

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.Smirnova (St.Petersburg, Russia), A.V. Sukalo (Minsk, Byelorussia), V.N.Tkachuk (St.Petersburg, Russia), N.A.Tomilina (Moscow, Russia), D.Tsakiris (Thessaloniki, Greece), A.F.Yampolsky (Krasnodar, Russia), I.V.Zimin (St.Petersburg, Russia)

Director of enlightening non-commercial
independent organisation «Nephrology»

A.G.KUCHER

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
ST.PETERSBURG • 2012

Volume 16 • № 1 • 2012

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

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

НПО «НЕФРОН»

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор
А.В.СМИРНОВ

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

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

Ответственный секретарь
И.И.Трофименко

Зав. редакцией
А.И.Куликова

Редакционный совет

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

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

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2012

Том 16 • № 1 • 2012

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Дорогие коллеги!

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

Для Вас имеется новая возможность оформления подписки на наш журнал.

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

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

Подписные индексы прежние:

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

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

Корректор Л.Н.Агапова
Переводчик 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 30.01.2012. Подписан в печать 06.03.2012. 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, 2012

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.

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-
поликлинического 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	ТУ « <i>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	ПП « <i>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	ТУ « <i>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	ТУ « <i>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	ПП « <i>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	ТУ « <i>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	ТУ « <i>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	ТУ « <i>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	ПП « <i>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	ТУ « <i>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	ТУ « <i>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 **Есаян Ашот Мовсесович**

Тел/факс: 812-234-9191

E-mail: essaian.ashot@gmail.com

Профессор кафедры – **Каюков Иван Глебович**

Тел.: 812-346-3926

E-mail: kaukov@nephrolog.ru

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

Тел.: 812-234-5736

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

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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ		LEADING ARTICLE	
НАТОЧИН Ю.В. Нефрология и фундаментальная наука	9	NATOCHIN Yu. V. Nephrology and fundamental science	
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ		REVIEWS AND LECTURES	
КАЮКОВ И.Г., СМІРНОВ А.В., ЭМАНУЭЛЬ В.Л. Цистатин С в современной медицине	22	KAYUKOV I.G., SMIRNOV A.V., EMANUEL V.L. Cystatin C in current medicine	
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ		ORIGINAL ARTICLES	
Клинические исследования		Clinical investigations	
МЕНЗОРОВ М.В., ШУТОВ А.М., СЕРОВ В.А., МИХАЙЛОВА Е.В., КЛИМОВА Т.В., АСТАПЕНКО Е.А. Острое повреждение почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST	40	MENZOROV M.V., SHUTOV A.M., SEROV V.A., MICHAJLOVA E.V., KLIMOVA T.V., ASTAPENKO E.A. Acute kidney injury at patients with ST-elevated myocardial infarction	
СЕМЕНОВ Д.В., СМІРНОВ А.В., КИРИЛЛОВА Е.В., ДЕРЯБИНА О.А., РЯБИКОВ М.А., ДОБРОНРАВОВ В.А. Допплерографическая оценка артериального кровотока и изменения функции почек у больных с атеросклерозом почечных артерий после реваскуляризации	45	SEMIONOV D.V., SMIRNOV A.V., KIRILLOVA E.V., DERYABINA O.A., RYABIKOV M.A., DOBRONRAVOV V.A. Doppler evaluation of renal blood flow and changes of kidney function in patients with atherosclerotic renal artery disease after revascularization	
Экспериментальные исследования		Experimental investigations	
ЗВЕРЕВА А.Я., БРЮХАНОВ В.М., МОТИН Ю.Г. Суточные колебания мочегонного действия фуросемида у крыс	52	ZVEREVA A.Ya., BRUHANOV V.M., MOTIN Yu.G. Daily fluctuations of furosemide diuretic effect at rats	
ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ		JOURNAL IN THE JOURNAL	
Актуальные проблемы урологии		Actual problems of urology	
АЛЬ-ШУКРИ С.Х., КУЗЬМИН И.В., ЛУКИНА Е.Е. Медикаментозное лечение больных с нейрогенной гиперактивностью мочевого пузыря	57	AL-SHUKRI S.Kh., KUZMIN I.V., LUKINA E.E. Pharmaceutical treatment of patients with neurogenic overactive bladder	
МОСОЯН М.С., АЛЬ-ШУКРИ С.Х., СЕМЕНОВ Д.Ю. Робот-ассистированная лапароскопическая нефрэктомия и резекция почки: первый опыт (Методическое сообщение)	63	MOSOYAN M.S., AL-SHUKRI S.Kh., SEMENOV D.Yu. Robot assisted laparoscopic nephrectomy and kidney resection: first experience (Methodic communication)	
Вопросы педиатрической нефрологии		Questions of pediatric nephrology	
ЧЕМОДАНОВА М.А., САВЕНКОВА Н.Д. Особенности повреждения почек при острых отравлениях у детей	66	CHEMODANOVA M.A., SAVENKOVA N.D. Characteristics of kidneys injuries due to acute poisoning in children population	
КОЗЫРО И.А., СУКАЛО А.В. Современные подходы к терапии волчаночного нефрита у детей и подростков	74	KAZYRA I.A., SUKALO A.V. Modern approaches to lupus nephritis therapy at children and adolescents	
ЛУЧАНИНОВА В.Н., ПОГОДАЕВА Т.В. Иммунохимический скрининг с целью определения предрасположенности к патологии почек у новорождённых	82	LUCHANINOVA V.N., POGODAEVA T.V. Immunochemical screening to determine predisposition to renal pathology at the newborns	
ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ		PROGRAMME OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY	
Национальные Рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению	89	National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches.	

