатия является одним из хронических осложнений сахарного диабета 1 и 2 типа и в значительной степени определяет прогноз заболевания. По данным масштабного скринингового исследования, проведенного М.В. Шестаковой и соавт., распространённость поражения почек у больных с сахарным диабетом в России в среднем составляет 43% [1]. Диабетическая нефропатия является одной из основных причин развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП), которая требует заместительной почечной терапии или трансплантации почек. Для своевременного выявления пациентов, имеющих высокий риск возникновения и прогрессирования диабетического поражения почек, необходимо знать механизмы развития этого процесса и соответствующие им лабораторные маркеры [2].

Согласно классическим представлениям, в патогенезе диабетической нефропатии первостепенное значение имеют гемодинамические факторы, обусловленные избыточной активацией ренин-ангиотензиновой системы, и метаболические нарушения (гипергликемия, дислипидемия) [3, 4]. Со-

ответствующая этим воззрениям терапевтическая тактика предусматривает адекватную коррекцию обменных нарушений и жёсткий контроль уровня артериального давления, достигаемый применением, в первую очередь, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Использование этих мероприятий позволяет в большинстве случаев существенно замедлить темпы развития диабетической нефропатии, что было убедительно продемонстрировано в ряде клинических исследований (ADVANCE, EUCLID, MARVAL и др.) [5–7]. Тем не менее, у значительной части пациентов на фоне проводимой терапии наблюдается неуклонное прогрессирование ХБП, что свидетельствует о наличии и других важных патогенетических факторов. По мнению многих исследователей, самостоятельное значение в развитии диабетической нефропатии имеет системное и локальное воспаление [8–10].

В настоящее время активно изучаются различные аспекты повреждающего действия на почки провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-18 (ИЛ-18). Источниками этих веществ, по современным пред-

Пчелин И. Ю. Кафедра факультетской терапии медицинского факультета СПбГУ. Тел.: +79213614700, E-mail: ewan2008@bk.ru

Влияние провоспалительных цитокинов на почки

Цитокин	Механизмы влияния
ФНО- α	Индукция апоптоза и некроза почечных клеток различных типов. Нарушение кровотока в сосудах клубочков, связанное с дисбалансом медиаторов с вазоконстрикторными и вазодилатирующими свойствами. Увеличение продукции клетками мезангия хемоаттрактантов для нейтрофилов и макрофагов, способствующее воспалительной инфильтрации клубочков. Индукция образования реактивных форм кислорода в мезангиальных клетках. Увеличение секреции веществ, обладающих прокоагулянтными свойствами, мезангиальными и эндотелиальными клетками. Увеличение реабсорбции натрия и жидкости в проксимальных канальцах.
ИЛ-1	Увеличение экспрессии молекул межклеточной адгезии эндотелием сосудов клубочков, канальцевым эпителием и мезангиальными клетками. Нарушение внутриклубочковой гемодинамики за счёт увеличения активности фосфолипазы A2 и синтеза простагландина E2. Повышение чувствительности клеток клубочков к ангиотензину II. Рост продукции гиалуроната клетками проксимальных канальцев.
ИЛ-6	Стимуляция пролиферации клеток мезангия клубочков. Увеличение продукции клетками мезангия молекул межклеточной адгезии и экстрацеллюлярного матрикса. Истончение базальной мембраны клубочков и увеличение экскреции альбумина с мочой.
ИЛ-18	Увеличение экспрессии молекул межклеточной адгезии эндотелием сосудов клубочков. Рост продукции ФНО- α , ИЛ-1 и интерферона- γ различными типами клеток. Увеличение экспрессии рецепторов провоспалительных цитокинов эндотелиальными и мезангиальными клетками. Стимуляция апоптоза эндотелиальных клеток.

ставлениям, могут быть не только различные виды лейкоцитов, но так же и клетки других типов (ади-поциты, подоциты, эндотелиальные, канальцевые эпителиальные, мезангиальные клетки и т. д.) [11]. В таблице суммированы полученные разными авторами данные о механизмах неблагоприятного влияния провоспалительных цитокинов на почки [12–15].

Гиперпродукция провоспалительных цитокинов при сахарном диабете обусловлена широким кругом взаимосвязанных причин, в том числе накоплением в организме конечных продуктов гликозилирования, эндотелиальной дисфункцией, дислипидемией, оксидативным стрессом и ожирением [16].

Ряд экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что инсулин подавляет выработку реактивных форм кислорода, провоспалительных цитокинов и металлопротеиназ лейкоцитами, что позволяет предположить наличие прямой связи между инсулинорезистентностью и воспалением [17]. По мнению G. I. Welsh и соавт., ключевым моментом в развитии диабетической нефропатии является возникновение инсулинорезистентности подоцитов. Изучив морфологические изменения в почках животных с генетическим дефектом рецепторов инсулина в подоцитах, данная группа исследователей обнаружила, что нарушение чувствительности этих клеток к инсулину приводит к изменению работы их цитоскелета, появлению протеинурии и характерных для диабетичес-

кой нефропатии структурных перестроек в условиях нормогликемии [18]. Механизмы развития инсулинорезистентности подоцитов при сахарном диабете в настоящее время остаются не до конца понятными, однако одним из возможных объяснений является связь с воспалением [19].

Помимо системного воспаления, существенную роль играет локальное образование провоспалительных цитокинов в ткани почек, которое стимулируется ангиотензином II и альдостероном через систему белка NF- κ B [20, 21]. За счёт возникновения стойких нарушений гемодинамики в клубочках, морфологических изменений интерстиция и белковой нагрузки на клетки проксимальных канальцев при диабетической нефропатии может происходить самоподдержание воспалительного процесса в почках [22].

Тесную связь с воспалением имеют пролиферативные и фибротические процессы в почках. Центральную роль в их регуляции играет трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β) [23]. Под действием ТФР- β и других факторов роста происходит перестройка матрикса клубочков: индуцируется синтез коллагенов I, III, IV и VI типов, фибронектина, остеопонтина, тенасцина, ламинина, подавляется образование гепарансульфат-содержащих протеогликанов, уменьшается активность металлопротеиназ, которые обеспечивают деградацию белков внеклеточного матрикса [24, 25]. Увеличение содержания в ткани почек ТФР- β при диабе-

тической нефропатии обусловлено влиянием повышенной концентрации глюкозы на экспрессию мезангиальными клетками тромбоспондина-1, активатора ТФР- β [26].

В патогенезе диабетической нефропатии существенную роль также играет увеличение экспрессии различными типами клеток молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1, ESAM и E-селектин) и хемоаттрактантов (моноцитарный хемоаттрактант, или MCP-1, фракталкин и др.). Избыточное образование этих веществ является результатом воздействия провоспалительных цитокинов (в особенности ФНО- α) и приводит, в свою очередь, к развитию воспалительной инфильтрации клубочков [27].

В ряде исследований изучалось содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, моче и ткани почек при сахарном диабете и диабетической нефропатии на различных стадиях.

Уровень ФНО- α в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом в среднем в 3–4 раза выше, чем у здоровых лиц [28]. По данным некоторых авторов, увеличение концентрации этого цитокина наблюдается задолго до появления явных нарушений углеводного обмена, коррелирует с выраженностью инсулинорезистентности и может, таким образом, рассматриваться как маркер повышенного риска возникновения сахарного диабета типа 2 [29, 30]. При развитии микроальбуминурической стадии диабетической нефропатии отмечается дальнейший рост сывороточного уровня ФНО- α . Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что величина суточной экскреции белка с мочой положительно коррелирует с концентрацией матричной РНК ФНО- α в корковом веществе почек и концентрацией самого цитокина в моче [31, 32].

Сывороточный уровень ИЛ-6, в отличие от ФНО- α , значительно возрастает лишь при развитии протеинурической стадии диабетической нефропатии. По данным морфологических исследований, повышение концентрации матричной РНК ИЛ-6 в корковом веществе почек коррелирует с пролиферацией мезангиальных клеток клубочков и истончением базальной мембраны [33].

Концентрация ИЛ-18 в сыворотке крови и моче у пациентов с диабетической нефропатией коррелирует с величиной суточной экскреции белка с мочой и её приростом при наблюдении в динамике. Кроме того, повышение сывороточной концентрации этого цитокина ассоциировано с увеличением экскреции β 2-микроглобулина, который является маркером тубулоинтерстициального повреждения [34].

Следует отметить, что сывороточный уровень

С-реактивного белка, часто используемый в клинической практике для оценки активности воспалительных процессов в организме, крайне неспецифичен и имеет слабые корреляции с основными признаками поражения почек при сахарном диабете, хотя в общепопуляционных исследованиях было показано, что снижение скорости клубочковой фильтрации ассоциировано с увеличением концентрации С-реактивного белка [35].

Определение концентраций ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-18 в крови и моче у пациентов с диабетической нефропатией представляется перспективным диагностическим подходом, однако, к настоящему моменту не получено доказательств, что какой-либо из провоспалительных цитокинов является более ранним, чувствительным и специфичным маркером диабетического поражения почек по сравнению с микроальбуминурией [12].

Роль воспалительных процессов в возникновении и прогрессировании диабетической нефропатии подтверждается и недавно полученными сведениями о значении полиморфизма генов провоспалительных цитокинов. Различными группами авторов были идентифицированы однонуклеотидные замены в генах ИЛ-1 (-511 С/Т) и ИЛ-6 (-634 С/Г), а также динуклеотидные повторы в гене ФНО- α , наличие которых ассоциировано с повышенным риском поражения почек у пациентов с сахарным диабетом [13]. Аналогичные данные получены и в отношении полиморфизма генов ангиотензиногена, ангиотензин-превращающего фермента и рецептора ангиотензина II типа 1 [36].

Существуют ряд механизмов опосредованного влияния системного воспаления на почки. Так, под действием провоспалительных цитокинов происходит апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток, а также дестабилизация атеросклеротических бляшек, вследствие чего ускоряется прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений [37]. Кроме того, ФНО- α и ИЛ-6 способствуют развитию анемии, поскольку тормозят пролиферацию и дифференцировку клеток эритроидного ряда в костном мозге и вызывают секвестрацию железа в ретикулоэндотелиальной системе [38–40]. Гипоксия, обусловленная анемией и сердечной недостаточностью, приводит к стимуляции активности симпатической нервной системы, почечной вазоконстрикции, активации ренин-ангиотензиновой системы, задержке натрия и жидкости в организме, что в итоге ускоряет прогрессирование диабетической нефропатии [41, 42]. Клиническим подтверждением этих фактов являются результаты проспективного исследования RENAAL, которые свидетельствуют о том, что анемия ассоциирована с

повышенным риском развития терминальной стадии ХБП у пациентов с диабетическим поражением почек [43].

В настоящее время интенсивно изучаются возможности лекарственных воздействий на активность системного и локального воспаления при диабетической нефропатии [44].

Применение растворимых рецепторов ФНО- α , по данным экспериментальных исследований, предотвращает развитие гипертрофии почек и гиперфильтрации, которые наблюдаются на начальной стадии диабетической нефропатии [45]. Клиническая эффективность соответствующих лекарственных препаратов (инфликсимаба и этанерцепта) при диабетическом поражении почек ещё не изучена. С учётом наличия у этих ингибиторов ФНО- α серьёзных побочных эффектов (повышения риска развития инфекционных процессов и онкологических заболеваний) перспективы их применения остаются неясными [46].

Способностью уменьшать негативное влияние ФНО- α при диабетической нефропатии обладает пентоксифиллин. Помимо положительного воздействия на реологические свойства крови, пентоксифиллин оказывает ингибирующее влияние на транскрипцию гена ФНО- α , что приводит к снижению концентрации ФНО- α в сыворотке крови и моче. Применение пентоксифиллина тормозит развитие гипертрофии почек и уменьшает экскрецию белка с мочой [47, 48].

Опосредованное противовоспалительное действие при диабетической нефропатии оказывают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II и антагонисты альдостерона. За счёт устранения неблагоприятного влияния ангиотензина II и альдостерона эти препараты способствуют снижению локальной продукции и экскреции с мочой ФНО- α и уменьшению потери белка с мочой [49]. При совместном применении этих лекарственных средств с пентоксифиллином вышеописанные эффекты усиливаются [50].

Из пероральных сахароснижающих препаратов наиболее выраженными противовоспалительными свойствами обладают тиазолидиндионы. Применение росиглитазона при диабетической нефропатии приводит к уменьшению выработки в почках МСР-1, остеопонтина, фибронектина и ТФР- β , снижению концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови, уменьшению экскреции белка с мочой [51–53].

Широкий спектр ренопротективных свойств проявляют статины (аторвастатин, симвастатин, розувастатин). Противовоспалительные эффекты этой группы препаратов обусловлены их воздей-

ствием на систему белка NF- κ B и протеинкиназы и характеризуются снижением почечной экспрессии ФНО- α , ИЛ-6, МСР-1 и молекул межклеточной адгезии. Кроме того, статины обладают антиоксидантным действием (уменьшают образование реактивных форм кислорода), положительно влияют на эндотелий-зависимую вазодилатацию почечных сосудов, препятствуют пролиферации клеток мезангия и тормозят процессы фиброобразования в почках за счёт снижения экспрессии ТФР- β [54, 55].

Обсуждаются возможности воздействия на активность системного и локального воспаления при диабетической нефропатии и других лекарственных средств: фибратов (метформин), ингибиторов циклооксигеназы-2 (целекоксиб), антикоагулянтов (сулодексид), агонистов рецепторов аденозина A2A, ингибиторов протеинкиназы C (рубуксизтаурин), иммуносупрессантов (микофенолата мофетил), а также препаратов, оказывающих влияние на конечные продукты гликозилирования (алагембриум) [12, 56, 57].

Таким образом, системное и локальное воспаление играет существенную роль в развитии диабетической нефропатии. С учётом вышеизложенных данных о многочисленных источниках цитокинов и их биологических эффектах нельзя исключить возможность автономного течения воспалительного процесса при диабетическом поражении почек даже в условиях адекватной коррекции артериальной гипертензии и нарушений углеводного и липидного обмена. Клиническое и прогностическое значение определения концентраций различных цитокинов в крови и моче у пациентов с диабетической нефропатией требует дальнейшего изучения. Направленное воздействие на воспалительные механизмы прогрессирования диабетической нефропатии в ближайшее время может стать одним из обязательных элементов терапевтической тактики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шестакова МВ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИЯ и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. *Сахарный диабет* 2011; (1): 81-88
2. Jerums G, Premaratne E, Panagiotopoulos S et al. New and old markers of progression of diabetic nephropathy. *Diab Res Clin Pract* 2008; 82: 30-37
3. Nosadini R, Tonolo G. Relationship between Blood Glucose Control, Pathogenesis and Progression of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 [Suppl 1]: S1-S5
4. Alaveras AEG, Thomas SM, Sagriotis A et al. Promoters of progression of diabetic nephropathy: The relative roles of blood glucose and blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 [Suppl 2]: 71-74
5. 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

6. Karalliedde J, Gnudi L. ACCORD and ADVANCE: A tale of two studies on the merits of glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1796-1798
7. Chaturvedi N. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787-1792
8. Kelly KJ, Domingues JH. Rapid progression of diabetic nephropathy is linked to inflammation and episodes of acute renal failure. *Am J Nephrol* 2010; 32: 469-475
9. Kaul K, Hodgkinson A, Tarr JM. Is inflammation a common retinal-renal-nerve pathogenic link in diabetes? *Curr Diab Rev* 2010; 6: 294-303
10. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3171-3182
11. Segerer S, Nelson PJ, Schlondorff D. Chemokines, Chemokine Receptors, and Renal Disease: From Basic Science to Pathophysiological and Therapeutic Studies. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 152-176
12. Fornoni A, Ijaz A, Tejada T et al. Role of Inflammation in Diabetic Nephropathy. *Curr Diab Rev* 2008; 4: 10-17
13. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C. The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 433-442
14. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C. The role of TNF- α in diabetic nephropathy: Pathogenic and therapeutic implications. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 441-450
15. Ray A, Huisman MV, Tamsma JT et al. The role of inflammation on atherosclerosis, intermediate and clinical cardiovascular endpoints in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Int Med* 2009; 20: 253-260
16. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004; 25: 4-7
17. Dandona P, Chaudhuri A. Anti-inflammatory and antiatherogenic effects of insulin. *Insulin* 2006; 1 [Suppl 1]: S11-S17
18. Welsh GI, Hale LJ, Eremina V et al. Insulin Signaling to the Glomerular Podocyte Is Critical for Normal Kidney Function. *Cell Metab* 2010; 12: 329-340
19. Hyvonen ME, Saurus P, Wasik A et al. Lipid phosphatase SHIP2 downregulates insulin signaling in podocytes. *Moll Cell Endocrinol* 2010; 328: 70-79
20. Siragy HM, Awad A, Abadir P et al. The angiotensin II type 1 receptor mediates renal interstitial content of tumor necrosis factor- α in diabetic rats. *Endocrinology* 2003; 144: 2229-2233
21. Siragy HM, Xue C. Local renal aldosterone production induces inflammation and matrix formation in kidneys of diabetic rats. *Exp Physiol* 2008; 93: 817-824
22. Theilig F. Spread of glomerular to tubulointerstitial disease with a focus on proteinuria. *Ann Anat* 2010; 192: 125-132
23. Шишкин АН. Факторы роста и гломерулосклероз при диабетической нефропатии. *Нефрология* 2005; 9(4): 104-107
24. Li JH, Huang XR, Zhu H-J et al. Role of TGF- β signaling in extracellular matrix production under high glucose conditions. *Kidney Int* 2003; 63: 2010-2019
25. Nicholas SB, Liu J, Kim J et al. Critical role for osteopontin in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2010; 77: 588-600
26. Yevdokimova N, Wahab NA, Mason RM. Thrombospondin-1 Is the Key Activator of TGF- β 1 in Human Mesangial Cells Exposed to High Glucose. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 703-712
27. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C, De Fuentes MM et al. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 327-340
28. Moriwaki Y, Yamamoto T, Shibutani Y et al. Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor- α in serum of patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship with diabetic nephropathy. *Metabolism* 2003; 52: 605-608
29. Zozulinska D, Wierusz-Wysocka B. Type 2 diabetes mellitus as inflammatory disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 74 [Suppl 1]: S12-S16
30. Wisse BE. The Inflammatory Syndrome: The Role of Adipose Tissue Cytokines in Metabolic Disorders Linked to Obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2792-2800
31. Navarro-Gonzalez JF, Mora C, Muros M et al. Urinary tumor necrosis factor- α excretion independently correlates with clinical markers of glomerular and tubulointerstitial injury in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3428-3434
32. Navarro-Gonzalez JF, Mora C, Macia M et al. Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 [Suppl 2]: 53-61
33. Dalla Vestra M, Mussap M, Gallina P et al. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 [Suppl 1]: S78-S82
34. Nakamura A, Shikata K, Hiramatsu M et al. Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2890-2895
35. Aso Y, Yosida N, Okumura K et al. Coagulation and inflammation in overt diabetic nephropathy: association with hyperhomocysteinemia. *Clin Chim Acta* 2004; 348: 139-145
36. Jacobsen P, Tarnow L, Carstensen B et al. Genetic Variation in the Renin-Angiotensin System and Progression of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2843-2850
37. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 169: 203-214
38. Raj DSC. Role of Interleukin-6 in the Anemia of Chronic Disease. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38: 382-388
39. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: Diagnosis and management. *Blood Rev* 2010; 24: 39-47
40. Buck I, Morceau F, Grigorakaki C et al. Linking anemia to inflammation and cancer: The crucial role of TNF- α . *Biochem Pharmacol* 2009; 77: 1572-1579
41. Пчелин ИЮ, Шишкин АН. Механизмы развития и клиническое значение анемии у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11* 2010; (2): 73-80
42. Silverberg D, Wexler D. Anemia, the fifth major cardiovascular risk factor. *Transfus Med Hemotherapy* 2004; 31: 175-179
43. Keane WF, Brenner BM, De Zeeuw D et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL study. *Kidney Int* 2003; 63: 1499-1507
44. Garcia C, Fève B, Ferre P et al. Diabetes and inflammation: Fundamental aspects and clinical implications. *Diabetes Metab* 2010; 36: 327-338
45. Navarro-Gonzalez JF, Jarque A, Muros M et al. Tumor necrosis factor- α as a target for diabetic nephropathy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009; 20: 165-173
46. Raval G, Mehta P. TNF- α inhibitors: Are they carcinogenic? *Drug Health Patient Saf* 2010; 2: 241-247
47. Leyva-Jimenez R, Rodriguez-Orozco AR, Ortega-Pierres LE et al. Effect of pentoxifylline on the evolution of diabetic nephropathy. *Med Clin* 2009; 132: 772-778
48. McCormick BB, Sydor A, Akbari A et al. The Effect of Pentoxifylline on Proteinuria in Diabetic Kidney Disease: A Meta-analysis. *α* 2008; 52: 454-463
49. Navarro-Gonzalez JF, Milena FG, Mora C et al. Tumor necrosis factor- α gene expression in diabetic nephropathy: relationship with urinary albumin excretion and effect of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 2005; 68 [Suppl 99]: S98-S102
50. Navarro-Gonzalez JF, Mora C, Muros M et al. Additive antiproteinuric effect of pentoxifylline in patients with type 2 diabetes under angiotensin II receptor blockade: a short-term, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2119-2126
51. Manning PG, Sutherland WHF, Walker RJ et al. The effect

of rosiglitazone on oxidative stress and insulin resistance in overweight individuals. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 209-215

52. Zheng M, Ye S, Zhai Z. Rosiglitazone protects diabetic rats against kidney disease through the suppression of renal monocyte chemoattractant protein-1 expression. *J Diabetes Complications* 2009; 23: 124-129

53. Sarafidis PA, Stafylas PC, Georgianos PI. Effect of Thiazolidinediones on Albuminuria and Proteinuria in Diabetes: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 835-847

54. Kostapanos MS, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Statin pleiotropy against renal injury. *J Cardiometa Syndr* 2009; 4: 4-9

55. Campese VM, Park J. HMG-CoA reductase inhibitors and the kidney. *Kidney Int* 2007; 71: 1215-1222

56. Balakumar P, Arora MK, Ganti SS et al. Recent advances in pharmacotherapy for diabetic nephropathy: Current perspectives and future directions. *Pharmacol Res* 2009; 60: 24-32

57. Danis RP, Sheetz MJ. Ruboxistaurin: PKC- β inhibition for complications of diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2913-2925

Поступила в редакцию 24.10.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.

© Т.В.Жданова, Ю.Р.Садыкова, А.С.Корелина, А.В.Назаров, 2011
УДК 616.61-089.843-06:616.12-008.313

Т.В. Жданова¹, Ю.Р. Садыкова¹, А.С. Корелина¹, А.В. Назаров²

НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

T.V. Zhdanova, Yu.R. Sadykova, A.S. Korelina, A.V. Nazarov

CARDIAC ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH KIDNEY TRANSPLANTATION

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней Уральской государственной медицинской академии, ²Центр болезней почек и диализа городской клинической больницы № 40, г. Екатеринбург, Россия

РЕФЕРАТ

Нарушения сердечного ритма часто встречаются у реципиентов почечного трансплантата и во многом определяют прогноз в плане сердечно-сосудистой смертности. В обзоре обсуждаются имеющиеся к настоящему времени данные, касающиеся частоты отдельных нарушений ритма у данной группы пациентов; представлены основные факторы риска аритмий и механизмы их формирования.

Ключевые слова: трансплантация почки, аритмии, застойная сердечная недостаточность.

ABSTRACT

Arrhythmias are common in renal transplant recipients and predict the cardiovascular mortality. In the review currently available data of particular arrhythmias in this group of patients is discussed; main arrhythmias risk factors and the mechanisms of its development are presented.

Key words: renal transplantation, arrhythmias, congestive heart failure.

Эпидемиология нарушений ритма у реципиентов почечного трансплантата. На сегодняшний день трансплантация почки является методом выбора при лечении терминальной почечной недостаточности (ТПН). В последнее время существенно улучшился прогноз для жизни реципиентов почечного трансплантата, пятилетняя выживаемость составляет 70–91% [1]. По сравнению с пациентами, находящимися на диализе, у реципиентов почечного трансплантата отмечается более низкий уровень общей смертности. Однако заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых осложнений достаточно высока [2–4]. Кардиоваскулярные заболевания развиваются вследствие таких факторов риска, которые широко распространены и в общей популяции, а также тех, которые в большей степени выражены у больных с ТПН [5, 6]. К последним относятся: хроническое воспаление, анемия, оксидативный стресс, нарушение обмена кальция и фосфора, гипертрофия левого желудочка, эндотелиальная дисфункция и др. [7, 8]. Кардиоваскулярные заболевания составляют 36–41% среди причин смерти реципиентов с функционирующим трансплантатом [9, 10]. Особенно высока смертность от фатальных нарушений ритма

у этой группы пациентов. Кроме того, аритмии способствуют дисфункции и потере трансплантата.

Распространенность аритмий у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) намного выше, чем в общей популяции. У 75% пациентов на диализе к моменту трансплантации почки имеются ЭКГ-признаки нарушения сердечного ритма [11]. Так, фибрилляция предсердий (ФП) встречается у 16% пациентов, получающих программный гемодиализ, а в общей популяции – у 0,5% [12, 13]. Факторами риска развития ФП после трансплантации были мужской пол, более старший возраст реципиента, белая раса, ожирение, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, большая продолжительность диализа до трансплантации, посттрансплантационный диабет, дисфункция трансплантата [14].

В настоящее время существуют немного работ, посвященных нарушениям ритма у пациентов с пересаженной почкой, и данная проблема на сегодняшний день недостаточно изучена. В литературе имеются лишь некоторые данные о частоте встречаемости отдельных видов аритмий у этой группы пациентов.

У больных имеется тенденция не только к сохранению существовавшей до трансплантации почки ФП, но и к развитию ее впервые. По данным

Корелина А.С. 620219, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. Тел.: (343) 266-96-89; E-mail: aistomina_85@mail.ru

K.L. Lentine и соавт. (2006), среди 31136 реципиентов почечного трансплантата частота вновь возникшей ФП составила от 3,6 до 7,3% [14]. В другом исследовании, включавшем 39628 пациентов после трансплантации почек, заболеваемость ФП составила 5,8 случая на 1000 человеко-лет [15].

ФП является независимым предиктором потери трансплантата и сердечно-сосудистой смертности. Так, развитие ФП после трансплантации почки увеличивает уровень смертности в среднем в 3,2 раза [1], а риск развития инфаркта миокарда – в 9,8 раза [16].

Основные факторы риска развития аритмий у реципиентов почечного трансплантата. Развитию аритмий способствуют гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), застойная сердечная недостаточность (ЗСН), кальциноз аорты и клапанов сердца, ожирение, вегетативная дисфункция, инфекционные осложнения в посттрансплантационном периоде.

ГЛЖ является доказанным фактором риска сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности [17]. Показано, что ГЛЖ предрасполагает к развитию желудочковых и суправентрикулярных аритмий. Пациенты с подтвержденной ГЛЖ по электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭХО-КГ), независимо от ее этиологии, имеют более высокую распространенность желудочковых экстрасистол, более тяжелые нарушения ритма в сравнении с пациентами без ГЛЖ и нормальным уровнем артериального давления (АД) [18,19]. Частота и тяжесть желудочковых аритмий зависит от массы левого желудочка: увеличение толщины межжелудочковой перегородки или задней стенки левого желудочка на 1 мм ведет к дву- или трехкратному учащению желудочковых экстрасистолических аритмий [20].

ГЛЖ встречается у 50–70% реципиентов почечного трансплантата, существенно влияет на выживаемость и способствует развитию кардиоваскулярной патологии [7]. Миокард в результате структурных нарушений, несоответствия капиллярной перфузии его потребностям становится более предрасположенным к развитию аритмий, ЗСН и внезапной смерти.

Формирование ГЛЖ у пациентов, перенесших трансплантацию почки, ассоциировано с воздействием нескольких факторов, тесно связанных между собой. Одной из основных причин ГЛЖ является артериальная гипертензия (АГ). Ряд исследований показывают, что иногда трансплантация почек приводит к нормализации АД (что доказывают как краткосрочные наблюдения, так и долговременные), способствует восстановлению

нормальной функции барорецепторов [21]. Хотя, по данным B.L. Kasiske (2004) и E. Paoletti (2009), АГ распространена у 60–80% реципиентов и более [22, 23]. В исследовании, проведенном S. Aakhus и соавт. в 2009 году, АГ и ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречались у данной группы пациентов значительно чаще, чем в общей популяции [6]. Выделяют несколько причин посттрансплантационной АГ. К претрансплантационным факторам относят АГ, существовавшую ещё до операции, ожирение, первичное заболевание почек, к факторам, опосредованным трансплантацией, ишемии, дисфункцию трансплантата. Негативное влияние на АД оказывают также проводимая иммуносупрессивная терапия, характеристики донора (возраст и наличие АГ), развившаяся хроническая трансплантационная нефропатия [24].

Иммуносупрессивная терапия приводит к развитию ГЛЖ за счет задержки в организме натрия и воды [25], большую роль в её развитии играет и ангиотензин II [26]. Иммуносупрессивная терапия может увеличивать риск сердечно-сосудистых заболеваний, вызывая гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе [27]. Повышение АД, нарушение липидного спектра часто наблюдаются при терапии циклоспорином, приводя к повышению сердечно-сосудистой заболеваемости у пациентов. Такролимус несколько меньше воздействует на уровни АД и липидов [27, 28]. Доказательств, что на указанные факторы риска влияют мофетила микофенолат и азатиоприн, не существует [27]. Кроме того, иммуносупрессивная терапия способствует гиперкалиемии, которая приводит к аритмиям. Было показано, что пациенты, получающие такролимус, имеют более высокий риск развития гиперкалиемии (в сравнении с циклоспорином) [29].

На сегодняшний день известно, что посттрансплантационная анемия является дополнительным фактором риска развития ГЛЖ, ЗСН и аритмий [30–32]. Частота анемии через 6 мес после трансплантации достигает 50%, через 1 год – 40% [31]. По другим данным, через 1 нед. после операции анемия встречается у 94,5%, через 1 год – у 53,1% пациентов [33]. Развитию анемии способствуют дисфункция аллотрансплантата, гипоальбуминемия, бактериальные инфекции, иммуносупрессивная терапия [34, 35].

ГЛЖ связана с нарушением реполяризации желудочков у реципиентов почечного трансплантата, тем самым обеспечивая связь с высоким риском аритмий и сердечной смерти, особенно у пациентов со сниженной функцией трансплантата

[36]. В исследовании, включавшем 78 пациентов, было показано, что ГЛЖ и артериальная гипертензия часто способствуют развитию наджелудочковых экстрасистол [37] и суправентрикулярной тахикардии [38].

Развитие аритмий при гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) обусловлено несколькими механизмами. Во-первых, ГЛЖ всегда связана с ишемией за счет снижения субэндокардиального кровотока, нарушения процессов реполяризации [39]. Во-вторых, при гипертрофии часто наблюдаются локальные фиброзные изменения в миокарде, что может быть самостоятельным субстратом для возникновения аритмий [40]. Также ГЛЖ сопряжена с рядом электрофизиологических нарушений, в частности, с увеличением длительности потенциала действия, которое на ЭКГ проявляется как дисперсия интервала QT [41].

В ряде исследований у части больных показаны регрессия ГЛЖ после трансплантации почки [42–44] и уменьшение индекса массы ЛЖ через 1 год на 17% [45]. Хотя через 4 года после трансплантации почки ГЛЖ всё же сохраняется у 39% реципиентов [42, 43, 45].

Другое проведенное исследование включало 22 реципиента почечного трансплантата. В данной группе уменьшение толщины задней стенки ЛЖ (от $11,5 \pm 0,2$ до $11,3 \pm 0,2$ мм) и индекса массы ЛЖ (от 172 ± 9 до 158 ± 8 г/м²) наблюдалось уже после $12 \pm 0,2$ мес, а через $40 \pm 1,2$ мес эти показатели составляли $10,4 \pm 0,3$ мм и 136 ± 7 г/м² соответственно. Нормализация массы ЛЖ была достигнута только у 25% [46].

Регрессия ГЛЖ после операции пересадки почки приводит к уменьшению частоты вентрикулярных аритмий и ЗСН [47].

ГЛЖ и такие факторы риска её развития, как анемия и АГ, содействуют развитию некроза и апоптоза кардиомиоцитов, что способствует ЗСН [48]. Выявление ГЛЖ было сопряжено с 10-кратным увеличением смертности от ЗСН за 16 лет наблюдения [49]. D. Silverberg (2003) указывает на тесную взаимосвязь между ЗСН и анемией, формирование «порочного круга» и вводит понятие «синдром сердечно-почечной анемии» [48]. Последнее означает, что анемия как может привести к ЗСН, так и быть последствием ЗСН. Все случаи ЗСН в течение 1 мес после операции трансплантации почки были связаны с тяжелой анемией. Снижение гемоглобина на 1 г/дл, начиная с уровня 11,5 г/дл у мужчин и 10,5 г/дл у женщин, связано с увеличением риска ЗСН на 24% [50].

ЗСН является частой причиной смерти пациентов, перенесших трансплантацию почки [50]. В

основе патогенеза ЗСН у реципиентов почечного трансплантата – прогрессивная кардиомиопатия в результате взаимодействия между структурными особенностями левого желудочка, повреждением сердца из-за длительно существующей анемии и гипертензии, а также наличием ишемической болезни сердца [33].

ЗСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка спустя 1 мес после трансплантации почки развилась у 26 пациентов (из 132, участвовавших в исследовании), причем большее число случаев ЗСН пришлось на сроки от 1 до 3 мес (11 пациентов) [33].

C. Rigatto и соавт. (2002) изучали возникновение ЗСН *de novo* после пересадки почки [50]. Медиана наблюдения составила 7 лет. Из исследования были исключены пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеющимися до трансплантации и возникшими в течение 1 года после неё. ЗСН *de novo* диагностировалась при наличии клинически диспноэ и двух из следующих компонентов: повышение центрального венозного давления, аускультативно – крепитация в легких, рентгенологические признаки легочной гипертензии или отека легких [12]. Общая частота ЗСН *de novo* составила в среднем 3,6% (от 2,0 до 5,2%) за 5 лет, 12,1% (от 8,6 до 15,5%) за 10 лет, 21,6% (от 15,0 до 28,2%) за 20 лет; средний уровень заболеваемости – 1,26/100 пациенто-лет. Наблюдалась стойкая корреляция с частотой развития ИБС *de novo*, что приводило к двукратному увеличению риска возникновения ЗСН. Хотя ИБС является важным элементом в этиологии ЗСН, случаи ИБС *de novo* предшествовали ЗСН только в 29%. В целом, после трансплантации почки имеется тенденция к более частому развитию ЗСН, чем ИБС [51]. Независимыми факторами риска ЗСН были признаны возраст, женский пол, сахарный диабет, анемия, АГ, ГЛЖ, снижение функции почек [50, 52, 53]. ЗСН развилась в течение 1 мес после пересадки у 30% лиц с ГЛЖ в сравнении с 11% пациентов без ГЛЖ [33]. K.C. Abbott и соавт. (2003) также показали прямую зависимость между длительностью диализа до трансплантации и ЗСН [54]. В ряде случаев причиной отека легких, как проявления ЗСН у реципиентов, может быть стеноз почечной артерии трансплантата, что встречается у 6% реципиентов [55].

ЗСН, в свою очередь, приводит к развитию желудочковых аритмий, начиная от бессимптомных желудочковых экстрасистол до потенциально летальных – желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [56]. Частые желудочковые экстрасистолы при ЗСН встречаются у 70–95%,

«пробежки» желудочковой тахикардии – у 40–80% пациентов; указанные нарушения ритма являются предикторами более тяжелых аритмий [57]. Фибрилляция желудочков при сердечной недостаточности наблюдается сравнительно редко – около 5% пациентов, но также является фактором риска внезапной сердечной смерти [58]. Что касается связи сердечной недостаточности с наджелудочковыми аритмиями, W.G. Stevenson (1996) и K.C. Abbott (2003) доказали, что частота ФП при сердечной недостаточности выше и варьирует в пределах от 10 до 50% [15, 59].

Развитию аритмий у таких пациентов способствуют следующие факторы: структурные аномалии, электролитный дисбаланс, нарушение гемодинамики, активизация нейрогуморальных механизмов и последствия фармакологической терапии [57].

Итак, ГЛЖ сохраняется у значительной части пациентов, несмотря на проведенную трансплантацию почки. ГЛЖ является фактором риска как желудочковых, так и наджелудочковых аритмий; способствует развитию ЗСН (самостоятельный фактор риска различных нарушений ритма), повышает вероятность сердечной смерти. При благоприятном исходе после пересадки почки наблюдается регрессия ГЛЖ с соответствующим снижением риска нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности.

Кальциноз аорты и клапанов широко распространен в группе реципиентов почечного трансплантата (около 34% пациентов) и является маркером риска для всех сердечно-сосудистых событий [51, 60, 62]. Аритмии встречаются у 47,7% пациентов с кальцинозом фиброзного кольца митрального клапана, в то время как в группе контроля – у 20,3% [63]. Была показана корреляция между кальцинозом аорты и характером питания, хроническим воспалением и атеросклеротическим процессом [64]. Кальцификация аорты и клапанов предрасполагает к развитию ГЛЖ, фиброзу миокарда, застойной сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти и является независимым предиктором смертности у пациентов после трансплантации почки [60].

На сегодняшний день выявлена корреляция посттрансплантационной аритмии, ЗСН с индексом массы тела (ИМТ) пациентов. Риск развития ЗСН и мерцательной аритмии после пересадки почки возрастает с увеличением ИМТ реципиента [65]. Около 50% реципиентов (годы наблюдения 1997–1999), страдающие ожирением (ИМТ 30–35 кг/м²) или патологическим ожирением (ИМТ $\geq$ 35 м²), имели указанные заболевания [66].

В течение первого года после трансплантации почки доля инфекций среди фатальных осложне-

ний составляет 36% [67], причем 50% из них приходится на вирусную этиологию [68]. Распространенность цитомегаловирусной (ЦМВ) – инфекции у реципиентов почечного трансплантата составляет 40–80% [69]. Многими эпидемиологическими исследованиями была показана связь между ЦМВ-инфекцией и развитием кардиоваскулярной патологии у реципиентов почечного трансплантата [70]. Так, изучали частоту возникновения аритмий у реципиентов почечного трансплантата, инфицированных ЦМВ. По сравнению с неинфицированными реципиентами у этой группы частота синусовой тахикардии составила 37,5%, в контрольной группе – 0%. Случаи ФП и желудочковые экстрасистолы в группах существенно не различались [71].

По данным D. Rubinger и соавт. (1999), исчезновение после пересадки почки нарушений сердечного ритма у большинства больных, по-видимому, связано с устранением дисфункции вегетативной нервной системы [72]. В патогенезе возникновения дисфункции автономной нервной системы у уремических больных большую роль играют повторяющиеся эпизоды гипотонии во время процедур гемодиализа [73].

Таким образом, становится очевидным, что все факторы риска развития аритмий тесно связаны между собой, запускают каскад нарушений, определяющих неблагоприятный прогноз. Большинство этих факторов приводят к развитию и ЗСН, которая, в свою очередь, тоже является предиктором развития как желудочковых, так и наджелудочковых нарушений ритма, зачастую являющихся фатальными.

ЭКГ – предвестники нарушений ритма: динамика после трансплантации. Характерные изменения зубцов (зубцы Р и Т) и интервалов (QT) при ХБП наиболее изучены у пациентов до трансплантации почки. У диализных пациентов имеется тенденция к удлинению зубца Р, что приводит к суправентрикулярным аритмиям, в частности – к ФП [74]. Ch.-Y. Lin и соавт. в 2007 г. доказали, что изменения зубца Т отражают гетерогенность реполяризации миокарда и являются предиктором летальных нарушений ритма [75]. Данных об изменении характеристик данных зубцов у реципиентов почечного трансплантата в литературе не представлено.

Имеются некоторые данные об изменениях интервала QT у больных с ТПН и у пациентов после пересадки почки. Увеличение длительности интервала QT, широко распространённое среди больных с ХБП, в том числе и у пациентов на диализе, связано с различными заболеваниями сердца [76]. По мнению многих авторов, удлинение интервала

QT является прогностическим критерием высокого риска развития желудочковых аритмий, приводящих к внезапной смерти [77]. Удлинение интервала QT свидетельствует о замедлении и нарушении реполяризации желудочков, способствует возникновению пароксизмов желудочковой тахикардии типа «пируэт», переходящих в фибрилляцию желудочков с развитием синкопальных состояний и внезапной смерти аритмического генеза [77, 78].

По данным A. Yildiz (2001) и A. Monfared (2008), уже в течение первого месяца после трансплантации почки происходит укорочение интервала QT [79, 80], что в дальнейшем коррелирует с регрессом ГЛЖ [80]. Хотя в другом исследовании взаимосвязи между интервалом QT и индексом массы левого желудочка в посттрансплантационном периоде найдено не было [79].

Укорочение продолжительности интервала QT после успешной трансплантации, по-видимому, связано с нормализацией электролитного и кислотно-щелочного состояния [80]. Следовательно, уменьшается и частота нарушений сердечного ритма у этой группы пациентов.

На ранних сроках после трансплантации почки имеется тенденция к устранению поздних потенциалов желудочков на ЭКГ, что часто встречается среди диализных пациентов [79]. Поздние потенциалы указывают на наличие аритмогенного субстрата в миокарде, приводящего к возникновению цепи re-entry – ведущего механизма в развитии желудочковой тахикардии и фибрилляции [81].

Снижение вариабельности сердечного ритма, часто наблюдаемое у пациентов с ХПН, способствует развитию желудочковых аритмий. После трансплантации почек вариабельность сердечного ритма у реципиентов соразмерна с контрольной группой (пациенты с сохранной функцией почек). Причем нормальная вариабельность сердечного ритма после трансплантации наблюдается даже у пациентов, длительное время находившихся на гемодиализе или постоянном амбулаторном перитонеальном диализе, имеющих большой стаж вегетативной денервации [72].

Данные исследования доказали, что трансплантация почек снижает частоту тяжелых желудочковых аритмий за счет нормализации длительности электрической систолы желудочков, устранения поздних потенциалов и дисфункции вегетативной нервной системы.

Заключение

Проблема нарушений сердечного ритма у пациентов после трансплантации почек в настоящее время является очень важной. Именно эта патология во многом определяет прогноз для жизни

реципиентов почечного трансплантата и способствует его потере. Количество пациентов с пересаженной почкой возрастает, увеличивается их возраст и другие факторы риска (АГ, ГЛЖ, ожирение, анемия, сахарный диабет, большая продолжительность диализа до пересадки и др.). Все эти факторы тесно связаны между собой, могут не только сохраняться после трансплантации, но и возникать заново. У части пациентов пересадка почек приводит к регрессу некоторых факторов риска и соответственно – к улучшению прогноза. Но у значительного количества больных эти изменения сохраняются (чему способствует и проводимая иммуносупрессивная терапия). Большинство факторов риска являются общими для развития ЗСН, которая способствует фатальным нарушениям ритма сердца. Наблюдается тенденция к более частому распространению тяжелых желудочковых аритмий, ЗСН, приводящих к внезапной сердечной смерти. Дальнейшее изучение причин развития аритмий у больных после трансплантации почки позволит снизить риск их развития, а также определить пути их коррекции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331:365-376
2. Lares AS, Gomez E, Baltar J, Alvarez-Grande J. Risk factors for cardiovascular disease during the first 2 years after renal transplantation. *Transplantation Proceedings* 2005; 37(9): 3778-3781
3. Aker S, Ivens K, Grabensee B, Heering P. Cardiovascular risk factors and diseases after renal transplantation. *Int Urol Nephrol* 1998;30(6):777
4. Shirali AC, Bia MJ. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:491-504
5. Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L. et al. Ischemic heart disease – major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995; 60: 451–457
6. Aakhus S, Dahl K. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (3): 648-654
7. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 2154–2169
8. de Mattos AM, Prather J, Olyaei AJ et al. Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney Int* 2006;70(4):757-764
9. Ojo AO, Nanson JA, Wolfe RA et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57: 307-313
10. Томилина НА, Волгина ГВ, Бикбов Б Т, Ким ИГ. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2003; 5(1): 15-24
11. Kimura K, Tabei K, Asano Y, Hosodu S. Cardiac arrhythmics in hemodialysis patients. A study of incidence and contributari factors. *Nephron* 1989;53: 201-207
12. Harnett J, Foley R, Kent G et al. Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47: 884–890
13. Zebe H. Atrial fibrillation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:765-768.

14. Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, et al. Incidence, predictors, and associated outcomes of atrial fibrillation after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(2):288-296
15. Abbott KC, Reynolds JC, Taylor AJ, Agodoa LY. Hospitalized atrial fibrillation after renal transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3(4):471-476
16. Vazques E, Sanchez-Perales C, Garcia-Garcia F et al. Atrial fibrillation in incident dialysis patients. *Kidney Int advance online publication*, 3 June 2009
17. Rigatto C, Foley R, Jeffery et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:462-468
18. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987; 317:787-792
19. Rials SJ, Wu Y, Ford N et al. Effect of left ventricular hypertrophy and its regression on ventricular electrophysiology and vulnerability to inducible arrhythmia in the feline heart. *Circulation* 1995; 91:426-430
20. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, Liao YL. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:1277-1282
21. Rubinger D, Backenroth R, Sapoznikov D. Restoration of baroreflex function in patients with end-stage renal disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (4): 1305-1313
22. Kasiske BL, Anjum S, Shah R et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:1071-1081
23. Paoletti E, Gherzi M, Amidone M et al. Association of arterial hypertension with renal target organ damage in kidney transplant recipients: the predictive role of ambulatory blood pressure monitoring. *Transplantation* 2009; 87:1864-1869
24. Шамаева ЕН, Шестакова МВ, Томилина НА. Влияние специфических (антиген-зависимых) и неспецифических (антиген-независимых) факторов на отдаленные результаты трансплантации почки у больных сахарным диабетом 1 типа (Обзор литературы. Часть 2). *Нефрология и диализ* 2007; 9(2): 142-149
25. Takeda Y, Yoneda T, Demura M et al. Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy. *Endocrinology* 2000; 141: 1901-1904
26. Hernandez D. Left ventricular hypertrophy after renal transplantation: new approach to a deadly disorder. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (7): 1682-1686
27. Ponticelli C, Villa M. Role of anaemia in cardiovascular mortality and morbidity in transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(suppl 1): 41-46.
28. Ligtenberg G, Hene RJ, Blackestijn PHJ, Koornas MA. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 368
29. Higgins R, Ramaiyan K, Dasgupta T et al. Hyponatraemia and hyperkalaemia are more frequent in renal transplant recipients treated with tacrolimus than with cyclosporin. Further evidence for differences between cyclosporin and tacrolimus nephrotoxicities. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (2): 444-450
30. Найдич АМ, Честухина ОВ, Кремлева ЮВ и др. Гипертрофия левого желудочка, индуцированная хронической почечной недостаточностью, и структурно-функциональное ремоделирование миокарда. *Нефрология и диализ* 2005; 7(1):46-54
31. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant* 2003; 3:835-845
32. Mix TC, Kazmi W, Khan S et al. Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3:1426-1433
33. Borrows R, Loucaidou M, Chusney G et al. Anaemia and congestive heart failure early post-renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (5): 1728-1734
34. Beshara S, Birgegerd G, Goch J et al. Assessment of erythropoiesis following renal transplantation. *Eur J Haematol* 1997; 58:167-173
35. Winkelmayr WC, Kewalramani R, Rutstein M et al. Pharmacoeconomics of anemia in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1347-1352
36. Arnol M, Starc V, Knap B et al. Left ventricular mass is associated with ventricular repolarization heterogeneity one year after renal transplantation. *Am J Transplant* 2008;8(2):446-451
37. Melina D, Colivicchi F, Guerrera G et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy and cardiac arrhythmias in borderline hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5:570-573
38. Novo S, Barbagallo M, Abrignani MG. et al. Increased prevalence of cardiac arrhythmias and transient episodes of myocardial ischemia in hypertensives with left ventricular hypertrophy but without clinical history of coronary heart disease. *Am J Hypertens* 1997; 10:843-851
39. Harrison DG, Marcus ML, Dellsperger KC et al. Pathophysiology of myocardial perfusion in hypertension. *Circulation* 1991; 83:III14-18
40. Mammarella A, Paradiso M, Basili S et al. Morphologic left ventricular patterns and prevalence of high-grade ventricular arrhythmias in the normotensive and hypertensive elderly. *Adv Ther* 2000; 17:222-229
41. Gillis AM, Mathison HJ, Kulisz E, Lester WM. Dispersion of ventricular repolarization and ventricular fibrillation in left ventricular hypertrophy: influence of selective potassium channel blockers. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292:381-386
42. Rigatto C, Foley R.N, Parfrey PS et al. Long-term evolution of uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: A3766
43. Rigatto C, Parfrey PS. Factors governing cardiovascular risk in the patient with a failing renal transplant. *Peritoneal Dial Int* 2001; 21 (suppl. 3): 275-279
44. McGregor E, Jardine AG, Murray LS et al. Pre-operative echocardiographic abnormalities and adverse outcome following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1499-1505
45. Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN et al. Impact of renal transplantation on uremic cardiomyopathy. *Transplantation* 1995; 60: 908-914
46. Jayme G, De Lima, Luis C. et al. Long-term impact of renal transplantation on carotid artery properties and on ventricular hypertrophy in end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(4): 645-651
47. Messerli FH, Nunez BD, Nunez MM. et al. Hypertension and sudden death. Disparate effects of calcium entry blocker and diuretic therapy on cardiac dysrhythmias. *Arch Intern Med* 1989; 149:1263-1267
48. Silverberg D. Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 (suppl 2): ii7-ii12
49. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM et al. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham study. *N Engl J Med* 1972; 287:781-787
50. Rigatto C, Parfrey P, Foley R et al. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1084-1090
51. Kasiske BL Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant patients. *Am J Med* 1988; 84: 985-992
52. Djamali A, Becker YT, Simmons W. et al. Increasing hematocrit reduces early posttransplant cardiovascular risk in diabetic transplant recipients. *Transplantation* 2003;76:816-820
53. Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott K.C. et al. De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implications. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:720-733
54. Abbott KC, Yuan CM, Taylor AJ, et al. Early renal insufficiency and hospitalized heart disease after renal transplantation in the era of modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2358-2365
55. Lye WC, Leong SO, Lee EJ. Transplant renal artery stenosis presenting with recurrent acute pulmonary edema. *Nephron* 1996;72(2):302-4
56. Francis GS. Development of arrhythmias in the patient

with congestive heart failure: pathophysiology, prevalence and prognosis. *Am J Cardiol* 1986; 57:3B-7B

57. Podrid PJ, Fogel RI, Fuchs TT. Ventricular arrhythmia in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69:82G-95G

58. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S et al. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation* 2000; 101:40-46

59. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1458-1463

60. Stephanie S, DeLoach, Marshall M, Joffe et al. Aortic calcification predicts cardiovascular events and all-cause mortality in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (4): 1314-1319

61. Nguyen PTH, Coche E, Goffin E et al. Prevalence and determinants of coronary artery calcification assessed by chest CT in renal transplant recipients. *Am J Nephrol* 2007;27:329-335

62. Nguyen PTH, Severine H, Coche E et al. Coronary artery calcification: a strong predictor of cardiovascular events in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(11): 3773-3778

63. Mazzaferro S, Coen G, Bandini S et al. Role of ageing, chronic renal failure and dialysis in the calcification of mitral annulus. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:335-440

64. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1899-1911

65. Lentine KL, Rocca-Rey LA, Bacchi G. et al. Obesity and cardiac risk after kidney transplantation: experience at one center and comprehensive literature review. *Transplantation* 2008;86(2):303-312

66. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM et al. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6:357-363

67. Opelz G. Collaborative Transplant Study Newsletter 3. 1998; 5

68. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE. Opportunistic infections in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1988; 20: 12-18

69. Прокопенко ЕИ. Вирусные инфекции и трансплан-

тация почки (Обзор литературы, часть I). *Нефрология и диализ* 2003; 5(2): 108-116

70. Мойсюк ЯГ, ред. *Руководство по трансплантации почки*. Триада, Тверь, 2004; 214-255

71. Maresca MC, Risica G, Calconi G et al. Cardiac rhythm disorder in infection caused by cytomegalovirus in patients with kidney transplant. *Medicina (Firenze)* 1989; 9(3):301-304

72. Rubinger D, Sapoznikov D, Pollak A et al. Heart rate variability during chronic hemodialysis and after renal transplantation: studies in patients without and with systemic amyloidosis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1972-1981

73. Travis M, Henrich WL. Autonomic nervous system and dialysis hypotension. *Semin Dial* 1989; 2:158-163

74. Tezcan UK, Amasyali B, Can I et al. Increased P wave dispersion and maximum P wave duration after hemodialysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004; 9(1): 34-38

75. Lin ChY, Lin L-Y, Chen P-Ch. Analysis of T-wave morphology from the 12-lead electrocardiogram for prediction of long-term prognosis in patients initiating haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9): 2645-2652

76. Кос М, Toprak A, Ozener IC et al. QT dispersion in renal transplant recipients. *Nephron* 2002; 1(2):250-214

77. Гроер К, Кавалларо Д. *Сердечно-легочная реанимация. Карманный справочник*. Практика, М., 1996; 128

78. Дощицин ВЛ, Орлов ЮМ, Лапин АЮ. Приобретенный феномен и синдром удлиненного интервала QT. *Клин мед* 1989; 3: 140-145

79. Yildiz A, Akkaya V, Tukek T et al. Increased QT dispersion in hemodialysis patients improve after renal transplantation: a prospective-controlled study. *Transplantation* 2001; 72(9):1523-1526

80. Monfared A, Ghods AJ. Improvement of maximum corrected QT and corrected QT dispersion in electrocardiography after kidney transplantation. *Iran J Kidney Dis* 2008; 2(2):95-98

81. Simson MB, Untereker WI, Speilman SR. Relation between late potentials on the body surface and directly recorded fragmented electrograms in patients with ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1983; 105-112

Поступила в редакцию 17.10.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.