© Ю.В.Наточин, 2012
УДК 616.61+001

Ю.В. Наточин¹

НЕФРОЛОГИЯ И ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА

Yu. V. Natochin

NEPHROLOGY AND FUNDAMENTAL SCIENCE

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Россия.

РЕФЕРАТ

Прогресс нефрологии тесно связан с достижениями смежных наук, которые интенсивно развивались в конце XX в. Ключевую роль в стратегии развития нефрологии играло изучение природы регуляции отдельных процессов, обеспечивающих работу организма как целого. Характеристика функции почек рассматривается как сочетание её экскреторной и инкреторной функций, анализируются механизмы влияния на неё регуляторных систем, механизмы дисфункций. В основе лежат молекулярные системы с широким разнообразием типов и подтипов рецепторов, взаимодействие различных вариантов котранспортеров, насосов, водных и ионных каналов, которые обеспечивают высокую эффективность координированной работы почек по стабилизации физико-химических параметров внутренней среды. Развитие физиологии имеет важнейшее значение для прогресса клинической медицины, её достижения предопределяют понимание механизмов функций, выяснение дефекта, лежащего в основе дисфункций, разработку способов компенсации нарушенных функций.

Ключевые слова: физиология, почка, нефрология.

ABSTRACT

Progress of nephrology is closely related to achievements of the allied sciences that developed particularly intensively at the end of XX century. The key role in nephrological development strategy is played by investigation of individual processes regulation nature providing activity of the organism as a whole. Renal function specification is seen as combination of its excretory and incretory functions, mechanisms of influence on it by regulatory systems and disfunction mechanisms are analyzed. Basically are used molecular systems with wide variety of types and subtypes of receptors, interaction of different varieties of cotransporters, pumps, water and ion channels, which provide high effectiveness of coordinated kidney work for stabilization of physicochemical data of internal environment. Development of physiology is important for clinical medicine progress, its achievements predetermine understanding of function mechanisms, identification of defect that formed basis of disfunctions, development of impaired functions compensation methods.

Key words: physiology, kidney, nephrology.

ВВЕДЕНИЕ

В клинике внутренних болезней обследование и лечение пациентов с различными формами патологии, в том числе и заболеваниями почек, дает бесценные факты для изучения функций и дисфункций различных органов и систем. В XX в. созданы предпосылки для тесного научного общения исследователей структуры и функции почек и клиницистов, нефрология выделилась в самостоятельную научную дисциплину. Прогресс в понимании природы явлений жизни был связан с использованием методов классических наук и развитием новых направлений, получивших широкое распространение во второй половине и в конце XX в., в том числе молекулярной биологии, молекулярной генетики, биоинформатики, клеточной биологии, различных

подходов биомедицины, что во многом определило новый облик медицины, стало доминирующим направлением в ряде её разделов.

Классическое положение о необходимости лечить не болезнь, а больного, казалось бы отошло в сторону в связи с жесткой стандартизацией схем лечения, но представление о целостности организма, о принципах регуляции функций в организме человека не только не утратило своего значения, но, используя новые методы науки, обретает неожиданные возможности для разработки эффективных подходов диагностики и индивидуальных схем лечения. Сочетание классических направлений нефрологии и новейших способов исследования, необходимость использования системного подхода при анализе участия почек во взаимодействии с другими органами свидетельствует о необходимости не только оценки роли различных направлений современной фундаментальной науки в

Наточин Ю.В. 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореца, д. 44; E-mail: natochin@iephb.ru

развитии нефрологии, но способствует разработке стратегии её развития. Задачей настоящей статьи является обсуждение проблемы соотношения фундаментальной науки и клинической нефрологии, тенденций её развития.

Вторая половина XX в. дала много фактов о новых сторонах деятельности почек, эти данные позволяют иначе представить функциональную роль почек и требуют интегративных подходов для оценки способов взаимодействия функций нефронов и интерстиция, при соотношении инкреторной, метаболической и экскреторной функций почек. Последняя из упомянутых функций ранее рассматривалась как единственная, но это не отвечает современным данным, и необходимо по-новому осмыслить механизмы работы систем регуляции функций почек, которые обеспечивают её роль как ключевого органа в системе гомеостаза.

Ушел в прошлое расплывчатый, хотя и отражающий отчасти суть термин нейрогуморальная регуляция. В наши дни требуется идентификация типов и подтипов рецепторов гормонов и медиаторов, анализ взаимодействия многочисленных вариантов котранспортеров, насосов, водных и ионных каналов, что в итоге обуславливает эффективную, слаженную работу почек и иных эффекторных органов в стабилизации объёма и физико-химических параметров жидкостей внутренней среды. Развитие физиологии, в том числе физиологии почки, имеет значение для прогресса клинической медицины, что способствует раскрытию механизмов функций почки, выяснению локуса, лежащего в основе дисфункции.

НЕФРОЛОГИЯ В СИСТЕМЕ ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК

Представляет интерес перечислить те сферы фундаментальной науки, те разделы физиологии, которые имеют отношение к нефрологии, очертить их контуры, чтобы иметь возможность целостного рассмотрения проблем нефрологии в современном мире фундаментальных наук.

В системе естественных наук для *нефрологии* безусловно приоритетное значение имеют Физика, Химия и Биология. При более детальном подходе ряд сопредельных наук в той или иной степени вносят вклад в развитие и понимание проблем нефрологии, к их числу относятся:

- Анатомия, функциональная анатомия человека
- Антропология
- Биофизика
- Биохимия, функциональная биохимия человека
- Генетика человека

- Иммунология
- Психология
- Физиология
- Цитология.

Однако природа «оживленных» структур почки, выяснение функции каждого из элементов почки и особенно их регуляции, отклонение от нормы при дисфункции – удел **Физиологии**, поэтому можно говорить об её доминантном значении в решении фундаментальных проблем **Нефрологии**. Кратко перечислим те разделы физиологии, которые имели особое значение в становлении нефрологии:

- Иммунофизиология
- Физиология водно-солевого обмена
- Физиология дыхания
- Физиология желудочно-кишечного тракта
- Физиология кожи, покровов
- Физиология крови
- Физиология кровообращения
- Физиология нервной системы
- Физиология органов чувств
- Физиология почек
- Физиология размножения
- Физиология эндокринной системы.

Для клинициста-нефролога очевидно значение ряда разделов физиологии человека, которые могут вовлекаться в решение проблем нефрологии:

- Возрастная физиология
- Физиология психической деятельности
- Физиология труда, спорта, экстремальных состояний
- Экологическая физиология.