© З.М.Унароков, Т.В.Мухоедова, О.В.Шуваева, 2011
УДК 616.61-001-07:661.728.82

З.М. Унароков¹, Т.В. Мухоедова¹, О.В. Шуваева²

ДИНАМИКА АЦЕТАТЕМИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ БИКАРБОНАТНОГО И БЕЗАЦЕТАТНОГО ДИАЛИЗАТА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПОЧЕЧНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ

Z.M. Unarokov, T.V. Mukhoedova, O.V. Shuvaeva

THE DYNAMICS OF ACETATEMIA WITH USING BICARBONATE AND ACETATE-FREE DIALYSATE IN PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY

¹ Отделение гемодиализа и экстракорпоральной детоксикации Новосибирского научно-исследовательского института патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина, ² аналитическая лаборатория Института неорганической химии им. А.В.Николаева Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить сравнительное влияние SLEDD (sustained low-efficiency daily dialysis) со стандартным бикарбонатным и полностью безацетатным диализатом на динамику ацетатемии и гемодинамическую стабильность у больных с острым почечным повреждением (ОПП) после кардиохирургических операций. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Тридцать пять больных с ОПП, нуждавшихся в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ), были рандомизированы в 2 группы. В группе А (n=18) проведено 46 SLEDD с бикарбонатным диализатом (содержание ацетата 3 ммоль/л). В группе В проведено 52 SLEDD с полностью безацетатным диализатом «Кребсол». Оценивались уровень ацетата в сыворотке крови, показатели кислотно-основного состояния (КОС) и электролиты, эпизоды интрадиализных гипотензий и аритмий. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Исходная концентрация ацетата сыворотки крови повысилась в среднем в 4 раза после SLEDD с бикарбонатным диализатом. Напротив, уровень ацетата не изменился после SLEDD с безацетатным диализатом. В обеих группах достигнуто снижение азотемии и стабильная коррекция кислотно-основного и электролитного гомеостаза. В то же время, применение безацетатного диализата статистически значимо снижало частоту гемодинамических осложнений. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** По нашим данным, даже «небольшие» концентрации ацетата в стандартном бикарбонатном диализирующем растворе могут являться причиной значительной ацетатемии и, как следствие, индуцировать гемодинамические осложнения во время SLEDD у больных с ОПП. Применение полностью безацетатного диализирующего раствора уменьшает риск развития интрадиализных осложнений.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, SLEDD, ацетат, безацетатный диализ.

ABSTRACT

THE AIM of this study was to examine relative effect of SLEDD (sustained low-efficiency daily dialysis) with standard bicarbonate and with acetate-free dialysate on acetatemia dynamics and haemodynamic stability in patients with acute kidney injury (AKI) after cardiac surgery. **PATIENTS AND METHODS.** Thirty-five patients with AKI, who requires renal replacement therapy (RRT), were divided into two 2 groups. 46 SLEDD with bicarbonate dialysate (contains 3 mmol/l of acetate) were performed in group A (n=18). 52 SLEDD with acetate-free dialysate «Krebsol» were performed in group B. Serum acetate level, acid-base balance factors and electrolytes, episodes of intradialysis hypotension and arrhythmias were evaluated. **RESULTS.** After SLEDD with bicarbonate dialysate initial acetate concentration increased averagely 4 times. On the contrary, after SLEDD with acetate-free dialysate acetate range didn't alter. In both groups was achieved decrease of azotaemia and permanent correction of electrolytic homeostasis and acid-base balance. At the same time usage of acetate-free dialysate significantly modulated hemodynamic complications. **CONCLUSION.** The study has shown that even «small» acetate concentrate in standard bicarbonate dialysate may become a cause of significant acetatemia and, as a consequence, can induce hemodynamic complications at SLEDD in patients with AKI. Usage of SLEDD with acetate-free dialysate reduced risk of intradialysis complications development.

Key words: acute kidney injury, SLEDD, acetate, acetate-free dialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Выбор оптимального метода заместительной почечной терапии в лечении ОПП у больных реанимационного профиля является предметом продолжающихся дискуссий и исследований. Длитель-

ное время основными модальностями являлись интермиттирующая (ИЗПТ) и постоянная (ПЗПТ). В последние годы в отделениях интенсивной терапии активно внедряются так называемые гибридные технологии заместительной почечной терапии, или SLEDD. Гибридные методы подразумевают гемодиализ (ГД) или гемодиализацию (ГДФ), которые проводятся на обычной диализной аппа-

Унароков З.М. 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15;
Тел.: (8-383) 332-76-22; моб: 8-9137868631;
E-mail:jovi33@rambler.ru

ратуре в виде ежедневных сеансов, но более длительных, и в менее интенсивном режиме, чем традиционный интермиттирующий ГД. К их достоинствам относятся невысокие экономические и организационные затраты, по сравнению с ПЗПТ, и меньший риск гемодинамических осложнений, по сравнению с традиционной ИЗПТ [1–3]. В целом, SLEDD широко применяется в лечении тяжелого ОПП у больных со сниженной толерантностью к интермиттирующей терапии и в литературе последних лет рассматривается как возможная альтернатива ПЗПТ [4–6]. В то же время, нет консенсуса в отношении гемодинамической безопасности при SLEDD. Так, по мнению R. Bellomo и соавт. [7], «SLED следует применять с большой осторожностью или вообще не применять у ряда больных в гиперостром состоянии», а C. Ronco и соавт. [8] считают более целесообразным «применять в гиперостром состоянии ПЗПТ, а после стабилизации состояния SLED».

Одной из причин интрадиализной сердечно-сосудистой нестабильности может являться ацетат, содержащийся в стандартном бикарбонатном диализирующем растворе как pH-стабилизирующий фактор. Известно, что ацетат обладает вазодилатирующим и кардиодепрессивным действием, в связи с чем в своё время ацетатный диализирующий раствор был заменен на бикарбонатный. Однако у части больных даже «небольшие» концентрации ацетата в бикарбонатном диализате (2–7 ммоль/л) могут являться причиной значительной ацетатемии. В ряде публикаций сообщается о повышенном содержании ацетата в крови в 4–10 раз после интермиттирующего бикарбонатного ГД/ГДФ on-line. При этом показана четкая связь меж-

ду кумуляцией ацетата в крови и гемодинамическими осложнениями. Применение полностью безацетатного диализата (где ацетат заменен раствором соляной кислоты) либо безацетатной биофильтрации позволяло снизить частоту осложнений у этих больных [9–12]. Однако данные исследования касаются больных с терминальной ХПН на регулярном ГД. Исследований динамики ацетатемии у больных с ОПП во время SLEDD с бикарбонатным диализатом, когда используются невысокий кровоток и поток диализата, т.е. «ацетатная нагрузка», значительно меньше, в доступной литературе не найдено.

Целью нашего исследования было определить сравнительное влияние SLEDD со стандартным бикарбонатным и полностью безацетатным диализатом на динамику ацетатемии и гемодинамическую стабильность у больных с ОПП после сердечно-сосудистых операций.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пилотное исследование включало тридцать пять пациентов после кардиохирургических вмешательств. В послеоперационном периоде у всех исследованных больных диагностировано ОПП, преимущественно II–III стадии по классификации AKIN, с показаниями к ЗПТ. Критериями выбора SLEDD был высокий риск гемодинамических осложнений или предполагаемая нетолерантность к интермиттирующему гемодиализу: периоперационный острый инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность с потребностью в малых или средних дозах инотропной поддержки, нарушения ритма сердца. В исследование не включались больные с высокими дозами инотропной поддержки,

выраженной гипергидратацией или необходимостью обеспечения массивной инфузионной терапии, т.е. с критериями выбора ПЗПТ. В 63% случаев (22 больных) SLEDD был стартовым методом терапии, в остальных случаях больные были переведены с ПЗПТ после стабилизации состояния. После определения показаний к SLEDD больные были рандомизированы в 2 группы. В группе А (n=18) проводился SLEDD со стандартным бикарбонатным диализатом (содержание ацетата 3 ммоль/л). В группе В (n=17) проводился SLEDD с безацетатным диализатом «Кребсол» (НПО «Нефрон», Россия). Группы были сопоставимы по возрасту, тяжести состояния и основным

Таблица 1

Характеристика больных, пролеченных SLEDD

Параметры	Группа А	Группа В
Пациенты (n)	18	17
Пол: М/Ж	11/7	8/9
Возраст, лет *	60,5±17,3	62,3±17,3
Тяжесть по APACHE II, баллы *	23,1±5,1	23,6±4,1
Время искусственного кровообращения, мин *	162±88	140±65
Тип операции:		
реваскуляризация миокарда	10	6
клапанная коррекция	8	11
Стадия ОПП (по AKIN):		
I	3	2
II	11	13
III	4	2
Периоперационный острый инфаркт миокарда (n)	5	4
Нарушения ритма (n)	7	10
Инотропная поддержка (n)	9	8
ИВЛ	6	4
Сепсис	6	8
Печёночная недостаточность	4	5

* Межгрупповые различия. Результаты представлены как M±SD (p>0,05).

коморбидным условиям (табл. 1).

Контрольная группа включала 15 практически здоровых лиц. SLEDD проводился на аппарате 5008, использовались высокопоточные диализаторы Fx-80 (Fresenius, Германия). Исследовались показатели азотемии, электролитный и газовый состав крови до, во время и после SLEDD. Ацетат сыворотки крови исследовался методом капиллярного электрофореза на аппарате «Капель» (Россия), с пределом детекции 0,02 ммоль/л, погрешность измерения $\pm 10\%$. На протяжении терапии проводился мониторинг среднего артериального давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), регистрация эпизодов гипотензий и тахикардий. Эпизоды гипотензий расценивались как устойчивое снижение САД < 70 мм рт. ст. или потребность в увеличении дозы инотропных препаратов. Тахикардия определялась как устойчивое повышение ЧСС > 110 в 1 мин либо увеличение на 20% при исходной тахикардии.

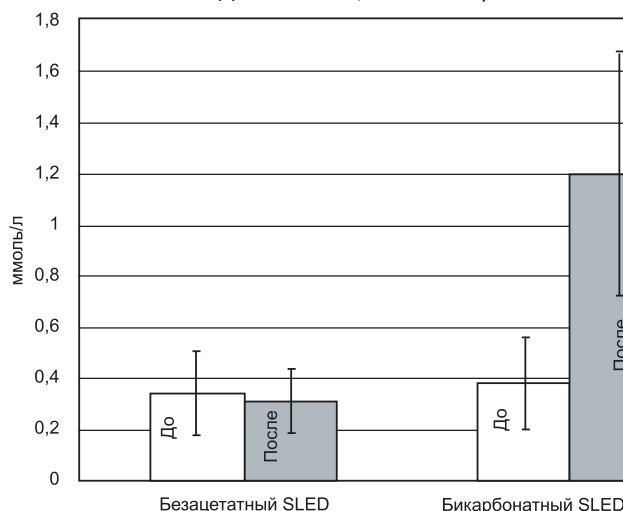
Статистический анализ данных осуществлялся с помощью программы STATISTICA (версия 7,0). Группы сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента, критериев Уилкоксона и Манна–Уитни. Качественные признаки оценивались с использованием критерия хи-квадрат. Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было проведено 98 сеансов SLEDD с операционными параметрами: скорость кровотока 140–200 мл/мин, поток диализата 192 ± 79 (100–300) мл/мин, продолжительность сеансов $7,4 \pm 1,2$ (6–10) ч. Достигнутый объем ультрафильтрации (УФ) за сеанс (отрицательный водный баланс) у больных с гипергидратацией составил $1,32 \pm 0,59$ и $1,46 \pm 0,48$ л в группах А и В соответственно ($p > 0,05$). Для контроля скорости негативной УФ использовалась опция on-line мониторинга объема циркулирующей крови – BVM (Blood Volume Monitoring).

Уровень ацетата в контрольной группе составил $0,05 \pm 0,04$ ммоль/л, т. е. находился в пределах нормальных значений. Преддиализный уровень

Динамика ацетатемии при SLEDD



Уровень ацетата в течение сеанса SLED.

ацетата сыворотки был умеренно или значительно повышен у 60 % больных ($n=21$), пролеченных SLEDD, но не различался значимо между группами. В группе А, пролеченной SLEDD с бикарбонатным диализатором, отмечалось повышение концентрации ацетата после сеанса, в среднем в 4 раза от исходного уровня (от $0,38 \pm 0,15$ до $1,2 \pm 0,38$, ранг 0,04–2,1 ммоль/л; $p < 0,01$). По контрасту в группе В, пролеченной с безацетатным концентратом «Кребсол», уровень ацетата в течение сеанса практически не изменялся (от $0,34 \pm 0,07$ до $0,31 \pm 0,26$, ранг 0,02–0,78 ммоль/л; $p > 0,05$) (рисунок).

Динамика показателей азотемии, кислотно-основного и электролитного баланса при лечении SLEDD представлена в табл. 2. Не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий по исследуемым лабораторным параметрам как до, так и после SLEDD.

В большинстве случаев среднее артериальное давление и ЧСС во время сеансов SLEDD оставались стабильными. В то же время, применение безацетатного диализирующего раствора «Кребсол» достоверно снижало частоту интрадиализных гемодинамических эпизодов, в среднем в пять раз. Зарегистрированы следующие нарушения ритма сердца: один эпизод пароксизма фибрилляции предсердий, в остальных случаях – учащение ЧСС при исходной нормосистолической фибрилляции предсердий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство фундаментальных исследований, касающихся метаболизма ацетата, относится ко второй половине XX в. Данные работы продемонстрировали, что снижению скорости метаболизма

Таблица 2
Динамика лабораторных показателей во время SLEDD

Параметры	Бикарбонатный SLEDD		Безацетатный SLEDD	
	до	после	до	после
Мочевина, ммоль/л	$23,5 \pm 6,5$	$13,1 \pm 3,2$	$21,3 \pm 7$	$11,6 \pm 4,1$
Креатинин, мкмоль/л	292 ± 85	138 ± 36	248 ± 68	141 ± 46
Na, ммоль/л	$135,2 \pm 4,9$	$136, \pm 3,6$	132 ± 6	135 ± 3
HCO ₃ , ммоль/л	$24,2 \pm 2,8$	$25,9 \pm 3,9$	$26,1 \pm 1,8$	$26 \pm 2,2$
Cl, ммоль/л	102 ± 4	104 ± 3	101 ± 7	105 ± 6
Лактат, ммоль/л	$2,1 \pm 0,9$	$1,9 \pm 1,2$	$2,2 \pm 1,2$	$2,4 \pm 1,4$

ацетата могут способствовать различные факторы, наиболее значимыми из которых считаются печёночная недостаточность, сахарный диабет, тяжёлый метаболический ацидоз, гериатрический возраст, сердечная недостаточность, питание [13–15]. Более поздние исследования показали, что максимальный рост ацетата в крови во время бикарбонатного диализа отмечался у больных с исходной ацетатемией. В то же время, во время безацетатного диализа исходно высокий уровень ацетата имел тенденцию к нормализации [9, 12].

В последние годы уточнены прямые и опосредованные механизмы кардиодепрессивного действия ацетата. Непосредственными механизмами считаются индукция гипоксии с последующей активацией провоспалительного цитокинового каскада, активация циклооксигеназы и липооксигеназы, синтез простагландинов и тромбоксана [11, 14, 16]. Кроме того, ацетат активизирует массивное высвобождение оксида азота (NO) посредством стимуляции синтеза индуцибельной NO-синтетазы, что вызывает снижение периферического сосудистого сопротивления [11, 17]. Клиническим проявлением гемодинамических эффектов ацетата является снижение систолического и диастолического артериального давления в сочетании с увеличением частоты сердечных сокращений.

Анализ результатов нашего исследования показал, что наиболее значимый рост уровня ацетата после SLEDD с бикарбонатным диализатом регистрировался у больных с острой сердечной недостаточностью, нуждающихся в инотропной поддержке, либо у больных с сочетанием острой сердечной и острой печёночной недостаточности. Повышение уровня ацетата в 4–5 раз от исходного (или в 12–13 раз от нормы) и ранг колебаний (максимально до 2,1 ммоль/л) при использовании бикарбонатного диализата также согласуются с литературными данными [9, 12, 15]. Следует отдельно отметить, что в нашем исследовании у большинства больных имелись одновременно несколько факторов, влияющих на скорость метаболизма ацетата.

Оценка эффективности коррекции самой почечной недостаточности показала отсутствие значимых межгрупповых различий. В обеих группах зарегистрировано значительное снижение азотемии и стабильный контроль показателей кислотно-основного и электролитного гомеостаза. Концентрация бикарбоната в диализате для коррекции КОС подбиралась индивидуально. При этом в группе, получавшей SLEDD с безацетатным диализатом, использовалась исходная концентрация бикарбоната, в среднем на 3 ммоль/л выше, чем при SLEDD с бикарбонатным диализатом, как рекомендуется

в ряде исследований, так как 3 ммоль/л соляной кислоты, содержащейся в безацетатном диализате, связывают 3 ммоль/л бикарбоната [11, 12]. Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что замена ацетата на соляную кислоту в диализирующем растворе не приводила к неполноценной коррекции ацидоза и азотемии. Но при этом применение полностью безацетатного диализата способствовало статистически значимому снижению частоты интрадиализных гипотензий. Кроме того, ценным преимуществом безацетатного диализата нами выявлено значительно меньшее аритмогенное влияние, в том числе усугубление исходной тахикардии, по сравнению с традиционным бикарбонатным диализатом. Полученные результаты подтверждают наши предварительные данные о преимуществе безацетатного диализа в аспекте гемодинамической безопасности [18, 19].

Одним из значимых факторов интрадиализной сердечно-сосудистой стабильности является скорость и объём УФ. В нашем исследовании предписанный объём УФ у больных с гипергидратацией был достигнут во всех случаях. Для обеспечения гемодинамической безопасности при дегидратации использовалась опция BVM. Данная функция позволяет регулировать скорость УФ в зависимости от скорости восполнения сосудистого русла из интерстиция, в автоматическом режиме либо вручную. В литературе нет однозначных рекомендаций по выбору безопасного уровня критического снижения относительного объёма крови – RBV (Relative Blood Volume) [20, 21]. На основании нашего опыта для минимизации влияния УФ на гемодинамическую стабильность, мы выбрали уровень критического RBV = 95% (т.е. уровень снижения относительного объёма крови составлял не более 5%), что соответствовало скорости отрицательного водного баланса 50–200 мл/ч.

Следует отметить, что частота зарегистрированных в нашем исследовании осложнений в группе SLEDD с бикарбонатным диализатом (19,5%) сопоставима с данными зарубежных исследований. Так, в исследовании M.R. Marshal и соавт. [22] у половины больных, получавших инотропную поддержку, во время терапии приходилось увеличивать дозу этих препаратов, в среднем на 66,7%. Во время 20 из 145 процедур наблюдались один или несколько эпизодов гипотензии, а в 7% случаев лечение было досрочно прервано из-за тяжёлой гипотензии. В исследовании R. Birne и соавт. [23] гемодинамические осложнения зарегистрированы во время 28% сеансов SLED, в 12% случаев лечение также было прервано досрочно. Эти и аналогичные результаты в других публикациях подтвер-

ждает, что поиск путей увеличения безопасности SLED у больных в критических состояниях остаётся актуальным [24–27]. Наши данные подтверждают, что исключение даже небольшого содержания ацетата в диализирующем растворе является одним из способов увеличения гемодинамической толерантности больных не только с терминальной ХПН, но и с ОПП, к интермиттирующим методам ЗПТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование продемонстрировало, что «небольшие» концентрации ацетата в стандартном бикарбонатном диализирующем растворе могут являться причиной значительной интрадиализной ацетатемии и, как следствие, провоцировать сердечно-сосудистую нестабильность во время SLEDD у больных с острым почечным повреждением. Напротив, применение полностью безацетатного диализирующего раствора «Кребсол» предпочтительно у больных с высоким риском гемодинамических осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kumar VA, Craig M, Depner T, Yeun JY. Extended daily dialysis: A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 294–300
2. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 875–885
3. Marshall M.R, Ma T, Galler D et al. Sustained low-efficiency daily dialfiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; V. 19: 877–884
4. Lonnemann G, Floege J, Kliem V et al. Extended daily veno-venous high flux haemodialysis in patients with acute renal failure and multiple organ dysfunction syndrome using a single path batch dialysis system. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1189–1193
5. Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T et al. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(2):342–349.
6. Kumar VA, Yeun JY, Depner TA, Don BR. Extended daily dialysis vs. continuous hemodialysis for ICU patients with acute renal failure. *Int J Artif Organs* 2004; 27(5): 371–379
7. Bellomo R, Baldwin I, Naka T et al. Длительная интермиттирующая почечно-заместительная терапия в отделении реанимации. *Анестезиология и реаниматология* 2005; (2):74–78
8. Ricci Z, Ronco C. Dose and efficiency of renal replacement therapy: Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis versus slow extended daily dialysis. *Crit Care Med* 2008; 36 (Suppl 4): S229–S237
9. Fournier G, Potier J, Thebaud H-E et al. Substitution of acetic acid for hydrochloric acid in the bicarbonate buffered dialysate. *Intern Soc for Artificial Org* 1998; 22(7): 608–613
10. Ding F, Ahrenholz P, Winkler RE et al. Online hemodiafiltration versus acetate-free biofiltration: a prospective crossover study. *Artif Organs* 2002; 26(2):169–180
11. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P et al. On-line haemodiafiltration with and without acetate. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(6): 1648–1651
12. Coll E, Perez-Garcia R, Martin de Francisco AL et al. Acetate-free on-line PHF: how to improve hyperacetatemia and haemodynamic tolerance. *Nefrologia* 2009; 29(2):156–162
13. Kirkendol PL, Devia CJ, Bower JD, Holbert RD. A comparison of the cardiovascular effects of sodium acetate, sodium bicarbonate and other potential sources of fixed base in hemodialysate solutions. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1977; 23: 399–405
14. Tolchin N, Roberts JL, Hayashi J, Lewis EJ. Metabolic consequences of high mass-transfer hemodialysis. *Kidney International* 1977; 11: 366–378
15. Tollinger CD, Vreman HJ, Weiner MW. Measurement of acetate in human blood by gas chromatography: effect of sample preparation, feeding, and various diseases. *Clin Chem* 1979; 25/10: 1787–1790
16. Bolasco P, Ghezzi P M, Serra A, et al. Effects of acetate-free haemodiafiltration (HDF) with endogenous reinfusion (HFR) on cardiac troponin levels. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(1): 258–263
17. Amore A, Cirina P, Mitola S et al. Acetate intolerance is mediated by enhanced synthesis of nitric oxide by endothelial cells. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1431–1436
18. Мухомедова ТВ, Унароков ЗМ. Опыт применения sustained low efficiency dialysis (sled) – технологий заместительной почечной терапии в лечении кардиоренального синдрома с диуретик-рефрактерными отеками. *Нефрология* 2010; 14 (1): 63–67
19. Mukhoedova T, Unarokov Z. Sustained low-efficiency daily dialysis with acetate-free dialysate in patient with acute kidney injury after cardiac surgery. *NDT Plus* 2010; 3 (suppl 3): iii367
20. Tonelli M, Astephen P, Andreou P, Beed S. Blood volume monitoring in intermittent hemodialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2002; 62: 1075–1080
21. Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B et al. Haemodialysis with on-line monitoring equipment: tools or toys? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(1): 22–33
22. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ et al. Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int* 2001; 60: 777–785
23. Birne R, Branco P, Marcelino P et al. A comparative study of cardiovascular tolerability with slow extended dialysis versus continuous haemodiafiltration in the critical patient. *Port J Nephrol Hypert* 2009; 23(4): 323–330
24. Naka T, Baldwin I, Bellomo R et al. Prolonged daily intermittent renal replacement therapy in ICU patients by ICU nurses and ICU physicians. *Int J Artif Organs* 2004; 27(5): 380–387
25. Yegenaga I, Vanholder R, Hoste E et al. Study of hemodynamic disturbances during slow extended daily hemodialysis vs continuous renal replacement therapy in acute renal failure patients in the intensive care unit. *Blood Purif* 2004; 22: 240–241
26. Lima EQ, Fernandes A, Zanon J et al. Preventing intradialytic hypotension in acute kidney injury patients submitted to slow low efficiency dialysis (SLED). *Blood Purif* 2008; 26: 179–180
27. Fieghen HE, Friedrich JO, Burns KE et al. The hemodynamic tolerability and feasibility of sustained low efficiency dialysis in the management of critically ill patients with acute kidney injury. *BMC Nephrol* 2010; 11: 32

Поступила в редакцию 12.10.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.

© В.А.Серов, А.М.Шутов, О.В.Трошенкина, Е.Р.Макеева, Д.В.Серова, Ю.С.Кузнецова, 2011
УДК 616.127-008.64-036.12:616.61]:616.12-008.331/.351

*В.А. Серов¹, А.М. Шутов¹, О.В. Трошенкина¹, Е.Р. Макеева¹, Д.В. Серова¹,
Ю.С. Кузнецова¹*

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

*V.A. Serov, A.M. Shutov, O.V. Troshen'kina, Ye.R. Makeeva, D.V. Serova,
Yu.S. Kuznetsova*

ARTERIAL BLOOD PRESSURE DAILY PROFILE CHARACTERISTICS AT PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND RENAL DISORDER

¹Кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета Ульяновского государственного университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучение особенностей суточного профиля артериального давления (АД) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от функционального состояния почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 184 больных с ХСН (101 мужчина и 83 женщины), средний возраст – 56,7 года. У 20 пациентов был диагностирован I функциональный класс (ФК), у 105 – II, у 58 – III ФК ХСН и у 1 – IV ФК ХСН. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD, СКФ в среднем составила 58,6±18,9 мл/мин/1,73 м². Вариационный ряд СКФ был разделен на квартили. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Величины офисного АД были выше у больных 4-го квартиля. Выявлена положительная корреляция величины среднесуточных и среднедневных систолического и диастолического АД, индекса времени гипертонии диастолического АД с величиной СКФ. Значительные различия выявлены в степени ночного снижения (СНС) как систолического, так и диастолического АД у больных с ХСН с разной СКФ: у больных с ХСН 1-го квартиля СНС АД была статистически значимо ниже. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты исследования свидетельствуют о существенных нарушениях суточного ритма АД у больных с ХСН, ассоциированной с хронической болезнью почек, которые потенциально могут влиять на прогноз заболевания. Необходимо проведение дальнейших исследований по определению прогностического значения изменений показателей СМАД у больных с ХСН и использование полученной информации для оптимизации лечения.

Ключевые слова: суточное мониторирование артериального давления, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность.

ABSTRACT

THE AIM: investigation of arterial blood pressure (ABP) daily profile specifications at patients with chronic heart failure (CHF) depending on functional kidneys state. **PATIENTS AND METHODS.** 184 patients with CHF were searched (101 men and 83 women), average age – 56.7 years. 20 patients were diagnosed I functional class (FC), 105 – II, 58 – III CHF FC and 1 – IV CHF FC. Glomerular filtration rate (GFR) was counted by MDRD formula, average GFR was 58.6±18.9 ml/min/1.73m². CHF ordered sample was divided into quartiles. **RESULTS.** Patients from quartile 4 had higher value of ABP. There was shown positive correlation of diurnal and average daily systolic and diastolic ABP, diastolic ABP hypertension time index with CHF value. Meaningful differences were detected in night decreasing level (NDL) of systolic and diastolic ABP at patients of CHF with different GFR: ABP NDL was statically rather lower at patients with CHF from 1 quartile. **CONCLUSION.** Results of the research testify about appreciable ABP diurnal rhythm disturbances at patients with CHF associated with chronic kidney disease which can potentially affect on disease prognosis. It is necessary to provide further investigations of diurnal ABPM factors alteration prognostic value determination at patients with CHF and usage of received information for treatment optimization.

Key words: diurnal arterial blood pressure monitoring, chronic kidney disease, chronic heart failure.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования, проведенные в разные годы в разных странах, убедительно доказывают роль артериальной гипертензии (АГ) в развитии хронической

сердечной недостаточности (ХСН) [1, 2]. Так, результаты Фрамингемского исследования показали, что повышение систолического артериального давления (САД) на 20 мм рт. ст. увеличивает риск развития ХСН на 56%, а повышение пульсового артериального давления (ПАД) на 16 мм

Серов В.А. 432072, г. Ульяновск, ул. 40-летия Победы, д. 14, кв. 62. Тел.: (8422) 55-27-08; E-mail: Valery_serov@mail.ru

Таблица 1

Характеристика больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от величины скорости клубочковой фильтрации (1-й и 4-й квартили вариационного ряда скорости клубочковой фильтрации)

Показатель	Больные ХСН со СКФ ≤ 46 мл/мин/1,73 м ² (n=48) – 1-й квартиль	Больные ХСН со СКФ ≥ 70 мл/мин/1,73 м ² (n=47) – 4-й квартиль
Возраст больных (лет)	61,6 $\pm$ 10,7	52,8 $\pm$ 11,1
Женщины (абс., %)	25 (52,1%)	25 (53,2%)
Причины ХСН:		
- ГБ (абс., %)	9 (18,7%)	20 (42,6%)
- ИБС (абс., %)	0	1 (2,1%)
- сочетание ИБС и ГБ (абс., %)	38 (79,2%)	26 (55,3%)
- другие заболевания сердца (абс., %)	1 (2,1%)	0
Функциональный класс ХСН	2,5 $\pm$ 0,6	2,0 $\pm$ 0,6
Фракция выброса левого желудочка (%)	58,5 $\pm$ 7,8	61,9 $\pm$ 9,0
Сахарный диабет (абс., %)	17 (35,4%)	16 (34,0%)
Анемия	14 (29,2%)	3 (6,4%)

рт. ст. – на 55% [3]. Повышенный уровень артериального давления (АД) ведет к увеличению нагрузки давлением, ускорению развития атеросклеротического поражения сосудов, вовлечению в патологический процесс органов мишеней. С другой стороны, снижение АД также сопровождается увеличением риска смерти больных с ХСН [4].

Суточное мониторирование АД (СМАД) широко используется в диагностике, оптимизации тактики ведения и определении прогноза у больных с артериальной гипертензией [5–7]. Многочисленные исследования показали преимущества СМАД перед офисным измерением АД [6, 8, 9].

Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м² наблюдается у 9,2–71,2% больных с ХСН [10]. У больных с ХБП чаще наблюдаются систолическая АГ [11] и изменения суточного профиля АД в виде недостаточной степени ночного снижения АД [12, 13]. Несмотря на это, особенности суточного профиля АД у больных с ХСН, ассоциированной с ХБП, остаются недостаточно изученными. Целью исследования явилось изучение особенностей суточного профиля АД у больных с ХСН в зависимости от функционального состояния почек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 184 больных с ХСН (101 мужчина и 83 женщины). Средний возраст больных составил 56,7 $\pm$ 11,0 лет. Диагностика ХСН и лечение больных проводилось в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН [14]. У 20 пациентов был диагностирован I функциональный класс (ФК), у 105 – II, у 58 – III ФК ХСН и у 1 – IV ФК ХСН. Причинами ХСН являлись: гипертоническая болезнь (ГБ) – у 50 больных, ИБС – у 5, сочетание ИБС и ГБ – у 126 больных, другие заболевания сердца – у 3 больных. Фракция выброса левого желудочка в среднем составила 59,5 $\pm$ 9,6%.

Суточное мониторирование АД проводилось осциллометрическим методом в течение 24 ч с интервалом измерения 15/30 мин день/ночь на аппаратах МнСДП-2 и МнСДП-3 BPLab (ООО «Петр Телегин», Россия). Оценивали средние величины

САД, ДАД и ПАД, индексы «нагрузки давлением», вариабельность АД за период бодрствования и сна, а также степень ночного снижения (СНС) АД. Суточный профиль АД оценивали по СНС САД и ДАД с использованием традиционных критериев определения двухфазного ритма [15].

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD, ХБП диагностировали согласно NKF K/DOQI, Guidelines, 2002 [16]. СКФ в среднем составила 58,6 $\pm$ 18,9 мл/мин/1,73 м². Вариационный ряд СКФ был разделен на квартили. Характеристика больных с ХСН 1-го и 4-го квартиля представлены в табл. 1.

Результаты исследования статистически обработаны с применением компьютерного пакета «Statistica v. 6,0»: определялись средние значения показателей, стандартное отклонение, достоверность различий определяли в зависимости от типа распределения по t-критерию Стьюдента или критерию Манна–Уитни для независимых выборок, χ^2 (с поправкой Yates). Проводился однофакторный корреляционный анализ. Показатели представлены как $M \pm SD$. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Снижение СКФ было ассоциировано с увеличением возраста больных с ХСН ($R = -0,32$, $p < 0,001$) и нарастанием функционального класса ХСН ($R = -0,27$, $p < 0,001$). Гендерных различий между больными с ХСН 1-го и 4-го квартиля СКФ не было. По сравнению с больными с ХСН с высокой СКФ (4-й квартиль) среди больных с ХСН с низкой СКФ (1-й квартиль) этиологической причиной заболевания реже являлась ГБ ($\chi^2 = 5,27$, $p = 0,02$), но чаще – сочетание ГБ и ИБС ($\chi^2 = 5,11$, $p = 0,02$). У больных с ХСН с низкой СКФ (1-й квартиль) чаще

отмечалось наличие анемии ($\chi^2=6,91$, $p=0,009$) и наблюдалась тенденция к снижению фракции выброса левого желудочка, однако различия не достигали уровня статистической достоверности ($p=0,09$).

Величины офисного САД и ДАД были выше у больных 4-го квартиля (табл. 2). Такая же картина наблюдалась при анализе показателей САД и ДАД при проведении СМАД, при этом в дневные часы и в среднем за сутки разница была статистически значима. Кроме того, выявлено статистически значимое увеличение индекса времени гипертонии САД и ДАД, индекса площади гипертонии ДАД в дневные часы и в среднем за сутки. Индекс времени гипертонии САД и ДАД, индекс площади гипертонии ДАД в ночные часы у больных 4-го квартиля также были выше, чем у больных 1-го квартиля, однако разница не достигала уровня статистической достоверности.

Выявлена положительная корреляция величины среднесуточных и среднедневных САД и ДАД, индекса времени гипертонии ДАД с величиной СКФ (табл. 3). Следует отметить, что при офис-

ном измерении АД корреляция со СКФ была выявлена только у САД.

Артериальное давление менее 140/90 мм рт. ст. при офисном измерении выявлено у 15 (31,3%) больных с ХСН 1-го квартиля и 3 (6,3%) больных с ХСН 4-го квартиля ($\chi^2=8,01$, $p=0,005$). При проведении СМАД нормальные цифры АД были выявлены у 6 (12,5%) больных с ХСН 1-го квартиля и 1 (2,1%) больного с ХСН 4-го квартиля ($\chi^2=2,38$, $p=0,1$). После исключения больных с индексом времени гипертонии в дневные и/или ночные часы более 15% нормотония наблюдалась только у 3 (6,3%) больных ХСН 1 квартиля и 1 (2,1%) больного ХСН 4 квартиля ($\chi^2=0,24$, $p=0,6$). «Гипертония белого халата» выявлена у 4 (8,3%) больных с ХСН 1-го квартиля и 1 (2,1%) больного с ХСН 4-го квартиля ($\chi^2=0,8$, $p=0,4$).

Значительные различия выявлены в степени ночного снижения (СНС) как систолического, так и диастолического АД у больных с ХСН с разной СКФ: у больных с ХСН 1-го квартиля СНС АД была статистически значимо ниже (рисунок). Больные со степенью ночного снижения САД $\geq 10\%$ при

Таблица 2

Показатели артериального давления у больных хронической сердечной недостаточностью при офисном измерении и СМАД в зависимости от величины скорости клубочковой фильтрации

(1-й и 4-й квартиль вариационного ряда скорости клубочковой фильтрации)

Показатель АД	Больные с ХСН со СКФ ≤ 46 мл/мин/1,73 м ² (n=48) – 1-й квартиль	Больные с ХСН со СКФ ≥ 70 мл/мин/1,73 м ² (n=47) – 4-й квартиль	p
САД (офисное измерение)	148,5 $\pm$ 31,4	164,7 $\pm$ 24,7	0,02
ДАД (офисное измерение)	92,1 $\pm$ 15,5	97,4 $\pm$ 15,7	0,03
ПАД (офисное измерение)	59,0 $\pm$ 24,6	67,3 $\pm$ 15,9	0,09
САД (среднесуточное)	134,3 $\pm$ 21,6	142,5 $\pm$ 15,6	0,04
ДАД (среднесуточное)	75,6 $\pm$ 15,2	85,5 $\pm$ 10,6	<0,001
ПАД (среднесуточное)	57,4 $\pm$ 17,4	56,3 $\pm$ 12,0	0,7
ИВ САД (среднесуточное)	46,6 $\pm$ 34,7	62,4 $\pm$ 28,8	0,02
ИП САД (среднесуточное)	168,0 $\pm$ 344,7	320,5 $\pm$ 259,1	0,4
ИВ ДАД (среднесуточное)	32,5 $\pm$ 28,2	49,4 $\pm$ 29,0	0,006
ИП ДАД (среднесуточное)	88,6 $\pm$ 109,4	154,4 $\pm$ 147,1	0,02
САДд (СМАД в дневные часы)	136,3 $\pm$ 21,4	146,5 $\pm$ 15,9	0,01
ДАДд (СМАД в дневные часы)	79,4 $\pm$ 12,5	88,8 $\pm$ 10,3	<0,001
ПАДд (СМАД в дневные часы)	56,9 $\pm$ 17,0	57,1 $\pm$ 11,3	0,9
ИВ САДд (СМАД в дневные часы)	42,8 $\pm$ 35,8	61,2 $\pm$ 30,1	0,009
ИП САДд (СМАД в дневные часы)	196,2 $\pm$ 288,9	272,3 $\pm$ 239,1	0,2
ИВ ДАДд (СМАД в дневные часы)	29,6 $\pm$ 28,3	49,9 $\pm$ 30,8	0,002
ИП ДАДд (СМАД в дневные часы)	64,9 $\pm$ 76,7	143,9 $\pm$ 152,4	0,003
САДн (СМАД в ночные часы)	129,8 $\pm$ 24,7	133,6 $\pm$ 17,8	0,4
ДАДн (СМАД в ночные часы)	72,1 $\pm$ 13,4	77,1 $\pm$ 12,5	0,07
ПАДн (СМАД в ночные часы)	57,8 $\pm$ 19,0	56,4 $\pm$ 11,9	0,7
ИВ САДн (СМАД в ночные часы)	53,8 $\pm$ 39,8	65,9 $\pm$ 33,8	0,1
ИП САДн (СМАД в ночные часы)	290,6 $\pm$ 388,8	310,7 $\pm$ 326,4	0,8
ИВ ДАДн (СМАД в ночные часы)	42,0 $\pm$ 36,1	50,5 $\pm$ 35,2	0,3
ИП ДАДн (СМАД в ночные часы)	103,6 $\pm$ 144,2	145,4 $\pm$ 191,6	0,2
СНС САД (%)	4,8 $\pm$ 9,6	8,7 $\pm$ 7,7	0,03
СНС ДАД (%)	9,4 $\pm$ 9,6	13,6 $\pm$ 9,1	0,04

Примечание. Здесь и в табл. 3: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ПАД – пульсовое АД; ИВ – индекс времени гипертонии; ИП – индекс площади гипертонии; СНС – степень ночного снижения.

СКФ ≤ 46 мл/мин/1,73 м² (1-й квартиль) составляли 68,8%, при СКФ ≥ 70 мл/мин/1,73 м² (4-й квартиль) – 46,8% ($\chi^2=3,83$, $p=0,05$). Для ДАД различие было менее выражено: при СКФ ≤ 46 мл/мин/1,73 м² (1-й квартиль) больные со степенью ночного снижения ДАД $\geq 10\%$ составляли 50,0%, при СКФ ≥ 70 мл/мин/1,73 м² (4-й квартиль) – 46,8% ($\chi^2=1,87$, $p=0,2$).

Выявлена корреляция СНС САД с возрастом больных с ХСН ($R=-0,32$, $p<0,001$), уровнем гемоглобина ($R=0,23$, $p=0,003$), функциональным классом ХСН ($R=-0,17$, $p=0,02$) и СКФ ($R=0,17$, $p=0,02$). Степень ночного снижения ДАД коррелировала с возрастом больных с ХСН ($R=-0,21$, $p=0,004$), уровнем гемоглобина ($R=0,19$, $p=0,01$), индексом массы миокарда левого желудочка ($R=-0,23$, $p=0,03$) и СКФ ($R=0,17$, $p=0,02$).

Таблица 3

Связь показателей артериального давления и скорости клубочковой фильтрации

Показатель АД	R	p
САД (офисное измерение)	0,17	0,03
ДАД (офисное измерение)	0,13	0,1
ПАД (офисное измерение)	0,19	0,01
САД (среднесуточное)	0,14	0,05
ДАД (среднесуточное)	0,19	0,01
ПАД (среднесуточное)	0,006	0,9
ИБ САД (среднесуточное)	0,1	0,2
ИБ ДАД (среднесуточное)	0,15	0,04
ИБ ПАД (среднесуточное)	0,14	0,06
САДд (СМАД в дневные часы)	0,18	0,02
ДАДд (СМАД в дневные часы)	0,2	0,006
ПАДд (СМАД в дневные часы)	0,04	0,6
ИБ САДд (СМАД в дневные часы)	0,13	0,09
ИБ ДАДд (СМАД в дневные часы)	0,14	0,05
ИБ ПАДд (СМАД в дневные часы)	0,18	0,01
ИБ ДАДд (СМАД в дневные часы)	0,17	0,02
САДн (СМАД в ночные часы)	0,04	0,6
ДАДн (СМАД в ночные часы)	0,07	0,4
ПАДн (СМАД в ночные часы)	0,03	0,7
ИБ САДн (СМАД в ночные часы)	0,04	0,6
ИБ ДАДн (СМАД в ночные часы)	0,06	0,4
ИБ ПАДн (СМАД в ночные часы)	0,01	0,9
ИБ ДАДн (СМАД в ночные часы)	0,02	0,8
СНС САД (%)	0,17	0,02
СНС ДАД (%)	0,17	0,02

ОБСУЖДЕНИЕ

В ряде исследований было выявлено, что в отличие от общей популяции для больных с ХСН повышение САД является благоприятным прогностическим фактором [17–19]. Это объясняется, с одной стороны, тем, что высокое САД свидетельствует о более ранней фазе развития заболевания с более высоким сердечным выбросом, с другой – тем, что лечащие врачи чаще используют рекомендованные средние терапевтические дозы основных лекарственных препаратов для лечения ХСН (ингибиторов ангиотензинпревращающего

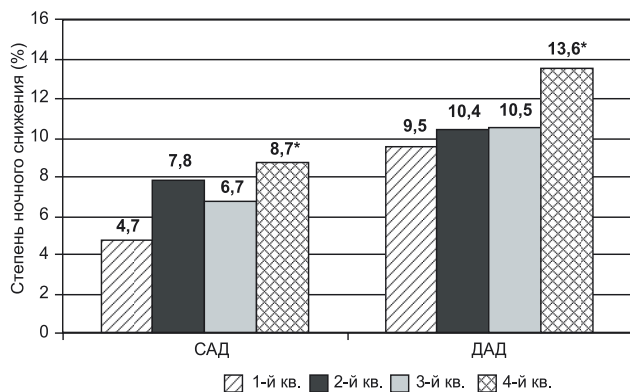
фермента, бета-адреноблокаторов, диуретиков) у больных с нормальными или повышенными цифрами АД [20]. В то же время, в крупном канадском исследовании [21], включавшем около 7,5 тыс. пациентов, зависимость смертности больных с ХСН от уровня САД и ДАД носила U-образный характер. Минимальный уровень смертности был отмечен при уровне САД 120–139 мм рт. ст. Таким образом, в настоящее время нельзя отрицать негативное влияние на долгосрочный прогноз больных с ХСН артериальной гипертензии, тем более что повышенное АД может вести к ремоделированию сердца, прогрессии атеросклероза и, как следствие, к ишемии миокарда.

С другой стороны снижение как систолического, так и диастолического АД ниже нормативных значений ведет к снижению коронарного кровотока, ишемии миокарда и, как следствие, возникновению аритмий [22, 23]. Известно, что большинство больных с ХСН имеют различные нарушения ритма сердца, у 2/3 больных с начальными стадиями ХСН и у 1/3 больных с финальными стадиями ХСН исходом заболевания является внезапная смерть [14].

Наконец, и АГ, и артериальная гипотония могут вести к повреждению других органов: почек, головного мозга, периферических сосудов.

Существенное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы может оказывать нарушение циркадного ритма АД. По мнению большинства исследователей [24, 25], у здорового человека в ночное время АД снижается на 10–20%. При ХБП, АГ, сахарном диабете типов 1 и 2 наблюдаются нарушения суточного профиля АД. Недостаточное ночное снижение АД ведет к повышению нагрузки давлением и способствует прогрессированию поражения органов сердечно-сосудистой системы. Установлено, что относительная толщина стенок левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка, уровни предсердного и мозгового натрийуретического пептидов в сыворотке крови увеличиваются даже при нормальном уровне АД в группе больных с суточным профилем АД «нондиппер» [26]. У мужчин с отсутствием ночного снижения АД в 2,21 раза возрастает относительный риск развития ХСН [27]. Нарушение циркадного ритма АД у больных с ХСН является важным предиктором риска смерти и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН [28].

Патофизиологические механизмы изменений суточного профиля АД остаются недостаточно ясными. Установлена связь нарушений суточного профиля АД с возрастом больных, наличием хронической болезни почек, сахарного диабета, ИБС,



Степень ночного снижения АД у больных с ХСН в зависимости от СКФ. * $p < 0,05$ при сравнении показателей 1-го и 4-го квартилей.

цереброваскулярной патологии и ХСН [29]. Обсуждается роль повышения активности симпатической нервной системы и снижения вагусной стимуляции, снижения экскреции натрия [30], уменьшения физической активности, увеличения употребления поваренной соли, курения [31].

N. Goto и соавт. [32] продемонстрировали возможность изменения суточного профиля АД по типу «нондиппер» после односторонней нефрэктомии у доноров почки, при этом уровень АД оставался без существенных изменений.

При развитии ХБП у больных с ХСН наблюдается увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности [33], однако причины, по которым с ХБП неблагоприятно влияет на прогноз больных ХСН, до конца остаются не выясненными. Обсуждается значение активизации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [34], развитие анемии [35], фибрилляции предсердий и митральной регургитации [36]. Результаты проведенного нами исследования дают основание предполагать, что одним из патогенетических механизмов, ведущих к ухудшению прогноза у больных с ХСН, ассоциированной с ХБП, может являться нарушение регуляции АД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали существенные различия в показателях АД у больных с ХСН в зависимости от функционального состояния почек. При этом наблюдалась парадоксальная ситуация: снижение СКФ сопровождалось снижением как САД, так и ДАД. Ранее подобный парадокс был отмечен в отношении АД у больных с ХСН – снижение АД сопровождалось увеличением смертности больных [17, 19].

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о существенных нарушениях суточного ритма АД у больных с ХСН, ассоциированной с ХБП, которые потенциально могут влиять на прогноз заболевания. Необходимо проведение дальнейших исследований по определению прогностического значения изменений показателей СМАД у больных с ХСН и использование полученной информации для оптимизации лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Levy D, Larson MG, Vasan RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275(20): 1557-1562
2. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men—morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med* 2001;249(3):253-261
3. Haider AW, Larson MG, Franklin SS et al. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham

Heart Study. *Ann Intern Med* 2003;138(1):10-16

4. Grigorian-Shamagian L, Gonzalez-JuAnatey JR, Vazquez R et al. Association of blood pressure and its evolving changes with the survival of patients with heart failure. *J Card Fail* 2008; 14(7):561-568
5. Горбунов ВМ, Оганов РГ, Платонова ЕВ, Деев АД. Сравнительная информативность трех методов измерения артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007; 6(4): 5-12
6. Dolan E, Stanton AV, Thom S et al. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients—an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens* 2009;27(4):876-885
7. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension* 2010; 56(5): 824-830
8. Dolan E, Stanton A, Thijs L et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005;46(1):156-161
9. Eguchi K, Pickering TG, Hoshida S et al. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2008;21(4):443-450
10. Серов ВА, Шугров АМ, Мензоров МВ и др. Эпидемиология хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология* 2010; 1: 50-55
11. Agarwal R. Systolic hypertension in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2003;16:208-213
12. Csiky B, Kovacs T, Wagner L et al. Ambulatory blood pressure monitoring and progression in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:86-90
13. O'Seaghdha CM, Perkovic V, Lam TH et al. Blood pressure is a major risk factor for renal death: an analysis of 560 352 participants from the Asia-Pacific region. *Hypertension* 2009; 54(3):509-515
14. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2010; 57 (1): 3-62
15. Рогоза АН, Никольский ВП, Ощепкова ЕВ и др. Суточное мониторирование артериального давления (методические вопросы). Арабидзе ГГ, Атьков ОЮ, ред. М., 1997; 33
16. Levey AS, Coresh J, Balk E et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139(2):137-147
17. Lee TT, Chen J, Cohen DJ, Tsao L. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2006;151(1):76-83
18. Guder G, Frantz S, Bauersachs J et al. Reverse epidemiology in systolic and nonsystolic heart failure: cumulative prognostic benefit of classical cardiovascular risk factors. *Circ Heart Fail* 2009;2(6):563-571
19. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE et al. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart* 2009;95(1):56-62
20. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006; 296(18):2217-2226
21. Lee DS, Ghosh N, Floras JS et al. Association of blood pressure at hospital discharge with mortality in patients diagnosed with heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2:616-623
22. Bangalore S, Qin J, Sloan S et al. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010;122(21):2142-2151
23. Messerli FH, Panjath GS. The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension: exactly how essential? *J Am Coll Cardiol* 2009;54(20):1827-1834

24. Brotman DJ, Davidson MB, Boumitri M, Vidt DG. Impaired diurnal blood pressure variation and all-cause mortality. *Am J Hypertens* 2008;21(1):92-97
25. Kimura G, Dohi Y, Fukuda M. Salt sensitivity and circadian rhythm of blood pressure: the keys to connect CKD with cardiovascular events. *Hypertens Res* 2010;33(6):515-520
26. Hoshida S, Kario K, Hoshida Y et al. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens* 2003; 16(6): 434-438
27. Ingelsson E, Bjorklund-Bodegerd K, Lind L et al. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006;295(24):2859-2866
28. Shin J, Kline S, Moore M et al. Association of diurnal blood pressure pattern with risk of hospitalization or death in men with heart failure. *J Card Fail* 2007;13(8):656-662
29. de la Sierra A, Redon J, Banegas JR et al. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;53(3):466-472
30. Prisant LM. Blunted nocturnal decline in blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004;6(10):594-597
31. Kanbay M, Turgut F, Uyar ME et al. Causes and mechanisms of nondipping hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30(7):585-597
32. Goto N, Uchida K, Morozumi K et al. Circadian blood pressure rhythm is disturbed by nephrectomy. *Hypertens Res* 2005; 28(4):301-306
33. 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
34. Brewster UC, Setaro JF, Perazella MA The renin-angiotensin-aldosterone system: Cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states. *Am J Med Sci* 2003; 326: 15-24
35. Zakai NA, Katz R, Hirsch C et al. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort. The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2214-2220
36. Серов ВА, Шутов АМ, Сучков ВН и др. Влияние хронической болезни почек на прогноз больных хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность* 2009; 4:202-204

Поступила в редакцию 27.02.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.

© Г.Т.Иванова, А.Г.Кучер, О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, А.В.Смирнов, Д.В.Чередниченко, Л.В.Котенко, И.Г.Каюков, 2011
УДК 616.61+616.12]-08.874.2:547.96-092.4

*Г.Т. Иванова⁴, А.Г. Кучер², О.Н. Береснева¹, М.М. Парастаева¹,
А.В. Смирнов^{1,2}, Д.В. Чередниченко³, Л.В. Котенко³, И.Г. Каюков¹*

ОЦЕНКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НЕФРОПРОТЕКТИВНОГО И КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МАЛОБЕЛКОВОЙ ДИЕТЫ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ КЕТОСТЕРИЛ

*G.T. Ivanova, A.G. Kucher, O.N. Beresneva, M.M. Parastayeva, A.V. Smirnov,
D.V. Cherednichenko, L.V. Kotenko, I.G. Kayukov*

NEPHROPROTECTIVE AND CARDIOPROTECTIVE EFFECTS ESTIMATION OF LOW-PROTEIN DIET WITH KETOSTERIL LONG TERM ADMINISTRATION

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней, ³Центр лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, ⁴Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: исследование влияния длительного потребления малобелковой диеты (МБД) в сочетании с кетостерилом на сердечно-сосудистую систему и лабораторные показатели крыс с экспериментальным уменьшением количества функционирующих нефронов. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Работа выполнена на самцах крыс Wistar, подвергнутых 5/6 нефрэктомии (НЭ). Одна группа животных после НЭ получала в течение 4 мес стандартную диету (20, 16% животного белка), вторая – МБД, включающую 10% кетостерила. Контрольные крысы получали стандартную или МБД. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Назначение МБД в сочетании с кетостерилом замедляло прогрессирование экспериментальной уремии, снижало фосфатемию, протеинурию, предотвращало рост уровня триглицеридов в сыворотке крови. Исследуемая МБД оказывала кардиопротективное действие, способствуя нормализации среднего АД и предотвращая увеличение массы миокарда, увеличивала продолжительность жизни крыс с НЭ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Длительное потребление сбалансированной по количественному и качественному составу МБД оказывало рено- и кардиопротективное действие у животных с экспериментальной почечной недостаточностью.

Ключевые слова: малобелковая диета, кетостерил, сердечно-сосудистая система, экспериментальная почечная недостаточность.