В последние десятилетия важное значение приобрели **прикладные аспекты нефрологии**, связанные с такими науками, как:

- Авиационная, космическая, гипербарическая медицина
- Педагогика
- Токсикология.

Минувшие десятилетия внесли серьезные изменения в жизнь, быт человека, что сказывается на функции различных его физиологических систем, в том числе находит отражение в нефрологической клинике, влияет на течение ряда форм патологии почек, необходимо при разработке вопросов рационального питания, принципов здорового образа жизни. Один из основных вопросов статьи связан с обсуждением соотношения нефрологии и физиологии почки, понимание в широком контексте функциональной роли структур почки и их химизма. Определение физиологии как науки на протяжении XIX и XX вв. претерпело ряд изменений, а нефрология оформилась как самостоятельная на-

ука лишь во 2-й половине XX в. В конце XIX в. физиология формулировалась как наука о жизни (от греч. *physis* – природа и *logos* – учение), в середине XX в. задачей физиологии считалось изучение общих и частных механизмов деятельности организма человека и животных. В конце XX в. физиология рассматривалась как наука о жизнедеятельности целостного организма, его клеток, тканей, органов, систем, механизмах их регуляции и взаимодействии с внешней средой.

Термин физиология имеет ключевое значение для нашего обсуждения, он состоит из двух частей – «природа» и «правило». В китайском языке иероглифы физиологии обозначают «логика жизни» [1]. Нефрология связана с физиологией и новыми направлениями естественных наук, в которых достигнуты поистине выдающиеся достижения в понимании молекулярных основ жизненных процессов. Э.Шредингер, один из создателей квантовой механики, лауреат Нобелевской премии по физике 1933 г., в феврале 1943 г. в Дублине в Тринити-колледж прочитал лекции, в которых стремился ответить на вопрос – «Как могут физика и химия объяснить те явления в пространстве и времени, которые имеют место внутри живого организма» [2, с. 14]. В наши дни даже у тех, кто имеет химическое и физическое образование, но задумывается о проблемах биологии, все чаще звучит мысль, не начинаем ли мы учить студентов методам, забывая о стратегических проблемах, для которых создавались эти методы [3]. Немаловажный вопрос состоит в том, как построить физиологический эксперимент, чтобы примененные методы дали истинный ответ на поставленный вопрос, как с помощью методов и результатов фундаментальных исследований прийти к пониманию природы явления, новым технологиям и их использованию в клинике.

РОЛЬ ФИЗИОЛОГИИ В РАЗВИТИИ НЕФРОЛОГИИ

Принципы классической физиологии позволили понять механизм работы почек, обосновать значение клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции в механизме мочеобразования и разработать методы оценки функционального состояния почек. Настало время «собирать камни», предпринять попытку интегративного, синтетического подхода к решению проблем нефрологии. Этот шаг необходим, исходя из реальных трудностей процесса познания при невероятном обилии новых фактов, которыми была так богата вторая половина XX в. и ознаменовано начало XXI в. В нефрологии представлены оба подхода – анали-

тический и синтетический, оптимально, конечно, сочетание обеих линий развития. Для клиники важен интегративный подход [4], где можно использовать новейшие и классические приемы исследования состояния почек в целостном организме [5–7], изучать молекулярные процессы в структурах почки при воздействии регуляторных систем в целостном организме, выяснять работу всей цепочки от гена к функции клетки, органа и организма [8–10]. Это позволило бы проникнуть в суть центральных проблем нефрологии – изменения регуляции функций, взаимозависимости и соподчиненности разных форм регуляции, соотношения нарушения разных элементов почек и систем их регуляции, состояния компенсаторных механизмов при той или иной форме патологии.

В регуляции участвуют нервная система, гормоны – как продукты клеток эндокринных желез, локально секретируемые физиологически активные вещества – аутокоиды [6], регуляторные пептиды клеток желудочно-кишечного тракта – инкретины [11]. Остается неясным, что служит стимулом секреции аутокоидов, какие физиологические факторы и патологические процессы меняют их секрецию. Предопределена возможность образования регуляторных молекул, но остается неопределенность в том, что касается скорости их синтеза, судьбы в организме.