ABSTRACT

THE AIM. Research of low-protein diet (LPD) with Ketosteril long-term administration effect on cardio-vascular system and rats values with experimentally decreasing of functional nephron quantity. **MATERIAL AND METHODS.** Work is completed on Wistar male rats with 5/6 nephrectomy (NE). During 4 months after NE one group of rats received standard diet (20. 16% animal protein), another group – LPD with 10% Ketosteril. Control rats received either standard or low-protein diet. **RESULTS.** Administration of LPD with Ketosteril retarded experimental uremia progression, reduced phosphatemia, proteinuria, prevented triglyceride concentration increasing in serum. Experimental LPD cardioprotective effect included improving mean arterial pressure and prevention myocardium weight rising in rats with NE. **RESULTS.** Long-term usage of qualitatively and quantitatively balanced low-protein makes reno- and cardioprotective effects on animals with experimental kidney failure.

Key words: low-protein diet, Ketosteril, cardio-vascular system, experimental kidney failure.

ВВЕДЕНИЕ

Режим белкового питания оказывает существенное влияние на функцию почек и течение хронической болезни почек (ХБП). Различные вариации количества белка в пищевом рационе, а также его качественный состав могут выступать в роли

факторов риска прогрессирования патологии почек и способствовать развитию осложнений [1, 2]. В экспериментальных исследованиях показано, что диета с высоким содержанием белка усиливает гемодинамическую нагрузку на оставшиеся нефроны, увеличивает гипертрофию клубочков и протеинурию, повышает смертность у животных с нефрэктомией (НЭ) [3]. Гипертрофия вызывает ишемию почечных структур и развитие гломерулосклероза.

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, НИИ Нефрологии. Тел.: (812)-3463923; E-mail: kaukov@nephrolog.ru

Малобелковая диета (МБД) уменьшает гипертрофию и выраженность структурных изменений почек при уменьшении массы функционирующих нефронов [4]. Развитие альбуминурии также ассоциируется с увеличением потребления белка с пищей. Кроме того, кратковременное потребление высокобелковой диеты (ВБД) у больных с умеренным снижением функции почек приводит к более высокой по сравнению с МБД суточной экскреции воды, натрия, калия, кальция, фосфора, мочевины [5, 6]. Поэтому разумное ограничение белка в рационе пациентов с паренхиматозными изменениями почек оправдано.

У больных с ХБП пребывание на МБД уменьшает проявление гиперпаратиреоза, нормализует липидный обмен [7–10]. Однако неоднозначные результаты применения МБД, трудности ее длительного соблюдения, опасения усугубить нарушение белкового баланса и способствовать развитию белково-энергетической недостаточности требуют проведения дальнейших клинических и экспериментальных исследований.

Следует отметить, что изменение метаболизма белка при патологии почек связано с нарушением обмена ряда аминокислот (АК). У больных с ХБП снижается содержание в крови лизина, триптофана, тирозина, изменяется (снижается) отношение незаменимых АК к заменимым (валин/ глицин; тирозин/фенилаланин). Эти проявления могут быть обусловлены как недостаточным потреблением белка, так и ацидозом. В связи с этим коррекция дефицита незаменимых АК является важным звеном в замедлении нарушений функции почек.

Для восполнения дефицита АК используют препараты, содержащие незаменимые АК и их кетоаналоги (КА), в частности кетостерил («Фрезениус Каби», Германия). В данном препарате все незаменимые АК представлены в оптимальном соотношении. Триптофан, гистидин, лизин, треонин и тирозин использованы в виде L-форм АК. Разветвленные АК (валин, лейцин, изолейцин, фенилаланин) представлены в виде кетоаналогов, которые не содержат аминокруппу. Метионин представлен гидроксикетоналогом. Преимущество КА заключается в том, что они, в отличие от АК, не содержат азота, экскреция которого при патологии почек снижена. В организме КА трансформируются в соответствующие АК (кетогруппа заменяется на NH_2 -группу). При этом потребляется образующийся в процессе метаболизма азот. Кроме того, в препарате «Кетостерил» кетокислоты и метионин присутствуют в виде солей кальция и служат дополнительным источником данного иона, обеспечивая фосфат-связывающий эффект. Назначение подобных препа-

ратов позволяет снизить потребление животного белка у пациентов с ХБП. Однако, несмотря на интерес нефрологов к использованию диет, включающих препараты незаменимых АК, наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с ХБП, получавших подобные МБД длительное время ограничены. Учитывая различия в продолжительности жизни крысы и человека, дальнейшее изучение последствий длительного применения различных диетических воздействий в хронических экспериментах остается актуальным.

В связи с этим целью работы являлось исследование влияния длительного потребления МБД в сочетании с кетостерилом на сердечно-сосудистую систему и лабораторные показатели крыс с экспериментальным уменьшением количества функционирующих нефронов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на взрослых самцах крыс линии Wistar (питомник Рапполово), содержащихся в виварии СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова. С целью создания модели почечной недостаточности была выполнена поэтапная с интервалом в одну неделю резекция 5/6 почечной ткани [11, 12]. В качестве наркоза использовали тиопенталнатрия (50 мг/кг внутримышечно). Для сохранения надпочечников почки перед резекцией декапсулировали. Контролем служили ложнопериоперированные (ЛО) крысы.

Через две недели после второго этапа НЭ животные были разделены на группы. Крысы первой группы (n=12) получали стандартный лабораторный корм (производитель «Информ-корм», Россия), содержащий 20,16% полноценного белка животного происхождения, 1,03% кальция; 75,3% углеводов. Таким образом, они ежедневно потребляли 3 г белка/100 г массы тела. Крысам второй группы (n=12) назначали МБД, включающую 10% препарата «Кетостерил» и 90% растительной пищи (перловая крупа). Животные третьей группы (ЛО, n=8) получали МБД, включающую 10% кетостерила (1,5 г/100 г массы). Контрольную группу (n=9) составляли ЛО крысы, содержащиеся на стандартном лабораторном пищевом рационе (3 г белка/100 г массы). В ходе всего эксперимента доступ к воде был свободным. Срок наблюдения составил 4 мес после НЭ или ложной операции, что с учетом продолжительности жизни крыс соответствовало примерно 10 годам жизни человека.

Перед проведением НЭ, а также через 2 мес после резекции почечной ткани и перед забоем у бодрствующих животных измеряли среднее системное артериальное давление (АД) манжеточным

методом (на хвосте) и подсчитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС) за 1 мин. Уровень АД соответствовал величине давления в окклюзионной манжете в момент прекращения пульсовых колебаний. Электрограмму и кривую давления манжете регистрировали на самописце Н-338-2П при скорости протяжки ленты 10 мм/с. Для каждого животного выполняли 4–5 измерений.

К концу срока наблюдения (через 4 мес после НЭ) масса крыс во всех группах составляла 290–350 г, в среднем увеличиваясь на 30–35% по сравнению с исходной. Накануне забоя животных помещали в индивидуальные метаболические камеры и собирали суточную мочу. В моче определяли концентрацию общего белка (Ur). Крыс выводили из эксперимента декапитацией под легким эфирным наркозом. Во время забоя осуществляли забор крови для последующего определения уровней мочевины, креатинина, неорганического фосфора, общего кальция, общего белка, альбумина, триглицеридов. Содержание в сыворотке крови и мочи исследуемых показателей определяли по стандартным методикам на автоанализаторе (COBAS MIRA). Степень гипертрофии миокарда оценивали по индексу массы (ИМ), определяемому как соотношение массы органа к массе животного (мг/г) [13].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Значимость различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$. Исследование выполнено в соответствии с международными стандартами по работе с экспериментальными животными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных, подвергнутых 5/6 НЭ, через 4 мес после операции было выявлено увеличение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, суточной экскреции белка по сравнению с контролем (табл. 1, рис. 1). Однако у крыс с НЭ, получавших МБД в сочетании с кетостерилом, уровень мочевины крови был значительно ниже (развивалась уремия только I степени), чем у животных на стандартной диете (см. табл. 1), суточная экскреция белка с мочой значимо от контроля не отличалась (см. рис. 1). Таким образом, МБД, дополненная кетостерилом, замедляла прогрессирование экспериментальной уремии у крыс. Уровень неорганического фосфора в сыворотке крови животных с НЭ, получавших стандартную диету, существенно превышал показатель контрольной группы. В то же время, концентрация фосфора в крови

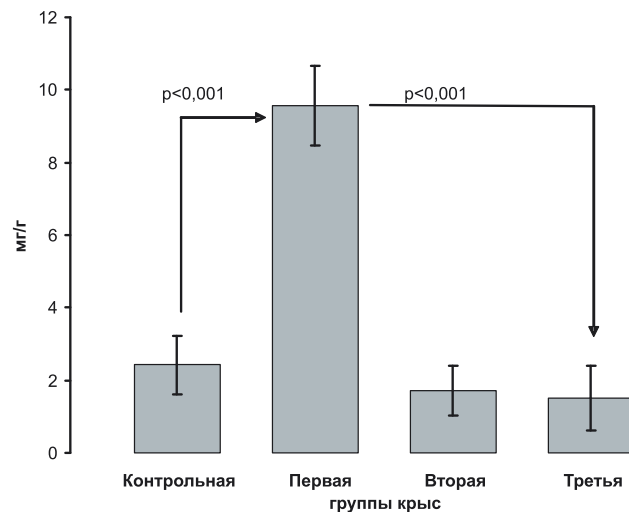


Рис. 1. Экскреция белка с мочой у крыс, получавших стандартную или малобелковую диету в сочетании с кетостерилом. К – контрольная группа; первая – крысы с НЭ, получавшие стандартную диету; вторая – ложнопериоперированные крысы, получавшие МБД с кетостерилом; третья – крысы с НЭ, получавшие МБД с кетостерилом.

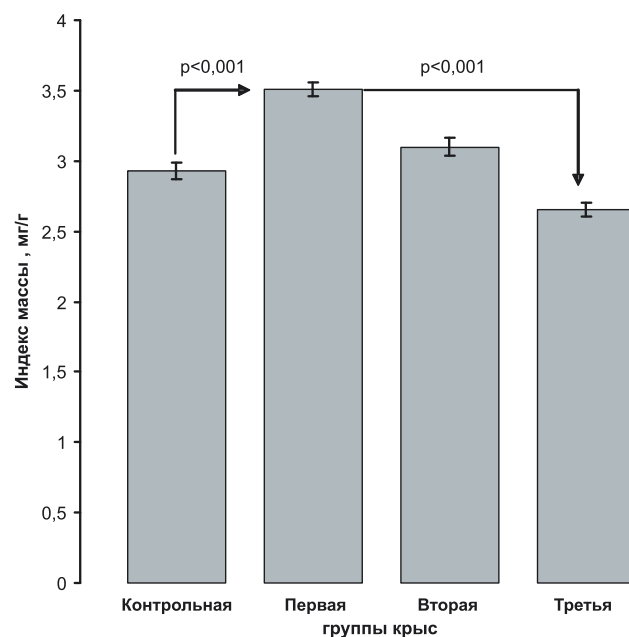


Рис. 2. Индекс массы миокарда крыс, получавших стандартную или малобелковую диету в сочетании с кетостерилом. К – контрольная группа; первая – крысы с НЭ, получавшие стандартную диету; вторая – ложнопериоперированные крысы, получавшие МБД с кетостерилом; третья – крысы с НЭ, получавшие МБД с кетостерилом.

крыс, потреблявших исследуемый вариант МБД, была значимо ниже, чем у животных с уремией на стандартной диете. Снижение содержания общего кальция в крови крыс с НЭ, получавших кетостерил, относительно контроля не наблюдалось. Уровень триглицеридов в сыворотке крови крыс, находящихся 4 мес после НЭ на стандартном пищевом рационе, оказался выше, чем в контрольной группе. В группе, получавшей МБД с кетостерилом достоверных отличий от контроля по этому пока-

зателю не выявлено (табл. 1). Через 4 мес после уменьшения массы действующих нефронов или «ложной» операции у животных, потреблявших МБД в сочетании с приемом кетостерила, снижения уровней сывороточного альбумина и общего белка по сравнению с контролем не отмечалось. Масса тела животных, содержащихся на МБД, к концу срока эксперимента значимо не отличалась от массы тела крыс, потреблявших стандартную диету (табл. 2). Таким образом, сбалансированная по количественному и качественному составу МБД может применяться достаточно продолжительное время, не вызывая развития белково-энергетической недостаточности.

Исследование показало, что у животных на стандартном рационе питания после НЭ происходит существенный рост среднего АД (см. табл. 2). Уже ко второму месяцу эксперимента уровень АД у крыс с НЭ достоверно превышал показатель контрольной группы. К 4 мес отмечался дальнейший рост АД в данной группе. В то же время, у крыс с НЭ на МБД существенного повышения среднего АД на протяжении всего срока эксперимента не отмечалось. У животных с НЭ на стан-

дартной диете к 4 мес после резекции части почечной ткани было выявлено значительное увеличение массы миокарда (рис. 2). У крыс, получавших после НЭ МБД, масса миокарда была не только ниже, чем у крыс с почечной недостаточностью на стандартной диете, но и значимо от показателя контрольной группы не отличалась. Таким образом, на данном сроке наблюдения МБД в сочетании с приемом кетостерила оказывала кардиопротективное действие у животных с НЭ. Кроме того, исследуемая МБД повышала выживаемость крыс с экспериментальной почечной недостаточностью. Так, в группе с НЭ, получавшей стандартную диету в период от 3 до 4 мес, погибло 25% животных. В группе, получавшей МБД, к 4 мес выжили все крысы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушение функции почек по участию в метаболизме белка может иметь серьезные последствия для организма, поскольку уменьшение концентрации альбумина сыворотки крови (маркера состояния белкового обмена) ассоциируется со снижением выживаемости пациентов с ХБП [14].

В наших экспериментах у животных, получавших МБД, масса тела практически не отличалась от крыс, потреблявших диету с нормальным содержанием протеинов (как и другие нутриционные показатели – общий белок и альбумин сыворотки).

Благоприятное влияние МБД с добавлением АК и КА оказывала и на липидный обмен. Экспериментальной уремии у крыс, как и ХБП у человека, свойственно развитие гипертриглицеридемии с повышением триглицеридов в крови. В наших экспериментах у животных с НЭ на фоне МБД с кетостерилем уровень триглицеридов в крови снижался, что согласуется с данными других исследователей [10].

Включение в малобелковый рацион крыс с НЭ препарата «Кетостерил» снижало у них выражен-

Таблица 1

Показатели сыворотки крови у контрольных животных и крыс с нефрэктомией ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Контроль (стандартная диета), n=9	НЭ (стандартная диета), n=8	Ложнооперированные (МБД), n=8	НЭ (МБД), n=12
Мочевина, ммоль/л	5,4±0,8	17,8±2,0**	3,58±0,9	9,97±1,0*
Креатинин, ммоль/л	0,030±0,004	0,072±0,009*	0,034±0,006	0,070±0,003*
Общий кальций, ммоль/л	2,35±0,15	2,07±0,09***	2,31±0,10	2,34±0,08
Фосфор, ммоль/л	2,05±0,05	2,62±0,010*	2,20±0,08	2,15±0,05
Триглицериды, ммоль/л	0,52±0,05	2,04±0,07**	0,67±0,03	0,64±0,03
Общий белок, г/л	62,9±0,5	59,25±1,3	63,75±1,8	63,45±0,7
Альбумин, г/л	24,6±1,1	22,2±1,0	21,88±1,5	20,55±1,8

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,05$ – различия достоверны относительно контрольной группы.

Таблица 2

Динамика изменений массы тела, среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений у контрольных животных и крыс с нефрэктомией ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контроль (стандартная диета), n=9	НЭ (стандартная диета), n=8	Ложнооперированные (МБД), n=8	НЭ (МБД) n=12
Исходная масса, г	255,0±10,0	248,0±8,0	245±10,0	242,0±12,0
Масса перед забоем, г	340,0±10,0	330,0±12,0	310±15,0	322,0±10,0
Исходное АД, мм рт. ст.	125,0±5,0	125,0±5,0	125,0±5,0	125,0±5,0
Исходная ЧСС, уд/мин	370,0±20,0	364,0±17,0	375,0±15,0	389,0±15,0
АД, 2 мес, мм рт. ст.	128,0±5,0	150,0±5,0*	125,0±5,0	120,0±5,0**
ЧСС, 2 мес, уд/мин	380,0±18,0	371,0±15,0	377,0±15,0	400,0±10,0
АД, 4 мес, мм рт. ст.	130,0±5,0	165,0±5,0*	130,0±5,0	130,0±5,0**
ЧСС, 4 мес, уд/мин	375,0±15,0	388,0±20,0	371,0±18,0	345,0±13,0

* $p < 0,01$ – различия достоверны относительно контрольной группы, ** $p < 0,01$ – различия достоверны относительно группы НЭ (стандартная диета).

ность протеинурии по сравнению с животными, получавшими стандартную диету после уменьшения количества функционирующих нефронов. Таким образом, диета, включающая кетостерил, уменьшает протеинурию, сохраняя, тем самым, функцию почек и замедляет прогрессирование ХБП [15].

Наши исследования также показали, что длительное применение МБД с добавлением кетостерила существенно снижает уровень мочевины в сыворотке крови животных, подвергнутых НЭ по сравнению с крысами, получавшими стандартный рацион. Возможно, это связано не только с ограничением поступления диетического белка, но и с качественным составом исследуемого препарата. В частности, кетовалин оказывает влияние на метаболизм мочевины, снижая ее уровень у крыс с уреимией [16], а кетолейцин (альфа-кетоизокапроат) в большей степени используется для синтеза АК у животных с НЭ, чем у здоровых крыс [17]. Кроме того, при нормальной функции почек лейцин и при уремии кетоизолейцин подавляют деградацию белка в мышцах, позволяя поддерживать нейтральный азотистый баланс на фоне ограничения белка при почечной недостаточности [18].

Нарушение фосфорно-кальциевого обмена является существенным фактором, ускоряющим прогрессирование ХБП. В данном исследовании у крыс, получавших длительное время стандартный пищевой рацион, выявлено значительное увеличение уровня неорганического фосфора в сыворотке крови. Возникновение гиперфосфатемии (как и гипокальциемии) приводит к повышенной секреции ПТГ и вторичному гиперпаратиреозу. Следует отметить, что диета с низким потреблением белка содержит и мало фосфора. В свою очередь кетостерил является активным фосфатсвязывающим агентом, также способствуя снижению уровня фосфора и соответственно ПТГ в сыворотке крови [8].

Следует учитывать, что при уменьшении потребления животного белка снижается поступление не только фосфора, но и кальция [19]. МБД в сочетании с приемом кетостерила соответствует требованию дополнительного введения этого катиона, так как входящие в состав препарата кетокислоты представлены в виде солей кальция.

Исследование выявило значительное увеличение массы миокарда ЛЖ у крыс с НЭ, получавших стандартный пищевой рацион, включающий протеины животного происхождения. В то же время у крыс с НЭ, потреблявших МБД, дополненную кетостерилем, рост массы миокарда ЛЖ был значимо меньшим.

Мы полагаем, что в наших экспериментах существенный патогенетический вклад в увеличение

массы миокарда у животных с НЭ на стандартной диете вносит АГ. Молекулярные основы гипертрофии миокарда являются универсальными, в том числе свойственны и ХБП. Гемодинамическая перегрузка вызывает реактивацию в миокарде факторов роста, функционирующих в эмбриональном периоде [20]. В экспериментальных исследованиях выявлено повышение экспрессии факторов роста TGF-бета и компонентов матрикса – интегрин-В и ламинина у животных с уреимией. Однако, хотя АГ является одним из самых значимых и рано проявляющих свое действие факторов, ее коррекция недостаточна для предотвращения развития гипертрофии миокарда при ХБП. Увеличение массы миокарда имеет комплексную природу и может быть связано с влиянием таких факторов, как фосфорно-кальциевые нарушения, эндотелин, альдостерон, катехоламины, ангиотензин II [21].

Повышение продукции ПТГ также играет существенную роль в развитии гипертрофии ЛЖ. В проведенных ранее в нашей лаборатории исследованиях было выявлено увеличение уровня ПТГ в сыворотке крови животных уже на ранних сроках уремии и дозо-зависимое влияние гормона на функциональную активность сосудов и сократимость миокарда [22, 23]. Работы других авторов также продемонстрировали влияние гормона на миокард, – в частности, увеличение внутриклеточного содержания кальция в кардиомиоцитах, рост частоты ритма сердца, уменьшение продолжительности жизни кардиомиоцитов [24]. В качестве возможных механизмов, объясняющих роль ПТГ в генезе гипертрофии ЛЖ, можно рассматривать его стимулирующее влияние на кардиальный фиброз и изменение экспрессии различных «кардиальных» генов. Мы полагаем, что МБД с добавлением кетостерила, замедляя развитие АГ, вторичного гиперпаратиреоза и нарушений фосфорно-кальциевого обмена способствует снижению степени выраженности гипертрофии миокарда у крыс не только на начальных (1–2 мес), но и на более поздних (4 мес) сроках после НЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сбалансированная по аминокислотному составу МБД в сочетании с приемом кетостерила может применяться достаточно длительное время, замедляя темпы нарастания уремии, не вызывая развитие белково-энергетической недостаточности и увеличивая продолжительность жизни при почечной недостаточности. Кроме того, данная диета оказывает кардиопротективное действие, замедляя рост АД и массы миокарда ЛЖ у крыс с НЭ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Каюков ИГ, Кучер АГ, Есаян АМ. Потребление белка и функциональное состояние почек. *Нефрология* 2003; 7(приложение 1): 75-78
2. Кучер АГ, Есаян АМ, Шишкина ЛИ и др. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей. *Нефрология* 1997; 1(2): 79-84
3. Kenner C, Evan A, Bromgren P et al. Effect of protein intake on renal function and structure in partially nephrectomized rats. *Kidney Int* 1985; 27: 739-750
4. Mandayam S, Mitch W. Dietary protein restriction benefits patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11(1): 53-57
5. Bilo J, Schaup G, Blaak E et al. Effects of chronic and acute protein administration on renal function in patients with chronic renal insufficiency. *Nephron* 1989; 53(3):181-187
6. Chan A, Cheng M, Keil L, Myers B. Functional response of healthy and diseased glomeruli to a large, protein-rich meal. *J Clin Invest* 1998; 81(1): 245-254
7. Goodman W. Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 3): 2-8
8. Mircuscu G, Garneata L, Stancu S, Capusa C. Effect of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2007; 17(3): 179-188
9. Molnar M, Szekerene I, Nagy J, Figler M. The effect of low-protein diet supplemented with ketoacids in patients with chronic renal failure. *Orv Hetil* 2009; 150(5): 217-224
10. Teplan V, Schuck O, Votruba M et al. Metabolic effects of ketoacid-amino acid supplementation in patients with chronic renal insufficiency receiving a low-protein diet and recombinant human erythropoietin-randomized controlled trial. *Wien Klin Wschr* 2001; 113:661-669
11. Harris D, Chan L, Schrier R. Remnant kidney hypermetabolism and progression of chronic renal failure. *Am J Physiol* 1988; 254: F267-F276
12. Omrod D, Miller T. Experimental uremia. Description of a model producing varying degrees of stable uremia. *Nephron* 1980; 26(5): 249-254
13. Okoshi K, Ribeiro H, Okoshi M et al. Improved systolic ventricular function with normal myocardial mechanics in compensated cardiac hypertrophy. *Jpn Heart J* 2004; 45(4): 647-656
14. Fung F, Sherrard D, Gillen D et al. Increased risk for cardiovascular mortality among malnourished end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(2): 307-314
15. Prakash S, Pande D, Sharma S et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of keto diet in predialytic chronic renal failure. *J Ren* 2004; 14(2): 89-96
16. Kleinknecht C, Laouari D, Thorel D et al. Protein diet and uremic toxicity: myth or reality? *Kidney Int* 1987; 32(Suppl 22):62-66
17. Tungsanga K, Kang C, Walser M. Utilization of alpha-ketoisocaproate for protein synthesis in uremic rats. *Kidney Int* 1986; 30: P 891-894
18. Mitch W, Clark A. Specificity of the effect of leucine and its metabolites on protein degradation in skeletal muscle. *Biochem J* 1984; 222: 579-586
19. Kusano K, Segawa H, Miyamoto K. Role of low protein and low phosphorus diet in the progression of chronic kidney disease in uremic rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 2008; 54(3): 237-243
20. Opie LH. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Ed. D. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow. Pennsylvania: Elsevier Saunders 2005: 457-490
21. Xiang W, Kong J, Chen S, Li Y. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the system and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: 125-132
22. Барабанова ВВ, Береснева ОН. Является ли паратиреоидный гормон основным повреждающим фактором сосудов печени при экспериментальной почечной недостаточности. *Нефрология* 1998; 2(1):99-104
23. Барабанова ТА, Пенчул НА. Миокард, паратиреоидный гормон и хроническая почечная недостаточность. *Нефрология* 1998; 2:88-94
24. Amann K, Ritz E. Cardiac structure and function in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5:102-106

Поступила в редакцию 31.10.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.

© И.В.Смирнов, А.А.Бондарев, В.М.Брюханов, Я.Ф.Зверев, 2011
УДК 615.254-092.4

И.В. Смирнов¹, А.А. Бондарев¹, В.М. Брюханов¹, Я.Ф. Зверев¹

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ «ДОЗА–ЭФФЕКТ» ДЛЯ ФУРОСЕМИДА У КРЫС

I.V. Smirnov, A.A. Bondarev, V.M. Bruhanov, Ya.F. Zverev

PATTERNS OF THE «DOSE-EFFECT» RELATIONSHIP FOR FUROSEMIDE AT RATS

¹Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Выявить возможную зависимость фармакологического влияния фуросемида на функцию почек у крыс от различных доз диуретика с построением кривой зависимости «доза–эффект». **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследование проведено на крысах-самцах Wistar. Определяли суточные показатели мочеотделения и экскреции электролитов после однократного подкожного введения фуросемида в дозах 0,5, 1, 2, 5, 10, 20 мг/кг. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В диапазоне доз фуросемида от 1 до 2 мг/кг наблюдался первый порог кривой насыщения в отношении экскреции натрия, для выделения калия порог насыщения фиксировался при применении дозы диуретика 2 мг/кг. Это позволяет предположить, что образование комплексов фуросемида с НКСС происходит в интервале доз 1–2 мг/кг. В области от 2 до 5 мг/кг регистрировалось насыщение транспортеров для экскреции калия при сохранении линейной зависимости прироста экскреции натрия. В диапазоне от 5 до 20 мг/кг наблюдалось последовательное увеличение экскреции натрия и хлора при неизменном уровне экскреции калия. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Анализ полученных данных зависимости «доза–эффект» позволил выявить ряд закономерностей диуретической и салуретической активности фуросемида у крыс. Экскреция ионов натрия достигает первого порога насыщения при дозировках фуросемида от 0,5 до 2 мг/кг, затем в области высоких доз наблюдается дальнейшее медленное нарастание выделения этих ионов. Зависимость экскреции ионов калия от дозы фуросемида отличается от экскреции натрия. Кривая имеет один порог насыщения, которое достигается в области доз от 1,5 до 5,0 мг/кг, а в области более высоких доз экскреция ионов калия остается неизменной. Экскреция ионов хлора пропорциональна суммарной экскреции ионов калия и натрия, что характерно для всего семейства катион-хлорных транспортеров, осуществляющих электронеutralный транспорт.

Ключевые слова: фуросемид, экскреция электролитов, катион-хлорные транспортеры.

ABSTRACT

THE AIM. To detect possible relationship of furosemide pharmacological effect on kidneys function at rats from different diuretic doses with “dose-effect” response graphing. **MATERIAL AND METHODS.** The research was done at male Wistar rats. Daily factors of urinary passage and electrolyte excretion were determined after single subcutaneous injection of furosemide with doses 0,5, 1, 2, 5, 10, 20 mg/kg. **RESULTS.** It provides suggestions that furosemide complexing with NKCC happens in the range of 1-2 mg/kg doses. Saturation of potassium excretion transfers was registered in the range from 2 to 5 mg/kg on retention of sodium excretion increment linearity. In a range from 5 to 20 mg/kg sequential sodium and chlorine excretion increase was observed at invariable potassium excretion level. **CONCLUSION.** “Dose-effect” dependence received data analysis allowed to reveal a number of furosemide diuretic and saluretic activity laws. Sodium ions excretion reaches first saturation threshold at furosemide doses from 0,5 to 2 mg/kg, then at high doses further slow allocation increase of these ions is observed. Potassium ions excretion dependence of furosemide dose differs from sodium excretion. The curve has one saturation threshold, which is reached at doses from 1,5 to 5,0 mg/kg, and at higher doses potassium ions excretion is invariable. Chloride ions excretion is proportional to total potassium and sodium ions excretion tellingly to all cation-chlorine transporters series which are carrying out electroneutral transport.

Key words: furosemide, electrolytes excretion, cation-chlorine transporters.

ВВЕДЕНИЕ

При взаимодействии лекарственного вещества (ЛВ) с его биологической мишенью (БМ), в основе которого лежит межмолекулярное взаимодей-

ствие, важным оценочным параметром является константа прочности комплекса ЛВ–БМ. Эта величина позволяет оценить меру аффинитета лиганда к основной и побочным мишеням [1]. В живом организме произвести оценку прочности межмолекулярного комплекса можно только по величине наблюдаемых биологических эффектов, которые

Смирнов И.В. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3852) 260829; E-mail: ivan.vl.smirnov@gmail.com

возникают при взаимодействии ЛВ с БМ, основным характеризующим параметром которого является кривая насыщения лигандом потенциальной биологической мишени [2].

Известно, что основными биологическими мишенями фуросемида, одного из наиболее распространенных в клинической практике диуретических средств, являются катион-хлорные транспортеры NCC, NKCC и KCC [3, 4]. Эти белки осуществляют электронеutralный транспорт ионов натрия, калия и хлора через клеточную мембрану, являясь важным звеном в регуляции водно-солевого гомеостаза организма [5].

Целью данной работы была оценка наблюдаемых фармакологических эффектов со стороны функции почек при введении различных доз фуросемида и построение кривой зависимости «доза–эффект», которая в данном случае является кривой насыщения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в осенний период на крысах-самцах Wistar массой 220–250 г, которых содержали на стандартной диете в естественном световом режиме. Животные находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи. В контроле крысам однократно подкожно вводили 1 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Фуросемид вводили подкожно в 1 мл физиологического раствора последовательно в дозах 0,5, 1, 2, 5, 10, 20 мг/кг. Производили сбор суточной мочи, измеряя величину диуреза, экскрецию ионов натрия, калия, хлора и клубочковую фильтрацию, о величине которой судили по выделению с мочой креатинина. После введения очередной дозы фуросемида животные выдерживались в клетках вплоть до возвращения оцениваемых показателей до контрольных величин. В таком ритме все 6 доз фуросемида были введены в течение 2 мес эксперимента. Концентрацию ионов натрия и калия в моче определяли методом пламенной фотометрии на фотометре ПАЖ-3. Концентрацию ионов хлора детектировали с помощью набора реагентов «ХЛОРИДЫ-ВИТАЛ», креатинина – с использованием набора реагентов «КРЕАТИНИН-12-ВИТАЛ», методом, основанным на реакции Яффе с депротеинизацией. Исследования на животных проводили в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приказ МЗ СССР №75 от 12.08.1987 г.) и Федеральным законом РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г. Результаты обрабатывали методом вариационных рядов с применением параметрического критерия Стью-

дента. Анализ данных выполнен с использованием программы Biostat для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты исследования влияния различных доз фуросемида на функцию почек у крыс приведены в таблице. Следует отметить, что фуросемид в диапазоне от 0,5 до 20 мг/кг не вызывал существенных изменений экскреции эндогенного креатинина. Все полученные изменения по отношению к фону были не достоверны, что свидетельствовало о незначительном влиянии препарата на скорость клубочковой фильтрации. Следовательно, наблюдаемые изменения диуреза и экскреции ионов были обусловлены исключительно влиянием препарата на системы транспорта ионов в канальцах почек.

Из таблицы видно, что увеличение дозы фуросемида приводило к последовательному росту

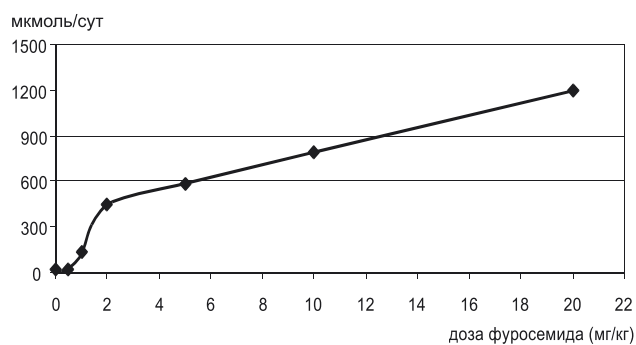


Рис. 1. Суточная экскреция ионов натрия.

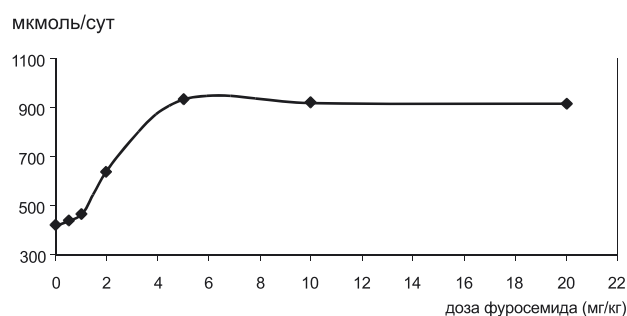


Рис. 2. Суточная экскреция ионов калия.

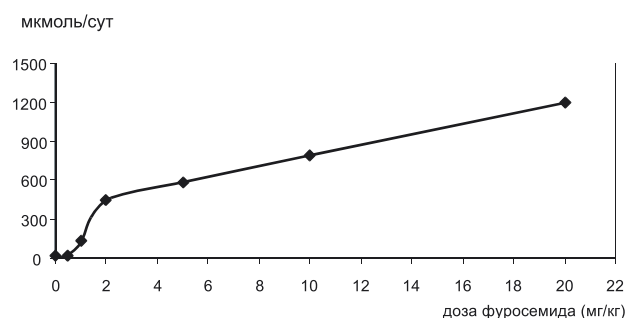


Рис. 3. Суточная экскреция ионов хлора.

Влияние нарастающих доз фуросемида на экскреторную функцию почек крыс ($\bar{X} \pm m$)

Доза фуросемида, мг/кг	Показатели функции почек				
	Диурез, мл/сут	Экскреция, ммоль/сут			
		Натрий	Калий	Хлор	Креатинин
Контроль	6,2±0,9	17±2,5	423±42,8	169±16,9	41±5,1
0,5	7,1±0,9	26±3,7	446±39,0	181±16,6	48±4,4
1	8,1±0,9	140±26,6*	468±42,3	348±22,8*	56±5,9
2	14,4±1,7*	443±51,6*	640±59,7*	741±59,0*	49±6,8
5	18,6±1,7*	588±59,0*	937±87,6*	922±60,8*	50±3,9
10	18,0±1,6*	796±87,5*	923±79,5*	1150±101,8*	54±4,6
20	19,3±1,7*	1197±101,7*	915±106,0*	1454±112,6*	53,9±6,4

* Достоверные отличия от контрольных показателей, $p < 0,001$.

суточного мочеотделения, достигавшему достоверных значений при введении 2 мг/кг препарата, после чего диурез стабилизировался на одном уровне в диапазоне доз от 5 до 20 мг/кг. Для экскреции натрия была характерна последовательная динамика рост с пороговым «скачком» в диапазоне 1–2 мг/кг, что наглядно иллюстрирует рис. 1. Сходная динамика выявлялась и в отношении экскреции хлора, как это следует из данных, представленных на рис. 2. Выделение калия из организма, как это видно из рис. 3, практически не изменялось вплоть до применения дозы фуросемида 2 мг/кг. Затем в диапазоне доз от 2 до 5 мг/кг наблюдался скачкообразный прирост экскреции этого иона со стабилизацией на одном уровне независимо от дальнейшего увеличения дозы препарата (см. таблицу).

ОБСУЖДЕНИЕ

Совместный анализ зависимостей экскреции ионов натрия и калия позволяет предположительно оценить аффинитет молекулы фуросемида к различным представителям семейства катион-хлорных транспортеров, а именно, NKCC, KCC и NCC. Исследование показало, что при дозировках от 1 до 2 мг/кг наблюдается четко выраженный первый порог кривой насыщения для экскреции ионов натрия. Применение 2 мг/кг фуросемида обусловило также резкое повышение выделения ионов калия. По-видимому, в диапазоне доз от 1 до 2 мг/кг преимущественно происходит образование комплексов молекул фуросемида с натрий-калий хлорными котранспортерами (NKCC).

В интервале доз от 2 до 5 мг/кг наблюдался эффект, свидетельствующий о насыщении процесса экскреции ионов калия, в то время как для показателя экскреции натрия в этом диапазоне взаимоотношение «доза–эффект» имело четко выраженную линейную зависимость. Это позволяет предположить, что в отмеченном интервале доз происходит преимущественно образование комп-

лексов молекул фуросемида с калий-хлорными котранспортерами (KCC).

В диапазоне высоких доз фуросемида от 5 до 20 мг/кг было зафиксировано последовательное увеличение экскреции ионов натрия при неизменном уровне выделения калия. В отношении выделения натрия не исключено, что здесь располагается начальный участок следующего порога на-

сыщения, который находится в области более высоких доз. Экскреция ионов хлора здесь также характеризовалась поступательным нарастанием. По всей вероятности, в области высоких доз молекулы фуросемида в основном образуют комплексы с биологической подсистемой, ответственной за совместный транспорт ионов натрия и хлора, какой являются натрий-хлорные котранспортеры (NCC).

Важную информацию о константах прочности комплексов молекулы фуросемида также несет область доз, при которой мы фиксировали кривую насыщения: для комплекса фуросемид-NKCC – это предположительно от 0,5 до 2 мг/кг; для комплекса фуросемид-KCC – от 1,5 до 5 мг/кг. Для комплекса фуросемид-NCC, по-видимому, интервал максимального комплексообразования начинается с 5 мг/кг, а насыщение достигается при концентрациях, превышающих 20 мг/кг. Близость интервалов комплексообразования для NKCC и KCC свидетельствует о том, что аффинитет фуросемида, т.е. константы прочности образуемых комплексов, очень близки и имеют гораздо более высокие значения, чем константа прочности комплекса фуросемида с натрий-хлорным котранспортером (NCC).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ полученных данных зависимости «доза–эффект» позволил выявить ряд закономерностей диуретической и салуретической активности фуросемида у крыс. Экскреция ионов натрия достигает первого порога насыщения при дозировках фуросемида от 0,5 до 2 мг/кг, затем в области высоких доз наблюдается дальнейшее медленное нарастание выделения этих ионов. Зависимость экскреции ионов калия от дозы фуросемида отличается от экскреции натрия. Кривая имеет один порог насыщения, которое достигается в области доз от 1,5 до 5,0 мг/кг, а в области более высоких доз экскреция ионов калия остается неизменной. Экскреция ионов хлора пропорциональна

суммарной экскреции ионов калия и натрия, что характерно для всего семейства катион-хлорных транспортеров, осуществляющих электронейтральный транспорт.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бондарев АА, Смирнов ИВ. Оценка энергии взаимодействия некоторых функциональных групп лекарственных веществ с белковыми молекулами в водной среде. *Известия ТПУ* 2006; 309 (4): 101-104
2. Брюханов ВМ, Смирнов ИВ, Бондарев АА, и др. Экс-

периментальное и теоретическое изучение механизма диуретической активности фуросемида. *Психофармакология и биологическая наркология* 2007; (7): 1953

3. Gagnon E, Bergenon MJ, Brunet GM, et al. Molecular Mechanism of Cl-transport by the renal Na+K+Cl-cotransporter. *J Biol Chem* 2004; 297 (7): 5648-5654

4. Mount DB, Delpire E, Gamba G, et al. The electroneutral cation-chloride cotransporters. *J Experim Biol* 1998; 201: 2091-2102

5. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. *Фармакология и клиническое использование экстраренального действия диуретиков*. Медицинская книга, М., 2000; 256

Поступила в редакцию 14.02.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.

© М.А.Рыбалов, И.Я.Де Йонг, А.Й.Бреусма, С.Х.Аль-Шукри, С.Ю.Боровец, 2011
УДК 616.65-006.6-089-073.756.8]:575.17

*М.А. Рыбалов^{1,2}, И.Я. Де Йонг¹, А.Й. Бреусма¹, С.Х. Аль-Шукри²,
С.Ю. Боровец²*

РОЛЬ ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА И ЕГО КИНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРИ ОТБОРЕ БОЛЬНЫХ ДЛЯ КОНТРОЛЬНОЙ ¹¹С-ХОЛИН ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ/ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПОСЛЕ РАДИОТЕРАПИИ ИЛИ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

M.A. Rybalov, I.Ya. De Yong, A.J. Breusma, S.H. Al-Shukri, S.Yu. Borovets

ROLE OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN AND ITS KINETIC CHARACTERISTICS AT PATIENT SELECTION FOR CONTROL ¹¹C-CHOLIN POSITRON-EMISSION/COMPUTERIZED TOMOGRAPHY AFTER RADIOTHERAPY AND RADICAL PROSTATECTOMY

¹Кафедра урологии медицинского центра Университета г. Гронинген, Нидерланды, ²кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить диагностическую значимость определения уровня простатоспецифического антигена (ПСА) в плазме крови и его кинетических характеристик (скорость нарастания и время удвоения ПСА) при отборе больных для контрольной ¹¹С-холин позитронно-эмиссионной/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с целью выявления местных рецидивов у больных раком предстательной железы (РПЖ), а также определить зависимость этих показателей от первичного метода лечения – радиотерапии (РТ) или радикальной простатэктомии (РП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В основу исследования положены результаты обследования и лечения 125 больных после проведенной им РТ (64 пациента) или РП (61 пациент) по поводу гистологически подтвержденного РПЖ. Всем больным, перенесшим один из вариантов лечения, проводилось обследование с помощью ¹¹С-холин ПЭТ/КТ с целью выявления местных рецидивов. Сравнивали клинкоморфологические параметры у больных после РП и РТ. Производили расчет скорости нарастания ПСА и времени удвоения ПСА. ROC-анализ полученных данных был произведен с помощью статистической программы SPSS-16. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Средние значения ПСА значительно различались у больных после РП и РТ (4,8 и 12,9 нг/мл соответственно). Была выявлена взаимосвязь между показателями скорости нарастания ПСА, времени удвоения ПСА и наличием или отсутствием рецидива по результатам ПЭТ/КТ. Время удвоения ПСА оказалось наиболее значимым показателем, указывающим на вероятность обнаружения местного рецидива, диагностируемого по результатам ПЭТ/КТ. ROC-анализ не выявил значимых различий у больных после РП и РТ по уровню ПСА (AUC=0,646 и 0,606 соответственно), времени удвоения ПСА (AUC=0,718 и 0,721 соответственно) и скорости нарастания ПСА (AUC=0,691 и 0,663 соответственно), что подтверждает предположение о независимости данных показателей от первичного метода лечения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Значения ПСА и его кинетических характеристик не зависят от первичного метода лечения. Время удвоения ПСА является наиболее значимым показателем при отборе пациентов для контрольной ¹¹С-холин ПЭТ/КТ, производимой с целью выявления местного рецидива РПЖ после РТ или РП.

Ключевые слова: рак простаты, рецидив, простатоспецифический антиген, позитронно-эмиссионная томография, компьютерная томография.

ABSTRACT

THE AIM. Investigate diagnostic significance of prostate specific antigen (PSA) level detection in blood plasma and its kinetic characteristics (PSA development speed and doubling time) at patients selection for control ¹¹C-cholin positron-emission/computerized tomography (PET/CT) to show local recurrences at patients with prostate cancer (PC) and to ascertain factors dependence on primary treatment method – radiotherapy (RT) or radical prostatectomy (RP). **PATIENTS AND METHODS.** Investigation is based on 125 patients examination and treatment after RT (64 patients) or RP (61 patients) in regard to histologically approved PC. Investigation was carried on for every patient after any variant of treatment with ¹¹C-cholin PET/CT to show local recurrences. Clinicopathologic characteristics at patients after RP and RT were compared. PSA development speed and PSA

Боровец С. Ю. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, кафедра урологии, ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Росздрава, тел.: (812) 234-66-57, факс: (812) 234-62-59; E-mail: sborovets@mail.ru

doubling time were calculated. ROC-analysis of data was done with SPSS-16 statistic program. **RESULTS.** Average PSA value much differ after RP and RT (4,8 ng/ml and 12,9 ng/ml). There is relation between values of rate of PSA development, doubling time and recurrence presence or absence diagnosed by results of PET/CT. ROC analysis didn't show important differs between patients after RP and RT by PSA level (AUC=0,646 and 0,721) and rate of PSA development (AUC=0,691 and 0,663) that confirms proposition about independence of these data from primary treatment method. **CONCLUSION.** PSA values and its kinetic characteristics don't depend on primary treatment mode. PSA doubling time is most important value at patients selection for control C-choline PET/CT for PC local recurrence detection after RT and RP.

Key words: prostate cancer, recurrence, prostate specific antigen, positron-emission tomography, computerized tomography.

ВВЕДЕНИЕ

Общепринятыми методами терапии больных с диагностированным локализованным раком предстательной железы (РПЖ) являются радикальная простатэктомия (РП) и радиотерапия (РТ). Однако у 15–46% пациентов, перенесших РП, позднее выявляется повышение уровня ПСА [1], что является самым ранним признаком рецидива РПЖ. У 80% мужчин, которым проводилась РТ по поводу локализованного РПЖ, отмечается повышение уровня ПСА в среднем в течение 5 лет наблюдения [2].

Несмотря на то, что определение уровня ПСА в плазме крови является наиболее чувствительным методом для обнаружения рецидива РПЖ, метод не позволяет дифференцировать местный рецидив РПЖ от наличия отдалённых метастазов [3]. С целью решения этой проблемы в последние годы стали активно изучать кинетические характеристики ПСА (скорость нарастания и время удвоения ПСА), определение которых по результатам последних исследований позволяет диагностировать возникновение рецидивов и прогнозировать выживаемость больных при РПЖ [4–8]. Кинетические характеристики ПСА могут использоваться для прогнозирования исходов как у больных с локализованной, так и местно-распространенной формой РПЖ. При этом скорость нарастания ПСА может предопределять возникновение рецидивов, отдаленных метастазов и выживаемость при РПЖ еще до начала лечения [9]. Расчет времени удвоения ПСА целесообразен для выявления больных с РПЖ с высоким риском смерти от данного заболевания, что способствует оптимизации лечения таких пациентов [9].

¹¹С-холин позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет с высокой точностью выявлять рецидивы РПЖ у пациентов после РТ, но ее диагностические возможности хуже при обследовании пациентов, перенесших РП [3,10–13]. Комбинированная ПЭТ/КТ повышает эффективность диагностики, особенно в сочетании с результатами, полу-

ченными при морфологическом исследовании [14, 15]. В последние годы ПСА и его кинетические характеристики рассматривают как прогностически значимые факторы при отборе больных – РПЖ для проведения ¹¹С-холин ПЭТ с целью выявления местных рецидивов [4–7].

Цель исследования – изучить диагностическую значимость определения уровня ПСА в плазме крови и его кинетических характеристик (скорость нарастания и время удвоения ПСА) при отборе больных для контрольной ¹¹С-холин ПЭТ/КТ с целью выявления местных рецидивов РПЖ, а также зависимость этих показателей от первичного метода лечения – РТ или РП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу исследования, которое проводилось с ноября 1999 по ноябрь 2008 г., положены результаты обследования и лечения 125 больных после проведенной им РТ (64 пациента) или РП (61 пациент) по поводу гистологически подтвержденного РПЖ с биохимическими признаками рецидива новообразования после РП или РТ при наличии как минимум трех ранее выполненных измерений уровня ПСА до ¹¹С-холин ПЭТ/КТ. Всем больным, перенесшим один из вариантов лечения, проводилось обследование с помощью ¹¹С-холин ПЭТ/КТ на предмет наличия местных рецидивов. Сравнивали клинко-морфологические параметры в обеих группах больных.

Отбирали пациентов после РТ с биохимическими признаками рецидива опухоли, основываясь на критерии, предложенном Американским обществом лечебной радиологии и онкологии в 1997 г. [16]. Пациенты после РП были включены в исследование, если уровень ПСА у них становился выше 0,2 нг/мл. В течение 1 года перед ПЭТ-обследованием никому из пациентов не проводилась адъювантная гормональная терапия. Все пациенты были информированы и подписали специальные формы для участия в исследовании, последнее было одобрено больничным этическим комитетом.

Первичное определение стадии РПЖ проводили с использованием классификации TNM 1997 г. У пациентов с признаками биохимического рецидива и пальпируемой/определяемой под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) опухолью произведена мультифокальная биопсия предстательной железы (после РТ) или области шейки мочевого пузыря (после РП). Гистологическая верификация диагноза и определение степени злокачественности новообразования по шкале Глисона проводили на окрашенных гематоксилином-эозином препаратах.

^{11}C -холин получали с использованием циклотрона по методу Nara [17]. Перед ПЭТ-исследованием пациенты с вечера не должны были есть, разрешалось только пить воду и принимать необходимые лекарства. Обследование проводили с использованием ECAT Exact HR+ PET camera (Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA). Трансмиссионное сканирование выполняли в трех позициях (по 10 мин на каждую), покрывая таз и нижний отдел живота непосредственно после внутривенного введения 400 МБк ^{11}C -холина. Через 5 мин после инъекции проводили эмиссионное сканирование этой же анатомической области – по 7 мин на каждую позицию (ложе простаты – первая позиция). Изображения, полученные с помощью КТ и ПЭТ, настраивали одно на другое, используя компьютерную программу Leonardo post processing software (Siemens Medical Solutions, Knoxville, TN, USA).

Полученные с использованием ПЭТ/КТ изображения анализировали два рентгенолога независимо друг от друга, не имея информации о клинических данных больных. О наличии локального рецидива свидетельствовало повышенное накопление радиофармпрепарата внутри контура предстательной железы. При оценке региональных лимфатических узлов и костей использовали 4-балльную шкалу (0 – нет накопления, 1 – фоновое накопление, 2 – накопление выше фонового, 3 – высокое накопление). Очаги со 2-м и 3-м уровнями накопления считались злокачественными. Результаты обследования были отрицательные (нет патологического накопления) или положительные (повышенное накопление радиофармпрепарата в простате, тазовых лимфатических узлах или костях).

Всем больным 1 раз в полгода определяли уровень ПСА в течение 3 лет, затем ежегодно. Пациентам с признаками биохимического рецидива проводили пальцевое ректальное исследование, мультифокальную биопсию простаты под ТРУЗИ, контролем, КТ или МРТ. Сцинтиграфию костей проводили только в отдельных случаях при быст-

ром нарастании уровня ПСА. Окончательный диагноз выставляли по результатам биопсии и дополнительных исследований (КТ, МРТ, ТРУЗИ, сцинтиграфия костей), а также на основании клинических данных (ответ на проводимую терапию, изменения уровня ПСА). Уровень ПСА в плазме крови определяли с использованием автоматического хемилюминесцентного иммунологического анализа микрочастиц на Architect platform (Abbott Diagnostics Division, Abbott Park, Illinois, USA). Результаты последних трех измерений уровня ПСА, проводившихся 1 раз в полгода перед проведением ПЭТ/КТ, использовали для вычисления кинетических характеристик ПСА. Скорость нарастания ПСА определяли как абсолютное повышение показателей ПСА в нг/мл в год, используя первое и последнее измерения. Время удвоения ПСА рассчитывалось по формуле, где числитель – натуральный логарифм 2 (0,693), знаменатель – λ . Как показано на рис. 1, λ – это угол отношения линейной регрессии логарифмов значений ПСА ко времени (в месяцах) [4, 18]. Вычисления проводили с использованием Memorial Sloan-Kettering Medical Center prostate cancer prediction tool (<http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm>). ROC-анализ полученных данных был произведен с использованием статистической программы SPSS-16. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных (положительных) от количества неверно классифицированных (отрицательных) результатов.

Анализ различий показателей у больных после РТ и РП рассчитывали с использованием ANOVA, рассматривая величину p менее 0,05 как статистически значимую.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены клинические параметры обследованных пациентов. Средний уровень ПСА значительно различался у больных после РП и РТ – 4,8 и 12,9 нг/мл соответственно. Результаты ^{11}C -холин ПЭТ/КТ были положительными у 22 из 61 (36%) пациента после РП и у 52 из 64 (81%) – после РТ. Положительные результаты, по данным ПЭТ, были подтверждены данными биопсии в 44 из 74 (59%) случаев, по результатам дополнительных исследований – в 22 из 74 (30%), по данным клинического наблюдения после проведенной терапии – в 8 из 74 (11%) случаев. Общий ПСА и его кинетические характеристики вместе с результатами ^{11}C -холин ПЭТ/КТ у больных после РП и РТ представлены в табл. 2. Была выявлена взаимосвязь между показателями скорости нарастания ПСА, времени удвоения ПСА и наличием или от-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатели	РП	РТ
Средний возраст, лет	67	71
Средний первичный ПСА, нг/мл	14,7	23,6
Первичная стадия:		
T1	-	24
T2	31	19
T3	28	20
T4	2	1
Первичная оценка по шкале Глисона		
≤ 6	23	23
7	35	32
8–10	3	9
Уровень ПСА	Всего (рецидив по данным ПЭТ)	
0–4 нг/мл	45 (14)	13 (10)
4–10 нг/мл	9 (4)	19 (14)
>10 нг/мл	7 (4)	32 (28)
Всего	61 (22)	64 (52)

сутствием рецидива по результатам ПЭТ/КТ. Время удвоения ПСА оказалось наиболее значимым показателем, все его значения при сравнении групп пациентов между собой по результатам ПЭТ/КТ были статистически значимыми. ROC- анализ не выявил значимых различий у больных после РП и РТ по значениям ПСА (см. табл. 3, рис. 1 и 2) ($AUC=0,646$ и $0,606$ соответственно), времени удвоения ПСА ($AUC=0,718$ и $0,721$ соответственно) и скорости нарастания ПСА ($AUC=0,691$ и $0,663$ соответственно), что подтверждает гипотезу о независимости данных показателей от первичного метода терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты доказывают, что показатели ПСА и его кинетических характеристик не зависят от первичного метода лечения при отборе пациентов для проведения ^{11}C -холин ПЭТ/КТ. Уровень общего ПСА не был прогностически значимым показателем у больных как после РП, так и после РТ. Скорость нарастания ПСА была значима только для больных, перенесших РП. Время удвоения ПСА оказалось наиболее достоверным показателем, все его значения при сравнениях в

группах больных после РП и РТ коррелировали с результатами ПЭТ/КТ.

Полученные в исследовании значения кинетических характеристик ПСА после РП сопоставимы с результатами Р. Castellucci и соавт. [7], где была найдена значительная корреляция между частотой выявления рецидивов по результатам ^{11}C -холин ПЭТ/КТ и кинетическими характеристиками ПСА у пациентов с биохимическими признаками рецидива после РП. Авторы доказали, что уровень выявления рецидивов с помощью ^{11}C -холин ПЭТ/КТ был значительно выше у больных при скорости нарастания ПСА более $1,1$ нг/мл/год и времени удвоения ПСА менее 3 мес.

G. Giovacchini и соавт. [8] также доказали, что время удвоения ПСА является независимым прогностическим фактором, влияющим на результаты ^{11}C -холин ПЭТ/КТ. В их исследовании у пациентов с биохимическими признаками рецидива после РП результаты ^{11}C -холин ПЭТ/КТ были положительными у 75 из 170 (44%) больных. Проведенный мультивариантный регрессионный анализ показал значимость ПСА и времени удвоения ПСА как прогностических факторов рецидивирования, выявляемого по результатам ^{11}C -холин ПЭТ/КТ. В нашем исследовании общий ПСА не оказался прогностически значимым фактором, однако при сравнении этих результатов с данными в упомянутой статье его средний уровень был значительно выше – $4,8$ нг/мл, а по данным литературы при таком значении показателя эффективность выявления рецидивов ^{11}C -холин ПЭТ/КТ уже не возрастает [13].

В отличие от общего ПСА, показатель времени удвоения ПСА различался у пациентов с повышенным накоплением радиофармпрепарата в костях от пациентов с повышенным накоплением в простатическом ложе. В исследовании G. Giovacchini и соавт. [8] различие значений времени удвоения ПСА между 3-м и 6-м месяцами коррелировало с 61% разницей наличия положительных результатов по данным ^{11}C -холин ПЭТ/КТ, а при показателе менее 3 мес

Таблица 2

Частота выявления местного рецидива по результатам ^{11}C -холин ПЭТ/КТ у больных, перенесших радикальную простатэктомию и радиотерапию

Терапия	Показатели	Результаты ^{11}C -холин ПЭТ/КТ		p
		Рецидив (–)	Рецидив (+)	
РП	ПСА (нг/мл)	3,153	7,753	0,063
	Время удвоения ПСА (мес)	13,194	7,219	0,028
	Скорость нарастания ПСА (нг/мл/год)	1,369	10,05	0,022
РТ	ПСА (нг/мл)	9,675	13,702	0,247
	Время удвоения ПСА (мес)	20,875	12,064	0,014
	Скорость нарастания ПСА (нг/мл/год)	3,454	5,969	0,267

выявление положительных результатов возрастает до 81%.

В недавнем исследовании A.J. Breeuwsma и соавт. [3] показатели времени удвоения и скорости нарастания ПСА значительно отличались у пациентов с отрицательными результатами, по

Таблица 3

**Данные ROC-анализа у больных после
радикальной простатэктомии (РП)
и радиотерапии (РТ)**

Показатели	После РП		После РТ	
	AUC*	SE**	AUC*	SE**
ПСА	0,646	0,07	0,606	0,08
Время удвоения ПСА	0,718	0,07	0,721	0,05
Скорость нарастания ПСА	0,691	0,07	0,663	0,09

* AUC (the area under the ROC curve) – численный показатель площади под кривой. Чем больше показатель AUC, тем лучшей прогностической силой обладает модель. Показатели AUC=0,7 и выше соответствуют хорошей прогностической значимости; ** SE (sensitivity) – чувствительность.

данным ПЭТ, локальным рецидивом и отдаленными метастазами.

При сравнении с помощью ROC-анализа показателей у больных, перенесших РП и РТ, оказалось, что показатель времени удвоения ПСА явился наиболее статистически значимым, указывающим на наличие рецидива. Наши результаты отличаются от таковых, полученных G. Giovacchini и соавт. [8]. По их данным вероятность рецидива повышалась у пациентов с уровнем ПСА менее чем 2,4 нг/мл в комбинации со временем удвоения ПСА менее 3 мес и/или скоростью нарастания ПСА выше 1 нг/мл/год. У пациентов с уровнем ПСА выше 2,4 нг/мл авторы не выявили дополнительной прогностической значимости показателей кинетических характеристик ПСА. Авторы отмечают, что они не включали в своё исследование пациентов с высоким риском наличия метастазов, чтобы иметь возможность выявлять любые корреляции между кинетическими характеристиками ПСА при низких уровнях ПСА и местным рецидивированием. Однако при уровне ПСА менее 2 нг/мл выявляемость рецидивов у больных была значительно ниже, чем это описано в литературе.

Показатели времени удвоения и скорости нарастания ПСА могут различаться из-за высокой биологической вариабельности ПСА и наличия большого количества методов определения его уровня [9]. Даже небольшие отличия в методах могут приводить к ошибочному (до нескольких месяцев) определению фактического времени удвоения ПСА, что может отрицательно повлиять на тактику ведения больного при первичном обнаружении РПЖ [9]. Однако при рецидивах РПЖ скорость нарастания и время удвоения ПСА оказались клинически значимыми прогностическими факторами в отношении рецидивирования. В нашем исследовании мы использовали модели, которые показали свою высокую точность [19].

Неразрешенной на данный момент проблемой, описанной в литературе, является различие в уровнях выявляемости рецидивов с помощью ^{11}C -холин ПЭТ/КТ у больных после РП и РТ. В нашем исследовании, так же как и во многих других, должны учитываться определённые отличия между пациентами, которым проводилось хирургическое лечение, и теми, кому проводилась РТ. Это проявилось в более высоких первичных уровнях ПСА и клинических стадиях в группе больных, перенесших РТ. Как правило, при рецидиве РПЖ уровень ПСА у пациентов, перенесших РТ, выше, чем после РП. Согласно одной из гипотез, причиной различия является объём опухоли. При рецидиве после РП объём опухоли мал и вероятность обнаружения рецидива с помощью ПЭТ/КТ низка. Связь между объёмом опухоли и уровнем ПСА в крови исследовали Т.А. Stamey и соавт. [20]. Они обнаружили значительную корреляцию между уровнем ПСА и объёмом опухоли ($r=0,70$). По их данным объём опухоли в 1 мл соответствовал уровню ПСА – 3,6 нг/мл. Это может объяснять различия в результативности обнаружения рецидивов с помощью

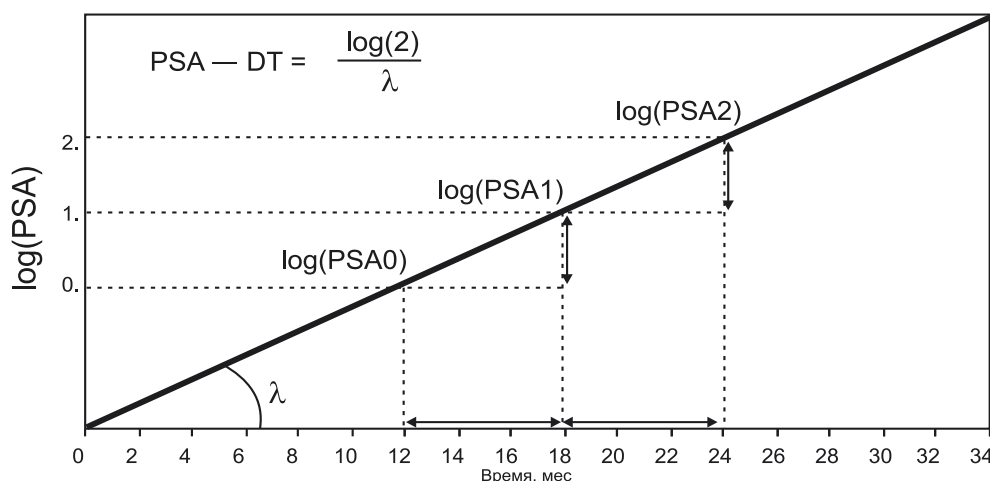


Рис. 1. Расчет времени удвоения ПСА [4].

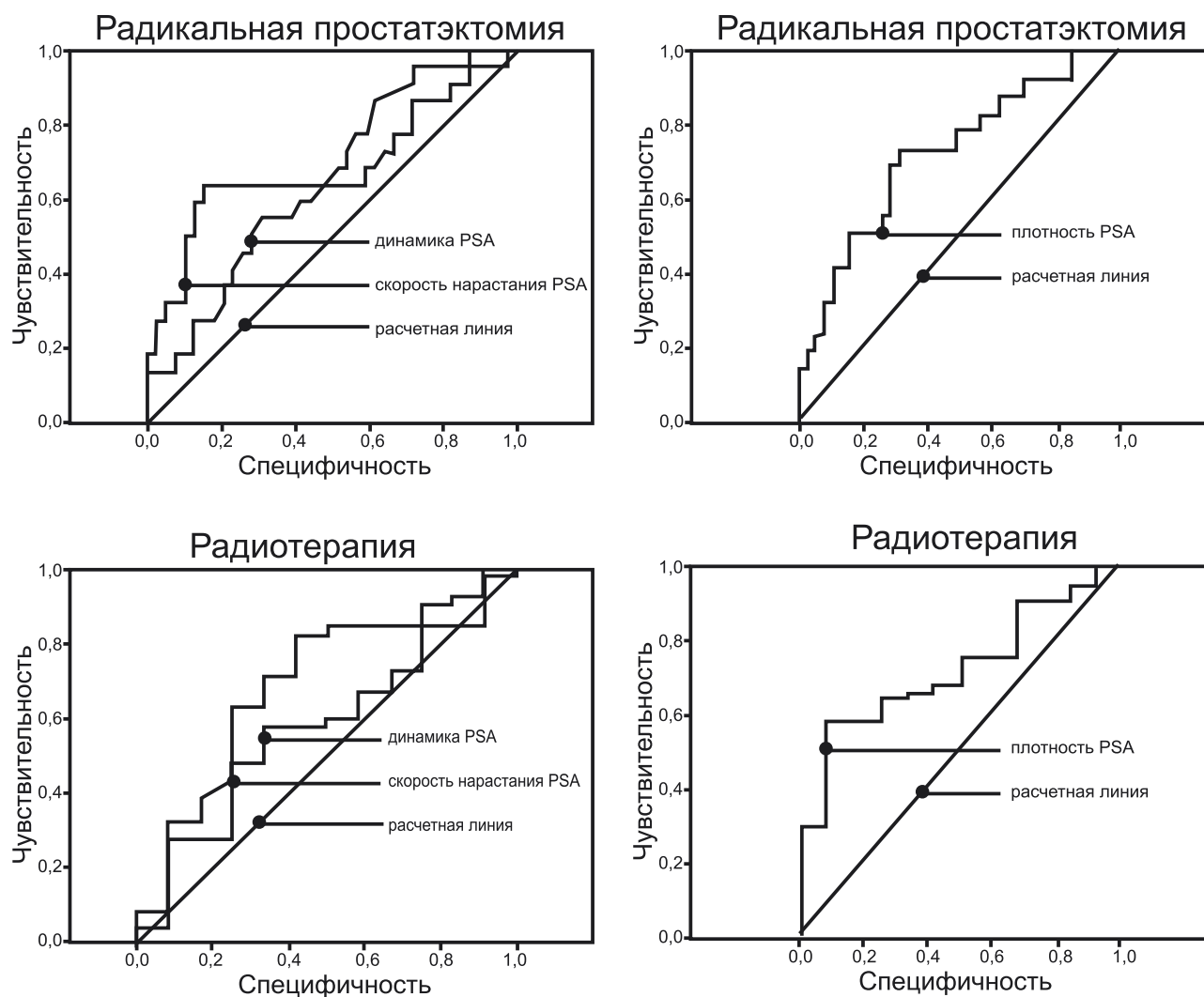


Рис. 2. Данные ROC-анализа у больных, перенесших радикальную простатэктомию и радиотерапию (объяснения в тексте).

^{11}C -холин ПЭТ/КТ у больных с уровнем ПСА ниже и выше 3 нг/мл [13]. Однако недавние исследования поставили под сомнение наличие корреляции между объёмом опухоли и уровнем ПСА у пациентов, которым проводилась РП по поводу РПЖ на ранних стадиях болезни [21]. В доступной литературе сведений о соотношении объёма опухоли и уровня ПСА при рецидиве РПЖ обнаружить не удалось.

В нашем исследовании есть и недостатки. При обследовании большинства пациентов ПЭТ и КТ проводились отдельно, и мы использовали их «наслоение», что могло привести к снижению точности выявления рецидивов по сравнению с полноценной ПЭТ/КТ-системой визуализации. При обследовании пациентов с гистологически подтвержденными метастазами лимфатических узлов ^{11}C -холин ПЭТ выявила положительный результат у 12 из 15 (80%) больных [22]. В недавнем подобном исследовании ^{11}C -холин ПЭТ/КТ выявила рецидив РПЖ у 19 из 21 (90%), т.е. у боль-

шего числа пациентов [23]. Другим недостатком нашего исследования было то, что гистологическое подтверждение диагноза имело место только у 59% пациентов. С подобной ситуацией сталкивались G. Giovacchini и соавт. [8], когда в 89% случаев диагноз подтверждали с помощью дополнительных методов обследования и данных клинического наблюдения, и только в 11% случаев – с помощью гистологического исследования. Учитывая тот факт, что большое количество локальных рецидивов может быть пропущено и при использовании мультифокальной биопсии, нельзя считать этот метод верификации полностью достоверным, т.е. для каждого пациента необходимы дополнительные методы обследования (КТ, МРТ) и тщательное клиническое наблюдение после проведенного лечения.

В дополнение к сказанному, изменения кинетических характеристик ПСА в сочетании с ^{11}C -холин ПЭТ/КТ в равной степени указывали на вероятность рецидива как после РП, так и после РТ.

Использование кинетических характеристик ПСА при отборе пациентов на ^{11}C -холин ПЭТ/КТ может снизить число ложнонегативных результатов. Это повышает диагностическую значимость ^{11}C -холин ПЭТ/КТ при выборе оптимальной тактики лечения больных с РПЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Уровень ПСА и его кинетических характеристик не зависят от первичного метода лечения.

2. Время удвоения ПСА является наиболее значимым показателем при отборе больных на ^{11}C -холин ПЭТ/КТ в случае подозрения на наличие местного рецидива после радиотерапии или радикальной простатэктомии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 555–565
2. Zagars GK. Prostate specific antigen as an outcome variable for T1 and T2 prostate cancer treated by radiation therapy. *J Urol* 1994; 152: 1786–1791
3. Breeuwsma AJ, Pruim J, Van Den Bergh ACM *et al.* Detection of local, regional and distant recurrence in patients with PSA relapse after external beam radiotherapy using ^{11}C -choline positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 160–164
4. Maffezzini M, Bossi A, Collette L. Implications of prostate-specific antigen doubling time as indicator of failure after surgery or radiation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2007; 51: 605–613
5. Palma D, Tyldesley S, Pickles T. Prostate Cohort Outcomes Initiative. Pretreatment prostate-specific antigen velocity is associated with development of distant metastases and prostate cancer mortality in men treated with radiotherapy and androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2008; 112: 1941–1948
6. Petit JH, Chen MH, Loffredo M, Sussman B, Renshaw AA, D'Amico AV. Prostate-specific antigen recurrence and mortality after conventional dose radiation therapy in select men with low-risk prostate cancer. *Cancer* 2006; 107: 2180–2185
7. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C *et al.* Influence of trigger PSA and PSA kinetics on ^{11}C -Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2009; 50: 1394–1400
8. Giovacchini G, Picchio M, Scattoni V *et al.* PSA doubling time for prediction of [(11)C]choline PET/CT findings in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1106–1116
9. Fitzpatrick JM, Banu E, Oudard S. Prostate-specific antigen kinetics in localized and advanced prostate cancer. *BJU Int* 2009; 103: 578–587
10. Picchio M, Messa C, Landoni C *et al.* Value of ^{11}C choline-positron emission tomography for restaging prostate cancer: a comparison with ^{18}F fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol* 2003; 169: 1337–1340
11. de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. ^{11}C -choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44: 32–38
12. Rinnab L, Mottaghy FM, Blumstein NM *et al.* Evaluation of ^{11}C -choline positron-emission/computed tomography in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer. *BJU Int* 2007; 100: 786–793
13. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M *et al.* The detection rate of [(11)C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 18–23
14. Tsukamoto E, Ochi S. PET/CT today: system and its impact on cancer diagnosis. *Ann Nucl Med* 2006; 20: 255–267
15. Townsend DW. Dual-modality imaging: combining anatomy and function. *J Nucl Med* 2008; 49: 938–955
16. Consensus statement. Guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1035–1041
17. Hara T. ^{11}C -choline and 2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glucose in tumor imaging with positron emission tomography. *Mol Imaging Biol* 2002; 4: 267–273
18. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993; 71: 2031–2040
19. Connolly D, Black A, Murray LJ, Napolitano G, Gavin A, Keane PF. Methods of calculating prostate-specific antigen velocity. *Eur Urol* 2007; 52: 1044–1051
20. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE *et al.* Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989; 141: 1076–1083
21. Stamey TA, Johnstone IM, McNeal JE, Lu AY, Yemoto CM. Preoperative serum prostate specific antigen levels between 2 and 22 ng./ml. correlate poorly with post-radical prostatectomy cancer morphology: prostate specific antigen cure rates appear constant between 2 and 9 ng./ml. *J Urol* 2002; 167: 103–111
22. de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by ^{11}C -choline PET. *J Nucl Med* 2003; 44: 331–335
23. Scattoni V, Picchio M, Suardi N *et al.* Detection of lymph-node metastases with integrated [(11)C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol* 2007; 52: 423–429

Поступила в редакцию 10.10.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.

© Н.Д.Савенкова, А.В.Мусаева, Ж.Г.Левиашвили, 2011
УДК 616.71-007.151-053.32-02:616.612

Н.Д. Савенкова¹, А.В. Мусаева¹, Ж.Г. Левиашвили¹

ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ НАРУШЕНИЕМ ПОЧЕЧНОЙ КАНАЛЬЦЕВОЙ РЕАБСОРБЦИИ ФОСФАТОВ У ДЕТЕЙ

N.D. Savenkova, A.V. Musaeva, G.G. Leviashvili

HYPOPHOSPHATHEMIC RICKETS ASSOCIATED WITH RENAL TUBULAR PHOSPHATE REABSORPTION

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

Данный обзор обобщает современные представления о генетике, механизмах развития, клинике, диагностике и лечении гипофосфатемического рахита, обусловленного нарушением почечной канальцевой реабсорбции фосфатов у детей.

Ключевые слова: гипофосфатемический рахит, почечная канальцевая реабсорбция фосфатов, дети.

ADSTRACT

This review is a conclusion of up-to-date conceptions about genetics, development mechanisms, clinical picture, diagnostics and treatment of hypophosphathemic rickets determined by renal tubular phosphate reabsorption impairment.

Key words: hypophosphathemic rickets, renal tubular phosphate reabsorption children.

Актуальность

Гипофосфатемический рахит с фосфатурией (фосфат диабет) у детей является общей клинической проблемой педиатрической нефрологии и ортопедии. Актуальность проблемы гипофосфатемического рахита у детей обусловлена наследственным нарушением транспорта фосфатов в проксимальных канальцах почек, приводящим к фосфатурии, гипофосфатемии и рахиту, необходимостью пожизненной терапии, неспособностью существующих в настоящее время методов консервативного и оперативного лечения устранить клинические проявления тубулопатии и костные деформации.

Фосфатный гомеостаз

Одной из важных физиологических функций почек является поддержание фосфатного гомеостаза [1–5]. В плазме крови фосфаты представлены в виде свободных ионов (около 84–85%), связанных с белками (10%), в комплексе с кальцием, магнием, натрием (1%) [4]. При pH 7,4 в плазме крови 80% фосфатов существует в форме HPO_4^{2-} , 20% – в форме H_2PO_4^- [1–4]. При нормальном уровне скорости клубочковой фильтрации 125 мл/мин через клубочковый фильтр фильтруется 90% фосфатов, реабсорбируется более 80%

фосфатов в проксимальном канальце почек [1–5]. В организме взрослого человека с массой тела 70 кг содержится 10 г/кг неорганического фосфата, из них 85% в костях, 14% в мускулатуре и 1% в экстрацеллюлярной жидкости [4].

Выделяют 3 группы гормонов, регулирующих фосфатный гомеостаз [4].

Три группы гормонов, регулирующих фосфатный гомеостаз

- Кальцитриол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; 1,25 дегидрооксистероид витамин D) стимулирует интестинальную абсорбцию фосфатов.

- Паратиреоидный гормон (ПТГ) – подавляет канальцевую реабсорбцию фосфата и является причиной фосфатурии.

- «Phosphatonins» – фосфатурические факторы, помимо паратгормона, такие как фактор роста фибробластов-23, frizzled-related protein-4, фосфолипидопептид экстрацеллюлярного матрикса.

Главными гормональными регуляторами почечного-канальцевого транспорта фосфатов считают паратиреоидный гормон и витамин D_3 [1–6].

Влияние паратиреоидного гормона. Изменения уровня фосфатов в плазме вовлечены в регулирование секреции ПТГ [3, 5]. Существует прямая связь между уровнем сывороточного фосфата и скоростью секреции ПТГ: высокий уровень фосфатов сыворотки способствует увеличению, а

Савенкова Н.Д. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, ГОУ ВПО СПбГПМА.Тел/факс: (812) 542-91-08; E-mail: Savenkova@NS12254.spb.edu

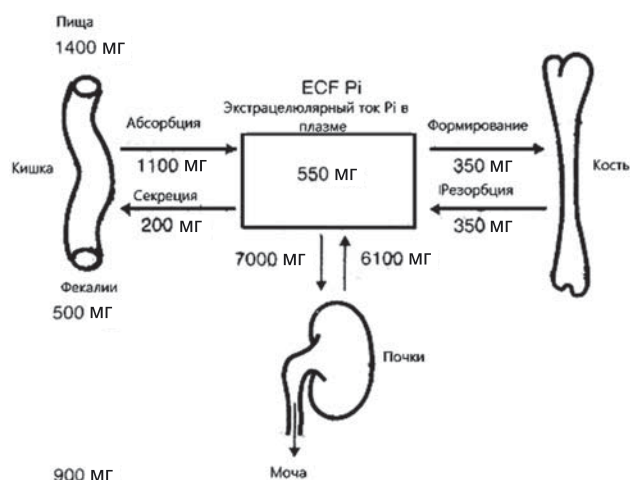


Рис. 1. Обмен фосфора в норме в организме взрослого человека при нулевом фосфорном балансе (по А. Portale [3]).

низкий уровень – снижению синтеза и секреции ПТГ [2–5]. ПТГ подавляет канальцевую реабсорбцию фосфата и регулирует канальцевый транспорт бикарбоната и магния.

Сывороточная концентрация кальция поддерживается в очень узком диапазоне за счет механизма отрицательной обратной связи. Кальций сыворотки крови является важным физиологическим фактором, определяющим скорость секреции ПТГ. Понижение внеклеточной концентрации кальция приводит к повышению синтеза и секреции ПТГ. ПТГ стимулирует синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ из $25(\text{OH})\text{D}_3$ в проксимальных извитых канальцах почек [3–5]. Как известно $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ усиливает абсорбцию кальция в кишечнике. В почках ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах и тем самым снижает экскрецию кальция с мочой. Повышение Са в крови подавляет секрецию ПТГ клетками паращитовидных желез [1–5].

Активная форма метаболита витамина D. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -кальцитриол образуется в почечных проксимальных канальцах из $25(\text{OH})\text{D}$ -кальцидиола в результате L-гидроксилирования. Активность фермента 1-альфа-гидроксилазы регулируется уровнями паратиреоидного гормона, фосфатов, кальцитонина плазмы и другими факторами [3–6]. Основные эффекты $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -кальцитриола состоят в повышении всасывания кальция и фосфора в тонкой кишке, торможении секреции паратиреоидного гормона, усилении реабсорбции кальция и фосфора в почечных канальцах, ускорении минерализации костей [3–6]. Интестинальная абсорбция фосфатов регулируется кальцитриолом – $(1,25(\text{OH})_2\text{D}_3)$ и количеством фосфатов в пищевом рационе [3–6].

Кальцитонин – синтезируется в парафолликулярных С-клетках щитовидной железы. Секреция кальцитонина усиливается при повышении концентрации кальция в крови и регулируется гастроэнтеропанкреатическими гормонами и гастрином [3–5]. Кальцитонин является антагонистом паратиреоидного гормона. Кальцитонин тормозит резорбцию костной ткани, снижая активность остеокластов. Кальцитонин усиливает экскрецию кальция с мочой, подавляя почечную канальцевую реабсорбцию, тормозит всасывание кальция в тонкой кишке [3–6].

Три органа (почки, кости, кишечник) принимают участие в поддержании фосфатного гомеостаза [1–7]. Обмен фосфора представлен на рис. 1 по А. Portale (2009) [3].

Фосфатурические факторы. Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) представляет собой протеин с молекулярной массой 26 кДа, воздействует на клетку через специфические рецепторы (FGFRs). Фактор роста фибробластов (FGF-23) – гормон, влияющий на транспорт фосфатов в почках посредством ингибирования NaPi-IIa и NaPi-IIc типов котранспортеров [3, 5, 6, 8]. FGF-23 уменьшает экспрессию интестинального котранспортера NaPi-IIb [6, 8]. FGF-23 оказывает фосфатурический эффект, стимулирует секрецию паратгормона, тормозит 1-альфа-гидроксилазную активность, приводя к снижению почечного синтеза кальцитриола и его уровня в сыворотке крови [3, 5, 6, 8].

Ген FGF-23 картирован на хромосоме 12p13.3 [6, 8]. Аутосомно-доминантные формы гипофосфатемического рахита связаны с мутациями в гене FGF-23, картированного на хромосоме 12p13.3 [6, 8].

Натрий-фосфатные котранспортеры. Известны 3 типа натрий-фосфатных котранспортеров Na/Pi-I , Na/Pi-II , Na/Pi-III . Из них Na/Pi-I и Na/Pi-II -типы котранспортеров экспрессируются преимущественно в почках на щеточной каемке клеток проксимальных канальцев [3, 5, 6, 9–11]. Апикальные натрий-зависимые котранспортеры (Na/Pi-I , Na/Pi-IIa и Na/Pi-IIc , Na/Pi-III) обуславливают транспорт Pi через апикальную мембрану клеток проксимальных канальцев нефрона, поддерживая нормальный фосфатный гомеостаз [3, 5, 6, 9–11].

Na/Pi-IIb -котранспортер, не выделенный в почках, осуществляет транспортный механизм абсорбции фосфора в кишечнике [3].

В противоположность Na/Pi -котранспортеру II типа, Na/Pi -котранспортер I типа производит энергезависимый транспорт лишь при высоких концентрациях внеклеточного фосфора. Исследования показали, что Na/Pi-I функционирует как канал про-

нищаемости для фосфора, хлора, органических анионов [5, 6, 9–11]. Na/Pi-котранспортер II типа – самый распространенный, является основной мишенью регуляции посредством метаболических и гормональных факторов, включая витамин D и фосфор продуктов питания, ПТГ, «фосфатонины» – FGF-23 [5, 6, 9–12]. Избыток фосфора в пищевом рационе и ПТГ ингибируют, а недостаток фосфора стимулирует повышение Na/PiIIa и Na/PiIIc белков котранспортеров на апикальной мембране клеток проксимальных канальцев почек [4,5]. FGF-23 ингибирует Na/PiIIa и Na/PiIIc типы котранспортеров [4, 5, 8].

Na/Pi котранспортер II типа обеспечивает почечную реабсорбцию фосфатов как $\text{HPO}_4^{2-}/3\text{Na}^+$ транспорта фосфатов посредством Na/PiIIa, так и транспорта фосфатов $\text{HPO}_4^{2-}/2\text{Na}^+$ посредством NaPiIIc [5].

Na/Pi-котранспортер III типа является посредником фосфатного электрогенного транспорта $\text{H}_2\text{PO}_4^-/2\text{Na}^+$ через PiT-2 [5].

Na/Pi-котранспортер IIa типа проявляет быстрый ответ на пищевой фосфор [5]. Функция Na/Pi IIa котранспортера тесно связана с Na^+/H^+ обменником-регулятором фактора-1 (NHERF1) – мембранным белком, который играет важную роль в связывании и закреплении Na/PiIIa на апикальной мембране клеток проксимальных канальцев почек [5, 6]. Фосфорилирование NHERF1, вследствие воздействия ПТГ, приводит к снижению связывания Na/PiIIa с последующим его эндоцитозом и деградацией. В результате снижается реабсорбция фосфатов и увеличивается их экскреция с мочой [5, 6]. Утрата функции мутированного NaPiIIc гена, кодирующего Na/PiIIc котранспортер, приводит к потере фосфора с мочой у больных с аутосомно-рецессивной формой гипофосфатемического рахита с гиперкальциемией [5, 6, 9–11].

Выделяют факторы, повышающие и снижающие почечную канальцевую реабсорбцию фосфатов [5, 6] (табл. 1).

Методы оценки почечной канальцевой реабсорбции фосфатов:

Уровень фосфора в сыворотке крови находится в диапазоне 0,97–1,8 ммоль/л [1–7]. Для оценки почечной реабсорбции фосфатов определяют фракционный клиренс фосфатов, максимальную реабсорбцию фосфатов, канальцевую реабсорбцию фосфатов [4].

• *Фракционный клиренс фосфатов* используется в практике для оценки ренальной тубулярной реабсорбции [4, 7]. Фракционная экскреция фосфатов (ФЭФ) определяется по формуле [4]:

$$\text{ФЭФ} = (\text{UPh} \times \text{PCr}) : (\text{PPh} \times \text{UCr})$$

Таблица 1

Факторы, влияющие на реабсорбцию фосфатов в проксимальном канальце почек (по С.А Wagner и соавт [6])

Факторы, снижающие реабсорбцию Pi	Факторы, повышающие реабсорбцию Pi
Паратиреоидный гормон Атриальный натрий Уретический гормон Глюкокортикоиды Допамин Фосфатурический фактор: Фактор роста фибробластов-23 Фактор роста фибробластов-7 МЕРЕ Другие	Паратэктомия 1- α 25(OH)2D3 Гормон роста Инсулин-зависимый Фактор роста Регулирование пищи Острый (минуты, часы) Хронический (часы, дни) Участие нескольких системных факторов

• *Максимальная реабсорбция фосфатов (ммоль/л)*

$$\text{MPФ} = \text{PPh} - [(\text{UPh} \times \text{PCr}) : \text{UCr}]$$

• *Канальцевая (тубулярная) реабсорбция фосфатов.* Канальцевая реабсорбция фосфатов (TRP – tubular phosphate reabsorption) – самый информативный показатель полноты реабсорбции фосфатов и потерь фосфата с мочой [4,7]. Канальцевая реабсорбция фосфатов в % рассчитывается по формуле [4]:

$$\text{КРФ, \%} = 1 - [(\text{UPh} \times \text{Pcr}) : (\text{PPh} \times \text{Ucr})] \times 100.$$

В норме канальцевая реабсорбция фосфата превышает 80% [4]. Этот показатель отражает полноту реабсорбции фосфата. Для определения концентраций фосфата и креатинина мочу собирают по утрам натощак, через 2 ч после приема жидкости. Кровь для определения концентраций фосфата и креатинина берут через 1 ч после приема жидкости [4,7]. Уменьшение канальцевой реабсорбции фосфата обусловлено повышением ПТГ или первичным дефектом реабсорбции фосфата в почечных канальцах.

Таблица 2

Уровни циркулирующего неорганического фосфата в крови, фракционной экскреции фосфатов, максимальной канальцевой реабсорбции у детей (по J. Brodehl [4] в модификации M.G. Bianchetti, A. Bettinelli [7])

Возраст	Неорганический фосфат крови (ммоль/л)	Фракционная экскреция фосфата 10^{-2}	Максимальная тубулярная реабсорбция фосфата (ммоль/л)
0–3 мес	1,62–2,40	11,9–38,7	1,02–2,0
4–6 мес	1,78–2,21	3,4–34,9	1,27–1,88
6–12 мес	1,38–2,15	10,3–20,0	1,13–1,86
1–2 года	1,32–1,93	3,50–23,3	1,05–1,74
3–4 года	1,02–1,92	18,8	0,90–1,78
5–6 лет	1,13–1,73	0,60–15,0	1,02–1,62
7–8 лет	1,06–1,80	16,8	0,98–1,64
9–10 лет	1,18–1,70	1,80–14,1	1,0–1,58
11–12 лет	1,04–1,79	1,80–12,1	0,97–1,68
13–15 лет	0,97–1,80	12,6	0,91–1,68

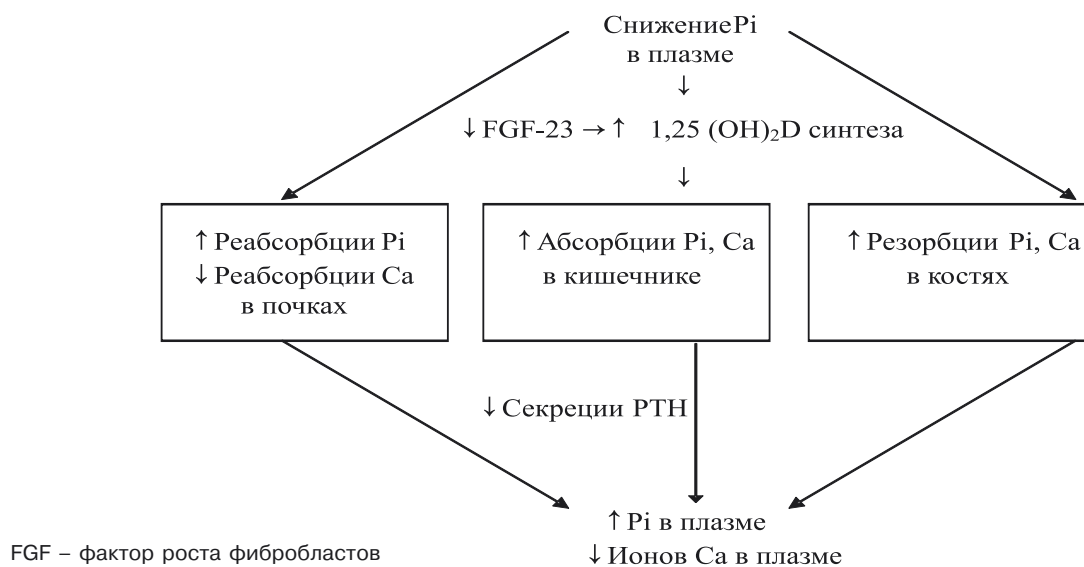


Рис. 2. Гомеостатический ответ на гипофосфатемию по A. Portale [3].

В табл. 2 представлены уровни циркулирующего неорганического фосфата в крови, фракционной экскреции фосфатов, максимальной канальцевой реабсорбции у детей в возрастном аспекте по J. Brodehl (1994) в модификация M.G. Bianchetti, A. Bettinelli [4, 7].

Гипофосфатемия. Выделяют три главных механизма гипофосфатемии у детей [4]:

- Снижение поступления фосфата с пищей или снижение интестинальной абсорбции фосфата.
- Внутреннее перераспределение (диабетический кетоацидоз, респираторный алкалоз, остеопенический синдром при остеопении).
- Повышение потери фосфата с мочой.

У пациентов с гипофосфатемией, обусловленной снижением интестинальной абсорбции фосфатов или internal redistribution, фракционная реабсорбция фосфатов и максимальная тубулярная реабсорбция фосфатов нормальные в отличие от пациентов с гипофосфатемией, обусловленной повышенной потерей фосфатов с мочой [4–6].

На рис. 2. представлен гомеостатический ответ на гипофосфатемию по A. Portale [3].

Вследствие повреждения почечной реабсорбции фосфатов возникают нарушения в виде гипо- и гиперфосфатемии, рахита, остеомалиции, нефролитиаза, кальцификации тканей [2–6, 11]. С. А. Wagner и соавт. [6] приводят генетические болезни, обусловленные повреждением почечного транспорта фосфатов (табл. 3).

Диагностика нарушений фосфатного гомеостаза при гипофосфатемическом рахите у детей:

1. Рахитические изменения костей скелета с О-образной деформацией нижних конечностей, низкий рост, неуверенная, утиная походка, боли в кос-

тях, резистентность к стандартным дозам витамина D. Данные оценки ортопедического статуса, рентгенологического исследования костей и денситометрии.

2. Гипофосфатемия 0,6–0,9 ммоль/л (норма 0,97–1,8 ммоль/л).

3. Повышение щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

4. Гиперфосфатурия.

5. Снижение тубулярной реабсорбции фосфатов.

6. Снижение максимальной реабсорбции фосфатов.

7. Экскреция кальция с мочой не превышает 1–5 мг/кг/сут.

8. Гиперкальциурия более 5 мг/кг/сут (при наследственном гипофосфатемическом рахите с кальциурией).

9. Кальций/креатининовый индекс – нормальный, повышен при наследственном гипофосфатемическом рахите с кальциурией.

A. Sharma и соавт. [11] приводят характерные биохимические изменения у пациентов с наследственным гипофосфатемическим рахитом. Как видно из табл. 4, биохимические изменения, описываемые ранее в литературе и приведенные A. Sharma и соавт. [11], носят неоднозначный характер. Это можно объяснить тем, что в результате молекулярно-генетических исследований установлены конкретные генетические дефекты и доказана клинико-генетическая гетерогенность гипофосфатемического рахита у детей.

Гипофосфатемический рахит с фосфатурией у детей

X-сцепленный гипофосфатемический рахит, X-linked Hypophosphatemia, X-linked

Hypophosphathemic Rickets (OMIM 307800) обусловлен мутациями гена PHEX, картированного на X-хромосоме Xp22.2–Xp22.1, кодирующего фосфатрегулирующую эндопептидазу [6, 11, 15]. X-сцепленный гипофосфатемический рахит – наследственное нарушение фосфатного гомеостаза, характеризующееся низкорослостью, рахитом,

остеомаляцией, гипофосфатемией, нарушенной реабсорбцией фосфатов и угнетением 1 альфа-гидроксилирования 25(OH) витамина D₃ [6, 11, 13, 15]. Скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина и кислотно-основное состояние (КОС) крови у пациентов не нарушены. J. Rodriques-Soriano [14] отмечает, что при X-сцеп-

Таблица 3

**Гены заболеваний, вызывающих нарушения почечного транспорта фосфатов
(по С. А. Wagne и соавт. [6])**

Ген	Хромосома/ OMIM	Название болезни	Симптомы	Наследственность	Тканевое распределение белка
SLC34A1 (NaPi-IIa)	5q35		Гипофосфатемия, уролитиаз, остеопороз?	AD или AR	Почки (проксимальные каналцы), мозг
SLC34A3 (NaPi-IIc)	9q34 OMIM 24 1530	Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (NHRH)	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, гиперкальциурия, рахит, нормальный или сниженный 1,25-(OH)2D3	AR	Почки (проксимальные каналцы)
PHEX	Xp22.2-p22.1 OMIM 307800	X-сцепленный гипофосфатемический рахит (XLH)	Гиперфосфатурия, гипофосфатемия, рахит, остеомаляция, нормальный витамин D, высокий FGF23	X-сцепленный	Большой частью в кости
FGF23	12p13.3 OMIM 193 100 OMIM 2 11 900	Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит (ADHR) Семейный опухолевой кальциноз (FTC) – опухоль индуцированная остеомаляция (TIO)	Гиперфосфатурия, гипофосфатемия, рахит/остеомаляция. Нормальный витамин D, высокий FGF23	Аутосомно-доминантный	
GALNT3	2q24-q31 OMIM 2 11 900	Семейный опухолевой нефрокальциноз (FTC)	Гиперфосфатемия, гетеротическое окостенение	A-R	Поджелудочная железа, яички
GNAS1	20q13.2 OMIM 174800	Фиброзная дисплазия Fibrous dysplasia (McCune-Albright syndrome)	Гиперфосфатурия, повышение FGF-23, уровни, polyostotic фиброзная дисплазия, пигментация, тиреотоксикоз	A-D мозаицизм	Повсеместно встречающийся
sFRP4	7p14-p13 OMIM 606570	Опухоль индуцированная остеомаляция	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, остеомаляция	спонтанный ?	Опухоль, кости
FGF7	15q15-q21.1 OMIM 148180	Опухоль индуцированная остеомаляция (TIO)	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, остеомаляция	спонтанный ?	Опухоль
MEPE	4q21.1 OMIM 605912	Опухоль индуцированная остеомаляция (TIO)	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, остеомаляция	? спонтанный	Опухоль, кости
FGFR1	OMIM 166250	Osteoglophonic дисплазия	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, остеомаляция, краиосиноз	Аутосомно-доминантный ?	Почки, кости
DMP1	4q21 OMIM 241520	Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит (ARHR) Аутосомно-рецессивная гипофосфатемия (ARHP)	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, остеомаляция	Аутосомно-рецессивный	Почки, сердце, кости
?	OMIM 146350	Гипофосфатемическая болезнь костей (HBD)	Гипофосфатемия, задержка роста, варусная деформация нижних конечностей, нерахитические изменения костей, почечная потеря фосфатов	A-D?	

Таблица 4

Биохимические изменения и генетические дефекты при различных наследственных гипофосфатемических нарушениях (Sharma A. и соавт. [11])

Гипофосфатемический рахит	FGF-23	T R P o r TmP/GFR	1,25(OH) ₂ D	Парат- гормон	Кальций сыворотки	Кальций мочи	Мутация гена
Х-сцепленный гипофосфатемический рахит (XLH)	Повышен/ не- соот. норме	Снижена	Снижен/ не- соотв. норма	Норма/по- вышен	Норма	Норма	RHFX
Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит (ADHR)	Повышен / не- соотв. норме	Снижена	Снижен/ не- соотв. норма	Норма	Норма	Норма	FGF23
Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит (ARHR)	Повышен / не- соотв. норме	Снижена	Снижен/ не- соотв. норма	Норма	Норма	Норма	DMP1
Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (HHRH)	Снижен/норма	Снижена	Высокий	Снижен	Норма	Высокий	NPT2c

ленном гипофосфатемическом рахите возможно развитие вторичного дистального почечного канальцевого ацидоза I типа. Мы отмечали сдвиг КОС в сторону ацидоза у пациентов, не получающих терапии, с нормализацией КОС в результате назначения фосфатного буфера и активных метаболитов витамина D₃.

M.Zivicnjak и соавт. [13] представили результаты оценки длины тела, роста сидя, длины рук и ног у 76 детей, получающих лечение фосфатами и кальцитриолом. Авторы не выявили связи между ростом ноги и туловища у пациентов в течение препубертатного периода, отметив характерную для Х-сцепленной гипофосфатемии диспропорцию между длиной туловища и ноги [13]. Исследования M.G. Seikaly, M. Baum (1997) показали, что у детей с Х-сцепленной гипофосфатемией низкий рост не обусловлен дефектом секреции соматотропного гормона [13].

Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит, Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets (OMIM 193100) – обусловлен дефектом транспорта фосфатов в проксимальных канальцах почек, фосфатурией и гипофосфатемическим рахитом, ассоциированным с нормальным или сниженным уровнем 1,25(OH)₂D₃, нормальным уровнем циркулирующего в крови паратгормона [6,11,16]. Мутации в гене FGF-23, картированном на хромосоме 12p13.3, вызывают нарушения почечной канальцевой реабсорбции фосфатов и гиперфосфатурию, снижение кишечной абсорбции фосфатов [6, 11, 16, 17]. У взрослых пациентов гипофосфатемический рахит характеризуется остеомалацией [6].

Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией, Hereditary Hypophosphatemic Rickets with hypercalciuria (OMIM 241530) с аутосомно-рецессивным типом

наследования обусловлен мутациями гена SLC34A3, картированного на хромосоме 9q34, кодирующего NaPi-IIc котранспортер [6, 11, 18, 19]. Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией характеризуется гиперфосфатурией, гиперкальциурией, гипофосфатемией, повышением сывороточной концентрации кальцитриола (1,25(OH)₂D₃, снижением циркулирующего в крови паратиреоидного гормона, повышением интестинальной абсорбции кальция и нарастанием экскреции кальция с мочой (гиперкальциурией), рахитом, остеомалацией [6, 11, 20–22].

Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит (без кальциурии), аутосомно-рецессивная гипофосфатемия, Autosomal-Recessive Hypophosphatemic Rickets, Autosomal-Recessive Hypophosphatemic Rickets (OMIM 241520). Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит обусловлен мутациями гена DMP1, картированного на хромосоме 4q21, кодирующего DMP1 протеин [6, 11]. Dentin matrix protein1 (DMP1) является специфическим костным протеином, участвующим в регуляции транскрипции недифференцированных остеобластов [11]. Аутосомно-рецессивная гипофосфатемия характеризуется снижением реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах, проявляется гиперфосфатурией, гипофосфатемией, сниженной или нормальной концентрацией кальцитриола (1,25(OH)₂D₃, нормальными показателями циркулирующего в крови паратгормона [6, 11]. Гиперкальциурии у пациентов с аутосомно-рецессивной гипофосфатемией не выявляют.

Гипофосфатемическая болезнь кости или гипофосфатемическая костная болезнь, Hypophosphatemic bone disease (OMIM 146350). Гипофосфатемическая болезнь костей характери-

зуется задержкой роста, варусной деформацией нижних конечностей, нерахитическими изменениями костей, ренальной фосфатурией [6, 11, 16]. Предполагается, что гипофосфатемическая костная болезнь связана с аллельными вариантами гена FGF-23 или других факторов FGF [6, 11, 16]. Клинические проявления болезни характеризуются невыраженными задержкой роста и искривлением нижних конечностей, гипофосфатемией и гиперфосфатурией. У родителей клинических признаков рахита не отмечают, но иногда выявляют гипофосфатемию [11]. *Нефролитиаз и остеопороз, ассоциированные с гипофосфатемией, Hypophosphatemia and Urolithiasis*. Гипофосфатемия, нефроуролитиаз и остеопороз с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования являются результатом мутации гена SLC34A1, картированного на хромосоме 5 q35, кодирующего котранспортер NaPi-типа IIa [6].

Тумор индуцированная остеомалация, Tumor induced osteomalacia (OMIM 605912). Мутации в гене MEPE, картированном на хромосоме 4q21.1, обуславливают развитие опухоль-индуцированной фосфатурии, гипофосфатемии, остеомалации [6, 23, 24].

«*Osteoglophonic*» дисплазия, *osteoglophonic dysplasia* (OMIM 166250) обусловлена мутациями рецептора фактора роста фибробластов 1-FGFR1 [6, 26]. Роль рецептора FGFR1 в регуляции почечного транспорта фосфатов полностью не изучена. У пациентов выявляют выраженную гипофосфатемию и гиперфосфатурию, остеомалацию, краниосиностоз, высокий уровень в крови $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [6, 26].

Прогноз. Функция почек у детей и взрослых пациентов не нарушена. Возникающая статодинамическая недостаточность нижних конечностей ограничивает физические возможности пациентов с наследственным гипофосфатемическим рахитом.

Лечение гипофосфатемического рахита с фосфатурией

Терапия фосфатами и кальцитриолом. Пациенты (взрослые и дети) с гипофосфатемическим рахитом нуждаются в пожизненной терапии препаратами фосфора и активными метаболитами витамина D [13, 26–29]. Детям с гипофосфатемическим рахитом и фосфатурией с раннего возраста показана терапия фосфатами и активными метаболитами витамина D. Препараты фосфора: фосфатный буфер, Reducto Spezial. Активные метаболиты витамина D: оксидевит (1α -оксивитамин D_3) – 0,5–2,0 мкг/сут, кальцидиол (1α -гидроксивитамин D_3) 1,0–1,5 мкг/сут, кальцитриол 1,25 гидроксивитамин D_3 , рокальтрол 0,25–0,5 мкг/сут. Терапия кальцитриолом дает наилучший эффект

при гипофосфатемическом рахите у детей.

Рекомбинантный гормон роста человека. M.G. Seikaly, M. Baum (1997) показали эффективность терапии рекомбинантным гормоном роста у детей с гипофосфатемическим рахитом [30]. Соматотропный гормон обладает стимулирующим эффектом в отношении хондроцитов и остеобластов, опосредованно повышает ренальную тубулярную реабсорбцию и уровень фосфатов в крови.

Хирургическое ортопедическое лечение пациентов с фосфат-диабетом полностью не устраняет деформацию нижних конечностей, причем пациенты переносят несколько ортопедических операций (от 5 до 15).

Нерешенные проблемы гипофосфатемического рахита у детей

Следует отметить, что пациентам с наследственным гипофосфатемическим рахитом в детском возрасте нередко проводятся операции без обследования у нефролога и установления диагноза. В случаях отсутствия адекватной консервативной терапии препаратами фосфора и активными метаболитами витамина D после ортопедической операции у детей прогрессируют деформации нижних конечностей и статодинамическая недостаточность. До сих пор нет убедительных данных о том, что операция, нередко проводимая детям с гипофосфатемическим рахитом в раннем и дошкольном возрасте до назначения терапии фосфатным буфером и кальцитриолом, является эффективной. Проблему прогноза гипофосфатемического рахита решает терапия препаратами фосфора и кальцитриола, которая должна проводиться у детей с раннего возраста пожизненно. При постоянном лечении пациентов с гипофосфатемическим рахитом препаратами фосфора и активными метаболитами витамина D обязательно проведение контроля кальция, фосфора, $25(\text{OH})_2\text{D}$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, циркулирующего паратгормона в крови, КОС, суточной экскреции фосфатов и кальция с мочой. Серьезной проблемой для обеспечения адекватной терапии препаратами фосфора является отсутствие в аптеках фосфатного буфера и современного препарата «Reducto Spezial». Возможно, что с учетом молекулярно-генетических исследований в будущем будут предложены новые решения проблемы терапии гипофосфатемического рахита у детей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Наточин ЮВ. Клиническая физиология почек у детей. В: Папаян АВ, Савенкова НД, ред. *Клиническая нефрология детского возраста*. Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2008; 19–56
2. Bastepe M, Juppier H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of

phosphate regulation. *Rev Endocr Metabol Disord* 2008 9:171-180

3. Portale A, Perwad F. Homeostasis calcium and phosphorus. In Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikama N, eds. *Pediatric Nephrology*. Springer, 2009, Vol 1; 205-265

4. Bianchetti M Bettinelli A. Differential diagnosis and management of fluid, electrolyte, and acid – base disorders. In Geary DF, Schaefer F, eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. MOSBY, 2008; 395-431

5. Popovtzen M. Disorders of calcium, phosphorus, vitamin D and parathyroid hormone activity. In Schrier RW, ed. *Renal and Electrolyte Disorders*. Wolters Kluwer. Lippincott Williams, 2010; 166-228

6. Wagner CA, Hernando N, Forster IC et al. Genetic defects in renal phosphate handling. In Lifton RP, Gibisch GH, Somlo S, Seldin DW, eds. *Genetic Diseases of the Kidney*. 2009; 715-734

7. Brodehl J. Assessment and interpretation of the tubular threshold for phosphate in infants and children. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 645

8. Bai X, Miao D, Li J, Goltzman D, Karaplis AC. Transgenic mice overexpressing human fibroblast growth factor 23 (R176Q) delineate a putative role for parathyroid hormone in renal phosphate wasting disorders. *Endocrinology* 2004; 145: 5269-5279

9. Bacconi A, Virkki LV, Biber J, Murer H, Forster LC. Renouncing electroneutrality is not free of charge: switching on electro-genicity in a Na⁺-coupled phosphate cotransporter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 12606-12611

10. Bachmann S, Schlichting U, Geist B et al. Kidney-specific inactivation of the megalin gene impairs trafficking of renal inorganic sodium phosphate cotransporter (NaPi-IIa). *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 892-900

11. Sharma A, Thakker R, Juppner H. Genetic disorders of calcium and phosphate homeostasis. In Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikama N, eds. *Pediatric Nephrology*. Springer, 2009, Vol 1; 267-305

12. Berndt T, Berndt TJ, Bielez B et al. Secreted frizzled-related protein-4 reduces sodium-phosphate co-transporter abundance and activity in proximal tubule cells. *Pflugers Arch* 2006; 451: 579-587

13. Zivicnjak M, Schnabel D, Billing H et al Age –related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 223-231

14. Rodrigues-Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2160-2170

15. Seikaly MG, Baum M. Stimulation of growth hormone secretion in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 751 – 752

16. Consortium Consortium ADHR: Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nature Genet* 2000; 26: 345-348

17. Econs MJ, McEnery PT, Lennon F, Speer MC. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is linked to chromosome 12p13. *J Clin Invest* 1997; 100: 2653-2657

18. Bergwitz C, Roslin N, Tieder M et al. SLC 34A3 mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaP(i) in maintaining phosphate homeostasis. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 179-192

19. Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G et al.: Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 193-201

20. Tieder M, Modai D, Samuel R et al . Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: *N Engl J Med* 1985; 312: 611-617

21. Sermet-Gaudelus I, Garabedian M, Dechaux M et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: report of new kindred. *Nephron* 2001; 88: 83-86

22. Tieder M, Arie R, Bab I et al. A new kindred with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria implications for correct diagnosis and treatment. *Nephron* 1992; 62: 176-181

23. Rowe PS, de Zoysa PA, Dong R et al. MEPE, a new gene expressed in bone marrow and tumors causing osteomalacia. *Genomics* 2000; 67: 54-68

24. Rowe PS, Kumagai Y, Gutierrez G et al. MEPE has properties of an osteoblastic phosphatonin and minihibin. *Bone* 2004; 34: 303-319

25. White KE, Cabral JM, Davis SI et al. Mutations that cause osteoglophonic dysplasia define novel roles for FGFR1 in bone elongation. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 361-367

26. Rasmussen H, Pecher M, Anast C et al. Long-term treatment of familial hypophosphatemic rickets with oral phosphate and 1-alpha –hydroxvitamin D₃. *J Pediatr* 1981; 99: 16-25

27. Новиков ПВ. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. Москва-Триада-Х, 2006; 194-223

28. Савенкова НД, Папаян АВ, Левиашвили ЖГ. Гипофосфатемический рахит. В *Тубулопатии в практике педиатра. Руководство для врачей*. «Левша. Санкт-Петербург», СПб., 2006: 33-40

29. Савенкова НД, Папаян АВ, Левиашвили ЖГ, Мусаева АВ. Гипофосфатемический рахит – фосфат-диабет. В *Клиническая нефрология детского возраста*. «Левша. Санкт-Петербург», СПб., 2008; 204-207

30. Seikaly MG, Brown R, Baum M. The effect of recombinant human growth hormone in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 1997; 100: 879-884

Поступила в редакцию 13.10.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.



The
Transplantation
Society

KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE CARE OF KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

УДК 616.61-089.843

РАЗДЕЛ 4: ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ¹

ВВЕДЕНИЕ: РИСК РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Реципиенты почки во всем мире подвержены значительно больше риску развития рака, чем население в целом (табл. 29). Это особенно справедливо для раковых заболеваний, связанных с вирусными инфекциями (например, лимфомы, связанные с вирусом Эпштейн–Барр). Некоторые виды рака широко распространены среди населения в целом, а также имеют более высокую распространенность среди KTRs (например рак кишки). Некоторые виды рака часто встречаются среди KTRs потому, что они широко распространены среди населения в целом и имеют аналогичные показатели заболеваемости и среди KTRs (например рак молочной железы). Другие виды рака редки, но имеют значительно более высокую распространенность у KTRs (например саркома Капоши) (620, 621). Существуют также виды раковых заболеваний, которые могут вызвать терминальную стадию ХПН и поэтому проявляются более часто у KTRs (например, миелома и почечно-клеточная карцинома). Когортные исследования продемонстрировали изменчивость риска развития рака в зависимости от возраста и пола, молодые пациенты KTRs имеют риск в 15–30 раз выше, чем общая популяция того же возраста, хотя для 65-летних KTRs риск только в два раза выше (625). После развития рака выживание реципиента ухудшается, и терапевтические возможности ограничены вследствие наличия трансплантата или сопутствующих заболеваний.

Таким образом, важно рассмотреть варианты превентивных мер и проведения скрининга KTRs, которые теоретически могут принести пользу от снижения заболеваемости и смертности посредством снижения частоты заболеваемости или раннего вмешательства.

Таблица 29

Классификация раковых заболеваний по SIR для KTRs и частота возникновения раковых заболеваний^a

SIR	Распространенные виды рака ^b	Распространенные виды рака у пациентов, перенесших трансплантацию (расчетный показатель) ^c	Редкие виды раковых заболеваний ^d
Высокий SIR ^e (>5)	Саркома Капоши (со СПИДом) ^e	Саркома Капоши ^f	Глаза
		^f Влажное	
		Неходжкинская лимфома	
		Почка	
		^f Не-меланомы кожи	
		^f Губы	
		Щитовидная железа	
		^f Пенис	
Средний SIR ^e (>1–5, p < 0.05)	Легкие	Рото-носоглотка	Меланома
	Кишечник	Пищевод	Гортань
	Шейка матки	Мочевой пузырь	Миеломная болезнь
	Желудок	Лейкемия	^f Анус
	Печень		Лимфома Ходжкина
Нет данных о повышенном риске ^e	Молочные железы		Яичник
	Простата		Матка
	^f Прямая кишка		Поджелудочная железа
			Мозг
			Яички

SIR= стандартизированный коэффициент встречаемости.

^a /в среднем в порядке понижения расчетной частоты (SIR x частота заболеваемости по популяции в целом)

^b заболеваемость пациентов, перенесших трансплантацию, и в общей популяции ≥ 10 на 100 000 чел.; основано на заболеваемости (622). Показатель, нормализованный по возрасту. Показатель, нормализованный на популяцию.

¹ Начало см. «Нефрология», Т. 15, №2, №3.

Первичный перевод рекомендаций был выполнен проф. Михаилом Кабаком и Еленой Виктор; вторичный перевод выполнен проф. Владимиром Добронравовым.

^C заболеваемость в популяции <10 из 100 000 человек, но расчетная заболеваемость пациентов, перенесших трансплантацию, (SIR x заболеваемость в общей популяции) ≥10 из 100 000 человек.

^D заболеваемость пациентов, перенесших трансплантацию, и в общей популяции <10 из 100 000 человек.

^E выдержка из табл. 4 авторов Grulich et al. (623).

^F /на базе частоты заболеваемости в США (624). Показатель, нормализованный по возрасту (нормализованный на население США). ИСТОЧНИК American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S82–S82

МЕТОДИКА ПРИСВОЕНИЯ РЕЙТИНГОВ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПРАКТИЧЕСКОГО РУКОВОДСТВА

Каждая рекомендация подразделяется на уровни по степени убедительности (Уровень 1, Уровень 2 и Без уровня), также показано качество подтверждающих доказательств, которое подразделяется на Группы A, B, C или D.

* Степень убедительности рекомендаций – Уровень	Формулировка	Группа качества подтверждающих доказательств	Качество подтверждающих доказательств
Уровень 1	«Рекомендуем»	Группа A	Высокое
		Группа B	Среднее
Уровень 2	«Предлагаем»	Группа C	Низкое
		Группа D	Очень низкое

* 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.

Не дифференцированные по уровням рекомендации обычно оформляются как простой декларативный документ, но не предназначены для того, чтобы толковаться как преимущественные по степени убедительности рекомендации по сравнению с рекомендациями Уровня 1 или 2.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S83–S83 S83

ГЛАВА 18: РАК КОЖИ И ГУБ

18.1: Мы рекомендуем предупреждать KTRs об очень высоком риске рака кожи и губ, особенно тех, которые имеют светлую кожу, живут в условиях климата с высокой солнечной активностью, с избыточным солнечным воздействием из-за профессиональной деятельности и детей, а также имеющих в анамнезе рак кожи. (1C)

18.2: Мы рекомендуем KTRs на протяжении всей жизни минимизировать воздействие солнца и использовать соответствующие агенты, блокирующие ультрафиолетовый свет. (1D)

18.3: Мы предлагаем, чтобы взрослые KTRs проводили самостоятельные обследования кожи и губ и сообщали врачу обо всех обнаруженных новых изменениях. (2D)

18.4: Для взрослых KTRs мы предлагаем, чтобы ежегодное обследование кожи и губ KTRs выполняли квалифицированные специалисты, имеющие опыт в диагностике рака кожи, кроме, возможно, KTRs со смуглой или темной кожей. (2D)

18.5: Мы предлагаем, чтобы пациентов с анамнезом рака кожи или губ, или предраковыми поражениями, направляли к квалифицированным медицинским специалистам с опытом работы в диагностике и лечении рака кожи. (2D)

18.6: Мы предлагаем, чтобы пациентам с анамнезом рака кожи предлагали лечение пероральным ацитретином, если отсутствуют противопоказания. (2B)

Вводная информация

Рак кожи включает в себя базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, злокачественные меланомы.

Лица со светлой кожей – это представители белой европеоидной расы и особенно те из них, кто имеют светлые волосы и светлую кожу (626).

Климатические зоны с высокой солнечной активностью – это те, что находятся в районах мира, вблизи экватора, и те, которые имеют слабую защиту озонового слоя.

Должная защита от ультрафиолетовых солнечных лучей включает в себя пребывание в тени, избегание солнца в пиковые часы излучения, ношение защитной одежды и использование экранов, блокирующих проникновение ультрафиолетовых лучей.

Обследования кожи и губ должны выполняться путем самостоятельного пристального осмотра всех зон кожи с помощью зеркала и/или при помощи членов семьи, например супруга.

Квалифицированные специалисты с опытом в диагностике рака кожи – это врачи общей практики/терапевты, ассистенты врачей или средний медицинский персонал с опытом в диагностике рака кожи.

Квалифицированные специалисты с опытом работы в диагностике и лечении рака кожи – это дерматологи, врачи общей практики/терапевты или хирурги с опытом работы в диагностике и лечении рака кожи (включая проведение биопсии кожи и интерпретацию ее результатов).

Ацитретин был использован в RCTs в дозах от 0,2 до 0,4 мг/кг/день для профилактики рака кожи.

Обоснование

- Пациенты, которые имеют высокий риск, могут быть идентифицированы.
- Поведение пациента может уменьшить риск.
- Обучение пациентов, которые имеют высокий риск, будет стимулировать их вести себя так, чтобы сократить этот риск.
- Воздействие солнца является фактором риска развития рака кожи.
- Избегание солнечного воздействия может снизить заболеваемость раком кожи.
- Самостоятельные обследования дают возможность обнаружить рак кожи на более ранней стадии, чем другие меры.
- Своевременное раннее выявление и лечение будет снижать заболеваемость и смертность от рака кожи.
- Осмотр кожи и губ квалифицированными медиками может обнаружить рак кожи на ранней стадии.

- Рекомендация пациентам проводить регулярные самостоятельные обследования кожи с трудом запоминается и реализуется.
- Ацитретин может снизить риск развития рецидивирующей плоскоклеточной карциномы кожи у KTRs.
- Хотя неблагоприятные последствия, связанные с использованием ацитретина, распространены и зачастую требуют прекращения терапии, польза может перевесить вред у отдельных KTRs.

У KTRs рак кожи развивается гораздо более часто по сравнению с общей популяцией.

В дополнение, факторы риска развития рака кожи в общей популяции также, вероятно, будут таковыми и для KTRs.

К ним относятся: светлая кожа, проживание в условиях климата с высокой солнечной активностью, профессии, требующие пребывания на солнце, дети (имеющие значительное воздействие солнца), и наличие в анамнезе рака кожи (627).

Большинство мер по снижению риска рака кожи (описанные в положениях Практического Руководства выше) требуют сотрудничества с пациентом.

Хотя существуют лишь ограниченные данные RCT о том, что информирование KTRs о наличии у них повышенного риска развития рака кожи помогает уменьшить этот риск, польза от обучения пациента, скорее всего, перевешивает ущерб (628).

Есть доказательства о том, что нахождение в географических местах с увеличенным воздействием солнца связано с повышенным риском рака кожи и у KTRs, и в общей популяции (629).

Есть также доказательства того, что использование солнцезащитных экранов снижает заболеваемость раком в форме плоскоклеточной карциномы в общей популяции (630).

Хотя для KTRs не существует доказательств, что избегание воздействия солнца или использование солнцезащитных средств уменьшает риск рака кожи, потенциальная польза, скорее всего, перевешивает вред.

Воздействие солнца может быть блокировано пребыванием в тени, ношением защитной одежды, шляп с широкими полями и солнцезащитных очков, которые блокируют ультрафиолетовые лучи.

Есть опасения, что использование солнцезащитных экранов может привести к поведению, которое повышает общее солнечное воздействие (631).

Вполне вероятно, что самостоятельные обследования пациента приведут к более раннему обнаружению рака кожи по сравнению с более редкими обследованиями врача (632).

Также вероятно, что раннее обнаружение приведет к раннему началу лечения и тем самым снизит заболеваемость и смертность.

Однако самостоятельные обследования кожи и губ не показали своей эффективности в снижении общей смертности именно от рака, а также снижении заболеваемости ни в общей популяции, ни у KTRs.

Тем не менее, поскольку расходы и негативные последствия самостоятельных обследований низкие, использование программ обучения для поощрения самостоятельных обследований, особенно в районах высокой распространенности рака кожи, оправдано.

Американские (627) и европейские (633) профессиональные рекомендации по трансплантации советуют проводить скрининг рака кожи у KTRs, ежемесячные самостоятельные обследования кожи и осмотр дерматолога или врача с опытом соответствующей экспертизы не реже одного раза в год (634).

USPSTF пришла к выводу, что нет достаточных оснований рекомендовать или не рекомендовать скрининг рака кожи в популяции с использованием обследования кожи всего тела (635), хотя Американский колледж профилактической медицины (The American College of Preventive Medicine) рекомендовал скрининг для лиц с высоким риском (636).

Рекомендация проводить регулярные самостоятельные обследования кожи плохо запоминается и ее исполнение, таким образом, ненадежно (637).

Тем не менее, в популяционном RCT регулярного скрининга кожи результаты в группе скрининга были существенно лучше (638).

Визуальный осмотр KTRs также, скорее всего, не является таким надежным для обнаружения рака кожи, как регулярные осмотры кожи квалифицированным специалистом.

Исследования среди населения в целом показывают, что лица с надлежащей подготовкой и опытом, например дерматологи, обнаруживают рак кожи раньше, чем врачи общей практики (639).

Опытные врачи общей практики могут выполнять такие осмотры так же эффективно, как и дерматологи (640).

В случае отсутствия опытных врачей общей практики ежегодные осмотры у дерматолога могут быть недоступными для KTRs.

Поэтому самой экономически эффективной может быть стратегия, которая сочетает в себе первичный скрининг с обращением к дерматологу при наличии подозрительных поражений.

Развитие рака кожи гораздо более вероятно у пациентов, которые уже имели это заболевание, чем у больных без рака кожи в анамнезе (641).

Таким образом, пациенты, которые уже имели выявленный рак кожи, имеют большую вероятность пользы от регулярных осмотров у дерматолога или медицинского специалиста со сравнимой подготовкой.

Ранняя диагностика и лечение рака кожи имеет важнейшее значение для уменьшения вероятности калечащих хирургических вмешательств и для предотвращения смертности от распространенных или метастатических поражений.

Мало данных RCT с оценкой соотношения польза–вред при изменении режима иммуносупрессивных режимов для снижения заболеваемости раком кожи.

Например, в недавнем RCT KTRs, у которых прошло 10–15 лет после пересадки, были случайным образом распределены в группы конверсии CNI на сиролимус (N = 555), vs. оставшихся на CNI (N = 275) (119).

В течение 2 лет последующего мониторинга рак кожи был обнаружен у 12 чел. (2,2%) в группе конверсии vs. 21 чел. (7,7%) в группе оставшихся на CNI (p < 0,001).

Тем не менее, количество побочных эффектов в группе переведенных на сиролимус было выше, чем в группе оставшихся на CNI.

В действительности, Наблюдательный Совет по мониторингу безопасности лекарства (the Drug Safety Monitoring Board) досрочно остановил набор пациентов с рСКФ 20–40 мл/мин/1,73 м², так как в этой подгруппе (N = 77) композитный показатель исходов по безопасности (первое выявление подтвержденного биопсией острого отторжения, гибели трансплантата или пациента) был значительно выше в группе конверсии vs. в группе контроля (119).

Рабочая Группа заключила, что остается неясным, имеется ли группа высокого риска KTRs, для которых польза перевешивает ущерб при изменении режима иммуноподавляющей терапии для снижения заболеваемости раком кожи.

В трех RCTs, которые вместе охватили в общей сложности 93 KTRs (10–15 лет после трансплантации), те, кто получал ацитретин в течение 6–12 мес, продемонстрировали снижение темпов формирования новых раковых образований кожи по сравнению с теми, кто не получал такого лечения, без различий между дозировками 0,2 и 0,4 мг/кг/день (642).

В этих испытаниях несколько лиц имели неблагоприятные последствия, связанные с терапией (642); однако эти неблагоприятные последствия в основном проходили после прекращения лечения.

Неблагоприятные последствия, которые в результате привели к остановке лечения, включали в себя следующие: головная боль ($n = 3$), дислипидемия ($n = 2$), костно-мышечные жалобы ($n = 2$) и кожная сыпь ($n = 2$).

Кроме того, длительность лечения и последующего мониторинга в этих исследованиях были сравнительно короткими.

В целом, Рабочая Группа пришла к выводу о том, что имеются доказательства умеренной степени убедительности, что существуют компромиссы для профилактики с использованием ацитретина (см. Профиль доказательств и дополнительную вспомогательную табл. 52 по ссылке <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/>); для некоторых KTRs можно считать, что польза лечения перевешивает ущерб.

Научно-исследовательские рекомендации

• Необходимо провести RCT для более четкого определения оптимальной дозы, а также пользы и ущерба от приема ацитретина для предотвращения рецидивирующего рака кожи у KTRs.

ГЛАВА 19: НЕКОЖНЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

19.1: Разработайте план индивидуального скрининга для каждого KTR, который принимает во внимание медицинский и наследственный анамнез пациента, употребление табака, конкурирующие риски смерти и методологию скрининга. (Уровень Не Дифференцирован)

19.2: Проводите скрининг на нижеследующие виды рака в соответствии с местными рекомендациями для общей популяции (Уровень Не Дифференцирован):

- женщинам – рак шейки матки, молочной железы и кишечника;
- мужчинам – рак простаты и кишечника.

19.3: Получите данные об УЗИ печени и альфа-фетопропротеине каждые 12 мес у пациентов с компенсированным циррозом печени. (Уровень Не Дифференцирован)

[См. рекомендации 13.5.4 (по вирусу гепатита C) и 13.6.5 (по вирусу гепатита B)].

Вводная информация

Проведение скрининга рака имеет и пользу, и вред.

По KTRs с несколькими сопутствующими заболеваниями необходимо учитывать величину потенциального вреда, чтобы можно было соотнести ее с рисками развития (опухолевого) заболевания и пользой от раннего его обнаружения.

Есть достаточные основания полагать, что проведение скрининга, вред от проводимых вмешательств и достигаемое увеличение продолжительности жизни за счет раннего вмешательства могут существенно отличаться у KTRs в сравнении с общей популяцией.

Следовательно, при выработке рекомендаций по скринингу для KTRs нужно проводить тщательную индивидуальную оценку (643).

В целом, чем лучше прогноз по конкретному пациенту, тем выше его риск заболевания, и тем меньше риск вреда от скрининга, и тем больше шанс получить пользу (644).

С другой стороны, если человек имеет плохой прогноз по сердечным или другим сопутствующим заболеваниям, и поэтому невысокий риск (онкологического) заболевания, а вред от скрининга является значительным, то его проведение менее оправдано.

Например, проще рекомендовать скрининг рака шейки матки невакцинированной 45-летней пациентке с нормально функционирующим почечным трансплантатом, без сопутствующих заболеваний, чем анализ кала на скрытую кровь и последующую колоноскопию пациенту 69 лет с диабетом II типа и тяжелой ИБС.

Должна приниматься во внимание вероятность наступления заболевания, так же как и величина стандартизированного отношения заболеваемости (SIR), как представлено в табл. 29, поскольку учет двух факторов вместе определяет возможный риск любого данного заболевания у отдельного KTR.

К сожалению, у KTRs пока не проведены RCTs по скринингу рака.

Обоснование

• Сопутствующие заболевания и конкурирующие риски у KTRs могут влиять на потенциальные выгоды и вред от скрининга по некоторым видам рака.

- Решение о проведении скрининга на рак должно приниматься индивидуально по каждому пациенту.

Скрининг рака шейки матки

- По общей популяции имеются хорошие доказательства, что выгода от скрининга перевешивает ущерб.
- У KTRs рак шейки матки выше, чем среди общей популяции, и поэтому проведение скрининга может быть более полезно.
- Польза скрининга может перевесить вред у KTRs с несущественным снижением качества жизни и ожидаемой ее продолжительностью в сравнении с общей популяцией.
- В общей популяции имеются доказательства того, что польза от вакцинации против папилломавируса человека (ВПЧ) перевешивает вред.

- Нет оснований полагать, что у KTRs польза не перевесит ущерб, хотя вакцинация может быть менее эффективной.

Предлагать проведение скрининга рака шейки матки рекомендуется женщинам в течение 3 лет после начала половой жизни или по достижении возраста 21 год (в зависимости от того, что наступит раньше) с целью выявления злокачественных образований в результате персистирующей папилломавирусной инфекции (ВПЧ) (www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspsscerv.htm; последняя доступная версия от 17 июля 2009 г.) (645).

У иммуносупрессивных пациентов рак шейки матки возникает чаще, может более быстро развиваться и быть более агрессивным (646, 647), поэтому KTRs следует скрининговать чаще (648).

Американские и европейские руководящие пособия трансплантологов рекомендуют ежегодно проводить скрининг рака шейки матки с обследованием малого таза и взятием Пап-мазка (627, 633).

Применение ДНК тестирования на ВПЧ не получило широкого признания (www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspsscerv.htm; последняя доступная версия от 17 июля 2009 г.).

Скрининг рака шейки матки также предоставляет возможность осмотреть области ануса, влагалища и вульвы на предмет наличия рака, который также чаще встречается у женщин KTRs.

Стоимость скрининга рака шейки матки для KTRs рассчитан, исходя из 12 000 долларов США за каждый сохранный год жизни пациента, что сопоставимо с данными по общей популяции (от 25 000 до 50 000 \$ за каждый сохранный год жизни пациента) (649).

В общей популяции существуют веские доказательства, что польза от вакцинации перевешивает ущерб, но в настоящее время наибольшая продолжительность наблюдения – 52 мес.

Вакцинация девочек от ВПЧ до заражения ВПЧ была принята во многих странах (для онкогенных штаммов 16 и 18, на которые приходится около 70% рака шейки матки, а также вызывающих бородавки штаммов 6 и 11) (650, 651).

Вакцина является деактивированной и поэтому может быть использована и до трансплантации, и у KTRs, но нет доказательств ее эффективности или безопасности у иммуносупрессированных пациентов.

Скрининг рака груди

- Существует только слабая доказательная база того, что выгода от скрининга перевешивает ущерб в общей популяции.

- У KTRs заболеваемость раком молочной железы аналогична таковой в общей популяции.

- У KTRs с качеством жизни и ожидаемой продолжительностью жизни, аналогичными общей популяции, польза скрининга может перевесить вред.

Маммография для женщин в общей популяции в возрасте 50–74 лет снижает смертность от рака молочной железы на 23% (95% CI 13–31%) (652, 653).

Заболеваемость раком молочной железы очень близка в общей популяции и у KTRs.

Нет ни RCT, ни иных исследований для обоснования советов за или против скрининга KTRs рака молочной железы.

Два фактора, которые могут повлиять на решение о скрининге, – это процедура проведения скрининга и потенциальное продление жизни вследствие вмешательства.

Американские и европейские руководящие пособия трансплантологов рекомендуют проводить скрининг для KTRs возраста 50–69 лет с альтернативой скрининга в возрасте старше 40 лет (627, 633).

Точность маммографии варьирует от наилучших результатов у пожилых женщин до наихудших результатов у более молодых женщин.

Необходимо также учитывать возможность причинения физического и эмоционального вреда от ложнопозитивных и ложнонегативных результатов скрининга.

Модели проведения скрининга рака молочной железы у KTRs свидетельствуют о том, что это экономически эффективно для представителей европеоидной расы, не имеющих диабета (654).

Скрининг рака простаты

- В общей популяции нет веских доказательств, что выгода от скрининга перевешивает ущерб.

- У KTRs заболеваемость раком простаты аналогична показателям по общей популяции.

- У KTRs неясно, перевешивают ли преимущества от скрининга его вред.

В общей популяции неоднозначен вопрос о скрининге рака простаты с использованием простат-специфического антигена (PSA) и/или пальцевого ректального исследования.

Самые последние рекомендации USPSTF – избегать скрининга у мужчин 75 лет и старше (www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstfprca.htm; последняя доступная версия от 17 июля 2009 г.).

Они также пришли к выводу, что нет достаточных оснований для оценки баланса выгоды и ущерба для проведения скрининга мужчин моложе 75 лет (www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstfprca.htm; последняя доступная версия от 17 июля 2009 г.).

Заболеваемость раком предстательной железы у KTRs аналогична общей популяции, и будучи одним из самых распространенных видов рака у мужчин, поэтому абсолютный риск высок (см. табл. 29).

Однако нет данных по методике выполнения скрининга или о преимуществах для KTRs, но есть достаточные основания полагать, что выполнение теста на PSA может отличаться у KTRs по сравнению с общей популяцией.

Таким образом, нет советов в пользу или против скрининга рака простаты у KTRs, кроме применения местных рекомендаций/стандартов по скринингу рака простаты в общей популяции.

Скрининг рака прямой кишки

- По общей популяции имеются веские доказательства, что выгода от скрининга перевешивает ущерб для лиц возраста 50 лет и старше.

- У KTRs заболеваемость раком кишечника выше по сравнению с общей популяцией, особенно среди KTRs моложе 50-летнего возраста.

- У KTRs имеются основания полагать, что исследование кала на скрытую кровь может быть менее специфичным для рака кишечника, чем в общей популяции, но нет никаких доказательств, что колоноскопия является менее чувствительным или специфичным методом диагностики.

Исследования среди общей популяции продемонстрировали, что преимущества скрининга обычно перевешивают вред (655–658).

Руководящие пособия для общей популяции в Австралии/Новой Зеландии, США и Европе рекомендуют скрининг для лиц 50 лет и старше, используя ежегодные анализы кала на скрытую кровь и/или колоноскопию (655).

Стандартизированная распространенность рака прямой кишки увеличивается у KTRs по сравнению с общей популяцией, и имеются веские доказательства того, что рак кишки развивается в более раннем возрасте у KTRs по сравнению с общей популяцией (см. табл. 29).

Американские и европейские руководящие пособия трансплантологов рекомендуют проводить скрининг в возрасте 50 лет или в возрасте, который рекомендуется для общей популяции в конкретной стране (627, 633).

Скрининг с анализом кала на скрытую кровь может быть менее специфичным для KTRs, учитывая, что частота CMV-инфекции и токсичность препаратов может быть высокой.

Вред колоноскопии необходимо тщательно рассматривать для каждого человека с учетом его сопутствующих заболеваний, поскольку иммуносупрессия негативно влияет на последствия потенциальных осложнений от колоноскопии.

При отсутствии данных о преимуществах и вреде скрининга рака кишечника у KTRs предлагается выполнять скрининг, как это рекомендовано в настоящее время для общей популяции, с тщательным индивидуальным анализом риск–польза, основанного на общем прогнозе и сопутствующих заболеваниях.

Последний анализ показывает, что выгоды могут перевесить вред от скрининга KTRs в возрасте 35–50 лет (659).

Скрининг гепатоцеллюлярного рака

- По KTRs риск гепатоцеллюлярной карциномы выше, чем среди общей популяции.

- По общей популяции нет веских доказательств, что выгода от скрининга перевешивает ущерб.

Имеются рекомендации по скринингу в группах высокого риска (для пациентов с циррозом и носителей гепатита В), содержащие рекомендации проводить УЗИ брюшной полости и тест на альфа-фетопротеин каждые 6–12 мес (660–662).

Периодичность исследований каждые 6 мес основана на расчетном времени удвоения этой опухоли (660).

Рабочая Группа выбрала интервал тестирования в 12 мес ввиду неопределенности выгоды и ущерба тестирования.

Оба теста имеют ограниченную специфичность и чувствительность (663).

Тем не менее, известно, что скрининг гастроэнтерологом больных с высоким риском, составляет около 50% случаев, согласно опросам в США (664, 665), вмешательства имеют значительные риски, а RCTs, продемонстрировавших выгоды по выживаемости, нет.

Проведено несколько исследований эффективности затрат, но их выводы широко варьируют от очень высокой эффективности до затрат свыше US\$250,000 на год жизни, скорректированный по ее качеству (666).

Национальный институт рака США (The US National Cancer Institute) не рекомендует широкое проведение скрининга (www.cancer.gov/cancertopics/pdq/скрининг/hepato/сотовые/healthprofessional/page2; последняя доступная версия от 17 июля 2009 г.) из-за опасений нечастого, но существенного причинения ущерба из-за инвазивной диагностики после получения ложнопозитивных результатов.

В Азии были проведены два крупных популяционных RCTs у HBV-инфицированных лиц.

Более крупное исследование показало некоторую пользу, но оно было низкого качества, второе исследование пользу не показало (667, 668).

KTRs из группы наибольшего риска, но при этом с хорошим прогнозом, это лица с компенсированным циррозом и хроническим вирусным гепатитом, особенно HBV (669).

С учетом того, что преимущества неубедительны для больных с высоким пострасплатационным риском, рекомендации Национального института рака США вряд ли могут быть иными для KTRs.

Скрининг почечно-клеточного рака

- У KTRs почечно-клеточная карцинома встречается гораздо чаще, чем среди общей популяции; однако, нет никаких доказательств того, что преимущества скрининга перевешивают вред.

Скрининг для общей популяции обычно не рекомендуется.

И относительный, и абсолютный риск заболевания почечно-клеточным раком существенно выше у KTRs по сравнению с общей популяцией.

Несмотря на отсутствие веских доказательств, что смертность снижается, (670–672) в нескольких американских, европейских и азиатских центрах проводится скрининг на почечно-клеточную карциному после трансплантации.

Показатель частоты почечно-клеточной карциномы (число случаев на количество лет последующего наблюдения) трудно определить из этих сообщений, но представляется, что эти данные значительно различаются.

Двумя важными факторами риска для почечно-клеточного рака в этих сообщениях были: ранее выявленный почечно-клеточный рак и присутствие приобретенная кистозная болезнь почек.

Проведенный несколько лет назад анализ медицинских решений, преимущественно у диализных пациентов с низкой ожидаемой выживаемостью, определил, что преимущества планового скрининга будут низкими (673).

Скрининг вероятнее обнаружит многие незначительные изменения, которые потребуют дополнительного обследования, лечения и, тем самым, потенциально вреден.

Тем не менее, значительные преимущества могут получить реципиенты с высоким уровнем риска и имеющим более высокие, чем средние, показатели ожидаемой продолжительности жизни.

Пациенты с ранее выявленным почечно-клеточным раком подвергаются и риску рецидива, и новых первичных образований, независимо от того, перенесли ли они трансплантацию.

Некоторые заболевания, такие как анальгетическая нефропатия, туберозный склероз и приобретенная кистозная болезнь связаны с повышенным риском рака почечно-клеточной карциномы.

В рекомендациях Американского сообщества трансплантологов нет доказательств для совета проводить скрининг с визуализацией органа или цитологическим исследованием мочи (627).

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимо проводить наблюдательные исследования для более четкого определения возрастоспецифических показателей SIR для большинства видов рака, предполагая, что более молодые KTRs имеют значительно более высокий SIR по сравнению с пожилыми KTRs.

- Исследования по проведению анализа кала на скрытую кровь у KTRs могли бы помочь определить его потенциальную роль для скрининга этих больных.

- Необходимо провести RCT для оценки пользы и вреда от скрининга vs. отказа от скрининга почечно-клеточного рака почечно-го эпителия.

Необходимы предварительные данные для определения смертности от почечно-клеточного рака после трансплантации и возрастоспецифических SIR, поскольку анализ предполагает, что более молодые KTRs имеют значительно более высокие SIR по сравнению с пожилыми KTRs.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S86–S88

ГЛАВА 20: ВЕДЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА С ПОМОЩЬЮ СОКРАЩЕНИЯ ИММУНОСУПРЕССИИ

20.1: Мы предлагаем рассмотреть вопрос о возможности сокращения иммуноподавляющей терапии для KTRs с раком. (2C)

20.1.1: Важнейшие факторы для решения включают (Уровень Не Дифференцирован):

- стадию рака при постановке диагноза;
- вероятность усугубить раковое заболевание иммуносупрессией;
- лечение, доступное при данном раке;
- мешают ли иммуносупрессивные медикаменты возможности назначения стандартной химиотерапии.

20.2: Для пациентов с саркомой Капоши мы предлагаем использовать mTORi наряду с сокращением иммуноподавляющей терапии в целом.

Обоснование

- У KTRs рак, имеющий высокий или умеренно увеличенный SIR (например, $\geq 3,0$), по всей вероятности вызывается или усугубляется иммуносупрессивной терапией.

- У KTRs с развивающимся раком, вызванным или усугубляющимся иммуносупрессивной терапией, уменьшение иммуносупрессивных лекарств может продлить жизнь.

- Маловероятно, что рак у KTRs, имеющий низкий SIR (например, $\leq 1,5$), вызван или усугублен иммуносупрессивной терапией.

• Когда маловероятно, что причиной развития или прогрессирования рака у KTRs является иммуносупрессивная терапия, менее вероятно и то, что ее уменьшение окажет существенное влияние на выживаемость и может повысить риск острого отторжения.

• Снижение качества жизни от потери трансплантата должно быть сбалансировано против возможности продления жизни путем уменьшения иммуносупрессии.

• Снижение иммуносупрессивной терапии может уменьшить осложнения от химиотерапии рака.

• У KTRs с саркомой Капоши выраженное сокращение объема поражения было связано с изменением иммуносупрессивной терапии на mTORi.

Непочечно-клеточный рак с высоким SIR (например, $\geq 3,0$) у KTRs вероятно вызван или усугубляется иммуносупрессивной терапией.

Есть веские доказательства того, что иммуносупрессивная терапия повышает риск некоторых конкретных видов рака, особенно рака, который может быть вызван вирусами (табл. 30).

Имеется мало доказательств того, что какие-либо конкретные иммуносупрессивные агенты больше, чем другие увеличивают риск рака.

Более вероятно, что скорее общий объем иммуноподавляющей терапии повышает риск рака, чем тип иммуносупрессивного препарата как таковой.

Данные обсервационных наблюдений дали возможность предположить, что существует связь между PTLД и использованием биологических анти-Т-клеточных агентов (674).

Есть доказательства из дополнительного анализа RCTs, что было отмечено снижение заболеваемости раком в группах, получавших сиролimus (119, 675).

Однако число пациентов с развивающимся раком было невелико, а апостериорный характер анализа повышает вероятность того, что результаты были случайными.

Уменьшение иммуноподавляющей терапии у KTRs с диагностированным раком является трудным решением.

Имеются доказательства того, что риск развития рака de novo возвращается к дотрансплантационным уровням после гибели трансплантата (676–679), позволяя предполагать, что снижение иммуноподавляющей терапии может быть оправданным.

Экспериментальные исследования продемонстрировали специфическое свойство CNIs увеличивать метастазирование (680).

Клинические исследования показали повышение риска рака при использовании антипролиферативных агентов и относительное снижение при использовании mTORi.

Однако не было проведено RCTs по исследованию эффектов снижения или отмены иммуносупрессивной терапии при посттрансплантационном раке, и возможно, что уже возникший рак и рак de novo ведут себя по-разному под влиянием иммуносупрессивной терапии.

Установленный стандарт по лечению PTLД и саркомы Капоши включает в себя сокращение иммуносупрессии и подтверждено, что этого достаточно для контроля или элиминации опухоли у некоторых KTRs (681).

При решении сократить или отменить иммуносупрессивные лекарства необходимо сопоставить качество жизни с функционирующим трансплантатом и без него, если прекращение иммуносупрессивной терапии приводит к отторжению трансплантата.

В целом, доказательная база предполагает, что рассмотреть возможность сокращения иммуноподавляющих медикаментов следует в каждом случае, но поскольку эти доказательства слабые, то следует принимать во внимание также тип рака, стадию заболевания и предпочтения пациентов.

У KTRs с раком, имеющих низкий SIR (например, $< 3,0$), маловероятно, что причиной рака является иммуносупрессивная терапия или он усугубляется таковой.

В отличие от тех видов рака у KTRs, при котором SIR повышается от иммуноподавляющей терапии, нет основания для уменьшения или прекращения терапии при раках, для которых нет доказательств повышения риска от иммуносупрессии.

У KTRs, когда вероятной причиной развития или прогрессирования рака вряд ли является иммуносупрессивная терапия, ее уменьшение, скорее всего, будет иметь небольшой эффект на выживаемость и может повысить риск острого отторжения.

Нет данных в пользу или против изменения иммуносупрессии после развития рака предстательной железы, молочной железы, яичника, матки, поджелудочной железы, глиомы головного мозга или яичка.

Однако многие осложнения противораковой химиотерапии совпадают с таковыми от иммуносупрессивных агентов у KTRs, и их сокращение для предотвращения или лечения осложнений химиотерапии оправдано.

Несколько исследований у пациентов с установленной саркомой Капоши продемонстрировали пользу перехода от стандартной иммуносупрессии на сиролimus либо эверолимус.

Случаи с саркомой Капоши, ограниченной только кожей, завершались разрешением кожных проявлений, в то время как при диссеминированном поражении солидных органов ответ был менее убедительным (682, 683).

Серьезная польза, продемонстрированная в этих исследованиях, вместе с экспериментальными данными и четкой научной обоснованностью эффективности через ингибирование рецепторов фактора роста эндотелия-F привели к заключению о том, что пациентам с саркомой Капоши следует проводить иммуносупрессию предпочтительно этими агентами.

С другой стороны – существуют также исследования, которые продемонстрировали регрессию саркомы Капоши только с сокращением иммуносупрессивной терапии (684).

Таблица 30

Опухоли, обусловленные вирусами

Вирус	Локализация новообразования/тип рака	
	Достаточные доказательства	Ограниченные доказательства
Вирус гепатита В и Вирус гепатита С	Печень	
Лимфотропный Т-клеточный вирус 1 типа	Неходжкинская лимфома	
Герпес-вирус человека типа 8	Саркома Капоши	
Вирус Эпштейна–Барр	Неходжкинская лимфома	
	Ходжкинская лимфома	
Вирус папилломы человека	Язык, рот, миндалины, анус, влагалище, шейка матки, /пенис	Не меланомные кожные, гортань

Изменено с разрешения (621).

РАЗДЕЛ 5: ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ**МЕТОДИКА ПРИСВОЕНИЯ РЕЙТИНГОВ
РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПРАКТИЧЕСКОГО РУКОВОДСТВА**

Каждая рекомендация подразделяется на уровни по степени убедительности (Уровень 1, Уровень 2 и Без уровня), также показано качество подтверждающих доказательств, которое подразделяется на Группы А, В, С или D.

* Степень убедительности рекомендаций – Уровень	Формулировка	Группа качества подтверждающих доказательств	Качество подтверждающих доказательств
Уровень 1	«Рекомендуем»	Группа А	Высокое
Уровень 2	«Предлагаем»	Группа В	Среднее
		Группа С	Низкое
		Группа D	Очень низкое

* 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.

Не дифференцированные 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.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S92–S92

ГЛАВА 21: ПОСТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТЕЙ

(см. также Практическое клиническое руководство KDIGO по диагностике, оценке, профилактике и лечению хронической болезни почек – минеральные и костные нарушения [ХБП–МКН].)

21.1: Пациентам в течение ближайшего посттрансплантационного периода мы рекомендуем еженедельно измерять уровень кальция и фосфата в крови, по крайней мере до стабилизации ситуации. (1B)

21.2: Пациентам после ближайшего посттрансплантационного периода разумно определять периодичность мониторинга кальция, ПТГ и фосфата в крови исходя из наличия и степени аномалии, а также скорости прогрессии ХБП. (Уровень Не Дифференцирован)

21.2.1: Разумной периодичностью мониторинга может быть следующее (Уровень Не Дифференцирован):

- Для пациентов с ХБП в стадиях 1–3Т: уровень кальция и фосфата в крови – каждые 6–12 мес; ПТГ – один раз, с последующей периодичностью в зависимости от базового уровня и прогрессии ХБП.
- Для пациентов с ХБП 4Т стадий: уровень кальция и фосфата в крови – каждые 3–6 мес; ПТГ – каждые 6–12 мес.
- Для пациентов с ХБП стадии 5Т: уровень кальция и фосфата в крови – каждые 1–3 мес; а ПТГ каждые 3–6 мес.
- На стадиях 3–5Т ХБП: измерение щелочной фосфатазы – ежегодно или более часто в случае повышения уровня ПТГ.

21.2.2: У пациентов с ХБП, получающих лечение ХБП–МКН, или у которых выявлены отклонения в биохимических анализах крови, целесообразно увеличить частоту измерений для контроля эффективности и побочных эффектов. (Уровень Не Дифференцирован)

21.2.3: Разумно при ведении этих пациентов использовать те же тактики ведения пациентов, что и для ХБП 3–5 стадий. (Уровень Не Дифференцирован)

21.3: Для пациентов с ХБП стадий 1–5Т мы предлагаем измерять 25(ОН)D (кальцидиол) с определением последующей периодичности в зависимости от базового уровня и вмешательства. (2C)

21.4: Для пациентов с ХБП стадий 1–5Т мы предлагаем корректировать дефицит и недостаток витамина D с помощью стратегий лечения, рекомендуемых для общей популяции. (2 C)

21.5: Для пациентов с уровнем eGFR выше, чем в среднем 30 мл/мин/1.73 м², мы предлагаем измерять BMD в течение первых 3 мес после пересадки почки, если такие пациенты получают кортикостероиды или имеют факторы риска развития остеопороза, как в общей популяции. (2D)

21.6: Для пациентов в первые 12 мес после пересадки почки с уровнем eGFR выше, чем в среднем 30 мл/мин/1.73 м² и низкой BMD, мы предлагаем рассмотреть возможность проведения лечения витамином D, кальцитриолом/альфакальцитриолом, или бисфосфонатами. (2D)

21.6.1: Мы предлагаем при выборе тактики лечения принимать во внимание присутствие ХБП–МКН, что определяется отклонениями в уровне кальция, фосфата, РТН, щелочной фосфатазы и 25(ОН)D. (2C)

21.6.2: Для определения дальнейшей тактики лечения разумно рассмотреть возможность проведения костной биопсии, особенно перед назначением бисфосфонатов из-за высокой частоты адинамической болезни костей. (Уровень Не Дифференцирован)

21.6.3: Нет достаточных данных для формулирования рекомендаций по лечению пациентов после первых 12 мес. (Уровень Не Дифференцирован)

21.7: Для пациентов с ХБП стадий 4–5Т мы предлагаем не проводить тестирование на BMD на постоянной основе, так как BMD не дает возможности предсказать риск переломов так, как он делает это для общей популяции, и BMD отнюдь не позволяет предсказать тип заболевания костей после пересадки почки. (2B)

21.8: Для пациентов с ХБП стадий 4–5Т с установленным низким уровнем BMD мы предлагаем использовать те же тактики ведения, как для недиализных пациентов с ХБП 4–5 стадий. (2 C)

Вводная информация

Мы во многом полагались на Практическое руководство KDIGO по ХБП–МКН, которое имеет прямое отношение к KTRs (684a).

Мы рассмотрели эти рекомендации, но не провели независимый обзор доказательств.

Обоснование

- Риск переломов после трансплантации почки высок.
- Неясно, как определить тех KTRs, которые могут выиграть от получения лечения.
- Костные заболевания зависят от многочисленных факторов, и большинство KTRs имеют уже существующую ХБП–МКН.
- У пациентов, не являющихся KTRs, низкая минеральная плотность костной ткани (BMD) или снижение BMD предполагают риск переломов, но данных по KTRs существует пока очень мало.
- Нет RCTs среди KTRs, изучавших специфическую костную терапию на базе анализа результатов лечения пациентов, включая смертность или переломы.
- Для повышения BMD у KTRs предложено проводить лечение препаратами кальция, кальцитриола или витамина D и/или бисфосфонатов.
- Малые исследования кальцитриола продемонстрировали ухудшение ремоделирования костей, но улучшение минерализации.
- Малые исследования лечения бисфосфонатами продемонстрировали ухудшение ремоделирования костей и минерализации.
- Не существует достаточных данных, чтобы предложить какие-либо конкретные виды костной терапии после первого года от момента трансплантации почки.

ХБП–МКН часто встречается у KTRs.

Большинство KTRs имеет какую-либо степень ХБП, и таким образом ХБП–МКН может присутствовать.

Специфическая посттрансплантационная терапия, особенно кортикостероидами, дополнительно может повлиять на дальнейшее ведение пациента с ХБП–МКН.

Отклонения в биохимических показателях являются общераспространенными после трансплантации.

Масштабы и степень отклонений в биохимических показателях у пациентов с ХБП–МКН колеблются в раннем периоде после трансплантации больше, чем в позднем.

Посттрансплантационные заболевания костей представляют собой важное осложнение, наблюдаемое у значительной части пациентов, однако этиология и патологий таких заболеваний различаются.

Ранние исследования продемонстрировали быстрое снижение BMD в течение первых 6–12 мес после успешной трансплантации почек и продолжающиеся далее потери, хотя и в меньшей степени, на протяжении многих лет (685).

Переломы являются общераспространенным явлением, и они связаны с существенной инвалидизацией.

Этиология посттрансплантационных заболеваний костей является многофакторной.

Пациенты уже до трансплантации имеют ХБП–МКН.

Кроме того, присутствует потенциальный вред от влияния иммуноподавляющих агентов (см. Вспомогательную табл. 53 по ссылке <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/>), снижения функции почек и других факторов, таких как постменопаузный статус, наличие диабета, курение, отсутствие физической активности и длительность терминальной стадии ХПН (686).

Предыдущие исследования среди KTRs показали наличие корреляции между кумулятивной/накопленной дозой глюкокортикоидов и BMD.

На основе нескольких биопсийных исследований костей у KTRs глюкокортикоиды представляются основным фактором, определяющим последующий объем костной ткани и ремоделирование костей.

Таким образом, кумулятивные и медианные значения доз преднизона негативно коррелируют с ремоделированием костей, тогда как корреляция с кумулятивной дозой CsA или уровнем ПТГ в сыворотке крови (687) не было отмечено.

Возможная роль CNIs по-прежнему не полностью изучена, имеются противоречивые сообщения об их воздействии на ремоделирование костей (687).

Кальцификация артерий тоже общераспространена после трансплантации почки, но она может быть скорее обусловлена предшествующей уреимией и диализом, чем самой трансплантацией.

У KTRs (с ХБП стадий 1–5T) было проведено только одно исследование, продемонстрировавшее распространенность кальцификации 24.4% (444).

Хотя это исследование было большим ($n = 1117$), кальцификация оценивалась путем переднезадней рентгенографии аорто-подвздошной области, которая, вероятно, менее чувствительная, чем компьютерная томография.

Кроме того, одной из основных трудностей при выявлении причин кальцификации у пациентов после трансплантации является переходящий эффект от стадии ХБП стадий 5 или 5 D.

В настоящее время только одно предварительное исследование доступно, оно предполагает, что прогрессия сердечно-сосудистой кальцификации может быть остановлена после трансплантации почек (688).

Для KTRs, у которых обнаруживается постоянный низкий уровень фосфата в сыворотке крови ($<1,0$ ммоль/л), следует рассмотреть вариант лечения препаратами, повышающими фосфат.

Тем не менее, лечение фосфорного дефицита имеет свои риски, следует принимать меры с осторожностью, так как это может усилить уже существующий вторичный гиперпаратиреозидизм.

По этой причине каждый раз при назначении препаратов следует выбирать строго минимальные дозировки.

Хотя нет клинических испытаний, конкретно рекомендуящих определенную частоту мониторинга у KTRs, KTRs, как правило, имеют ХБП и, следовательно, могут иметь ХБП–МКН.

Таким образом, ведение посттрансплантационного пациента с отклонениями в биохимии по ХБП–МКН должно быть аналогично тому, которое предлагается для больных с ХБП, не являющихся трансплантационными пациентами, и должно основываться на распространенности аномалии и рисках, связанных с этими аномалиями.

В недавнем исследовании в США среди 303 KTRs было обнаружено, что 11–25% пациентов имели отклонения в уровне кальция или в производстве кальция X фосфат в первый год после пересадки, и 24% пациентов с eGFR на уровне 40–60 мл/мин/1.73 м² имели стабильный уровень ПТГ > 130 пг/мл (130 нг/л) через 1 год после трансплантации почки (689).

Другие серийные исследования из Соединенного Королевства (690) оценивали 244 KTRs; 104 пациента в первый год, а остальных – после 1 года после трансплантации.

Гиперкалиемия присутствовала у 40% недавно оперированных пациентов и у 25% пациентов, оперированных давно.

Нехватка витамина D (на уровне 40–75 нмоль/л) была обнаружена у 29 и 43% пациентов, дефицит (на уровне 12–39 нмоль/л) у 56 и 46% пациентов и тяжелый дефицит (на уровне <12 нмоль/л) у 12% and 5%, пациентов, соответственно.

Более крупное исследование в Швейцарии (691) оценивало 823 KTRs в среднем через 7 лет после трансплантации.

Они обнаружили, что только у 27% пациентов ПТГ был в нормальном диапазоне (т.е. 15–65 пг/мл [15–65 нг/л]), тогда как 70% пациентов имели гиперпаратиреозидизм, (PTH > 65 пг/мл [65 нг/л]), и 2,8% имели гипопаратиреозидизм (PTH <15 пг/мл [15 нг/л]).

Фосфат в сыворотке крови был нормальным у 74% пациентов (0,85–1,45 ммоль/л) и увеличенным лишь у 3,6%.

Наконец, кальций в сыворотке крови был в норме у большинства пациентов (85,9%), причем только у 2,8 и 11,3% пациентов обнаружены гипо- и гиперкальцемия соответственно.

Таким образом, нарушения минерального обмена могут сохраняться в течение многих лет после трансплантации.

Существуют немногочисленные данные, описывающие взаимное влияние рисков биохимических аномалий при ХБП–МКН и смертности у KTRs.

Исследование среди 773 KTRs не обнаружило взаимосвязи между показателями кальция, фосфата или ПТГ в сыворотке крови и смертностью (692).

Однако пациенты с самым высоким уровнем фосфата (верхний квинтиль) имеют повышенный риск гибели почечного аллотрансплантата.

Аналогичным образом лица с самым высоким уровнем кальция (верхний квинтиль) имеют повышенный риск гибели почечно-аллотрансплантата.

Гиперкальцемия после трансплантации почки является общераспространенной и, как правило, ее причиной является гиперпаратиреозидизм, являющийся последствием предыдущего периода ХБП.

У 30–50% KTRs сохраняется аномально высокий уровень секреции ПТГ, вызывая гиперкальцемию, что может потребовать удаления паратитовидных желез (693–696).

Для пациентов с ХБП стадий 3–5 и ХБП–МКН будут применимы те же принципы, что и для пациентов с ХПН стадий 3–5Т.

Исследования, демонстрирующие, что низкая BMD или потеря BMD предрасполагают к переломам, отсутствуют относительно KTRs.

В одном из исследований (697) сокращение BMD было связано с ростом частоты переломов в исследованиях по остеопорозу в постменопаузе у женщин, у мужчин, у пациентов, принимающих глюкокортикоиды, у пациентов с пересаженным сердцем или печенью.

Однако этиология посттрансплантационных заболеваний костей скорее всего подвержена влиянию дотрансплантационных заболеваний ХБП–МКН и текущих ХБП–МКН после трансплантации, учитывая, что большинство пациентов имеют более или менее выраженную ХБП.

Таким образом, результаты исследований среди общей популяции и реципиентов других солидных органов не могут быть применимы к KTRs.

Витамин D

В исследованиях по оценке эффекта от приема витамина D как превентивной терапии BMD использовалась как критерий эффективности терапии.

В двух исследованиях увеличение BMD было замечено при приеме кальцитриола и альфакальцидола vs. отсутствие лечения или прием плацебо (698, 699).

За исключением мягкой гиперкальцемии в исследовании группы Josephson et al. (700) было выявлено немного отрицательных последствий.

К сожалению, нет RCT, изучавших вред и пользу для пациента от лекарств, защищающих кости, в частности, влияние на переломы, частоту госпитализации или смертность.

Бисфосфонаты

Два исследования оценили эффект бисфосфонатов у KTRs.

Coco et al. (701) изучали KTRs, которые получили памидронат внутривенно при трансплантации, через 1, 2, 3 и 6 мес после трансплантации.

Быстрое снижение BMD поясничного отдела позвоночника было предотвращено в группе, получавшей памидронат.

Изменения в BMD бедренной кости не были выявлены.

Не было никаких различий по числу переломов между группами после 1 года исследования.

Костная биопсия была сделана во время пересадки 21 пациенту и 14 пациентам после 6 мес, из них шести пациентам в группе принимающих памидронат и восьми пациентам в контрольной группе (701).

Средняя частота активации после 6 мес была существенно ниже в группе принимающих памидронат, чем в контрольной группе.

Все пациенты в группе принимающих памидронат имели адинамическую костную болезнь на 6-месячной биопсии; у четырех пациентов с исходным гиперпаратиреозидизмом и у одного пациента со смешанной уремической остео дистрофией также развилась адинамическая болезнь.

В контрольной группе три из восьми пациентов имели адинамическую костную болезнь.

Структура костной ткани улучшилась у пяти из восьми (62%) пациентов в контрольной группе и ни у кого из прошедших биопсию в группе принимающих памидронат.

Объем костной ткани ухудшился у одного при контрольной биопсии (12%) и у 5 из 6 пациентов (83%) при биопсии в группе принимающих памидронат.

В целом, гистология показывает развитие адинамической костной болезни у пациентов в группе принимающих памидронат, но репрезентативность результатов ограничивается небольшой выборкой и коротким периодом последующего мониторинга.

Также пока не является очевидным, перевешивает ли потенциальная выгода от сохранения объема костной ткани потенциальный вред от уменьшения костеобразования и/или более замедленной минерализации.

Grotz et al. (702) оценили внутривенный ибандронат при трансплантации и через 3, 6 и 9 мес после трансплантации.

Потери трабекул и кортекса костей, определяемые посредством BMD, предотвращались ибандронатом.

Меньшее количество позвоночных деформаций было замечено при рентгенологических исследованиях в группе принимающих ибандронат по сравнению с контрольной группой.

Не было обнаружено ни значительных побочных эффектов, ни снижения GFR.

В целом, качество превентивных исследований с бисфосфонатами оценено как среднее.

Некоторые из исследований показали ограниченный объем данных о переломах и/или биопсиях.

Наблюдения из исследования группы авторов Coco et al. показали, что у пациентов выявлены ранние признаки и прогрессия адинамической костной болезни, и это должно повысить уровень осторожности при принятии решений об использовании бисфосфонатов у KTRs.

Только одно RCT среди KTRs в позднем периоде после трансплантации оценило эффект кальцитриола плюс карбоната кальция vs. отсутствие лечения (703). Это исследование вовлекло 45 пациентов, но только 30 из них прошли исследование до конца. Биопсия кости была конечной точкой в оценке результатов. Хотя существенное улучшение по BMD было отмечено после 1 года наблюдения

в группе, получавшей лечение, не было отмечено никаких различий между результатами при наличии или отсутствии лечения. Данных по переломам не поступало. Таким образом, общее качество доказательств низкое.

Результаты биопсии костей показали, что ремоделирование костей было лучше у 43% пациентов из контрольной группы и 12% пациентов из группы пациентов, получавших кальцитриол, но при этом обнаружено ухудшение ремоделирования у 28% пациентов из контрольной группы и у 50% у пациентов, получавших кальцитриол.

Не было зарегистрировано никаких неблагоприятных последствий.

Только одно рандомизированное сравнительное исследование изучало эффект приема бисфосфонатов пациентами KTRs в отдаленные сроки после трансплантации, с уже сформировавшейся остеопенией или остеопорозом. Jeffery et al. изучали 117 пациентов с ограниченной BMD (Т критерий ≤ -1). Пациенты были рандомизированы на ежедневный пероральный прием алендроната и кальция vs. прием кальцитриола и кальция (704). 90 пациентов прошли терапию в течение 1 года. Оба метода лечения показали значительный рост BMD в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости.

Различий между группами не было обнаружено.

Особые соображения относительно детей

Среди 60 детей – пациентов KTRs было проведено исследование, при котором пациенты были разделены на 4 группы. Группа принимавших альфакальцидол ± кальцитонин сравнивалась с группой принимавших алендронат с оценкой BMD и некоторых биохимических маркеров (705). Различия не были обнаружены. Данных о переломах не представлено.

30 пациентов из той же выборки, принимавших участие в исследователи получали, либо альфакальцидол, либо плацебо-терапию, при этом измерялись показатели BMD и некоторых биохимических маркеров (706).

Не было обнаружено никаких различий в результатах.

Учитывая нехватку данных по ХБП стадий 1–5Т и свойственную неточность при использовании двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии для оценки BMD у пациентов-детей, в настоящее время не существует достаточных доказательств, чтобы рекомендовать конкретные методы лечения болезней костей у детей после трансплантации почки.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимы данные обсервационных исследований для определения уровня BMD, который является предиктором переломов у KTRs.

- Необходимы RCT по KTRs с низкой BMD на момент трансплантации для оценки воздействия аналогов бисфосфонатов или кальцитриола и витамина D на результаты лечения у пациентов, таких как смертность по всем возможным причинам, частота госпитализации, переломы, заболеваемость и смертность по болезням CCC, качество жизни.

- Для KTRs с низким уровнем кальцидиола в сыворотке крови во время трансплантации необходимы RCT для определения влияния добавок витамина D на изменения по BMD и результаты лечения у пациентов, например, таких как смертность по всем возможным причинам, частота госпитализации, переломы, заболеваемость и смертность по болезням CCC, качество жизни.

ГЛАВА 22: ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

22.1: Выполняйте общий анализ крови по крайней мере в следующем порядке (Уровень Не Дифференцирован):

- ежедневно в течение 7 дней или до выписки, в зависимости от того, что произойдет раньше;
- 2–3 раза в неделю в течение 2–4-й недель;
- еженедельно в течение 2–3-го месяцев;
- ежемесячно в течение 4–12-го месяцев;
- затем по крайней мере ежегодно, и после каждого изменения в лечении, которое может привести к нейтропении, анемии и тромбоцитопении.

22.2: Оценивайте степень и лечите анемию путем устранения первопричин всегда, когда это возможно, и с использованием стандартных мер, применимых к ХПН. (Уровень Не Дифференцирован)

22.3: Для лечения нейтропении и тромбоцитопении старайтесь всегда, когда это возможно, воздействовать на причину. (Уровень Не Дифференцирован)

22.4: Мы рекомендуем использовать ACE-Is или ARBs для первоначального лечения эритроцитоза. (1C)

Вводная информация

Гематологические аномалии являются общераспространенными неблагоприятными последствиями иммуносупрессии вообще и после трансплантации в частности.

Кроме того, гематологические аномалии могут привести к потенциально опасным для жизни осложнениям.

Таким образом, скрининг является объективной потребностью.

В большинстве лабораторий общий анализ крови включает определение содержания гемоглобина, лейкоцитов (с формулой) и тромбоцитов.

Анемия определяется как уровень гемоглобина $<13,5$ г/дл (135 г/л) у взрослых мужчин, $<12,0$ г/дл (120 г/л) у взрослых женщин и <5 перцентилей от нормы у детей (707).

Нейтропения определяется как уровень нейтрофилов $<15 \times 10^9$ /л.

Тромбоцитопения определяется как уровень тромбоцитов $<15 \times 10^{11}$ /л.

Эритроциты

Эритроцитоз, или полицитемия, определяется в специальной литературе по-разному, как уровень гемоглобина >16 – 18 г/дл или гематокрита >50 – 52% .

Некоторые источники содержат пороги уровня гематокрита в зависимости от пола пациента (53–55% для мужчин; 48–51% для женщин), другие требуют доказательств наличия устойчивого уровня в течение определенного периода или при нескольких тестах (627, 708–710).

Рабочая Группа выбрала как принцип для определения эритроцитоза уровень гемоглобина >17 г/дл или гематокрита $>51\%$.

Обоснование

- Для KTRs анемия, нейтропения и тромбоцитопения являются общераспространенными неблагоприятными последствиями.
- У KTRs анемия связана с заболеваемостью и смертностью, нейтропения – с инфекциями и тромбоцитопения – с кровотечениями.

Кроме того, эти гематологические аномалии могут указывать на потенциально опасные для жизни, но излечимые осложнения.

- У KTRs мониторинг, выявление причин и лечение будут снижать заболеваемость и смертность от анемии, нейтропении и тромбоцитопении.

Анемия

Рабочая Группа сделала обзор Практического руководства KDOQI по анемии при ХБП и пришла к выводу, что эти основанные на доказательствах руководства могут и должны быть руководящими документами при определении тактики ведения KTRs с анемией (707).

Читатели могут найти подробное обсуждение темы анемии при ХБП в этих руководствах.

Анемия в ближайший период после трансплантации, вероятно, вызвана анемией, имевшейся до трансплантации, и потерей крови во время операции.

Коррекция анемии после трансплантации зависит от восстановления нормальных показателей гемостаза, иммуноподавляющих лекарств, недостатка железа, других причин, подавляющих функцию костного мозга, и факторов, влияющих на функцию почек (например отсроченная функция трансплантата).

В ближайший период после трансплантации инфекции, отторжение, иммуноподавляющие лекарства, другие лекарственные препараты, например, ACE-Is и ARBs (табл. 31), гемолиз и – реже – рак, могут вызвать анемию или способствовать ее проявлению.

Имеются некоторые доказательства того, что у KTRs анемия может быть более выраженной, чем можно ожидать на основе оценки функции почек, даже без особых на то причин (711, 712).

Когда и как оценить степень анемии четко определено в Практическом руководстве KDOQI по тем KTRs, у которых нет активного кровотечения и которые имеют стабильную функцию почки (707).

Лечение должно быть направлено на устранение основной первопричины.

Недостаток железа является типичным явлением в этой ситуации.

Имеются данные из одного небольшого RCT, что прием препаратов железа приводит к более высокому уровню гематокрита (44%) по сравнению с ситуацией неприема таких добавок (36%) у KTRs (713).

Также следует рассматривать возможность внесения изменений по принимаемым иммуноподавляющим агентам для лечения анемии, но это может быть непросто, особенно в раннем периоде после трансплантации, когда частота острого отторжения является максимальной, и адекватная поддерживающая иммуносупрессия имеет решающее значение.

Некоторые, но не все исследования, назвали анемию независимым предиктором смертности в промежуточном послетрансплантационном периоде (733–735).

Однако нет никаких RCT, доказывающих, что для KTRs преимущества терапии эритропоэтинами перевешивают ущерб, доказывающих целесообразность достижения оптимального целевого уровня гемоглобина.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S97–S101 **S97**

Таблица 31

Препараты, назначаемые в случае гематологических отклонений

Гематологические осложнения	Препараты, вызывающие гематологические отклонения	
	обычный режим	Особый режим
Анемия	Азатиоприн (714–717)	Ингибиторы кальциневрина (722, 723)
	Микофеноловая кислота (718,719)	ОКТЗ (722, 723)
	Сиролимус (50)	Триметоприм/сульфаметаксозол
	Лефлюномид (720)	
	ИАПФ (721)	
	Блокаторы рецепторов ангиотензина (721)	
Нейтропения	Азатиоприн (714, 715)	Ритуксимаб (726)
	Микофеноловая кислота (718)	ИАПФ (727)
	Сиролимус (50)	Тиклопидин/клопидогрель (728)
	Лефлюномид (720)	Другие антимикробные агенты (728)
	Антилимфоцитарные антитела (8)	
	Валганцикловир (724)	
	Триметоприм/сульфаметаксозол (725)	
Тромбоцитопения	Сиролимус (42)	ОКТЗ (730)
	Микофеноловая кислота (729)	Валганцикловир (722, 723)
	Азатиоприн(729)	Тиклопидин/клопидогрель (731)
	Антилимфоцитарные антитела (8)	Гепарин (732)

ИАПФ= ангиотензины; ОКТЗ — антитела против Т-клеток.

Существуют два небольших RCT, когда эритропоэтины использовались в раннем послетрансплантационном периоде, но общий эффект в лечении анемии был небольшим (711, 736).

Еще одно небольшое исследование показало, что пациенты, имевшие нормальный уровень гемоглобина на фоне терапии эритропоэтином до пересадки, имели те же финальные результаты, что и пациенты, которые с низким гемоглобином (737).

Не существует доказательств, подтверждающих эффективность регулярного приема эритропоэтинов для профилактики анемии (см. дополнительные вспомогательные табл. 54–55 по ссылке [http:// www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc](http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc)).

Европейские Практические Руководства по наилучшей практике при трансплантации почки рекомендуют проводить регулярный скрининг на анемию и тщательную оценку ее уровня (721).

Они также считают, что иммуноподавляющие агенты, ACE-Is и ARBs являются факторами причинно-следственной связи.

Эти Практические Руководства рекомендуют следовать тому, что изложено в Европейских Практических Руководствах по наилучшей практике при лечении анемии, в том числе рекомендациям не вводить в стандартную практику прекращение приема эритропоэтинов для пациентов, проходящих хирургическое лечение, и тех, у кого развиваются интеркуррентные заболевания (738).

Нет рекомендаций по остановке приема эритропоэтинов в раннем периоде после трансплантации.

Пациенты с погибающим почечным трансплантатом должны получать такое же лечение, как и любые другие пациенты с ухудшающейся почечной функцией.

Нейтропения

Многие из факторов, ответственных за возникновение анемии, также вызывают нейтропению (см. табл. 31).

Несмотря на отсутствие RCT по скринингу этих аномалий, потенциальные последствия непроведения скрининга являются достаточно серьезными.

Инфекции являются второй наиболее распространенной причиной смерти после сердечно-сосудистых заболеваний у KTRs (739).

Население с ятрогенной нейтропенией, не являющееся трансплантационными пациентами (абсолютное количество нейтрофилов $5 \times 10^8/\text{л}$), подвергается повышенному риску серьезных инфекций (740).

Возможно, основной дополнительной причиной нейтропении у KTRs является тот факт, что дисфункция почки может отсрочить вывод препаратов, которые способны подавлять выработку лейкоцитов в костном мозге.

Лекарственные препараты являются общераспространенной причиной лейкоцитарных аномалий.

Существуют ряд RCT, которые зафиксировали лейкопению в первые 1–3 года после трансплантации.

К сожалению, определения лейкопении разнятся в различных исследованиях; поэтому прямое сопоставление между исследованиями является проблематичным.

Различные классы иммуноподавляющих агентов по-разному влияют на лейкоциты.

CNI обычно не связаны с лейкопенией.

В отличие от этого антипролиферативные агенты являются одной из основных первопричин лейкопении.

В более ранних исследованиях прием азатиоприна был связан с лейкопенией (714, 715).

В европейском исследовании по приему MMF vs. плацебо с CsA и преднизолоном лейкопения чаще возникала в группе, принимавших MMF по 2 г в день (14%, $n = 165$) vs. группы плацебо (4%, $n = 166$) (718).

В ходе трехконтинентального исследования MMF частота лейкопении была несколько меньше (достоверность не указана) в группе принимавших MMF 2 г/день (19%, $n = 171$) vs. группы принимавших азатиоприн 100–150 мг/день (30%, $n = 162$) (729).

В двух исследованиях, оценивших безопасность EC-MPS vs. MMF, не было отмечено существенных различий в лейкопении (42, 43).

Протоколы этих исследований включали в себя правила снижения доз или прекращения приема этих агентов при наличии лейкопении, что, вероятно, уменьшило степень тяжести и общую встречаемость лейкопении.

В Кохрановском систематическом обзоре mTORi были связаны с лейкопенией чаще (RR 2,02, 95% CI 1,12–3,66, путем метаанализа), чем с CNI (50).

Нет упоминаний о различиях в лейкопении у пациентов, принимавших сиролимус vs. плацебо с CsA и преднизон, или в метаанализе сравнения сиролимуса с другими антипролиферативными агентами (50,741).

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S97–S101

Исследование «Симфония» сравнило четыре вида вмешательства: стандартная доза CsA и MMF ($n = 384$), низкая доза CsA с MMF ($n = 408$), низкая доза такролимуса и MMF ($n = 403$) и сиролимус и MMF ($n = 380$) (30). Через 12 мес лечения лейкопения обнаружена у 10,2, 10,1, 13,4 и 10,3% пациентов соответственно ($p > 0,05$). Нет никаких доказательств того, что IL2-RA вызывают значительные гематологические аномалии. В отличие от этого, лимфоциторазрушающие антитела связаны с более серьезным уровнем ($p < 0,001$) лейкопении (33%, $n = 141$) по сравнению с IL2-RA, базиликсимабом (14,6%, $n = 137$) (8).

Более частое проявление лейкопении было продемонстрировано в RCT, сравнившем группу получавших лимфоциторазрушающие антитела с такролимусом или CsA с группой принимавших такролимус и не получавших лимфоциторазрушающие антитела (7).

Добавление терапии стероидами также оказывает влияние на лейкопению.

В одном исследовании лейкопения была отмечена чаще (достоверность не указана) в группе не принимавших стероиды (17,9%) и группе прекративших прием стероидов (16,5%) по сравнению со стандартной стероидной группой (13,8%) (48).

Другие лекарственные препараты, обычно используемые для лечения осложнений у KTRs, также связаны с лейкопенией.

Валганцикловир был связан с лейкопенией более часто по сравнению с ганцикловиром (8,2% против 3,2%) в RCT по реципиентам солидных органов с повышенным риском (724).

Однако альтернативный антивирусный препарат валацикловир не был связан с более частой лейкопенией по сравнению с приемом плацебо в RCT по профилактике CMV у KTRs, но вызванная лекарствами лейкопения в группе принимавших препараты, возможно, была компенсирована лейкопенией, вызванной CMV в контрольной группе (742).

Комбинированная терапия антивирусными препаратами и антипролиферативными агентами может увеличить число случаев лейкопении (743).

Риск нейтропении от приема бисептола у KTRs неясен.

Имели место несколько небольших RCT, они не представили никаких данных о различиях по числу случаев заболевания лейкопенией (744, 745).

В исследовании пациентов после трансплантации костного мозга профилактика бисептолом (vs. ципрофлоксацин) была связана с 6-дневной задержкой в разрешении нейтропении (746).

Отчеты по единичным случаям показали возможность развития агранулоцитоза вследствие приема бисептола (725).

Тромбоцитопения

Многие факторы, которые приводят к анемии и лейкопении, также вызывают тромбоцитопению (см. табл. 31).

Существуют также сравнительно редкие ситуации, например, рецидивная или de novo тромботическая микроангиопатия, которые могут привести к дисфункции почек, гемолитической анемии и тромбоцитопении (722, 723).

Тромбоцитопения также связана с несколькими лекарственными препаратами, используемыми у KTRs.

mTORi связаны с гораздо более высоким относительным риском тромбоцитопении по сравнению с CNI (RR 7,0, 95% CI 3,0–16,4) (42).

При приеме сиролимуса также продемонстрирована более частая тромбоцитопения по сравнению с азатиоприном и MMF (RR 1,95, 95% CI 1,29–2,97) (50).

Тромбоцитопения также часто была отмечена в трехконтинентальном исследовании MMF, охватившем три континента (5% MMF 3 г/день; 9% MMF 2 г/день; 12% на азатиоприне, значение не указано) (729).

В (потенциально недостаточно мощном) исследовании, сравнившем индукцию тимоглобулином и базиликсимабом, частота тромбоцитопении (количество тромбоцитов $< 80\,000/\text{л}$) не сильно отличалась (10,6% vs. 5,8%, $p = 0,19$) среди группы получавших тимоглобулин vs. группы получавших базиликсимаб (8).

Тромбоцитопения также отмечена у пациентов с тромботической микроангиопатией, связанной с приемом CNI и реже с приемом других препаратов, таких как клопидогрель и валацикловир (722, 723, 731).

Другие причины лейкопении и тромбоцитопении включают в себя тяжелый сепсис, вирусные инфекции (ЦМВ, парвовирус В19) и прием других препаратов (716, 717, 719, 720, 726–728, 730, 732, 747–753).

Идиопатическая тромбоцитопения редко встречается после трансплантации и может быть связана с аутоиммунной реакцией, полученной от донора (754).

Преходящая тромбоцитопения также была отмечена у тех реципиентов, чьи доноры страдали генерализованным тромбогеморрагическим синдромом (755).

Пациенты с низкими тромбоцитами подвержены повышенному риску кровотечения.

Лечение тромбоцитопении включает в себя исключение препаратов, нарушающих выработку тромбоцитов, или лечение других первопричин.

Например, серийные исследования показали, что гематологические аномалии, связанные с парвовирусом В19, могут излечиваться внутривенным введением иммуноглобулинов (751).

Плазмаферез также используется для лечения ГУС/тромботической микроангиопатии, которые могут быть связаны с тромбоцитопенией (723).

Существует несколько докладов, документально подтвердивших использование колониестимулирующих факторов (CSFs) для лечения нейтропении у больных KTR (756–758).

Однако существует потенциальная опасность получить вред от лечения.

Одно описание клинического случая предполагает, что CSFs мог быть связанным с ухудшением функции почки (758).

Согласно литературе по клинической практике лечения рака, рак может быть связан с использованием CSFs (616).

Обзор, выполненный Американским Сообществом Клинической Онкологии (616), обнаружил многочисленные свидетельства того, что CSFs сокращает сроки заболевания нейтропенией.

Однако не существует достаточных данных о том, есть ли преимущества у пациентов с фебрильной нейтропенией (абсолютное кол-во нейтрофилов $<1 \times 10^9/\text{л}$).

Тем не менее, есть доказательства, что пациенты с фебрильной нейтропенией (абсолютное количество нейтрофилов $<5 \times 10^8/\text{л}$) могут получить пользу от CSFs вместе с антибиотиками, если присутствует пневмония, грибковые инфекции, гипотония, синдром сепсиса или полиорганная недостаточность.

Европейские Практические Руководства по наилучшей практике при трансплантации почки рекомендуют проводить регулярный скрининг на нейтропению и тщательную оценку ее уровня у KTRs (759).

Комбинации аллопуринола и азатиоприна следует избегать для предотвращения нейтропении (616).

По-видимому, пока нет никаких RCT по определению когда следует назначать CSFs для KTRs.

Их использование следует основывать преимущественно на практических руководствах по местной клинической практике и онкологических руководствах (708).

Существуют аналогичные практические руководства по лечению тромбоцитопении методом переливания тромбоцитов (760).

Эритроциты

- Эритроцитоз является одним из наиболее распространенных осложнений после трансплантации почек.

- В общей популяции эритроцитоз приводит к заболеваемости (усталость, одышка, тромботические осложнения и т.д.) и смертности.

- В общей популяции имеются некоторые свидетельства того, что коррекция связана с сокращением тромботических осложнений.

- Среди KTRs неблагоприятные последствия эритроцитоза могут быть более редкими, чем среди общей популяции.

- У KTRs лечение эритроцитоза является эффективным и безопасным посредством блокады ангиотензина.

Заболеваемость эритроцитозом варьируется от 8 до 22% в докладах из ранних практических клинических публикаций (627, 708–710).

Последние исследования показали, что эритроцитоз по-прежнему имеет место у KTRs (761–765).

Во многих исследованиях не приводится различий между повышением эритроцитов и снижением объема плазмы.

Эритроцитоз имеет тенденцию выявляться в течение первых 2 лет, но может возникнуть и гораздо позже.

Он может спонтанно рецидивировать в 20% случаев или более часто (709, 710).

Механизмы эритроцитоза неясны и, вероятно, многофакторны.

Устойчивое повышение уровня эритропоэтина обнаруживается не всегда, хотя представляется, что он увеличивался в большей степени, чем ожидалось по гематокриту (766).

Другие предлагаемые медиаторы эритроцитоза – это эндогенные андрогены, активация ренин-ангиотензиновой системы и другие факторы роста (710).

Выявленные и заявленные клинические факторы риска включают принадлежность к мужскому полу, поликистоз почек, курение, иммуносупрессию, сниженную функцию почек, отсутствие отторжения, стеноз почечной артерии, гидронефроз, гиперкальциемию, большую продолжительность диализа, более высокий дотрансплантационный гемоглобин, генотип ангиотензин-конвертирующего фермента, гипертонию и сахарный диабет (709, 710, 761–765, 767–778).

Последствия эритроцитоза могут быть серьезными.

Доказательства наличия отрицательных исходов, связанных с эритроцитозом, возникают, главным образом, из наблюдений над пациентами с истинной полицитемией.

Исторические наблюдения содержат данные о том, что 20% пациентов с истинной полицитемией имеют тромботические осложнения, и последующий тромбоз происходит в 50% случаев; однако, риск тромбозов было трудно количественно оценить (779, 780).

Пациенты с истинной полицитемией имеют более короткую ожидаемую продолжительность жизни, но это отчасти связано с прогрессией злокачественных новообразований (781).

Кроме того, большое исследование среди пожилых пациентов без истинной полицитемии, претерпевающих экстракардиальные хирургические вмешательства, показало, что повышенный гематокрит был связан со смертностью в краткосрочной перспективе и сердечно-сосудистой заболеваемостью (782).

В общей популяции лечение эритроцитоза является эффективным.

В большом обсервационном исследовании среди пациентов общей популяции с истинной полицитемией и тромбозом в анамнезе фармакологическая терапия по снижению объема эритроцитов была связана в 53% случаев с сокращением рецидивов тромботических событий (783).

Большое количество рецидивов имело место среди пациентов с неадекватным лечением (гематокрит $> 45\%$).

У KTRs эритроцитоз может протекать бессимптомно, или пациенты могут жаловаться на усталость, головные боли, плетору, одышку или нечеткое расфокусированное зрение (709, 767, 776).

Более серьезные последствия включают в себя повышенный риск венозного и артериального тромбоза (767, 768, 784).

Одно небольшое контролируемое исследование показало больше тромбозомболических осложнений у пациентов с истинной полицитемией (11 случаев у 53 пациентов) по сравнению с теми, кто не страдает эритроцитозом (0 человек из 49 в контрольной группе) (767).

Большинство других исследований по KTRs либо не сообщают о неблагоприятных последствиях, не описывают пациентов контрольной группы, либо не обнаружили роста числа неблагоприятных последствий (770, 771, 774).

В крупном регистровом анализе по KTRs эритроцитоз не был назван фактором риска инсульта (450).

Поскольку эритроцитоз теперь легко поддается лечению, а потенциальные последствия отсутствия лечения являются серьезными (венозный и артериальный тромбоз), по-видимому, не будет каких-либо долгосрочных RCT по сравнению эффекта лечения vs. отсутствия лечения на результаты.

Проведены ряд небольших RCT должного качества и серийные исследования, которые продемонстрировали, что использование ACE-Is или ARBs для снижения гематокрита дает в результате абсолютное значение между 4 и 15% (785–797).

Учитывая небольшую выборку и отсутствие данных о критических клинических результатах, существуют доказательства только низкого качества (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные табл. 56–58).

В RCT, сравнившем прием эналаприла (2,5 мг/день, n = 15) с плацебо (n = 10), гематокрит уменьшился на 6,6% в группе получавших лечение по сравнению только с 1,3% в контрольной группе (p = 0,004) (788).

В другом небольшом исследовании 15 пациентов были рандомизированы по приему ACE-I (эналаприл) и 12 пациентов – ARB (лозартан) (796).

Гемоглобин значительно уменьшился в обеих группах (174–149 г/л при приеме эналаприла и 171–159 г/л лозартана); однако, снижение было больше (p = 0,05) на эналаприле (уменьшение на 9,5 г/л), чем на лозартане (уменьшение на 17,0 г/л).

Теофиллин доказал свою полезность для трансплантационных пациентов, дав резкое абсолютное снижение гематокрита на 8–12% (798, 799).

Однако несколько исследований отметили, что ACE-Is были более эффективны по сравнению непосредственно с теофиллином (800–802).

В исследовании Trivedi et al. гематокрит снизился на 7,6% в группе принимавших ACEI (фозиниприл, n = 9) и не замечено существенных изменений (рост на 2,3%) в группе теофиллина (n = 5) (802).

Другие стратегии включают флеботомию и двустороннюю нефрэктомия, но это инвазивные вмешательства, и последнее может быть связано со значительной заболеваемостью (803).

Врачи также должны знать, что и ACE-Is, и ARBs связаны с небольшим обратимым снижением функции почек (557).

Европейские Практические Руководства по наилучшей практике при трансплантации почки рекомендуют в качестве терапии первого выбора по эритроцитозу (>52% гематокрит у мужчин и >49% у женщин) использовать ACE-Is или ARBs (708).

Американское Сообщество Трансплантологов заявляет, что эритроцитоз (>17–18 г/дл или гематокрит>51–52%) приводит к потенциально опасным для жизни осложнениям, но легко поддается лечению.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимы RCT по оценке эффективности использования эритропоэтинов и определению оптимального уровня гемоглобина у KTRs.

- Необходимы RCT по использованию CSF и целевому значению показателей общего анализа крови.

- Необходимы исследования для документирования частоты и тяжести эритроцитоза при имеющихся схемах лечения.

- Необходимы исследования для документирования роли ACE-Is и ARBs в сокращении числа случаев эритроцитоза.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S97–S101

ГЛАВА 23: ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ПОДАГРА

23.1: Мы предлагаем проводить лечение гиперурикемии у KTRs при наличии осложнений, например, подагры, тофуса или камней в почках, образованных из солей мочевой кислоты. (2D)

23.1.1: Мы предлагаем использовать колхицин для лечения острой подагры с соответствующим сокращением доз при снижении функции почек и при сопутствующем использовании CNL. (2D)

23.1.2: Рекомендуется избегать назначения аллопуринола больным, получающим азатиоприн. (1B)

23.1.3: Мы предлагаем при любой возможности избегать использования НПВП и COX-2 ингибиторов. (2D)

Вводная информация

Определения гиперурикемии значительно различаются.

Местные лаборатории часто выставляют верхнюю границу диапазона нормы как среднее, медианное значение по общей популяции плюс два стандартных отклонения (в зависимости от пола пациентов), и это хорошо работает в клинической практике (804).

Международная экспертная группа рекомендует определять уровень > 0,36 ммоль/л (6,0 мг/дл) как гиперурикемию для общей популяции (804).

Для каждого повышения на 0,06 ммоль/л (1,0 мг/дл) свыше 0,06 ммоль/л скорректированный RR подагры повышается на 2,33 (95% CI 2,00–2,71).

Пороговое значение в 0,36 ммоль/л связано с 67% чувствительностью и 78% специфичностью для диагностики подагры.

Пороговое значение в 0,42 ммоль/л (7,0 мг/дл) связано с 57% чувствительностью и 92% специфичностью (805).

Однако из-за половых различий мужчины гораздо реже болеют подагрой на уровне между 0,36 и 0,42 ммоль/л (6,0 и 7,0 мг/дл) и обычно для мужчин используются показатели более высокого уровня (> 0,42 ммоль/л [7,0 мг/дл]) (804).

Подробная информация по KTRs недоступна, но Рабочая Группа выбрала критерий для определения гиперурикемии как >0,36 ммоль/л (6,0 мг/дл) у женщин и > 0,42 ммоль/л (7,0 мг/дл) у мужчин.

Обоснование

- Гиперурикемия является очень распространенным явлением у KTRs.

- Гиперурикемия увеличивает число случаев подагры и других осложнений у KTRs, и это может быть связано с потерей функции почек и ССЗ.

- Важные взаимодействия между препаратами и меры предосторожности изменяют стратегию лечения KTRs с подагрой. Встречаемость гиперурикемии доходит до 80% у KTRs (806, 807).

Недавно проведенный анализ 29,597 пользователей системы Medicare в США обнаружил, что совокупное число случаев подагры было 7,6% через 3 года после трансплантации (808).

Эта сравнительно высокая распространенность согласуется с данными из ряда более мелких докладов (809–812).

Механизмы, отвечающие за гиперурикемию и подагру, сложны.

Ряд исследований показали, что при приеме CNIs и особенно CsA частота выше по сравнению с азатиоприном (806, 808, 809, 811).

Заболеваемость гиперурикемией, по-видимому, одинакова на CsA и на такролимусе, в обоих случаях показатели частоты более высокие по сравнению с режимом без CNIs.

Например, в последнем крупном RCT через 1 год терапии уровни мочевой кислоты были схожи между пациентами, получавшими лечение низкими дозами CsA и такролимусом, и значительно выше по сравнению с пациентами на сиролимусе и MMF (813).

Этим результатам соответствуют результаты исследования, в котором 35 пациентов были переведены с CsA на такролимус, и при этом пациенты не имели изменений в уровнях мочевой кислоты (814).

Однако в другом докладе относительно пациентов, переведенных с CNIs на сиролимус, было отмечено значительное снижение уровня мочевой кислоты (815).

Аналогичным образом в маленьком ($n = 28$) RCT среди реципиентов печени переход с CNIs на MMF был связан с 15–20% снижением уровня мочевой кислоты (816).

Другие факторы риска, связанные с гиперурикемией и подагрой, предшествующее повышение уровня мочевой кислоты, ИМТ выше нормы, диуретики, зрелый возраст, наиболее ранние сроки после трансплантации и гипертензия (806–809, 812, 817).

Подагра является наиболее распространенным клиническим проявлением гиперурикемии.

Она может обуславливать потерю трудоспособности и ассоциируется с потерей рабочего времени.

Могут иметь место впечатляющие тофусные отложения в руках (806, 812).

Доказательства того, что гиперурикемия является причиной почечных болезней или ССЗ, или способствует их прогрессии, не являются убедительными, даже в общей популяции (804, 818, 819).

Были отмечены случаи острых почечных повреждений из-за очень высокого уровня мочевой кислоты (820).

Большое недавнее регистровое когортное исследование продемонстрировало связь между подагрой и повышенной смертностью (скорректированный коэффициент относительного риска 1,26, 95% CI 1,08–1,47) и потерей трансплантата (скорректированный коэффициент относительного риска 1,22, 95% CI 1,01–1,49) (808).

Впрочем, эта связь со смертностью не была отмечена в других исследованиях.

Нет RCTs свидетельствующих о том, что снижение уровня мочевой кислоты связано с лучшей выживаемостью трансплантата, функцией почек или выживаемостью пациентов.

Существует одно небольшое ($n = 54$) недавнее RCT по пациентам с нарушениями функции почек, не являющимся трансплантационными больными, в котором, однако, улучшение функции почки при сокращении уровня мочевой кислоты не достигло статистической значимости (821).

Серийные исследования не доказывают устойчивой пользы от снижения уровня мочевой кислоты для функции почек при ХПН (822).

Мониторинг пациентов на гиперурикемию во время других плановых мониторингов крови может помочь предотвратить дальнейшее повышение уровней мочевой кислоты и риска развития подагры.

Имеются свидетельства того, что мероприятия по регулированию массы тела и диета (потеря веса и уменьшение потребления мяса и алкоголя) и избегание диуретиков в общей популяции могут снизить уровень мочевой кислоты (804).

Исследований по KTRs нет.

Некоторые лекарственные препараты, используемые для KTRs, могут снизить уровень мочевой кислоты.

Например, в ходе перекрестного рандомизированного исследования среди 26 KTRs лозартан дал 8%-снижение уровня мочевой кислоты (823).

Эффект снижения уровня мочевой кислоты не будет единственной причиной для использования этих лекарственных препаратов, но может приниматься во внимание, если эти лекарства были необходимы по другим показаниям.

Мониторинг также может дать клиническим врачам особое основание предполагать наличие атипичных симптомов подагры.

Измерение уровня мочевой кислоты показано для пациентов с подозрением на подагру; однако во время обострения подагры уровни могут быть нормальными (804).

Лечение бессимптомной гиперурикемии в целом не рекомендовано для общей популяции или KTRs, но это оспаривается для тех пациентов, кто имеет рецидивы симптоматичных эпизодов подагры, тофус или рентгенографические изменения, характерные для подагры (627, 804, 824).

Лечение подагры не является предметом данных руководящих пособий.

Существуют обзоры, основанные на доказательствах, по лечению гиперурикемии и подагры (824).

Вкратце, пероральные колхицины и/или нестероидные противовоспалительные агенты рекомендуются в качестве средств первого выбора при подагре (824).

Нестероидные противовоспалительные агенты и ингибиторы циклооксигеназы-2 могут быть связаны со значительным снижением функции почек и острым повреждением почек (825–827).

Больные с нормальной функцией почек могут использовать эти агенты в умеренных дозах в течение короткого времени, но по возможности KTRs следует избегать приема нестероидных противовоспалительных агентов (806).

Уровни колхицина могут быть увеличены у пациентов со сниженной функцией почек и получающих CsA (и, предположительно, такролимус).

Угрожающая жизни токсичность колхицина была описана у пациентов со сниженной функцией почек, получающих колхицин по 1 мг/сут всего лишь в течение 5–8 дней (828).

Мионейропатия, приводящая к потере трудоспособности, также была описана у пациентов со сниженной функцией почек, получающих долгосрочную терапию колхицином (829, 830).

Таким образом, следует избегать длительного использования колхицина для пациентов с $eGFR < 60$ мл/мин/1,73 м².

Однако колхицин можно использовать в сниженных дозах не более 1 недели для не требующих диализа пациентов с $eGFR > 10$ мл/мин/1,73 м².

Для пациентов с $eGFR < 60$ мл/мин/1,73 м² следует избегать доз выше 0,6 мг/сут.

Внутрисуставной или краткосрочный системный прием стероидов также был показан, если вышеуказанная терапия противопоказана или не переносится (824).

Аллопуринол является общераспространенным агентом снижения уровня мочевой кислоты (804).

Вместе с тем аллопуринол и азатиоприн при совместном использовании могут привести к глубокой угрожающей жизни панцитопении (627, 753), и таким образом использовать это сочетание следует с особой осторожностью или вообще не использовать.

При совместном использовании доза азатиоприна должна быть уменьшена по меньшей мере на 50% и для мониторинга взаимодействия следует часто проводить анализ крови (806).

Могут потребоваться и дополнительные сокращения доз.

Микофенолаты не взаимодействуют с аллопуринолом и могут использоваться вместо азатиоприна, если антипролиферативные агенты необходимы для иммуносупрессии (831).

При наличии аллергии к аллопуринолу пациентам может быть назначен бензодарон (832, 833).

Руководящие пособия Американского Сообщества трансплантологов рекомендуют измерять уровень мочевой кислоты один раз через 2–3 мес после трансплантации, с дополнительной проверкой далее у пациентов с ограниченной функцией почки и принимающих диуретики (627).

Руководящие медицинские пособия по лечению австралийских пациентов со сниженной функцией почек и ХБП заявляют, что лечение гиперурикемии отнюдь не замедляет прогрессии и не может быть рекомендовано; пациентам на диете с ограничением потребления белковой пищи, получающим аллопуринол, может потребоваться снижение дозы препарата (822).

Европейские Практические Руководства по наилучшей практике при трансплантации почки рекомендуют избегать использования комбинации аллопуринола и азатиоприна (708).

Научно-исследовательские рекомендации

• Необходимо одно статистически доказательное RCT по оценке эффективности лечения бессимптомной гиперурикемии для профилактики снижения функции почек, подагры и ССЗ.

ГЛАВА 24: РОСТ И РАЗВИТИЕ

24.1: Мы рекомендуем измерять рост и оценивать развитие детей следующим образом (1C):

- по крайней мере каждые 3 мес до 3-летнего возраста (включая окружность головы). (Уровень Не Дифференцирован)
- каждые 6 мес для детей начиная с 3 лет и далее до окончательного взросления, в том числе достижения роста в соответствии с возрастными нормами. (Уровень Не Дифференцирован)

24.2: Мы рекомендуем использовать гормон rhGH 28 МЕ/м²/нед (или 0,05 мг/кг/день) для детей со стойкими отставаниями в росте после трансплантации почек. (1B)

24.3: Мы предлагаем свести к минимуму или отказаться совсем от использования кортикостероидов у детей, которые по-прежнему имеют потенциал роста. (2C)

Обоснование

- ХБП и ХБП терминальной стадии может привести к нарушениям процессов роста у детей до трансплантации почек.
- Несмотря на успешную трансплантацию почек, могут сохраняться нарушения процессов роста у детей.
- Рекомбинантный гормон роста человека (rhGH) является безопасным и эффективным средством для детей с нарушениями процессов роста после трансплантации почек.

• Дети с нарушениями процессов роста (рост <3-й перцентили, показатель стандартной девиации нормативного значения роста <-2, или скоростью роста <25% для календарного возраста) растут быстрее после трансплантации почек при приеме rhGH в дозировке 28 МЕ/м²/нед в течение 1 года лечения по сравнению с теми, кто не получает никакого лечения.

• Длительный прием стероидов оказывает негативный эффект на нормальные процессы роста у детей.

• Протоколы минимизации приема стероидов/избежания их приема могут быть безопасными и эффективными для детей.

Три основных фактора, которые могут оказать влияние на процессы роста после успешной трансплантации почек, это возраст в момент трансплантации (препубертатный vs. пубертатный), функция аллотрансплантата и применение кортикостероидной терапии.

Интенсивный рост в период полового созревания менее выражен у детей с ХБП (834), и отсутствие нормального пубертатного рывка в росте у KTRs способствует неадекватному финальному взрослому росту (835).

Стойкие нарушения процессов роста, несмотря на успешную трансплантацию почек, привели к необходимости изучения проблем, связанных с использованием rhGH, в частности, его эффективности при наличии кортикостероидной иммуносупрессии, повышенного риска острого отторжения и потенциала для увеличения и без того высокой частоты злокачественных новообразований у иммуносупрессивного населения.

Рандомизированные контролируемые испытания показали, что rhGH эффективен для улучшения процессов роста детей с ХПН в течение первого года лечения, с увеличением по всем показателям роста (836), включая детей с задержкой развития после трансплантации почек.

Резюме RCTs, восемь из которых касались детей с пересаженной почкой (836), показало, что лечение rhGH (28 МЕ/м²/нед), привело к значительному увеличению стандартного отклонения по росту через 1 год и значительному увеличению скорости роста через 6 мес и 1 год.

Вместе с тем, не было никаких дальнейших увеличений по индексам роста в течение второго года лечения по сравнению с теми, кто не получал лечения.

В среднем получавшие rhGH дети показали улучшение по стандартному отклонению по росту на 0,8, в темпах прироста на 3,8 см в год и в темпах прироста стандартного отклонения по росту на 6 выше, чем те, кто не получал лечения (836).

Большинство детей после пересадки почки в исследованиях получали относительно низкие дозы глюкокортикоидов с GFR > 20 мл/мин/1.73 м² и все были с интервалом больше 1 года после пересадки, с ростом <3-й перцентили, стандартным отклонением по росту <-2 или темпом прироста роста <25% для календарного возраста на момент начала терапии.

В целом, есть доказательства умеренного качества, что прием rhGH лучше, чем плацебо для увеличения роста, и что 28 МЕ/м²/нед лучше, чем 14 МЕ/м²/нед (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные табл. 59–61 по ссылке <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

В качестве альтернативы мультицентровое плацебо-контролируемое исследование показало, что rhGH в дозе 0,05 мг/кг/сут значительно увеличил рост у детей с ХПН (837).

Когортные исследования среди детей с ХБП продемонстрировали, что ответ на терапию rhGH лучше у детей в препубертатном периоде, чем в пубертатном периоде (838) и при ХБП стадий 3 и 4 по сравнению с ХБП 5 стадии (838).

Однако в краткосрочных исследованиях не было отмечено существенных различий в показателях увеличения роста, связанных с приемом rhGH, либо в зависимости от периода полового созревания (в том числе у детей KTRs (839, 840)), или у детей с ХБП между стадией 3 и 4 по сравнению с ХБП 5 стадии (836).

Хотя не публиковались результаты RCTs с окончательными данными по росту взрослых как итог, опубликованные данные предоставляют некоторые косвенные доказательства, поддерживающие наличие улучшений в финальном росте при приеме rhGH у детей с ХБП, в том числе KTRs.

Лонгитудинальное исследование детей с ХБП, получавших rhGH и находившихся далее под наблюдением до достижения ими окончательного роста взрослых людей, показали, что получавшие лечение дети наверстали отставание в росте, а дети с сопоставимыми характеристиками, но не получавшие лечение, прогрессировали в отставании в росте (838).

Реестр данных по трансплантологии США также сообщает об улучшениях в окончательном увеличении роста у детей, получавших лечение rhGH (841).

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S104–S105

Однако по-прежнему сохраняется необходимость определить, будет ли терапия rhGH приводить к увеличению окончательного показателя роста взрослых у детей, перенесших пересадку почки.

Заявленные неблагоприятные последствия, связанные с приемом rhGH, включают астму, острое отторжение, ухудшение функции почек, отеки, повышение уровня глюкозы натощак и толерантности к глюкозе.

Однако метаанализ не выявил существенной разницы между получавшими лечение и контрольной группой в изменении в костном возрасте, функции почек, холестерине, триглицеридах, апополипротеинах и толерантности к глюкозе (836).

Кроме того, нет никаких доказательств того, что прием rhGH способствует пубертатным рывкам в росте.

Стойкие нарушения процессов роста, несмотря на успешную трансплантацию почек, привели к необходимости изучения проблем, связанных с использованием rhGH, в частности, его эффективности при наличии кортикостероидной иммуносупрессии, повышенного риска острого отторжения и потенциала для увеличения и без того высокой частоты злокачественных новообразований у иммуносупрессивного населения (842).

Ни одно из четырех исследований среди KTRs – детей (839, 843–845) не сообщило об увеличении эпизодов острого отторжения, связанных с rhGH-терапией или неблагоприятными последствиями этого лечения на функцию трансплантата.

Однако два исследования определили, что имевшееся в анамнезе острое отторжение является фактором риска развития острого отторжения после начала rhGH-терапии (844, 845).

Вывод, сделанный из этих RCTs, говорит, что rhGH является хорошо переносимым и эффективным средством лечения KTRs с отставаниями в росте.

Однако ни одна фармацевтическая компания, которая производит rhGH, не подала заявку ни в FDA, ни в европейские органы контроля и регистрации на продление разрешения применять такое лечение у KTR- детей.

Опасения по поводу взаимодействия между приемом rhGH и развитием почечной карциномы у KTRs-детей, получающих гормональную терапию для стимулирования процессов роста, привело исследователей к поиску баз данных, которые ведутся фармацевтическими компаниями, производящими rhGH, для доказательства взаимодействия (846).

Только Международная База Данных по Процессам Роста собрала информацию по почечным новообразованиям у KTRs, принимающих rhGH.

rhGH не был назван независимым фактором риска развития почечно-клеточной карциномы (846).

У больных, получающих rhGH, выявлены отдельные эпизоды PTLN, но однозначно взаимосвязь не доказана.

При рассмотрении rhGH-терапии у KTRs-детей с задержкой процессов роста медицинский сотрудник должен информировать пациента и семью, что польза для роста должна быть сбалансирована с возможными неблагоприятными последствиями и сложностью соблюдения ежедневного режима подкожных инъекций.

Кортикостероиды были использованы у KTRs- детей в качестве поддерживающей иммуноподавляющей терапии и лечения острого отторжения с 60-х годов (847, 848).

Корреляция между ежедневными дозами кортикостероидов более 7 мг на 1 м² площади поверхности тела и замедленными процессами роста у KTRs-детей была зафиксирована по результатам исследований (849).

В течение нескольких лет практикующие врачи прилагают усилия для уменьшения доз стероидов для использования у KTRs-детей с целью избежания потенциально негативного воздействия на процессы роста.

В проспективных клинических исследованиях по минимизации стероидов исследователи наблюдали 35 KTRs в течение 14–27 мес после трансплантации, 17 из которых получали кортикостероиды через день и 18 – получали кортикостероиды ежедневно (850).

Через 1 год медианное значение стандартного отклонения по показателю роста было +0,49 в группе альтернирующей терапии (стероиды через день) по сравнению с –0,12 в группе ежедневной терапии кортикостероидами.

Анализ Североамериканской базы данных совместного исследования детей с пересаженной почкой (NAPRTCS) также установил, что краткосрочные улучшения стандартного отклонения по показателю роста были связаны с приемом кортикостероидов через день (851).

Не отмечалось снижения функции трансплантата у больных, получавших стероиды ежедневно vs. через день.

Однако важно, что при рассмотрении возможности перехода на прием стероидов через день в качестве стратегии минимизации стероидов врач рискует потенциально получить увеличение случаев несоблюдения назначенного режима из-за потенциальных трудностей соблюдения такого режима дозирования.

В 2001 г. экспериментальное исследование сообщило первоначальные положительные результаты избежания стероидов, используя антитела анти-IL2-рецепторов для индукции и каждые 2 нед в течение первых 5 мес после пересадки, в дополнение к приему такролимуса и MMF как поддерживающей иммуносупрессии (852).

Последующий доклад в 2003 г. содержит данные о существенном улучшении медианного значения стандартного отклонения по показателю роста через 1 год в группе избежания кортикостероидов по сравнению с исторической контрольной группой, которая получала лечение кортикостероидами ежедневно (853).

Это привело к проспективному мультицентровому RCT по избежанию стероидов, где 130 несенсибилизированных первичных KTRs возраста 0–21 года были рандомизированы на непринимающих стероиды vs. получающих иммуносупрессию на основе стероидов (2004–2006 гг.) с последующим мониторингом в течение 3 лет (854).

Пациенты из обеих групп получали иммуносупрессию на основе такролимуса и MMF.

Предварительный анализ не раскрывает в целом значительных преимуществ для процессов роста через 1 год у детей, получающих безстероидную терапию или иммуносупрессивную терапию на основе стероидов.

Долгосрочный мониторинг текущих и будущих RCT будет играть важную роль в определении воздействия безстероидной терапии или протоколов минимизации стероидов на процессы роста и функцию трансплантата у KTRs-детей.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимо провести RCT для определения, улучшают ли половое развитие более высокие дозы rhGH в период полового созревания детей со стойкими отставаниями в росте после трансплантации почек.

- Последующий мониторинг текущих и будущих исследований необходим для оценки эффекта минимизации или избегания стероидов на процессы роста.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S104–S105

ГЛАВА 25: СЕКСУАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ

25.1: СЕКСУАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ

25.1.1: Проводите оценку сексуальной дисфункции взрослых после трансплантации почек. (Уровень Не Дифференцирован)

25.1.2: Включите обсуждение особенностей половой жизни и консультирование по контрацепции и практикам безопасного секса в программу мониторинга взрослых KTRs. (Уровень Не Дифференцирован)

Обоснование

- Сексуальная дисфункция является общераспространенным явлением среди мужчин и женщин-KTRs.
- Многие пациенты не будут спонтанно заявлять о сексуальной дисфункции.
- Изменение медикаментозного режима может смягчить сексуальную дисфункцию.
- Существуют различные методы лечения, хотя они менее доступны для женщин, чем для мужчин.
- Сексуальная дисфункция негативно влияет на качество жизни.
- Контрацепция поможет предотвратить нежелательную беременность.
- Практики безопасного секса могут помочь предотвратить приобретение заболеваний.

Сексуальная дисфункция часто имеет место у пациентов на всех стадиях ХБП, особенно среди пациентов с терминальной стадией ХБП или после трансплантации (855).

Сексуальная дисфункция у KTRs может иметь органические/физиологические и психологические причины (856–858).

Спектр проблемы включает в себя эректильную дисфункцию, снижение либидо и снижение частоты сексуальных отношений.

После трансплантации почки наступает улучшение метаболической среды, а у некоторых пациентов также улучшается и половая функция (859).

У других пациентов половая функция не меняется и даже может ухудшаться (860).

Одно из исследований сравнило половую функцию мужчин и женщин на гемодиализе, перитонеальном диализе с пациентами, имеющими ревматоидный артрит или в состоянии после трансплантации, и в результате было обнаружено, что мужчины и женщины на диализе имели статистически значимое увеличение числа «гипоактивности сексуального желания» по сравнению с пациентами в состоянии после трансплантации.

Мужчины на гемодиализе имели значительно более высокую заболеваемость «неприятием сексуальных отношений», а также «подавленным мужским оргазмом».

В этом исследовании «мужское эректильное расстройство» не отличалось между пациентами в группе диализа и после пересадки.

В целом исследование пришло к выводу, что сексуальная дисфункция у диализных пациентов была следствием утраченного сексуального интереса, который объясняется усталостью (858).

Проблемы, связанные с сексуальной функцией, являются общераспространенными после трансплантации почки, но зарегистрированная их распространенность варьируется.

Проблемы, связанные с сексуальной функцией, в целом зарегистрированы в диапазоне распространенности 45–50% (855, 861).

Одно обследование показало, что более 30% случаев зарегистрированы как проблема умеренной или острой степени (861).

Существует несколько исследований по этому вопросу с акцентом на женщинах (861).

У мужчин эректильная дисфункция может повлиять на качество жизни и быть связана с тревогой, депрессией и утратой самоуважения (862).

После трансплантации эректильная дисфункция может снизиться, особенно у молодых мужчин (862, 863).

Однако у других степень проблемы может не измениться или ситуация может даже ухудшиться (862–864).

В проведенном в Египте исследовании 400 KTRs-мужчин эректильная дисфункция отмечена у 36% (865).

В исследовании пациентов, одновременно перенесших пересадку почки и печени, 79% страдали от эректильной дисфункции в какой бы то ни было степени (866).

Трансплантационная хирургия может способствовать эректильной дисфункции.

Отведение крови из артерий пениса в случаях, когда внутренняя подвздошная артерия используется для анастомоза с артерией трансплантата, может играть определенную роль (863).

Терапия ингибиторами 5-фосфодиэстеразы может быть эффективным средством.

Эти агенты полезны для некоторых, но не всех пациентов (864, 867).

Двойное слепое перекрестное исследование RCT среди KTRs обнаружило, что силденафил является более эффективным, чем плацебо в отношении эректильной функции, оргастической функции, удовлетворения от полового акта и общего уровня удовлетворенности (868).

Существенного различия в сексуальном желании в этом исследовании не было обнаружено (868).

Модификация медикаментозного режима также может быть полезна для пациентов с эректильной дисфункцией и/или снижением либидо.

Часто остается неясным, нужно ли проводить оценку состояния мужчин с сексуальной дисфункцией или инициировать исследование по использованию ингибиторов 5-фосфодиэстеразы.

Если предписан прием ингибиторов 5-фосфодиэстеразы, необходимо позаботиться, чтобы пациент имел динамическую устойчивость в гемопоказателях и чтобы он избегал антагонистов альфа-адренорецепторов.

Менее очевидно, как консультировать и выбирать подход к терапии женщин с сексуальной дисфункцией.

Мониторинг KTRs должен включать обсуждение сексуальной активности и консультирование по контрацепции и практикам безопасного секса также, как это практикуется для общей популяции (и следовательно, это выходит за рамки данного руководства).

Сексуально активные пациенты, которые не состоят в долгосрочных моногамных половых отношениях, должны использовать латексные презервативы во время сексуального контакта для снижения риска их заражения CMV, HSV, ВИЧ, ВПЧ, ВГВ, вирусом гепатита С и другими инфекциями, передаваемыми половым путем.

Сексуально активным KTRs следует избегать сексуальных практик, которые могут привести к попаданию в рот кала или половых выделений.

Рекомендации по контрацепции должны выбираться на индивидуальной основе с учетом того, что является наиболее эффективным и что действительно может быть применимым.

Должны приниматься в расчет опасения, что внутриматочные спирали несут потенциал инфицирования, а также того, что они могут быть менее эффективны для пациентов после трансплантации (869).

Пока достоверно неизвестно, являются ли внутриматочные спирали более эффективным средством и снижают ли они риски для этой группы пациентов.

Рекомендации по исследованиям

- Необходимо проводить исследования для определения этиологии, методов диагностики и лечения сексуальной дисфункции у KTRs.

25.2: ЖЕНСКАЯ ФЕРТИЛЬНОСТЬ

25.2.1: Мы предлагаем отложить наступление беременности как минимум на 1 год после проведения трансплантации и предпринимать попытки забеременеть лишь при стабильности функции почки и протеинурии <1 г/сут (2C)

25.2.2: Мы рекомендуем предпринимать попытки забеременеть после того, как прием ММФ и ЕС-MPS прекращен или они заменены на азатиоприн. (1A)

25.2.3: Мы предлагаем предпринимать попытки забеременеть после того, как прием mTORi прекращен или произведена замена препарата. (2D)

25.2.4: Консультируйте KTRs-женщин с потенциалом деторождения и их партнеров по фертильности и беременности как можно скорее сразу после трансплантации. (Уровень Не Дифференцирован)

25.2.5: Консультируйте беременных KTRs и их партнеров о рисках и преимуществах грудного вскармливания. (Уровень Не Дифференцирован)

25.2.6: Направляйте беременных пациенток на консультацию к акушерам-гинекологами, специализирующимся на ведении беременности с повышенным риском. (Уровень Не Дифференцирован)

Вводная информация

KTRs-женщины с детородным потенциалом – это те, кто не находятся в возрасте непосредственно до, во время или постменопаузы, и те, кто имеют матку и по крайней мере один яичник.

Об опасности использования иммуноподавляющих медикаментов среди беременных нет проспективных исследований.

Доказательства того, что препарат не является безопасным при беременности, могут исходить из отчетов несерийных единичных наблюдений или исследований животных, которые демонстрируют токсичность доз, сопоставимых с теми, которые могут быть использованы для человека (при нормализации по площади тела).

При отсутствии данных препарат следует считать небезопасным, и пациентов следует лечить соответствующим этому образом.

Обоснование

- Фертильность у KTRs выше, чем у пациентов с ХБП 5 стадии до трансплантации.

- Беременность и роды у KTRs имеют высокий процент осложнений для матери и ребенка.

- Осложнения беременности и родов можно свести к минимуму путем использования низкорисковых иммуноподавляющих агентов и многопрофильного ухода, включающего наблюдение у акушеров-гинекологов, специализирующихся на ведении беременности повышенного риска.

Беременность у пациенток с ХБП 5 стадии встречается редко (870).

Однако фертильность улучшается и часто восстанавливается после успешной трансплантации почек (871, 872).

Риски беременности и родов для матери и ребенка выше у KTRs по сравнению с общей популяцией, но у стабильных KTRs беременность наиболее часто имеет хорошие исходы.

У KTRs с сохранной функцией почек, отсутствием протеинурии и хорошо контролируемым артериальным давлением существует низкий риск потери трансплантата (873–876).

Вместе с тем, KTRs со сниженной функцией почек подвергаются большему риску дисфункции и потери аллотрансплантата (877).

Существуют несколько опубликованных материалов с данными по KTRs, которые могут быть использованы в качестве основы для рекомендации безопасного уровня GFR.

Данные по населению, не перенесшему трансплантацию, свидетельствуют о том, что женщины с GFR <40 мл/мин/1.73м² и протеинурией >1 г в день подвержены повышенному риску существенного ускорения в снижении GFR, а также риску рождения младенцев с низкой массой тела (878).

Эти данные были использованы для вышеупомянутых рекомендаций.

Неясно, те же ли уровни применимы для KTRs.

Уровни циклоспорина снижаются во время беременности (877).

Тем не менее, число случаев острого отторжения во время беременности является относительно более низким (877).

Консенсус-конференция Американского сообщества трансплантологов рекомендовала пациентам ожидать в течение 1 года при отсутствии острого отторжения до наступления беременности при том условии, что индивидуальные обстоятельства могут изменить соответствующие сроки в сторону увеличения или сокращения периода ожидания.

Каждая ситуация должна оцениваться на основе обстоятельств конкретного случая (879).

Недавно сообщалось, что беременность в течение первых 2 лет с момента трансплантации может увеличить риск потери аллотрансплантата (880).

С другой стороны – зарегистрированы случаи успешной беременности, наступившей ранее конца первого года после трансплантации (872).

Некоторые доклады свидетельствуют о высокой распространенности гипертонии (873) и преэклампсии у беременных KTRs (881).

Родоразрешение чаще осуществляется через кесарево сечение по медицинским показаниям.

Пересаженная почка не препятствует естественным родам и не повреждается при вагинальных родах.

При отсутствии медицинских показаний возможны вагинальные роды (873).

Существует также более высокий риск для плода при беременности у KTRs.

Существует более высокий риск преждевременных родов (<37 нед) и риск рождения младенцев с низкой массой тела (<2500 г) (873, 877, 882).

Конечно, плод потенциально подвергается воздействию тератогенных иммуноподавляющих агентов (882).

Нет RCT, показывающих, какие, если таковые имеются, иммуноподавляющие агенты безопасны для использования во время беременности.

Микофенолаты, как сообщается, вызывают серьезные структурные пороки развития плода.

Характерные фенотипы, связанные с внутриутробным воздействием ММФ, суммируются в пороки развития губ (заячья губа) и нёба (волчья пасть), микротию и отсутствие наружных слуховых проходов (883–885).

Таким образом, в целом ММФ следует заменить на азатиоприн во время беременности, что является рекомендуемой практикой, одобренной Европейскими практическими руководствами по наилучшей практике (886).

Эти практические руководства предлагают делать перерыв не менее 6 нед после прекращения приема ММФ и начала приема азатиоприна до первых попыток забеременеть (886).

Эти же меры предосторожности должны также применяться при приеме EC- MPS.

Азатиоприн отнесен FDA к категории D (т.е. имеются свидетельства риска для человеческого плода, но польза от использования у беременных может быть приемлема, несмотря на риск).

Несмотря на категорию D от FDA, азатиоприн имеет подтверждения безопасного использования в течение нескольких лет у беременных после пересадки.

Он считается приемлемым иммуносупрессором для использования в клинических условиях.

В мета-анализе использования CsA во время беременности частота основных пороков развития плода была 4,1% (2,6–7,0%) (877).

Это было численно выше, но статистически существенно не отличалось от варианта лечения без CNIs.

Преднизолон в дозах, достаточно низких для предотвращения аплазии вилочковой железы (обычно менее 15 мг/день), безопасен для беременных KTRs.

Верхние уровни азатиоприна и преднизолона могут быть связаны с проблемами, которые не возникают, когда они используются в стандартных дозах.

Существуют несколько докладов об использовании mTORi при беременности.

FDA классифицирует сиролимус как препарат категории C.

Категория C указывает на то, что либо исследования на животных выявили отрицательное влияние на плод (тератогенный или эмбриоцидный эффект, или другие) и нет контролируемых исследований среди женщин, либо нет доступных исследований ни среди женщин, ни среди животных (887).

Утвержденная FDA метка для аннотации по сиролимусу отмечает, что сиролимус был токсичным для плода и эмбриона крыс при дозировке 0,2–0,5 доз клинических доз, с поправкой на площадь поверхности тела (887).

Добровольные реестры сообщили лишь о семи случаях беременности у реципиентов органов, получающих сиролимус (885).

Ни один из них не был связан с отрицательными результатами, хотя в большинстве случаев препарат был отменен при обнаружении беременности.

Есть данные единичных наблюдений о соблюдении нормальных сроков беременности у женщин, получающих сиролимус (888, 889).

Однако при отсутствии достаточных данных о безопасности целесообразно избегать приема mTORi во время беременности.

Консенсус-конференция Американского Сообщества трансплантологов пришла к заключению, что грудное вскармливание для KTRs не является противопоказанным (879).

Для KTRs, которые выбирают грудное вскармливание, преднизолон, вероятно, безопасен (890).

Преднизолон и азатиоприн выявляются в грудном молоке (891), но нет никаких подобных данных по ММФ или сиролимусу.

CsA не рекомендуется для кормящих матерей (877), так как выделяется в грудное молоко.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимо проводить наблюдательные исследования для определения частоты и перечня осложнений у KTRs при беременности.

25.3: МУЖСКАЯ ФЕРТИЛЬНОСТЬ

25.3.1: Мы предлагаем уведомлять KTRs-мужчин и их партнеров о следующем:

- мужская фертильность может улучшиться после трансплантации почки (2D);
- беременность от KTRs-мужчин, как представляется, не несет больше осложнений, чем от мужчин общей популяции. (2D)

25.3.2: Мы рекомендуем информировать взрослых KTRs-мужчин о возможных рисках бесплодия из-за приема mTORi. (1C)

25.3.2.1: Мы предлагаем взрослым KTRs-мужчинам, которые хотели бы сохранить фертильность, рассмотреть возможность избежать приема mTORi или сдать сперму в банк спермы до приема mTORi. (2C).

Обоснование

- Мужская фертильность улучшается у большинства KTRs и может нормализоваться.
- Исходы беременности от KTRs-мужчин аналогичны тем, что имеют место от мужчин из общей популяции.
- Рапамицин связан с низким содержанием сперматозоидов в сперме.
- Аномалия является обратимой после прекращения приема рапамицина.

ХБП связана с ослабленным сперматогенезом, уменьшением выработки тестостерона, снижением либидо и увеличением гонадотропинов (892).

Уремический гиподинамизм является обратимым у лиц с успешной трансплантацией почек в долгосрочной перспективе (893).

Исследования, проведенные по азатиоприну и CsA, показали, что уровень тестостерона растет после трансплантации.

Гонадотропины могут уменьшаться, но не могут полностью нормализоваться, и анализ спермы у большинства KTRs является нормальным (893–898).

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S106–S109

Более длительное пребывание на диализе до трансплантации и дисфункция почек могут быть факторами риска для тех, кто страдает остаточной дисфункцией яичек (896, 899).

Биопсия яичек, выполненная после трансплантации, может показать значительное улучшение с некоторым остаточным сокращением клетки Сертоли и сперматогония (900).

Хотя неясно, играет ли CsA какую-либо роль в мужском бесплодии, совершенно очевидно, что рапамицин может привести к мужскому бесплодию (893, 899).

Это приводит к снижению сперматозоидов в сперме (901–904) посредством прерывания системы фактора стволовых клеток /c-kit, которая регулирует пролиферацию половых клеток, мейоз и апоптоз, что, следовательно, ингибирует сперматогенез (905).

Эффект от рапамицина, по-видимому, обратим (901–903)

В том, что касается потенциальных врожденных пороков развития, исходы беременностей от KTRs-мужчин не отличаются от тех, что наступили от мужчин общей популяции (906).

Эти выводы основаны на данных из Национального реестра трансплантологии среди беременных.

Этот реестр является добровольным и, тем самым, потенциально несет элементы предвзятости.

Тем не менее, данные, собранные в этом реестре, ограничены, но имеют важное значение.

Меньшее количество результатов по беременности поступает в реестр для мужчин, чем для женщин.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимы дополнительные данные обсервационных исследований для определения частоты и перечня осложнений беременностей от KTRs-мужчин.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S106–S109.

ГЛАВА 26: ОБРАЗ ЖИЗНИ

26: Мы рекомендуем, чтобы пациентам настоятельно советовали и помогали придерживаться здорового образа жизни, делать физические упражнения, соблюдать надлежащую диету и при необходимости добиваться снижения веса. (1 С) (см. также Ожирение, Рекомендация 16.4.1.).

Обоснование

- Имеется достаточное количество данных по общей популяции, что здоровый образ жизни, включающий физические упражнения, надлежащую диету и избежание ожирения, обеспечивают увеличение продолжительности и улучшение качества жизни.

- Хотя существует только одно небольшое RCT по KTRs, нет никаких оснований не верить в то, что физические упражнения будут также полезны для KTRs, как и для общей популяции.

- Нет никаких оснований не верить в то, что надлежащая диета может помочь предотвратить сердечно-сосудистые заболевания и другие осложнения и у KTRs, и в общей популяции.

- Нет большого вреда от физических упражнений, надлежащей диеты и снижения веса; таким образом, любая польза, вероятно, перевешивает ущерб.

Данные из RCTs по общей популяции свидетельствуют о том, что физические упражнения, надлежащая диета и снижение веса (у пациентов, страдающих ожирением) увеличивают продолжительность и улучшают качество жизни и другие основные результаты лечения.

В RCT с участием 100 KTRs, у пациентов, получавших регулярный совет по телефону заниматься физкультурой, через 1 год после трансплантации переносимость физических нагрузок была лучше по сравнению с пациентами, не получавшими таких советов (603).

Это исследование не имело достаточной статистической убедительности в изучении основных результатов лечения ССЗ.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S110–S110.

ГЛАВА 27: ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

27: Включите прямые опросы по поводу наличия депрессии и тревоги в программу обычного планового мониторинга пациента после трансплантации почек. (Уровень Не Дифференцирован)

Обоснование

- Депрессии и тревоги происходят у KTRs чаще, чем в общей популяции.

- Депрессии и тревоги могут быть причиной несоблюдения режима приема лекарственных препаратов, расстройств сна и других неблагоприятных последствий, которые делают важными проведение диагностики и лечения депрессии и тревоги.

- Различные методы лечения доступны при депрессии и тревоге.

Тревога и депрессия являются распространенными явлениями у диализных пациентов, гораздо больше, чем в общей популяции (907–913).

Для многих пациентов с почечной недостаточностью трансплантация почки является лучшей терапией, чем диализ.

Однако трансплантация почки не влияет на базовые системные расстройства или рецидив ранее случившегося физического ущерба.

Когда почечный трансплантат не работает должным образом, могут возникнуть другие медицинские проблемы, а при гибели трансплантата пациент обычно сталкивается с возвращением к нежелательным формам терапии, тем самым повышается уровень стресса.

Будь то из-за новых или уже существующих медицинских обстоятельств, таких как лекарственных препаратов, как кортикостероиды или изменения рабочего статуса, KTRs подвергаются риску тревоги и депрессии.

Имели место несколько исследований по расстройствам психического здоровья у KTRs.

Многие исследования фокусируются на качестве жизни, которое включает в себя психологические аспекты, но не обязательно изучают вопросы тревоги и депрессии или других психических расстройств (914).

Метаанализ, сравнивший эмоциональный стресс и психологическое благополучие при различных формах почечной заместительной терапии, показал меньший уровень эмоционального стресса и больший уровень благополучия при успешной трансплантации почки, чем при других формах лечения терминальной стадии ХБП (915).

Однако сочетание различных обстоятельств в группах, вероятно, оказало влияние на результаты, делая неясным, была ли это разница в состоянии пациентов или разница в методах лечения, что привело к различиям в результатах (915).

Исследования депрессии и тревоги у KTRs показывают противоречивые результаты.

Некоторые сообщили о сравнимых высоких уровнях депрессии у KTRs и диализных пациентов (916, 917), в то время как другие сообщили о меньшем уровне депрессии (918, 919).

Некоторые сообщили о меньшей тревожности у KTRs (920), а в других исследованиях не обнаружено разницы по сравнению с диализными пациентами (917, 919).

Исследования, изучавшие KTRs возраста от 5 до 22 лет, обнаружили у 36% эмоциональные травмы и/или депрессию (921).

Возврат на диализ после потери трансплантата был связан с серьезной депрессией (918).

Тревога и депрессия у KTRs были связаны с низким качеством жизни, плохими супружескими отношениями, половой функцией и качеством сна (922).

В одном исследовании высокий уровень посттрансплантационной тревоги был связан со снижением социальной активности, наличием жалоб на физическое состояние и возросшими экономическими проблемами.

Высокий уровень тревоги также были связаны с депрессией (923).

Депрессия также была связана с несоблюдением предписанного режима приема лекарственных препаратов (283, 924).

Госпитализация в связи с психозом не учащается у KTRs по сравнению с больными на хроническом диализе (925).

Госпитализация в связи с психозом была связана с повышенным риском смерти, а также потери трансплантата (925).

Депрессия, выявленная при анализе счетов Medicare, имела взаимосвязь с повышенным риском потери трансплантата, возвращением на диализ и смертью с функционирующим трансплантатом (926).

Психотерапия может быть полезной (927).

Одно РСТ, сравнившее индивидуальную и групповую психотерапию у KTRs, обнаружило, что оба подхода привели к снижению показателя по шкале оценки депрессий Бека.

Индивидуальная психотерапия дает лучшие результаты в этом исследовании (928).

Поскольку в большинстве центров трансплантации есть работники социальной сферы, эти специалисты могут быть полезным ресурсом для консультирования.

Часто используются антидепрессанты.

С учетом того, что некоторые из этих препаратов метаболизируются при вовлечении фермента CYP3A4, уровни иммуноподавляющих лекарственных препаратов, метаболизирующихся таким же способом, могут потребовать коррекции (929).

Как лучше всего оценить психическое здоровье реципиента, остается неясным.

Скрининг-инструменты, используемые психологами, требуют много времени и не знакомы обычным терапевтам.

Простые стратегии, например, прямой опрос по обзору систем или инструменты краткого скрининга (930), могут быть простым и полезным первоначальным подходом.

Чтобы лучше понять, как контролировать расстройства психического здоровья у KTRs, необходимы дальнейшие исследования.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимы исследования по определению оптимального подхода к скринингу и вмешательствам при депрессии и других психических расстройствах у KTRs.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S111–S111

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения и социального развития
Российской Федерации

Кафедра педиатрии
НИИ нефрологии

Материалы юбилейной конференции, посвященной
85-летию Почетного доктора СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
СЕРГЕЕВОЙ КЛАРЫ МИХАЙЛОВНЫ

«КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ КОНТИНУУМ В ПЕДИАТРИИ»

КЛАРА МИХАЙЛОВНА СЕРГЕЕВА

13 декабря исполняется 85 лет Почетному доктору Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, заслуженному деятелю науки, профессору кафедры педиатрии Кларе Михайловне Сергеевой.

Клара Михайловна поступила в 1-й Ленинградский медицинский институт в 1944 г., возвратившись в Ленинград из эвакуации. С тех пор вся жизнь Клары Михайловны связана с 1-м ЛМИ – СПбГБМУ им. акад. И.П. Павлова. С отличием окончив институт, К.М.Сергеева поступила в клиническую ординатуру на кафедру педиатрии. Затем была учеба в аспирантуре, успешная защита кандидатской диссертации, работа ассистентом, доцентом, защита докторской диссертации. В 1968 г. К.М.Сергеева возглавила кафедру педиатрии 1-го ЛМИ и в течение 28 лет руководила её коллективом. В 1996 г. она передала руководство кафедрой своему ученику – О.К.Москвичеву, а после его внезапной смерти кафедру возглавила другая её ученица – Н.Н.Смирнова. Однако все эти годы К.М.Сергеева остается бессменным неформальным лидером и наставником своих учеников.

Научные интересы проф. К.М.Сергеевой весьма широки. Под её руководством на кафедре педиатрии в течение многих лет разрабатывались два направления – детская пульмонология и детская нефрология. Научный вклад в развитие детской нефрологии проф. К.М.Сергеевой весьма значителен и признан у нас в стране и за рубежом. Исследование функции почек и нормативные показатели у здоровых детей разного возраста получены еще в ходе выполнения её кандидатской диссертации. Данные о характере изменений почек при различных соматических и инфекционных заболеваниях у детей (ревматизм, пневмония, геморрагический васкулит, ОРВИ) были доложены на Проблемных комиссиях МЗ СССР и РФ и легли в основу классификации вторичных нефропатий у детей, разработанной на кафедре педиатрии и одобренной МЗ РФ. Серия работ, выполненных под руководством К.М.Сергеевой, посвящена изучению патогенеза, особенностям клинических проявлений и оценке разных схем лечения гломерулонефритов у детей. Исследования охватывали иммунный статус при гломерулонефрите, клинико-морфологическое сопоставление, изучение состояния мембранных ферментов. Для оценки функционального почечного резерва были модифицированы ряд нагрузочных



проб для использования в детской практике. Это позволило получать точную информацию, не нарушая гомеостаза ребенка. Эпидемиологические исследования по распространенности заболеваний почек среди детского населения Ленинграда, проведенные под руководством К.М.Сергеевой, включены в данные Всесоюзного мониторинга частоты и структуры болезней органов мочевой системы у детей. В настоящее время сотрудники кафедры при активной поддержке Клары Михайловны разрабатывают вопросы, связанные с метаболическими нарушениями при различной патологии в детском возрасте; изучаются межорганные связи и их изменения в процессе развития детского организма.

Применяются методы социальной медицины, когда объектом обследования становится не только пациент, но и его семья.

К.М.Сергеева – прекрасный врач. Все её научные работы имеют не только теоретическое, но и большое практическое значение. Её девиз «Больной превыше всего» стал девизом кафедры педиатрии.

Проф. К.М.Сергеева – талантливый педагог. Её лекции для студентов и практических врачей всегда содержат самые важные и новые данные. Под её редакцией выпущено несколько десятков пособий для студентов по всем вопросам программы по педиатрии. Значительным научно-методичес-

ким достижением проф. К.М.Сергеевой и её сотрудников стал выпуск учебника по педиатрии для студентов непедиатрических вузов. Под её руководством и при непосредственном участии на кафедре подготовлены десятки клинических ординаторов, работающих во всех регионах России, в странах ближнего и дальнего зарубежья, в Африке, на Ближнем Востоке, в Австралии. Под руководством и при консультативной помощи Клары Михайловны защищены 10 докторских и 43 кандидатских диссертаций, в том числе иностранными специалистами. К.М.Сергеева – автор более 400 научных работ, 4 монографий, 12 глав в 6 коллективных монографиях, 3 глав в руководствах для врачей.

Большую педагогическую, лечебную и научную работу К.М.Сергеева всегда сочетала с активной общественной деятельностью. В течение 25 лет она была ученым секретарем 1-го ЛМИ. Много лет проф. К.М.Сергеева была заместителем председателя правления Общества детских врачей Ленинграда и членом Проблемных комиссий по педиатрии МЗ СССР. Проф. К.М.Сергеева – депутат Ленсовета четырёх созывов. В настоящее время она является членом аттестационного диссертационного совета Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии.

В 1979 г. К.М.Сергеевой присуждено почетное звание «Заслуженный деятель науки». С 1984 г. проф. К.М.Сергеева имеет почетное звание «Ветеран труда».

27 ноября 2006 г. за выдающиеся заслуги в области высшего образования, науки и здравоохранения России, большой личный вклад в развитие научно-исследовательской и клинической деятельности в СПбГМУ им. И.П.Павлова Клара Михайловна Сергеева избрана Почетным доктором СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.

В день юбилея коллектив кафедры педиатрии, многочисленные ученики, маленькие пациенты и их родители от всей души поздравляют Клару Михайловну. Мы желаем ей бодрости, здоровья и творческих успехов на долгие годы.

Коллектив кафедры педиатрии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Редколлегия журнала «Нефрология» присоединяется к поздравлениям в адрес юбиляра, желает ей здоровья и дальнейшей плодотворной творческой деятельности.

© К.М.Сергеева, Н.Н.Смирнова, Н.Б.Куприенко, 2011
УДК 616.611-002+616.12-008.331.1]-053.32-036.8

К.М. Сергеева¹, Н.Н. Смирнова¹, Н.Б. Куприенко¹

РОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ У ДЕТЕЙ

C.M. Sergeeva, N.N. Smirnova, N.B. Cuprienco

ROLE OF HYPERTENSION IN PROGNOSIS OF GLOMERULONEPHRITIS OUTCOME IN CHILDREN

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить роль артериальной гипертензии в прогнозировании течения гломерулонефрита (ГН) у детей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** обследовано 300 детей от 3 до 18 лет с разными формами ГН. Изучены родословные пациентов, катамнез ГН от 2 до 12 лет, проанализировано 100 признаков, включавших анамнестические, клинические данные, показатели функции почек, фосфолипидный спектр плазмы и иммунологические показатели. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано, что артериальная гипертензия (АГ) – наиболее значимый клинический признак при ГН. При сохранении повышенного АД более 2 нед от начала ГН высока вероятность затяжного и хронического течения. АГ при остром и хроническом ГН поддерживается разными механизмами.

Ключевые слова: дети, гломерулонефрит, артериальная гипертензия.

ABSTRACT

THE AIM: to assess the role of arterial hypertension in prognosis of course of glomerulonephritis in children. **PATIENTS AND METHODS.** 300 children from 3 to 18 years old with different forms of glomerulonephritis were observed. Observation included pedigree and catamnesis of the disease during 2-12 years. One hundred parameters were analysed, including anamnesis and clinical symptoms, renal function indexes, plasma phospholipid spectrum and immune indexes. **RESULTS.** Arterial hypertension is the most significant clinical symptom in glomerulonephritis. If blood pressure is increased more than 2 weeks from the disease onset, risk of lingering and chronic course is higher. In acute and chronic glomerulonephritis arterial hypertension is supported by different methods.

Key words: children, glomerulonephritis, arterial hypertension.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сформировалось представление о существовании потенциальной ассоциации между миокардиальной и почечной функциями, нарушение которых опосредуется различными патофизиологическими механизмами, но способствует взаимному прогрессированию с формированием СН и ХПН, оказывающими неблагоприятное синергичное влияние на ближайший и отдаленный прогноз [1, 2].

Взаимоотношения дисфункции почек и изменений сердечно-сосудистой системы носят многогранный характер и выстраиваются по типу обратной связи. Представления о взаимообусловленности патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках, двунаправленность действия факторов риска, клиническая предсказуемость конечных результатов такого сочетания, с одной стороны, позволяет представлять данные взаимоотношения

как непрерывную цепь событий, составляющих кардиоренальный континуум. С другой – открывает дополнительные перспективы первичной и вторичной профилактики не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и ХБП [3].

В педиатрии имеется относительно небольшое число работ, в которых обсуждаются отдельные звенья кардиоренальных взаимоотношений, вне понятия кардиоренального континуума, включающего факторы риска, начальные стадии, прогрессирование и конечную стадию сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек.

Цель настоящего исследования – на основании комплексного обследования детей и подростков с разными формами гломерулонефрита оценить роль артериальной гипертензии в прогнозировании исхода почечной патологии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 300 детей, больных гломерулонефритом (ГН) в возрасте от 3 до 18 лет. В комплекс обследования входило изучение катамнеза

Смирнова Н.Н. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра педиатрии. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

длительностью от 2 до 12 лет, 100 признаков, характеризующих наследственность, преморбидный фон, динамику течения ГН, клинко-лабораторные данные, включавшие комплексное функциональное обследование почек в обычном режиме, функциональные пробы почек с водной депривацией и нагрузкой, фосфолипидный состав плазмы, показатели клеточного иммунитета и фагоцитоза.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе влияния наследственности, отягощенной по патологии органов мочевой системы (ОМС), на клинические проявления ГН установлена связь между патологией ОМС у ближайших родственников и вероятностью повышения систолического давления у пробанда. Больные с родословными, отягощенными по патологии сердечно-сосудистой системы (ССС), составили 20,9% от общего числа обследованных. В основном речь идет о гипертонической болезни и её осложнениях. Удалось установить, что эта особенность родословной чаще ассоциируется с систолической гипертензией в дебюте ГН у детей-пробандов. Таким образом, влияние отягощенной наследственности по патологии ОМС и ССС на возникновение и течение ГН прямо или косвенно опосредовано регуляцией артериального давления. Сравнение частоты хронической экстраренальной патологии у обследованных детей с детским населением Санкт-Петербурга выявило, что болезни органов кровообращения у больных с ГН встречаются чаще, чем в общей популяции в 16,75 раза.

При динамическом наблюдении за клиническими проявлениями ГН установлена весьма значительная связь между симптомами нефрита в первые недели и прогнозом заболевания. Наиболее значимы в этом отношении артериальная гипертензия (АГ) и снижение величины клубочковой фильтрации (СКФ). Причем низкая СКФ в первую неделю заболевания, очевидно, полностью обратима и не влияет на прогноз. Реальную прогностическую значимость приобретает клиническая картина ГН у детей, начиная со 2-й недели. Наличие АГ и низкой СКФ к концу 2-й недели достоверно влияют на исход ГН к концу 2-го года. Макрогематурия приобретает связь с исходом ГН к концу 2-го года только в том случае, если сохраняется более 1 мес и только в комбинации с АГ и низкой СКФ. Не удалось установить достоверных связей между длительностью существования отеков и прогнозом ГН к концу 2-го, 5-го и 8-го года. При остром ГН на фоне АГ как в условиях водной депривации (ВД), так и при водной нагрузке (ВН), выявляется отчетливо более выраженное выведение

натрия, чем у нормотоничных пациентов. В режиме ВД усиленное выведение натрия, очевидно, сопряжено с замедлением выведения калия, так как в подгруппе больных с АГ достоверно снижен клиренс калия. При наличии систолической гипертензии в первые недели ГН содержание калия в плазме достоверно выше, чем при нормотонии, хотя средние значения не выходят за рамки нормальных. Эта тенденция к гиперкалиемии сохраняется и в последующие периоды ГН. Форсированный натрийурез в подгруппе острого ГН с АГ не обеспечивает достаточного концентрирования мочи в условиях ВД. Об этом говорят недостаточная максимальная осмоляльность мочи и величина минимального минутного диуреза, достоверно превосходящая таковую у здоровых детей. При АГ у больных с хроническим ГН в противоположность острому ГН отмечается уменьшение экскреции натрия на высоте ВД, о чем говорит снижение концентрации натрия в моче и соотношение Na/K мочи. Снижение экскреции натрия – признак его ретенции, что характерно для гипертензионного синдрома при хроническом ГН. Артериальная гипертензия при ГН – один из основных факторов, влияющих на содержание фосфолипидов (ФЛ) в плазме. Общий уровень ФЛ у этих детей увеличен и достоверно отличается от нормы ($p < 0,01$). Статистически значимо превосходит норму содержание лизофосфатидилхолина (ЛФХ), как абсолютное ($p < 0,01$), так и относительное ($p < 0,005$). Абсолютное содержание основной фракции глицерофосфолипидов – фосфатидилхолина (ФХ) – почти в полтора раза превосходит нормальное, с большой достоверностью отличаясь от последнего ($p < 0,01$). Доля фосфатидилэтаноламина (ФЭА) в общей сумме ФЛ значительно снижена ($p < 0,05$). То же наблюдается и в отношении фосфатидной кислоты (ФК) – $p < 0,01$. Какой-либо зависимости индивидуальных колебаний ФЛ плазмы от величины систолического или диастолического давления не выявлено. Надо отметить, что индивидуальные колебания показателей фракций ФЛ в группе больных с ГН с АГ минимальные по сравнению с другими синдромами ГН. Это, на наш взгляд, подтверждает, что АГ – один из определяющих факторов, влияющих на содержание ФЛ в плазме крови при ГН.

Наличие АГ в первые 4 нед не имеет достоверных связей с изученными показателями иммунитета. Однако сохранение повышенного артериального давления более 4 нед от начала ГН, что в большинстве случаев означает затяжное течение ГН, ассоциируется со снижением процентного содержания Т-лимфоцитов ($r = -0,26$, $p = 0,05$) при

усилении миграционной активности лейкоцитов по тесту РТМЛ (реакция торможения миграции лейкоцитов) – $r=0,73$; $p<0,001$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди прогностически значимых факторов ГН у детей ведущее место принадлежит АГ. Весь комплекс изученных показателей тесно связан с этим симптомом. Отмеченная зависимость АГ при ГН от отягощенной наследственности согласуется с представлением о любой форме АГ как о генетически обусловленном состоянии, связанном с врожденным дефектом клеточной мембраны [4, 5]. В наших исследованиях сохранение повышенного артериального давления более 4 нед от начала ГН ассоциируется с угнетением клеточного иммунитета. Весьма существенна взаимосвязь АГ с фосфолипидным составом плазмы. У больных нефритом на фоне АГ значительно увеличено общее количество ФЛ плазмы. Распределение отдельных фракций при этом весьма неблагоприятно: увеличение доли ФХ за счет снижения ФЭА и ФК. Заслуживает внимание значительное увеличение как абсолютного, так и относительного содержания лизофосфатидилхолина (ЛФХ) в плазме при гипертензии. Дело в том, что ЛФХ плазмы считается основной транспортной формой холина и одним из основных его источников для синтеза ацетилхолина [6]. Гиперкинетический тип артериальной гипертензии, преобладающий у детей и подростков [7], реализуется, в частности, через повышенное потребление ацетилхолина.

Функциональные эквиваленты гипертензионного синдрома у детей различны в разные сроки от начала ГН. При обычном режиме общим проявлением АГ служат достоверно более высокая концентрация креатинина в моче и большая частота низких величин экскретируемой фракции натрия, чем при нормотонии. Однако в экстремальных условиях реакция нефронов при остром и хроническом нефрите различна. При АГ у больных с острым ГН как в условиях ВД, так и при ВН, выведение натрия усилено. У больных с хроническим ГН АГ сопровождалась уменьшением выведения натрия в ответ на водную депривацию и нагрузку, что может быть проявлением более существенных

морфологических изменений в нефроне при хроническом ГН, обуславливающих ретенцию натрия.

Выявленная динамика в целом соответствует стадиям изменений эндокринной системы почек, описанным В.В.Серовым и М.А.Пальцевым [5]. Подъем артериального давления у большинства больных с острым ГН соответствует стадии инициальной гиперфункции, а стойкая гипертензия при хроническом ГН – стадии дискоординации функции. На стадии инициальной гиперфункции реализуются резервы юктагломерулярного аппарата (ЮГА). Стадия дискоординации функций характеризуется истощением и перерождением интерстициальных клеток мозгового вещества. Эта стадия прогрессирующей гиперфункции гипертензивной системы почки при истощении антигипертензивной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Артериальная гипертензия у детей с гломерулонефритом – прогностически наиболее значимый клинический признак. Сохранение повышенного артериального давления более 2–3 нед от начала заболевания ассоциируется с затяжным и хроническим течением заболевания. Риск хронизации острого ГН у детей должен быть оценен через 1–2 мес и к концу 2-го года от начала заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Adams KF, Jr, Fonarow GC, Emerman CL et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design and preliminary observations from the 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209-216
2. Ronco C, Haapio M, House AA et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-1539
3. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7-15
4. Орлов СН, Покудин НИ. Транспорт ионов в клетках эпителия почечных канальцев. *Биол мембраны* 1987; 4 (8): 789-809
5. Серов ВВ, Пальцев МА. *Почки и артериальная гипертензия*. «Медицина», М., 1993; 74-86
6. Флеров МА. *Особенности метаболизма фосфолипидов нейронов и нейроглии при различных функциональных состояниях ЦНС*: Автореф. дис....д-ра биол. наук. СПб., 1992; 57
7. Preston RA., Singer I, Epstein M. Renal parenchymal hypertension: Current concept of pathogenesis and management. *Arch Intern Med* 1996; 156:602–611

Поступила в редакцию 08.11.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

*В.Г. Арсентьев, Ю.И. Староверов,
Н.П. Шабалов*

ОСОБЕННОСТИ ЭХОСТРУКТУРЫ СЕРДЦА И ПОЧЕК ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

ФГБОУ ВМА им. С.М. Кирова

В клинике детских болезней обследовано 159 детей (1-я группа) с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Средний возраст $10,32 \pm 4,00$ года. Наличие ДСТ выявлялось по диагностической таблице при наборе 30 и более баллов, средняя сумма баллов $37,12 \pm 5,88$. Группу сравнения (2-ю) составили 50 детей, сопоставимых по полу и возрасту ($11,78 \pm 3,46$), без симптомокомплекса ДСТ, обследованных по поводу функциональных заболеваний, средняя сумма баллов $12,50 \pm 3,97$. На ЭхоКГ малые аномалии сердца выявлены у 91,8%, в среднем 2,02 находки на больного (68,4% и 1,16 во 2-й группе). Самыми частыми были: хорды в полости левого желудочка – 58,7% (21,1% в группе сравнения, $p < 0,005$); «физиологический» пролапс митрального клапана (ПМК) – 46,8% (23,7%, $p < 0,005$); значимый ПМК (< 4 мм) – 9,2% (0%, $p < 0,005$), прогиб, регургитация трехстворчатого клапана – 22,0% (10,5%, $p < 0,02$); пролапс клапанов легочного ствола – 9,2% (0%, $p < 0,005$), расширение синусов Вальсальвы – 11,0% (0%, $p < 0,005$). Крупные размеры сердца в 1-й группе выявлены реже – 0,9% (10,5%; $p < 0,005$).

На УЗИ почек нормальная эхоструктура определялась у всех детей в группе сравнения (100%). У 121 ребенка 1-й группы (76,1%; $p < 0,02$) она также была нормальной. Нарушения эхоструктуры почек (условно разделены на врожденные и приобретенные) выявлены у 38 детей (23,9%), в большинстве случаев более одного нарушения на ребенка. Всего было зарегистрировано 57 нарушений, на одного ребенка 1-й группы приходится в среднем 0,36 (0 в группе сравнения). Суммарная частота врожденных аномалий в 1-й группе составила 8,8% ($p < 0,005$). Распределились они следующим образом: одностороннее удвоение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) – 4,4% ($p < 0,05$); двустороннее удвоение ЧЛС – 0,6% ($p > 0,05$); суммарное число удвоения ЧЛС – 5,0% ($p < 0,02$); синдром Фрейли – 1,9% ($p > 0,05$); агенезия одной почки – 1,3% ($p > 0,05$); кисты почек – 0,6% ($p > 0,05$). Условно приобретенные аномалии имели следую-

щее распределение: односторонняя пиелюэктазия – 4,4% ($p < 0,05$); двусторонняя пиелюэктазия – 0,6% ($p > 0,05$); суммарное число пиелюэктазий – 5,0% ($p < 0,05$); гиперподвижность почек – 12,0% ($p < 0,005$); поясничная дистопия почек – 1,9% ($p > 0,05$); гидронефроз – 1,9% ($p > 0,05$); гипотония чашечек – 2 (1,3%; $p > 0,05$). Суммарная частота врожденных аномалий почек в 1-й группе значимо выше, чем во 2-й, в основном за счет преобладания одно- и двустороннего удвоения ЧЛС, а также за счет более редких и поодиночке незначимых аномалий (синдром Фрейли, агенезия и кисты почки). Среди условно приобретенных нарушений в 1-й группе значимо чаще встречались: гиперподвижность почек, односторонняя пиелюэктазия и суммарная частота пиелюэктазий. **Выводы.** 1) ДСТ у детей характеризуются полиорганными нарушениями. Такие дети обладают синтропными изменениями со стороны сердца и почек, выявляемыми эхографически. 2) У детей с ДСТ выше число изменений на ЭхоКГ, нормальная картина регистрируется реже. Выше частота хорд в полости ЛЖ, физиологического ПМК и эхографически значимого ПМК, регургитация на трикуспидальном и клапане легочного ствола, расширение синусов Вальсальвы. Крайне редко встречаются крупные размеры сердца. 3) Среди детей с ДСТ высока частота удвоения, гиперподвижности почек, пиелюэктазии. Указанные изменения эхоструктуры почек могут считаться специфичными признаками ДСТ у детей.

*А.М. Мамбетова, Р.А. Жетишев,
Н.Н. Шабалова*

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (НДСТ), КАК ОСНОВА ФОРМИРОВАНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ И МЕХАНИЗМ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ВТОРИЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ВИДЕ ПИЕЛОНЕФРИТА, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И НЕФРОСКЛЕРОЗА

ГБОУ ВПО КБГУ, ГБОУ ВПО СПбГПМА

Обследованы 110 больных с пороками развития органов мочевыводящей системы (ОМС) в возрасте от 3 до 17 лет, из них – 39 детей (группа I) с инфекцией мочевых путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР); 39 детей – с врож-

дённным гидронефрозом (группа II); 32 ребёнка – с другими формами дизэмбриогенеза мочевой системы (группа III). Контрольную группу составили 30 клинически здоровых детей соответствующего возраста. Для определения степени тяжести НДСТ проведена балльная оценка значимости отдельных внешних фенотипических признаков методом Т.И. Кадуриной и Л.Н. Аббакумовой. Все дети прошли комплексное клинико-лабораторное и полное нефроурологическое обследование с использованием рентгенологических, эхографических и радиологических методов (с DMSA). Ренин, альдостерон и цитокины оценивались методом ИФА. Установлено, что у большинства больных преобладала средняя/тяжёлая степени тяжести НДСТ (69,2% – в группе I, 74,4% – в группе II, 65,6% – в группе III). Частота пиелонефрита при ПМР и гидронефрозе не зависела от степени тяжести НДСТ, однако, рецидивирующий характер течения пиелонефрита в 2 раза чаще отмечен при средней/тяжёлой степенях тяжести НДСТ. При других формах дизэмбриогенеза пиелонефрит отмечен только при средней/тяжёлой степенях тяжести НДСТ. На фоне средней/тяжёлой степенях тяжести НДСТ, в сравнении с лёгкой, в 3 раза чаще выявлена артериальная гипертензия (АГ), в 2,5 раза чаще – нефросклероз и в 5 раз чаще – снижение интегративного показателя функций почек (уровня СКФ).

Концентрация ренина при лёгкой степени тяжести не зависела от вида порока и не отличалась от группы контроля. При средней/тяжёлой степенях тяжести НДСТ уровень ренина был достоверно выше ($p < 0,05$), чем у больных с легкой степенью тяжести (в 3,5 раза – при ПМР, в 3 раза – при гидронефрозе, в 2 раза – при других формах дизэмбриогенеза). Достоверные отличия уровней альдостерона между лёгкой и средней/тяжёлой степенями тяжести НДСТ выявлены только у больных с ПМР. Важно отметить, что гиперпродукция ренина на фоне средней/тяжёлой степеней тяжести НДСТ выявлена у 54,5% больных, даже при отсутствии синдрома артериальной гипертензии. Средняя/тяжёлая степени тяжести НДСТ при всех вариантах порока сопровождались достоверно ($p < 0,05$) более высокими концентрациями ФНО- α и ИЛ-1 β . В динамике течения пиелонефрита, даже на стадии ремиссии (через 6 мес), уровень обоих цитокинов достоверно возрастал в 1,5 (ИЛ-1 β) и 3 раза (ФНО- α). На фоне лёгкой степени тяжести НДСТ на стадии ремиссии воспалительного процесса концентрация ФНО- α оставалась на том же уровне, а концентрация ИЛ-1 β снижалась в 1,5 раза. **Заключение.** Врожденные пороки ОМС формируются на фоне дисплазии соединительной тка-

ни и являются одним из внутренних фенов данного синдрома. Средняя/тяжелая степени тяжести НДСТ ассоциируются с более частыми структурными и функциональными нарушениями в ткани почки, синдромом артериальной гипертензии и рецидивирующим характером течения пиелонефрита. Средняя /тяжёлой степени тяжести НДСТ, независимо от формы порока, ассоциируются у большинства больных с гиперпродукцией ренина, нередко при отсутствии АГ. Гиперпродукция альдостерона в меньшей степени связана со степенью тяжести НДСТ. Средняя и тяжелая степени тяжести НДСТ ответственны за повышенную продукцию обоих цитокинов и, таким образом, за темпы формирования вторичных осложнений. Сохранение высоких концентраций ФНО- α в фазе ремиссии пиелонефрита рассматривается как показатель прогрессирования нефросклероза.

*М.М. Смирнова, Н.Д. Савенкова,
Л.В. Тыртова*

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ГБОУ ВПО СПбГПМА

Цель. Выявить особенности изменений тиреоидного статуса у детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом (ГЧНС) в активный период и ремиссию. **Пациенты и методы.** В исследование включено 45 детей с ГЧНС в возрасте от 1 года до 18 лет. Методом ИФА определены уровни тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина общего (Т4 общий), тироксина свободного (Т4 свободный). Обследование проведено в динамике: в активном периоде НС, в период неполной клинико-лабораторной ремиссии и стойкой ремиссии. **Результаты.** В активный период ГЧНС обследованы 11 детей, из них 4 – в дебюте заболевания, 7 – в рецидиве. Средний возраст детей составил $7,2 \pm 4,9$ года, длительность заболевания – до 7,5 лет. Пациенты с НС в дебюте и рецидиве получали преднизолонотерапию в стандартном режиме. Уровень протеинурии составил >1 г/м²/сут ($3,7 \pm 1,5$ г/м²/сут). В активной стадии НС у 11 детей диагностированы отёки, гипопроteinемия ($44,4 \pm 6,3$ г/л), гипоальбуминемия ($17,2 \pm 5,2$ г/л), гиперхолестеринемия ($11,1 \pm 3,5$ ммоль/л), повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ($97,8 \pm 32,6$ ед/л) (гиперлипидемия типа 2а). СКФ по клиренсу эн-

догенного креатинина соответствовала норме. При оценке тиреоидного статуса у 5 детей выявлены изменения уровня гормонов. Из них у 3 детей выявлен латентный гипотиреоз на основании повышения уровня ТТГ ($10,7 \pm 1,9$ мкМЕ/мл) и нормального уровня Т4 общего ($86,4 \pm 31,6$ нмоль/л) и Т4 свободного ($15,9 \pm 3$ пмоль/л). У 2 детей в дебюте НС на фоне выраженной гипоальбуминемии (менее $11,5$ г/л) выявлено снижение уровня Т4 общего ($51,5$ и $47,2$ нмоль/л) и Т4 свободного ($7,9$ и $8,6$ пмоль/л) при значении ТТГ на верхней границе нормы ($5,5$ и $4,9$ мкМЕ/мл), вероятно, у этих детей в дебюте НС гипоталамо-гипофизарная ось не успела отреагировать и адекватно повысить уровень ТТГ в ответ на снижение сыровоточного уровня тиреоидных гормонов в результате их мочевых потерь. У 2 детей выявлен аутоиммунный тиреоидит с нормальной функцией щитовидной железы. В период неполной ремиссии обследовано 10 детей, средний возраст $8,3 \pm 3,7$ года. В условиях отсутствия протеинурии отмечена тенденция к нормализации биохимических показателей по сравнению с активным периодом (общий белок $59,6 \pm 3,5$ г/л, альбумин $26,9 \pm 2,6$ г/л, холестерин $7,3 \pm 1,9$ ммоль/л, ЛПНП $81 \pm 33,2$ ед/л). При оценке гипофизарно-тиреоидной оси уровни ТТГ, Т4 общего и Т4 свободного соответствовали норме ($2,22 \pm 0,51$ мкМЕ/мл, $111,9 \pm 9,1$ нмоль/л и $14,8 \pm 4,9$ пмоль/л соответственно), включая 3 детей с измененным тиреоидным статусом в активном периоде НС. В период полной ремиссии обследован 31 пациент, средний возраст составил $10,6 \pm 4,5$ лет, длительность периода ремиссии от 6 мес до 10 лет. Биохимические показатели соответствовали норме: общий белок $70,8 \pm 5,5$ г/л, альбумин $35,1 \pm 2,5$ г/л, холестерин $5,2 \pm 1$ ммоль/л, ЛПНП $47,8 \pm 12,2$ ед/л. При оценке тиреоидного статуса показатели ТТГ, Т4 общего и свободного соответствовали норме у 31 пациента ($2,01 \pm 0,64$ мкМЕ/мл, Т4 общий $109,2 \pm 14,56$ нмоль/л и $15,96 \pm 3,97$ пмоль/л соответственно), в том числе у одного с латентным гипотиреозом в активном периоде НС. У 5 детей выявлено развитие аутоиммунного тиреоидита с нормальной функцией щитовидной железы. При сравнительном исследовании установлены статистически значимые различия: более высокий уровень ТТГ в активном периоде НС, чем при неполной и полной ремиссии ($p < 0,05$), более низкий уровень Т4 общего в активном периоде, чем в периоде неполной и полной ремиссии ($p < 0,05$). Статистически значимых различий в уровне Т4 свободного в различные периоды НС у детей не обнаружено. При проведении корреляционного анализа выявлена обратная зависимость между показателем ТТГ и общим белком ($r = -0,68$, $p < 0,01$),

ТТГ и альбумином сыворотки ($r = -0,7$, $p < 0,01$), прямая зависимость между уровнем Т4 общим и общим белком ($r = 0,51$, $p < 0,01$) и Т4 общим и альбумином сыворотки ($r = 0,52$, $p < 0,01$). Изучена зависимость гормональных изменений от степени тяжести гипоальбуминемии. Сравнительное исследование показало, что изменения в тиреоидном статусе выявлены у 5 детей с тяжелой гипоальбуминемией ($12,7 \pm 2,7$ г/л), в отличие от 6 детей с гипоальбуминемией средней тяжести ($20,6 \pm 3,7$ г/л), у которых изменения тиреоидного статуса не выявлены. При проведении корреляционного анализа в активном периоде ($n = 11$) также установлена обратная зависимость между уровнем ТТГ и общим белком/альбумином сыворотки ($r = -0,64$ / $r = -0,62$, $p < 0,05$) и прямая между уровнем Т4 общего и белком/альбумином сыворотки ($r = 0,62$ / $r = 0,68$, $p < 0,05$). Проведена оценка влияния глюкокортикоидной терапии на функцию щитовидной железы у 31 ребенка в ремиссии (при отсутствии протеинурии и гипоальбуминемии). При сравнительном исследовании не выявлено статистически значимых различий в уровне ТТГ, Т4 общего и Т4 свободного у 16 пациентов в ремиссии НС, не получающих, и у 15 пациентов, получающих глюкокортикоидную терапию в поддерживающей дозе. **Заключение.** Нарушение тиреоидного статуса в дебюте и рецидиве ГЧНС в виде повышения ТТГ и снижения уровня Т4 общего и Т4 свободного выявлено у 5 из 11 детей, с нормализацией показателей в ремиссии. Гипотиреоз у детей с ГЧНС в активном периоде, ассоциирован с гипоальбуминемией, обусловленной протеинурией. Не установлено различий в уровне гормонов щитовидной железы у детей в ремиссии, получающих в низких дозах глюкокортикоидную терапию и не получающих. Развитие аутоиммунного тиреоидита диагностировано в 15,6% у 45 пациентов с ГЧНС.

*М.А. Чемоданова, Н.Д. Савенкова,
С.И. Минченко, Л.Н. Кошелева, Е.А. Панков*

ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ ПРИ ЭКЗОГЕННЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

ГБОУ ВПО СПбГПМА

Актуальность. Проблема экзогенных отравлений у детей является актуальной в связи с частым развитием острого повреждения почек (ОПП).

Цель: изучить особенности течения и исхода острого повреждения почек у детей при экзоген-

ных отравлениях. **Пациенты и методы.** Обследовано 67 пациентов в возрасте от 1 года до 17 лет, госпитализированных с отравлениями в ДГКБ№5 им. Н.Ф.Филатова и в клинику СПбГПМА, из них 34 девочки и 33 мальчика. Мы применяли классификацию ОПП у детей (p-RIFLE), в основу которой положены градации по тяжести [Akcan-Arikan A. et al., 2007]. Для диагностики каждой стадии ОПП у детей (класс риск (Risk): повреждение (Injury), недостаточность (Failure), потеря (Loss), терминальная почечная недостаточность (End stage renal disease) определяли снижение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле Шварца, и диуреза. **Результаты.** У 67 пациентов с отравлениями диагностированы: острый интерстициальный нефрит у 63 детей (94%), хронический интерстициальный нефрит у 2 пациентов (3%), нефротический синдром у 2 пациентов (3%). ОПП установлено в 54% случаев при отравлении: метамизолом (4), ацетилсалициловой кислотой (2), другими нестероидными противовоспалительными препаратами (темпалгин, кеторолак, нимесулид) (4), смесью лекарств (феназепам, капотен, антигриппин, левомицетин, дротаверин, бромгексин, циннаризин, корвалол, фурасемид, клофелин, метацин) (7), витамином А (1), гентамицином (1), эналаприлом (1), препаратом железа (1), энергетическими напитками (1), алкоголем (2), бензином (2), веществами психотропного действия (гашиш, М-холинолитик, энергетический напиток) (1), веществами наркотического действия – амфетамины, героин, метадон (5), кадмием (1), грибами (1). У 34 пациентов с ОПП мочевого синдрома характеризовался гипостенурией в 74%, лейкоцитурией – в 37,5%, микрогематурией – в 36,4%, макрогематурией – в 12,1%, протеинурией, не превышающей 1 г/сут, – в 84,4%, глюкозурией – в 31,2% случаев. У 34 пациентов в 23,5% выявлены полиурия, в 38% – артериальная гипертензия, в 3% – неполный синдром Фанкони (фосфатурия, метаболический ацидоз, глюкозурия) при отравлении кадмием. Из 34 пациентов с ОПП диагностирован класс R (риск) у 13 (38,2%), класс I (повреждение) – у 7 (20,6%), класс F (недостаточность) – у 13 (38,2%), класс L (утрата функции почек) – у 1 (3%). В результате реанимационных мероприятий и терапии антидотами восстановление функции почек достигнуто в 94% случаев, в 6% потребовалось проведение заместительной почечной терапии гемодиализом при отравлении алкоголем и грибами (класс F и L). В 2 случаях (6%) отравление сопровождалось развитием полиорганной недостаточности, ДВС-синдрома (при отравлении бензином, грибами). Летальный исход констатирован у 1 паци-

ента при отравлении грибами. **Заключение.** У детей с острыми экзогенными отравлениями ОПП установлено в 54%, чаще классов R и F. Стратегия ведения пациентов с ОПП строилась с учетом класса повреждения по классификации p-RIFLE.

М.В. Эрман, Т.М. Первунина, Е.Е. Грысык ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ С АНОМАЛИЯМИ РАЗВИТИЯ ПОЧЕК

ФГУ ВПО СПбГУ, ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»

Ежегодно, по данным ВОЗ, на 7,9 млн новорожденных детей в мире приходится 6% детей с врожденными пороками развития, причем тяжелые, несовместимые с жизнью пороки составляют 50–70% [Stogianni A. et al., 2007; Sanna-Cherchi S. et al., 2007]. В России по результатам мониторинга (Приказ МЗ РФ №268 от 10.09.1998 г. «О мониторинге врожденных пороков развития у детей») частота врожденных пороков развития колеблется от 0,27% в Дагестане до 2,47% в Санкт-Петербурге. Эпидемиологические исследования, проведенные в отдельных регионах России, выявляют более высокие уровни: от 2,75% в г. Екатеринбурге до 45,7% в Северной Осетии [Башкирова Е.Г., 2009]. В 2009 г. в Санкт-Петербурге зарегистрировано 48 842 новорожденных. Всего родилось с пороками развития 1 152 ребенка (2,36%). Распространенность пороков развития на 1 000 составила 23,6. При этом аномалии мочевой системы являются одними из наиболее частых пороков человека; их удельный вес составляет 30–40% всех пороков [Эрман М.В., 2010]. Частота пороков сердца в популяции также достаточно высока – 0,8–1,0% [Thangaraooran M. et al., 2008]. M. Voisin et al., 2008 сообщают, что у детей с врожденными пороками сердечно-сосудистой системы (ВПС) нередко наблюдали различные аномалии развития мочевой системы. Среди пороков сердца преобладали дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, а со стороны мочевой системы – аномалии количества почек, дистопии, поликистоз. Поражение сердца и сосудов при пороках мочевой системы может иметь сочетанный характер, так как совпадают сроки тератогенного терминационного периода пороков почек и сердца – до восьмой недели эмбриогенеза [Кравцова Г.И., 1991]. P. Hagg et al., 1997 установили, что антипептидные антитела к XV типу коллагена приводят к однотипному процессу фиброза в сердце и почках. При инактивации полицистина-1 и полицистина-2, яв-

ляющихся генными продуктами, вследствие ослабления морфорегуляторной функции нарушается эмбриогенез. Это приводит к формированию кист в почках, печени, поджелудочной железе. При этом отмечаются так же недостаточность клапанов сердца и артериальные аневризмы [van Adelsberg J., 1999]. В исследуемую группу включены 190 детей с аномалиями развития мочевой системы в возрасте от 2 мес до 16 лет (мальчиков – 85, девочек – 105). Диагноз порока развития верифицирован в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем десятого пересмотра (МКБ-10, Класс XVII. Q 60 – Q 63). 143 ребенка имели единственный порок развития одной почки, а 47 детей – различные сочетания пороков одной или двух почек. ВПС имели 25 детей (13,2 %), из них впервые пороки выявлены у 7 детей в ходе исследования. 13 детей были ранее подвергнуты хирургическому лечению ВПС. Дети с ВПС имели 33 порока почек, а удельный вес аномалий развития выглядит следующим образом: гидронефроз – 23,5%; дистопия и ротация – 18,8%; удвоение – 18,4%; гипоплазия – 10,8%; сращенные почки – 4,8%. 13 детей с аномалиями мочевой системы имели один порок сердца, а 12 – различные сочетания пороков. В структуре ВПС наиболее часто

встречались дефект межжелудочковой перегородки (28,0%), открытый артериальный проток (20,0%) и дефект межпредсердной перегородки (16,0%). Высокий удельный вес в нашем исследовании составляют ацианотические ВПС с обогащением малого круга кровообращения. В серийных исследованиях структуры ВПС открытый артериальный проток у детей Санкт-Петербурга наблюдался у 5,3–10% [Мутафьян О.А., 2002]. Физиологическое закрытие протока задерживается у недоношенных детей [Шабалов Н.П., 2009]. Часть пациентов исследуемой группы имели дыхательные нарушения в неонатальном периоде, что сопровождалось снижением парциального давления кислорода и высокой концентрации в крови дилатирующего простагландина E_2 . **Выводы.** 1) ВПС отмечен у 13,2% детей с аномалиями мочевой системы. 2) У детей с сочетанными пороками почек и сердечно-сосудистой системы наиболее частыми аномалиями мочевой системы были комбинации различных пороков почек, гидронефроз и удвоение почек. 3) В структуре ВПС ведущую роль играют дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток и дефект межпредсердной перегородки.

Поступила в редакцию 03.11.2011 г.
Принята в печать 18.11.2011 г.

© Протоиерей Сергей Филимонов, 2011
УДК 616-089.843:281.9

Протоиерей Сергей Филимонов¹⁻³

СОЦИАЛЬНАЯ ДОКТРИНА РУССКОЙ ПРАВОСЛАВНОЙ ЦЕРКВИ И ПРАВОСЛАВНОЕ БОГОСЛОВИЕ О ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Archpriest Sergiy Filimonov

SOCIAL DOCTRINE OF RUSSIAN ORTHODOX CHURCH AND ORTHODOX THEOLOGY ABOUT TRANSPLANTOLOGY

¹Санкт-Петербургская епархия Русской Православной Церкви, ²кафедра гуманитарных дисциплин и биоэтики Санкт-Петербургской государственной педиатрической академии, ³кафедра оториноларингологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: трансплантация, православие, Русская Православная церковь.

Key words: transplantation, orthodoxy, Russian Orthodox Church.

Актуальность темы

По данным одного из ведущих трансплантационных центров мира, трехгодичная выживаемость почечных трансплантатов, полученных от идентичных сиблингов, равна 95%, от родственных идентичных доноров – 85%, а при использовании почек, полученных от умерших людей, – 65%. Средняя ожидаемая длительность жизни почечного трансплантата от живых родственных доноров – 15–20 лет, для трупного трансплантата – 7–9 лет [цит. по 1]. В настоящее время риски, связанные с нефрэктомией у донора, и ближайшая послеоперационная летальность минимальны [2].

Однако, несмотря на столь успешное развитие, трансплантация породила среди прочих ряд сложных религиозных проблем. Одна из них связана с тем, что законодательства разных стран, в том числе и российское, стремятся расширить «религиозно-этический коридор», явно суживающий растущие потребности трансплантологии. «Необходимость в пересадке донорских органов и тканей удвоилась и продолжает ежегодно увеличиваться на 15%, а удовлетворяется только для пациентов до 65 лет всего на 5–6%» [3]. «Расширение» религиозно-этических рамок происходит за счет продвижения «презумпции согласия» и научной перетрактовки процессов умирания и смерти. Однако эти попытки без учета религиозных традиций, богословских положений и основных церковных документов могут привести к определенным последствиям для человеческого рода, разрушением ува-

жения к жизни и смерти и человеку как богоподобной личности.

При трансплантации органов от трупов возникают морально-этические проблемы, связанные как с процедурой забора органов, так и с их справедливым распределением между потенциальными реципиентами [4].

Социальная доктрина Русской Православной Церкви по вопросу трансплантации органов и тканей

Православная церковь относится к трансплантации органов, в том числе к пересадке почек, в целом положительно. Однако церковью ставится ряд условий, выполнение которых при трансплантации является обязательным и невыполнение которых ведет к конфликту с православным вероучением и лишает хирургические вмешательства в этой области права на благословение и религиозную поддержку.

В материалах социальной доктрины Русской Православной Церкви, которые были обсуждены и приняты в 2000 г. всем церковным сообществом на ее канонической территории, говорится следующее: «Современная трансплантология (теория и практика пересадки органов и тканей) позволяет оказать действенную помощь многим больным, которые прежде были бы обречены на неизбежную смерть или тяжелую инвалидность. Вместе с тем развитие данной области медицины, увеличивая потребность в необходимых органах, порождает определенные нравственные проблемы и может представлять опасность для общества. Так, недо-

Филимонов СВ. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра оториноларингологии.

бросовестная пропаганда донорства и коммерциализация трансплантационной деятельности создают предпосылки для торговли частями человеческого тела, угрожая жизни и здоровью людей. Церковь считает, что органы человека не могут рассматриваться как объект купли и продажи. Пересадка органов от живого донора может основываться только на добровольном самопожертвовании ради спасения жизни другого человека. В этом случае согласие на эксплантацию (изъятие органа) становится проявлением любви и сострадания. Однако потенциальный донор должен быть полностью информирован о возможных последствиях эксплантации органа для его здоровья. Морально недопустима эксплантация, прямо угрожающая жизни донора. Наиболее распространенной является практика изъятия органов у только что скончавшихся людей. В таких случаях должна быть исключена неясность в определении момента смерти. Неприемлемо сокращение жизни одного человека, в том числе через отказ от жизнеподдерживающих процедур, с целью продления жизни другого.

На основании Божественного Откровения Церковь исповедует веру в телесное воскресение умерших (Ис. 26. 19; Рим. 8. 11; 1 Кор. 15. 42-44, 52-54; Флп. 3. 21). В обряде христианского погребения Церковь выражает почитание, подобающее телу скончавшегося человека. Однако посмертное донорство органов и тканей может стать проявлением любви, простирающейся и по ту сторону смерти. Такого рода дарение или завещание не может считаться обязанностью человека. Поэтому добровольное прижизненное согласие донора является условием правомерности и нравственной приемлемости эксплантации. В случае, если волеизъявление потенциального донора неизвестно врачам, они должны выяснить волю умирающего или умершего человека, обратившись при необходимости к его родственникам. Так называемую презумпцию согласия потенциального донора на изъятие органов и тканей его тела, закрепленную в законодательстве ряда стран, Церковь считает недопустимым нарушением свободы человека.

Донорские органы и ткани усваиваются воспринимавшему их человеку (реципиенту), включаясь в сферу его личностного душевно-телесного единства. Поэтому ни при каких обстоятельствах не может быть нравственно оправдана такая трансплантация, которая

способна повлечь за собой угрозу для идентичности реципиента, затрагивая его уникальность как личности и как представителя рода. Об этом условии особенно важно помнить при решении вопросов, связанных с пересадкой тканей и органов животного происхождения» [5].

Последовательно разберем указанные положения и чем обоснована именно такая позиция православной церкви по вопросам трансплантации органов и тканей человека.

Подход Церкви к изъявлению согласия донора на трансплантацию его органов

«С 1937 года по 1992 годы в России действовало Постановление Совнаркома “О порядке проведения медицинских операций”, согласно которому тела граждан после смерти становились как бы собственностью государства и практически автоматически обслуживали “интересы науки и общества”». Советская атеистическая идеология отрицала жизнь души человека после смерти, существование потустороннего мира, Царства небесного и, наконец, предсказанного будущего воскресения мертвых с полным восстановлением человеческого тела и придания ему новых качеств.

Возможность широкого применения в клинической практике кадаверных (трупных) тканей и органов составляло «неоспоримый приоритет» советской медицины, который основывался на отрицании права человека распоряжаться своим телом после смерти, что является естественным следствием натуралистическо-прагматического понимания человека. Согласно этой позиции, со смертью человека теряют силу и все его права, так как он перестает быть субъектом воли, права и требований (тем более, если он, в силу определенных исторических условий, не получил возможность стать субъектом права и при жизни). Если учесть церковное учение о загробном существовании души, которая разлучена со своим телом до момента всеобщего воскресения мертвых, то возникает понимание позиции церкви, основывающейся на том, что душа является правообладателем данного ей тела как при жизни, так и после ее окончания, сохраняя волю, память, мышление, силы, действующие в ней. Человек, как целостное Божие создание, создан Творцом для нераздельного существования души и тела. Посредством тела душа выражает себя в этом земном материальном мире. После смерти человек существует в потустороннем духовном мире в неестественном, точнее не в гармоничном состоянии, так как душа и тело разделены. Во время воскресения мертвых наступит окончательное и нераздельное воссоединение душ и телес.

В 1992 г. законодательство России в сфере медицины было приведено в соответствии с принципами защиты прав и достоинства человека, разработанными Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Основная позиция ВОЗ по вопросу о праве человека на свое тело после смерти сводится к признанию этого права по аналогии права человека распоряжаться своей собственностью после смерти. Основываясь на рекомендациях ВОЗ, Закон РФ «О трансплантации органов и (или) тканей человека» [4] вводит **презумпцию согласия (неиспрошенное согласие)**, согласно которой «изъятие органов и (или) тканей у трупа не допускается, если учреждение здравоохранения на момент изъятия поставлено в известность о том, что при жизни данное лицо либо его близкие родственники или законный представитель заявили о своем несогласии на изъятие его органов и (или) тканей после смерти для трансплантации реципиенту».

Альтернативной моделью является так называемое **«испрошенное согласие»**, которое означает, что до своей кончины умерший явно заявлял о своем согласии на изъятие органа, либо член семьи четко выражает согласие на изъятие в том случае, когда умерший не оставил подобного заявления. Доктрина «испрошенного согласия» предполагает определенное документальное подтверждение «согласия». Примером подобного документа являются «карточки донора», получаемые в США теми, кто высказывает свое согласие на донорство. Доктрина «испрошенного согласия» принята в законодательствах по здравоохранению в США, Германии, Канаде, Франции, Италии. Российские трансплантологи считают, что «процесс получения согласия на изъятие органов по-прежнему является в нашей стране основным фактором, сдерживающим развитие донорства». Поэтому принцип «презумпция согласия» более соответствует целям и интересам клинической трансплантации.

В силу учения о будущем воскресении мертвых православная традиция уважительного отношения к телу живого, умирающего и умершего человека придерживается мнения о том, что трансплантация органов возможна только в случае добровольного пожертвования, т.е. в случае «испрошенного согласия», и другой подход недопустим. *«Добровольное прижизненное согласие донора является условием правомерности и нравственной приемлемости эксплантации. В случае, если волеизъявление потенциального донора неизвестно врачам, они должны выяснить волю умирающего или умершего человека, обратившись при необходимости к его родствен-*

никам. Так называемую презумпцию согласия потенциального донора на изъятие органов и тканей его тела, закрепленную в законодательстве ряда стран, Церковь считает недопустимым нарушением свободы человека» [5].

Отношение Церкви к проблеме смерти человека и смерти мозга человека

Социальная доктрина Русской Православной Церкви говорит о том, что в первую очередь *«должна быть исключена неясность в определении момента смерти»*, так как практика изъятия человеческих органов, пригодных для трансплантации, а также развитие реанимации порождают проблему ее правильной констатации. *«Ранее критерием ее наступления считалась необратимая остановка дыхания и кровообращения. Однако благодаря совершенствованию реанимационных технологий эти жизненно важные функции могут искусственно поддерживаться в течение длительного времени. Акт смерти превращается таким образом в процесс умирания, зависящий от решения врача, что налагает на современную медицину качественно новую ответственность»* [5].

Традиционное понятие смерти, как мгновенного и необратимого прекращения жизнедеятельности организма и важнейших психофизиологических его функций, начало формироваться около 400 лет назад, но только в XX в. стало привычным научным термином – «биологическая смерть». Вплоть до 60-х годов прошлого столетия единственным критерием смерти человека являлась остановка дыхания и сердцебиения (так называемый кардиопульмонологический критерий смерти). В 1959 г. французы Моллар и Гулон описали состояние запредельной комы «coma depasse», то, что впоследствии и стало называться «смертью мозга». Разумеется, через небольшой интервал времени после смерти мозга наступает истинная, биологическая смерть, но жизнь в коматозном теле можно поддерживать искусственным путем в течение дней или даже недель, а в настоящее время уже и в течение нескольких месяцев. Казалось бы, решение для трансплантологии найдено, ведь ежегодно в катастрофах, авариях погибает много людей, к тому же чаще в молодом возрасте. Искусственно поддерживая жизнедеятельность организма пациента с диагнозом «смерть мозга», можно получить достаточное количество необходимых для трансплантологии жизненно важных органов, так как их физиологическое состояние сохраняется. Но традиционный религиозный критерий не позволяет констатировать смерть пациента при наличии, пусть и искусственного, дыхания и кровообращения и,

таким образом, любая попытка изъять органы из «дышащего организма» приравнивается к преднамеренному убийству. Неважно, что сознание необратимо утрачено, ведь сознание (мозг) не было одним из основных факторов определения биологической смерти. И тогда перед медициной, перед трансплантологией возник совершенно новый вопрос: возможно ли перейти от традиционного кардиопульмонологического критерия (биологическая смерть) к констатации смерти человека на основании необратимой гибели головного мозга?

В свое время эту задачу разрешила работа специального комитета Гарвардской медицинской школы в 1968 г. В изданном отчете о его работе было предложено, *наряду* с традиционным критерием, использовать новый – «смерть всего мозга» (whole brain death) и, таким образом, предоставить врачам законное право использовать органы пациента в трансплантологии. Некоторые авторы считают, «что «смерть мозга» и «биологическая смерть» являются равноправными критериями одного и того же события – смерти, но с различными характеристиками [6]. С христианской точки зрения это считается неприемлемым, так как человек считается живым до тех пор, пока душа не покинула тело. Именно, когда душа покидает тело, возникает необратимое состояние смерти человека, т.е. невозможность пребывания в земном мире в целостном душевно-телесном состоянии. Сам термин «смерть мозга» некорректен с богословской точки зрения, так как понятие «смерть» затрагивает весь бытийный план человека, а не судьбу отдельного органа.

Перенос акцента в констатации смерти со всего мозга на функционирование коры головного мозга, т.е. отсутствие признаков сознания для констатации «социальной смерти» человека действительно подводит радикальную черту под вековыми представлениями, спорами о сущности смерти. Анатомическим субстратом *сознания* является кора головного мозга – именно благодаря коре, мы и являемся людьми, т.е. обладаем сознанием, способны мыслить, общаться, ставить себе задачи, и, значит, некроз (смерть) коры может служить надежным основанием для констатации смерти человека как сознательного существа, Homo sapiens. Таким образом, необратимая смерть сознания на уровне анатомо-физиологических структур коры головного мозга, – критерий «смерть коры головного мозга» – может разрешить проблемы острейшего дефицита органов. Однако этот критерий открывает для медицины и общества очень опасный, скользкий путь – необратимая утрата сознания является синдромом пациентов в

пассивном вегетативном состоянии, которые месяцами, а то и годами находятся в палатах интенсивной терапии, а абсолютная невозможность сознательной деятельности является признаком анэнцефалии.

Опасность некорректного применения критерия «смерти мозга» проявляется в отношении к больным в пассивном вегетативном состоянии (ПВС). Поэтому Православная Церковь считает неприемлемым *«сокращение жизни одного человека, в том числе через отказ от жизнеподдерживающих процедур, с целью продления жизни другого»* [5].

Ряд ученых считают, «что отождествление понятий “биологическая смерть” и “смерть мозга”, имевшее место в первых редакциях отечественной Инструкции о смерти мозга, методологически ошибочно, и отказ от такого отождествления в последующих редакциях методологически корректен – с использованием определения “смерть мозга эквивалентна смерти человека”» [7].

На начальном этапе изучения проблемы смерти мозга (в 60–70-е годы) наблюдалась завышенная оценка роли электроэнцефалографического метода исследования в диагностике, а в дальнейшем научный спор сместился к обсуждению роли разных научных методов определения прекращения функций головного мозга, например, рентгенологического (ангиография) или ультразвукового методов исследования [7]. Следует отметить, что современные методы нейровизуализации свидетельствуют о недостаточности доказательств в пользу новых методик, таких как диффузно-взвешенная МРТ [8–10], магнитно-резонансная ангиография, компьютерная ангиография [11–14], сенсомоторные вызванные потенциалы (определение Р14), биспектральный индекс для точного определения «смерти мозга» [15]. Итак, говоря о диагностике клинического состояния смерти мозга, мы имеем дело только с «относительной истиной», и сама эта истина достигается консенсусом специалистов. Однако при этом возникает вопрос о возможной врачебной ошибке. «Как в действующей (для “взрослых”) отечественной Инструкции о смерти мозга, так и в Проекте соответствующей Инструкции в педиатрии в качестве критерия профессиональной квалификации специалистов (реаниматолога-анестезиолога, невролога), указывается стаж работы по специальности не менее 5 лет». С точки зрения А.Я. Иванюшкина, «такой критерий является бюрократически-формальным, а вместо него нужен надежный механизм сертификации соответствующих специалистов» [7].

Христианская позиция, которую выразил про-

фессор богословия В.И. Несмелов, исходит из того, что физическая смерть – не столько переход в новую жизнь, сколько «последний момент действительной жизни» [16]. Понимание смерти как пусть последней, но «стадии жизни», как «лично значимого события», отношение к которому – это область человеколюбия, область собственно нравственного отношения между человеком умершим и человеком живым, в частности, между умершим больным и врачом как субъектом нравственных отношений.

«В Священном Писании смерть представляется как разлучение души от тела (Пс., 145. 4; Лк., 12:20). Таким образом, можно говорить о продолжении жизни до тех пор, пока осуществляется деятельность организма как целого. Продление жизни искусственными средствами, при котором фактически действуют лишь отдельные органы, не может рассматриваться как обязательная и во всех случаях желательная задача медицины. Оттягивание смертного часа порой только продлевает мучения больного, лишая человека права на достойную, “непостыдную и мирную” кончину, которую православные христиане испрашивают у Господа за богослужением» [5].

Православный взгляд на трансплантацию органов и тканей от животного (ксенотрансплантацию)

Одним из перспективных путей сегодня считают использование для пересадки человеку органов и тканей животных – ксенотрансплантацию [17, 18]. Но результаты таких экспериментов не слишком обнадеживали.

Становится возможным приживление и сохранение ксенотрансплантата без постоянного лечения в течение всей последующей жизни. Благодаря раскрытию механизмов тканевой несовместимости и достижениям генной инженерии появилась реальная перспектива осуществления ксенотрансплантации. Британские эксперты предсказывают, что в ближайшие годы в мире будет более 300 свиноферм, работающих по программе пересадки органа [21].

Возникает вопрос, не приводит ли введение органа животного, в том числе почки, к изменению личности реципиента. Очевидно, что донор должен быть психологически подготовлен к тому, чтобы жить с чужеродным органом, тем более животного происхождения, по отношению к которому он может, вероятно, испытывать, также и по культурным соображениям, чувство отталкивания и враждебности, как это происходит и в тех случаях, когда в больной организм пересаживается ис-

кусственный орган. Существует также и проблема социальной приемлемости такого рода пересадок. Мохэкси (Mohacsi) вместе с группой соавторов, основываясь на исследовании, проведенном среди 1728 медицинских работников в 59 австралийских больницах, обнаружил сильное противодействие со стороны большинства опрошенных к принятию чужеродного органа. Существует этическая проблема, связанная с использованием животных и поставленная группой «анималистов», которые считают неприемлемым такой подход к решению проблемы нехватки органов. Если исходить из онтологически подчиненного положения, которое занимает животный мир по отношению к человеческой личности, то проблема пересадки органов животных человеку с христианских позиций не составляет трудности. «Воздерживаясь там, где это возможно, от всякой бесполезной жестокости по отношению к животным, с этической точки зрения приемлемо и оправдано использование животных в экспериментальных целях, если это необходимо для спасения жизни человека или его лечения» [22].

Что касается создания трансгенных животных: генно-инженерной свиньи или обезьяны поднимаются вопросы другого этического и религиозного свойства. Как следует относиться к «очеловечиванию» животных путем введения им генов человека? Так, один из ведущих специалистов по пересадке органов животных человеку, директор отдела клеточной трансплантации Университета в г. Питтсбурге, проф. А.Рао высказал такое мнение: «Любые этические комитеты будут противиться попыткам изменения обезьян в сторону приближения их к человеку. На пути создания сверхчеловека должны быть поставлены барьеры» [23]. Этими словами он дает понять, что необходим строгий контроль за проведением генно-инженерных работ; важно, чтобы под маской благих намерений о создании донорских органов не произвести на свет нежелательных для человека особей животных [24].

Само по себе использование животных на благо человека не противоречит библейским принципам. С точки зрения Русской Православной Церкви ксенотрансплантация допустима при особой оговорке, согласно которой не должно быть угрозы «для идентичности реципиента... как представителя рода» [5]. Следует понять, что «очеловечивание животных» – серьезная религиозная проблема. Смешивание геномов человека и животного нарушает замысел Творца о судьбе человеческого рода. Смешиваются две природы: человеческая и животная. Человек – единственное в мире одухотворенное существо. Душа чело-

века находится с телом в неслитной, нераздельной и несмешиваемой связи и сотворена Богом особым творческим актом (Быт. 1:27, 2:7, 21–22). Душа животных в их крови и создана из стихий мира (Быт. 1:24–25, 2:19) [25]. При пересадке органа от животного нет смешивания природ, так как пересаживается функциональный орган-исполнитель из высокодифференцированной клеточной ткани. При генетических манипуляциях смешиваются две природы – человеческая и животная, и рождается существо нового типа – «человекоживотное», не выдерживающее никакой религиозной критики. С православной точки зрения более перспективным и допустимым является клонирование органа донора для аутотрансплантации из оставшихся здоровых клеток его больного органа: «Клонирование изолированных клеток и тканей организма не является посягательством на достоинство личности и в ряде случаев оказывается полезным в биологической и медицинской практике» [5].

Отношение верующих врачей и пациентов к вопросам трансплантологии

В 2003–2005 гг. нами было проведено анкетирование 450 врачей и около 1000 пациентов 21 лечебного учреждения Санкт-Петербурга, в том числе атеистов, православно-верующих и православно-ориентированных [26]. Врачам было задано три вопроса, определяющих их отношение к пересадке органов от живого донора, трупа и животных. Самые высокие показатели положительных ответов были при живом доноре, немного меньшие – при доноре-трупе и наиболее низкие – при доноре-животном. У верующих врачей частота положительных ответов при всех типах доноров несколько ниже, чем у неверующих, что связано с христианским отношением к смерти и вере в будущее воскресение. Мужчины относятся к трансплантации более положительно (62,1%), чем женщины (45,0%). Наиболее часто положительные ответы встречаются у молодых врачей со стажем до 5 лет – 98,8%, у врачей со стажем от 5 до 10 лет – 71,4% и более 10 лет – 69,4%. Очень высокий показатель положительных ответов у молодых врачей, вероятно, объясним экстремизмом молодости. Сравнивая ответы разных врачей, можно отметить, что у всех сохраняется та же тенденция независимо от специализации.

Мнение пациентов о пересадке органов: 26,0% респондентов дали ответ «затрудняюсь ответить», 23,0% – вообще не ответили на этот вопрос, т.е. 49,0% пациентов (население), почти половина опрошенных не имеют своего мнения об этой медицинской технологии. Результаты анализа ответов пациентов отличаются большим числом отрица-

тельных ответов. В то же время, мнение пациентов и врачей совпадает, когда предполагаемый донор – животное, частота положительных ответов заметно снижается. Среди врачей и части общества существует мнение, что использовать органы живых доноров можно лишь в исключительных случаях, когда трупные почки полностью недоступны.

В заключение следует сказать, что трансплантация органов и тканей не может быть регламентирована одними законодательными актами. В России, где сильны и действуют многовековые православные традиции, любые научные достижения и юридические акты будут неизбежно сталкиваться с ее основными положениями. Учет традиционных религиозных взглядов будет только способствовать правильному развитию трансплантологии и преодолению современных сложностей и проблем и являть собой критерий профессионализма современного трансплантолога. Русская Православная Церковь благоприятно относится к трансплантации почек и других органов, если медиками и учеными не нарушается допустимый религиозно-этический «коридор». Социальная доктрина Русской Православной Церкви является официальным законодательным документом, выражающим общецерковную позицию в области современных медицинских технологий, в том числе трансплантологии на всем пространстве обширной канонической территории России и за рубежом. Вместе с тем, российское население независимо от вероисповедования слабо и противоречиво информировано по правовым и религиозным вопросам органного донорства и неподготовлено к их серьезному пониманию и решению для спасения жизни смертельно больных людей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The Definition of Death: Contemporary controversies, IHU PRESS, 1999: 7
2. Bir VJ, Ramos TL, Danovich GV. Evaluation of living renal donors – a current practice of UNOS transplant centers. *Transplantation* 1995; 60: 322-327
3. Розенталь РЛ. Этические проблемы при трансплантации органов от живых доноров. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2001; (1): 42-47
4. Закон Российской Федерации от 22 декабря 1992 года №4180-1 О трансплантации органов и (или) тканей человека (по состоянию на 14.02.2007 в ред. фз № 160-ФЗ от 16.10.2006; № 15-ФЗ от 09.02.2007)
5. Юбилейный Архиерейский Собор Русской Православной Церкви. Основы социальной концепции Русской Православной Церкви. *Материалы*. Издательский Совет Московской Патриархии, М., 2001; 385-394
6. Гудцова АП, Есенова А, Туаева Н. Биоэтические аспекты эвтаназии. Правовое регулирование проблемы. Консервативная и либеральная позиции. <http://niimbpran.alanianet.ru>
7. Иванюшкин АЯ. Проблема смерти мозга как зеркало российской биоэтики. *Биоэтика* 2008; (2): 10-21
8. Lovblad K-O, Basssetti C. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in brain death. *Stroke* 2000; 31 (2): 539-542

9. Quesnel C, Fulgencio JP, Adrie C et al. Limitations of computed tomographic angiography in the diagnosis of brain death. *Intensive care medicine* 2007; 33 (12): 2129-2135
10. Dupas B, Gayet-Delacroix M, Villers D et al. Diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. *Am J Neuroradiol* 1998; 19(4): 641-647
11. Combes JC, Chomel A, Ricolfi F et al. Reliability of computed tomographic angiography in the diagnosis of brain death. *Transplant Proc* 2007; 39 (1): 16-20
12. Frampas E, Videcoq M, de Kerviler E et al. Angiography for brain death diagnosis. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1566-1570
13. Escudero D, Otero J, Marquйs L et al.. Diagnosing brain death by CT perfusion and multislice CT angiography. *Neurocrit Care* 2009; 11(2): 261-271
14. Greer DM, Strozyk D, Schwamm LH. False positive CT angiography in brain death. *Neurocrit Care* 2009; 11 (2): 272-275
15. Eelco F, Wijdicks M, Panayiotis N et al. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74; 1911-1918
16. Несмелов В. *Наука о человеке. Опыт психологической истории и критики основных вопросов жизни*. Центр наследия священника Павла Флоренского, СПб., 2000; Т. 1: 364
17. Patience C, Takeuchi Y, Weis RA. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pig. *Nature Med* 1997; 3: 282-286
18. Fox JL. FDA seeks «comfort factors» before removing hold on porcine xenotransplantation trials. *Nature Biotechnol* 1998; 16: 224
19. Шумаков ВИ, Тоневицкий АГ. Ксенотрансплантация – научные и этические проблемы. *Человек* 1999; (6): 25-34
20. Zawada WM, Cibelli JB, Choi PK et al. Somatic cell cloned transgenic bovine neurons for transplantation in parkinsonian rats. *Nature Med* 1998; 4(5): 569-574
21. Долбин АГ. Морально-этические и юридические положения трансплантологии в России. В Шумаков ВИ, ред. *Трансплантология. Руководство*. М., 1995; 9-20
22. Сгреча Э, Тамбоне В. *Биоэтика*. Библейско-богословский институт Св. Ап Андрея, М., 2002; 322-342
23. Красовский ОА. *Правовые основы генной инженерии*. М., 1998; 36-50
24. Григорьев ЮИ, Григорьев ИЮ, Истомина ЛБ. Правовые аспекты проведения некоторых видов биомедицинских и клинических экспериментов. *Вестник новых медицинских технологий* 2001; 8(3): 79-82
25. Библия
26. Филимонов СВ. *Медицина и православие: медико-социальные, организационные и этические проблемы*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2004; 42

Поступила в редакцию 21.04.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.

© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.61:92 Каюков

ИВАН ГЛЕБОВИЧ КАЮКОВ (к 60-летию со дня рождения)

30 ноября 2011 г. исполнилось 60 лет доктору медицинских наук, профессору Ивану Глебовичу Каюкову. Иван Глебович родился в г. Кисловодске Ставропольского края. В 1975 г. закончил лечебный факультет I Ленинградского медицинского института им. акад. И.П.Павлова, с которым связана вся его дальнейшая врачебная, научная и преподавательская деятельность. В течение двух последующих лет он обучался в клинической ординатуре на кафедре пропедевтики внутренних болезней. После завершения ординатуры был принят на должность ассистента кафедры пропедевтики внутренних болезней.

80-е годы прошлого века ознаменовались быстрым развитием нефрологии, в первую очередь в Москве и Ленинграде. Иван Глебович активно участвовал в организации одного из главных звеньев этого направления в медицине – лабораторной диагностики. С 1989 г. он стал старшим научным сотрудником Проблемной научно-исследовательской лаборатории Научно-исследовательского центра I Ленинградского медицинского института им. акад. И.П.Павлова. Здесь в полной мере проявился его талант исследователя. В 1994 г. был завершен большой труд – диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Особенности нарушений водно-солевого гомеостаза у больных хроническим гломерулонефритом в дозотемический период», которую он с блеском защитил. В 1996 г. Иван Глебович возглавил лабораторию клинической физиологии почек НИИ нефрологии. Лаборатория выполняла ряд исследований, благодаря которым стали более понятными особенности осморегулирующей функции почек при различных патологических состояниях, механизмы развития нефротических отеков, апробировались и разрабатывались методы оценки скорости клубочковой фильтрации, изучались экспериментальные модели различных стадий хронической болезни почек. В последнее время лаборатория, возглавляемая Иваном Глебовичем, занимается моделированием развития интерстициального фиброза, выявлением тонких механизмов влияния диетотерапии на скорость прогрессирования хронической болезни почек, кардиоренальными взаимоотношениями. С 2005 г. Иван Глебович вновь вернулся к преподавательской деятельности в качестве профессора кафедры нефрологии и диализа факультета последипломного образования Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова. Его лекции по физиологии и патофизиологии почек, дизэлектrolитемиям, инфекциям мочевыводящих путей, интерстициальным нефритам, редким синдромам в практике нефролога пользуются



неизменным успехом. Он впервые в РФ вместе с группой авторов описал случай болезни Вальдмана (первичной интестинальной лимфангиоэктазии кишечника).

Проф. И.Г.Каюков в течение многих лет является членом Проблемной комиссии «Нефрология», членом диссертационного совета, членом EDTA-ERA, членом Российского диализного общества (РДО), членом правления нефрологической секции Санкт-Петербургского научного общества терапевтов им. С.П.Боткина, в течение ряда лет был членом правления Научного общества нефрологов России. Иван Глебович принял самое активное участие в создании первого в Российской Федерации научного журнала, посвященного проблемам заболеваний почек – «Нефрология», входящего в перечень ВАК российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Он является автором более 300 научных работ, в том числе 3 монографий.

Мы поздравляем Ивана Глебовича с юбилеем и желаем ему крепкого здоровья, новых верных друзей, новых научных идей, новых талантливых учеников.

*Коллектив кафедры и клиники пропедевтики
внутренних болезней СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова
Редакция журнала «Нефрология»
Коллектив НИИ нефрологии
СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова
Коллектив кафедры нефрологии и диализа
СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова*

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В Т.15 ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» В 2011 г.

ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ

1. *Добронравов В.А.* Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и *Klotho*. №4, с. 11.
2. *Игнатова М.С.* Актуальные вопросы педиатрической нефрологии. №1, с. 11.
3. *Смирнов А.В.* Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. №2, с. 11.
4. *Чухловин А.Б., Эмануэль Ю.В., Напалкова О.В., Ланда С.Б., Эмануэль В.Л.* Роль локальных инфекций в генезе мочекаменной болезни. №3, с. 11.

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

5. *Асанина Ю.Ю., Шишкин А.Н.* Вклад гастроинтестинальных гормональных факторов в патогенез недостаточности питания у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. №1, с. 32.
6. *Береснева О.Н., Парастаева М.М., Кучер А.Г., Иванова Г.Т., Каюков И.Г., Смирнов А.В.* Ренопротективные эффекты соевой белковой диеты. №3, с. 26.
7. *Добронравов В.А.* Гипокомплементемический уртикарный васкулит: введение в клинику и иммунобиологию. №1, с. 17.
8. *Ермоленко В.М., Филатова Н.Н., Николаев А.Ю.* Ингибция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и нефропротекция. №2, с. 30.
9. *Жданова Т.В., Садыкова Ю.Р., Корелина А.С., Назаров А.В.* Нарушения сердечного ритма у реципиентов почечного трансплантата. №4, с. 27.
10. *Конюх Е.А., Наумов А.В., Парамонова Н.С.* Гомоцистеин: роль в развитии и прогрессировании хронической болезни почек. №3, с. 18.
11. *Кузьмин О.Б.* Механизмы развития и прогрессирования нефропатии у больных сердечной недостаточностью с хроническим кардиоренальным синдромом. №2, с. 20.
12. *Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Лантева О.А.* Роль системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии. №4, с. 21.
13. *Ягмуров О.Д., Петров Л.В.* Морфология острых экзогенных нефротоксических воздействий. №1, с. 27.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

14. *Гоженко А.И., Сула А.Б.* Функциональное состояние эндотелия у пациентов с кальцификацией сонных артерий на хроническом гемодиализе. №1, с. 37.
15. *Желязкова-Савова М.Д., Галунска Б.Т., Герова Д.И., Червенков Т.Г., Сидерова М.В., Зорчева Р.Ж., Паскалев Д.Н.* Некарбоксилированный остеокальцин у женщин в постменопаузе, получающих лечение гемодиализом. №3, с. 35.
16. *Зарипова И.В., Есаян А.М., Нимгирова А.Н., Каюков И.Г.* Динамика концентрации калия в сыворотке крови на фоне «трехкомпонентной» и «двухкомпонентной» фармакологической блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных на постоянном гемодиализе. №1, с. 43.
17. *Ляшенко О.А., Гуревич К.Я., Корнеев А.М.* Клинические, лабораторные и инструментальные характеристики, ассоциированные с артериальной гипертензией у больных, находящихся на программном гемодиализе. №2, с. 49.
18. *Попов С.И., Нагибович О.А., Шустов С.Б.* Структурно-функциональное состояние сердца и коронарный кровоток у больных сахарным диабетом типа 2 с нефропатией. №1, с. 48.
19. *Серов В.А., Шустов А.М., Трошенкина О.В., Макеева Е.Р., Серова Д.В., Кузнецова Ю.С.* Особенности суточного профиля артериального давления у больных хронической сердечной недостаточностью при нарушении функции почек. №4, с. 39.
20. *Унароков З.М., Мухомедова Т.В., Шуваева О.В.* Динамика ацетатемии при применении бикарбонатного и безацетатного диализата у больных с острым почечным повреждением. №4, с. 34.
21. *Четвертков В.А., Жмуров В.А., Осолков С.А., Оборотова Н.В., Султанбаев В.Р.* Клинические и лабораторные особенности хронического пиелонефрита у жителей Крайнего Севера Тюменской области. №2, с. 43.

Экспериментальные исследования

22. *Бухниев Ю.Ю., Леонов С.Д., Борсуков А.В., Баженов С.М., Баранов А.В.* Оценка импеданса паренхимы почки при почечной недостаточности в эксперименте. №1, с. 54.
23. *Иванова Г.Т., Кучер А.Г., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Смирнов А.В., Чередничен-*

ко Д.В., Котенко Л.В., Каюков И.Г. Оценка в эксперименте нефропротективного и кардиопротективного эффектов длительного применения малобелковой диеты, включающей кетостерил. №4, с. 45.

24. 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. №2, с. 57.

25. Смирнов И.В., Бондарев А.А., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф. Закономерности взаимоотношения «доза–эффект» для фуросемида у крыс. №4, с. 51.

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ

Актуальные проблемы урологии

26. Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Дубинский В.Я., Зассеев Р.Д. Результаты изолированного и комбинированного применения HIFU-терапии рака предстательной железы (обзор литературы). №3, с. 40.

27. Аль-Шукри С.Х., Иванов-Тюрин В.Г. Место трансуретральной контактной уретеролитотрипсии в лечении камней мочеточников. №2, с. 62.

28. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Простагутфорте в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. №3, с. 45.

29. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Борискин А.Г., Слесаревская М.Н., Кыркунова С.Л. Коррекция нарушений микроциркуляции у больных с гиперактивностью мочевого пузыря. №1, с. 58.

30. Корнеев И.А., Глазнева С.Ю., Зассеев Р.Д., Люблинская А.А. Алгоритм диагностики возрастного андрогенного дефицита у мужчин с расстройствами мочеиспускания. №2, с. 65.

31. Кыркунова С.Л. Оценка эффективности комбинированного лечения женщин со смешанным недержанием мочи. №1, с. 65.

32. Рыбалов М.А., Де Йонг И.Я., Бреусма А.Й., Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю. Роль простатоспецифического антигена и его кинетических характеристик при отборе больных для контрольной ¹¹С-холин позитронно-эмиссионной/компьютерной томографии после радиотерапии или радикальной простатэктомии. № 4, с. 55.

Вопросы педиатрической нефрологии

33. Иващенко И.В., Кутушева Г.Ф., Савенкова Н.Д. Репродуктивное здоровье пациенток с гормоночувствительным нефротическим синдромом, получавших терапию преднизолоном и цитостатиками. №1, с. 71.

34. Кальметьева Л.Р., Хайруллина Р.М. Определение мочевой экскреции моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1 при патологии почек у детей. №2, с. 77.

35. 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. №2, с. 70.

36. Савенкова Н.Д., Мусаева А.В., Левиашвили Ж.Г. Гипофосфатемический рахит, обусловленный нарушением почечной канальцевой реабсорбции фосфатов у детей. №4, с. 62.

37. Смирнова М.М., Савенкова Н.Д., Тыртова Л.В., Гурина О.П. Тиреоидный статус у детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом. №3, с. 51.

Гериатрическая нефрология

38. Арьев А.Л., Евстратова Л.В., Овсянникова Н.А., Арьева Г.Т. Нефрологические, липидологические и нейрофизиологические маркеры преждевременного старения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. №3, с. 56.

39. Арьев А.Л., Овсянникова Н.А., Арьева Г.Т. Факторы риска развития и прогрессирования патологии почек, сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем едины (взгляд гериатра). №1, с. 76.

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО НЕФРОЛОГА

40. Обращение проф. Е.М.Шилова. №1, с. 84.

41. Резолюция Совещания Рабочей Группы «Вопросы организации нефрологической службы в России» в рамках работы VII съезда Научного общества нефрологов России. №1, с. 86.

KDIGO PAGE

42. Практические рекомендации KDIGO по диагностике, профилактике и лечению минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (ХБП–МКН). №1, с. 87.

43. Рекомендации KDIGO по клинической практике ведения реципиентов трансплантата почки. №2, с. 89.

44. Рекомендации KDIGO по клинической практике ведения реципиентов трансплантата почки. Продолжение. №3, с. 76.

45. Рекомендации KDIGO по клинической практике ведения реципиентов трансплантата почки. Окончание. №4, с. 70.

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

46. *Добронравов В.А., Храброва М.С., Сиповский В.Г., Шабунин М.А., Смирнов А.В.* Поражения почек при гипоккомплементаемическом уртикарном васкулите (клинические случаи). №1, с. 96.

МЕТОДИЧЕСКИЕ СООБЩЕНИЯ

47. *Науэль Р.Т., Дегтерева О.А., Каюков И.Г., Добронравов В.А., Никогосян Ю.А., Куколева Л.Н., Смирнов А.В.* К проблеме оценки величины скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек. №1, с. 104.

48. *Пилотович В.С., Финин В.С.* Применение метода спинового зонда в диагностике болезней почек. №3, с. 71.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

50. *Комиссаров К.С., Дмитриева М.В., Цвирко Т.Н., Ефремова К.С., Пилотович В.С.* Нефротический синдром при поликистозе почек: описание двух случаев. №2, с. 84.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

51. *Паскалев Д., Радоинова Д., Галунска Б.* Доктор Захарина Димитрова (1873–1940): пионер в области исследования микроструктуры эпифиза. №2, с. 115.

52. *Савенкова Н.Д.* Памяти учителя – заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Альберта Вазгеновича Папаяна. №1, с. 111.

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

53. Материалы юбилейной конференции, посвященной 85-летию Почетного профессора СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Сергеевой Клары Михайловны «Кардио-ренальный континуум в педиатрии». №4, с. 93.

54. *Сергеева К.М., Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б.* Роль артериальной гипертензии в прогнозировании течения и исходов гломерулонефритов у детей. №4, с. 96.

55. Краткие сообщения. №4, с. 99.

ЮБИЛЕЙ

56. Анатолий Фомич Ямпольский (к 60-летию со дня рождения). №1, с. 114.

57. Клара Михайловна Сергеева. №4, с. 94.

58. Иван Глебович Каюков (к 60-летию со дня рождения). №4, с. 111.

ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

59. Круглый стол «Оценка текущей практики лечения вторичного гиперпаратиреоза. Алгоритмы применения цинакальцета». №1, с. 115.

60. *Протоиерей Сергей Филимонов.* Социальная доктрина Русской Православной Церкви и православное богословие о трансплантологии. №4, с. 104.

УКАЗАТЕЛИ

61. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 15 журнала «Нефрология» в 2011 г. №4, с. 112.

62. Именной указатель. №4, с. 115.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

Аль-Шукри С.Х. 26–29, 32
 Арьев А.Л. 38, 39
 Арьева Г.Т. 38, 39
 Асанина Ю.Ю. 5

Баженов С.М. 22
 Баранов А.В. 22
 Береснева О.Н. 6, 23
 Бондарев А.А. 25
 Борискин А.Г. 29
 Боровец С.Ю. 26, 32
 Борсуков А.В. 22
 Бреусма А.Й. 32
 Брюханов В.М. 24, 25
 Бухниев Ю.Ю. 22

Галунска Б. 15, 51
 Герова Д.И. 15
 Глазнева С.Ю. 30
 Гоженко А.И. 14
 Гуревич К.Я. 17
 Гурина О.П. 37

Де Йонг И.Я. 32
 Дегтерева О.А. 47
 Дмитриева М.В. 50
 Добронравов В.А. 1, 7, 46, 47
 Дубинский В.Я. 26

Евстратова Л.В. 38
 Ермоленко В.М. 8
 Есаян А.М. 16
 Ефремова К.С. 50

Жариков А.Ю. 24
 Жданова Т.В. 9
 Желязкова-Савова М.Д. 15
 Жмуров В.А. 21

Зарипова И.В. 16
 Зассеев Р.Д. 26, 30
 Зверев Я.Ф. 24, 25
 Звягина Т.Г. 35
 Зорчева Р.Ж. 15

Иванова Г.Т. 6, 23
 Иванов-Тюрин В.Г. 27
 Иващенко И.В. 33
 Игнатова М.С. 2

Кальметьева Л.Р. 34
 Каюков И.Г. 6, 16, 23, 47, 58 (о нем)
 Комиссаров К.С. 50
 Конюх Е.А. 10
 Корелина А.С. 9
 Корнеев А.М. 17, 30
 Котенко Л.В. 23

Кузнецова Ю.С. 19
 Кузьмин И.В. 28, 29
 Кузьмин О.Б. 11
 Куколева Л.Н. 47
 Кулакова Е.Н. 35
 Куприенко Н.Б. 55
 Кутушева Г.Ф. 33
 Кучер А.Г. 6, 23
 Кыркунова С.Л. 29, 31

Лампатов В.В. 24
 Ланда С.Б. 4
 Лаптева О.А. 12
 Левиашвили Ж.Г. 36
 Леонов С.Д. 22
 Люблинская А.А. 30
 Ляшенко О.А. 17

Макеева Е.Р. 19
 Мотин Ю.Г. 24
 Мотина Н.В. 24
 Мусаева А.В. 36
 Мухоедова Т.В. 20

Нагибович О.А. 18
 Назаров А.В. 9
 Напалкова О.В. 4
 Настаушева Т.Л. 35
 Наумов А.В. 10
 Науэль Р.Т. 47
 Никогосян Ю.А. 47
 Николаев А.Ю. 8
 Нимгирова А.Н. 16

Оборотова Н.В. 21
 Овсянникова Н.А. 38, 39
 Осколков С.А. 21

Парамонова Н.С. 10
 Парастаева М.М. 6, 23
 Паскалев Д. 15, 51
 Петров Л.В. 13
 Пилотович В.С. 48, 50
 Попов С.И. 18
 Пчелин И.Ю. 12

Радоинова Д. 51
 Рыбалов М.А. 32

Савенкова Н.Д. 33, 36, 37, 52
 Савченко А.П. 35
 Садыкова Ю.Р. 9
 Сергеева К.М. 57 (о ней), 54
 Серов В.А. 19
 Серова Д.В. 19
 Сидерова М.В. 15
 Сиповский В.Г. 46

Ситникова В.П. 35
 Слесаревская М.Н. 29
 Смирнов А.В. 3, 6, 23, 46, 47
 Смирнов И.В. 25
 Смирнова М.М. 37
 Смирнова Н.Н. 55
 Стахурлова Л.И. 35
 Стеньшинская Е.В. 35
 Султанбаев В.Р. 21
 Сусла А.Б. 14

Талалаев С.В. 24
 Трошенкина О.В. 19
 Тыртова Л.В. 37

Унароков З.М. 20

Филатова Н.Н. 8
 Филимонов С. 60
 Финин В.С. 48

Хайруллина Р.М. 34
 Храброва М.С. 46

Цвирко Т.Н. 50

Червенков Т.Г. 15
 Чередниченко Д.В. 23
 Четвертков В.А. 21
 Чухловин А.Б. 4

Шабунин М.А. 46
 Швырев А.П. 35
 Шилов Е.М. 40
 Шишкин А.Н. 5, 12
 Шуваева О.В. 20
 Шустов С.Б. 18
 Шутов А.М. 19

Эмануэль В.Л. 4
 Эмануэль Ю.В. 4

Ягмуров О.Д. 13
 Ямпольский А.Ф. (о нем) 56

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях, методы эфферентной терапии и т.д.). Кроме того, в каждом номере представлен раздел «Журнал в журнале», в котором публикуются сообщения по актуальным проблемам урологии, вопросам педиатрической нефрологии и гериатрической нефрологии.

Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т. д.)
- Материалы для последипломного образования по нефрологии
- Реклама.

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210х295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста, продублирована на электронном носителе или дополнительно прислана по электронной почте. Допустимо направление рукописей только по электронной почте. Однако каждый такой случай должен быть предварительно согласован с редакцией.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) текст статьи; 5) таблицы; 6) иллюстрации; 7) подписи к иллюстрациям; 8) библиографический список; 9) сведения об авторах.

Титульный лист должен содержать: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т. д. недопустимы.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и включать четыре обязательные рубрики: а) цель исследования; б) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); в) результаты; г) заключение. Объем реферата должен быть не более 200 – 250 слов. После реферата помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Рефераты обзоров, лекций, дискуссионных статей составляются в произвольной форме.

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывайте производителя и страну.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах.

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например «Результаты и обсуждение») недопустимо!

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей может быть произвольной.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографию не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Таблицы. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах (фотографии – на глянцевой бумаге). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации желательно продублировать в электронном виде в форматах *PCX, *TIF, *BMP, *JPG.

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте. Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов. Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с редакцией.

Подписи к иллюстрациям печатаются через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

Библиографический список печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылка на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия (и) и инициалы автора (ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»). Точки между и после инициалов авторов (за исключением последнего) не ставятся.

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую), после точки с запятой – номера страниц, на которые конкретно ссылается автор. Если ссылка дается на главу из книги,

сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее. Название книги выделяется курсивом.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала обязательно.

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в рекомендованных Index Medicus.

В библиографическом описании диссертации или автореферата диссертации приводятся фамилия и инициалы автора, название работы (курсивом), вид работы (диссертация, автореферат), указывается вид диссертации (докторская, кандидатская), область науки, по которой защищена диссертация, место и год защиты, после точки с запятой – страницы, на которые дается ссылка.

В библиографическом описании сборников трудов научных форумов приводятся фамилии и инициалы авторов, название работы, название издания (тезисы, материалы, труды и т.д. – курсивом), в скобках – место и точная дата проведения форума, место и год издания трудов форума, номера страниц.

Точки в конце описания библиографического источника не ставятся.

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5-17
2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8-89
3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44-50
4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465-478

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер арх* 1999; (6): 45-49
2. Davis LK, Angus RM, Calverley MA. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonare disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456-460
3. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2-5

ДИССЕРТАЦИИ И АВТОРЕФЕРАТЫ

1. Данилова ЕИ. *Клинико-микробиологическое обоснование применения пре- и пробиотиков в комплексной терапии хронического пиелонефрита у детей*: Дис. ...канд. мед. наук. Оренбург, 2006; 27-29
2. Дзеранов НК. *Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни*: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М., 1994; 57-59

СБОРНИКИ ТРУДОВ НАУЧНЫХ ФОРУМОВ

1. Трапезникова МФ, Дутов ВВ, Базаев ВВ и др. «Идеальное» дренирование верхних мочевых путей при лечении мочекаменной болезни. *Материалы Первого Российского конгресса по эндouroлогии* (Москва, 4-6 июня 2008). М., 2008; 265-266

Сведения об авторах включают: фамилию, имя, отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, полный почтовый адрес, номер телефона (с указанием кода города и, если статья представляется не из России, то и страны) каждо-

го 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.

Автор (авторы) материалов, представленных в журнал «Нефрология» для публикации, передают журналу на безвозмездной основе на неограниченный срок следующие права:

1. Право на воспроизведение (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение материалов) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать имя автора (авторов).
2. Право на распространение материалов любым способом.
3. Право на переработку материалов (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение изменений в материалы, не представляющих собой их переработку.
4. Право на публичное использование материалов и демонстрацию их в информационных, рекламных и прочих целях.
5. Право на доведение до всеобщего сведения.
6. Право переуступить на договорных условиях частично или полностью полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты автору (авторам) вознаграждения.
7. Автор (авторы) гарантирует, что материалы, права на использование которых переданы журналу, являются оригинальным произведением автора (авторов).
8. Автор (авторы) гарантирует, что данные материалы никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавались для воспроизведения и иного использования.
9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисключительной лицензии.
10. Журнал обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права автора (авторов), а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.
11. Территория, на которой допускается использование прав на материалы, не ограничена.

Направление автором (авторами) материалов в журнал «Нефрология» для публикации считается согласием автора (авторов) на передачу журналу прав, перечисленных выше.

Адрес редакции: 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корпус 54, журнал «Нефрология».

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

E-mail: akulikova952@gmail.com; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на газету журнал индекс издания 45861 количество комплектов: наименование издания <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Абонемент на газету журнал индекс издания 45860 количество комплектов: наименование издания <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы	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														
Доставочная карточка на газету журнал индекс издания 45861 количество комплектов Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов на 200 год по месяцам <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы Телефон:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Доставочная карточка на газету журнал индекс издания 45860 количество комплектов Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов на 200 год по месяцам <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы Телефон:	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														

Абонемент		на газету журнал		индекс издания		47959	
индекс издания		газету журнал		количество комплектов:			
наименование издания		уууууууууууу		адрес			
Куда		почтовый индекс		адрес			
Кому		фамилия, инициалы					

Доставочная		на газету журнал		индекс издания		47959	
индекс издания		газету журнал		количество комплектов			
наименование издания		уууууууууууу		адрес			
Стоимость подписки		руб. коп.		адрес			
на 200_ год по месяцам		уууууууууууу		адрес			
Куда		почтовый индекс		адрес			
Кому		фамилия, инициалы		адрес			