Неоспоримо фундаментальное значение наук о жизни для медицины. Бесспорно, необходимо исследование каждой молекулы, каждого иона, их физико-химических характеристик для понимания возможной роли в функциях живого. Очевидно значение идентификации генов, ответственных за образование того или иного белка, в ряде случаев и их дефекты, которые находят проявление при различных формах патологии. Несмотря на исключительное значение всего сказанного, физиологу ясно, что организм – ансамбль, в котором значима роль каждого элемента. Огромные задачи решает система регуляции, меняющая функциональное состояние отдельных компонентов в организме применительно к данному мгновению. Учитывая компенсаторные возможности органов и систем, дублирующие механизмы регуляции, понимание реальных физиологических способов решения проблем адаптации представляет собой трудную задачу.

На функцию каждого из элементов почки каждое мгновение действуют разнообразные физиологически активные вещества, необходимо свести воедино влияние разных систем регуляции, чтобы обеспечить слаженную работу почек в организме как целом. Человек, стрекоза, амёба, бактерия жи-

вут во внешней среде, взаимодействуя с ней и, в то же время, каждый из них реализован как целостная система, целостный единый организм. Простейшее и многоклеточный организм реагируют как целое, идет ли речь об инфузории или тушканчике, муравье или человеке. Сложность организации каждой особи выдвигает проблему исключительной трудности – как обеспечено взаимодействие систем регуляции организма, слаженная работа каждого из компонентов клеток – генов, ферментов, медиаторов, которые обуславливают слаженную деятельность элементов особи как целого. Каким образом достигается высочайшая точность регуляции мириадом реакций, в которые вовлечены у человека миллиарды клеток и которая создает не только ощущение единства, но и реальную целостность, и дает многочисленные примеры фантастической эффективности в создании шедевров творчества, среди которых музыкальные творения, поэтические озарения, волнующие душу и вдохновляющие произведения скульпторов, невероятные технические достижения?

Физиология является основой медицины, в том числе и нефрологии. Это связано не только с её значением для понимания природы функций организма, но и её ключевой ролью в проникновении в механизм гомеостаза и поведения организма как целого. Классики отечественной медицины XIX и XX вв. обосновали тезис о необходимости лечить не болезнь, а больного [12], их отличало стремление использовать достижения физиологии для оказания помощи больному. А.И.Яроцкий, ученик С.П.Боткина, писал: «В настоящее время задача врача, который имеет перед собою больного, не поставить диагноз болезни, а изучить все стороны этого человека, определить в каком состоянии находятся все его органы, как они функционируют, в которых из них деятельность повышена и в которых понижена, и в каких направлениях замечаются в них отклонения от нормы. Когда организм болен, это значит, что он не находится в соответствии с той средой, которая его окружает» [13, с. 68–69]. Это своеобразная декларация примата целостности.

Роль физиологии в нефрологии состоит в использовании её результатов и методов для понимания этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. Исходя из того, что у каждого пациента имеется полимодальность регуляции, вовлечение компенсаторных возможностей организма для репарации повреждений, новые технические инструменты позволяют вычленивать наиболее ранимые элементы системы и ключевые звенья для восстановления

нарушенных функций. Современный уровень развития физиологии требует для суждения статистически значимых величин, в нефрологии утверждается доказательная медицина. В то же время, важно, что статистика относится к признаку вообще, а решение врача при постановке диагноза и назначении лечения требует понимания особенностей данного пациента, выбор из нескольких возможностей того, что нужно пациенту, для него это решение равно 100%, а по статистическим данным этот вариант быть может встречается в одном случае из 100. Из сказанного следует существенное различие физиологии и медицины, медицина – наука и искусство до той поры, пока медицина не становится физикой и химией жизни, в клинической медицине многое зависит от интуиции врача. Этот тезис применим и к фундаментальной науке, когда речь идет об интуиции, прозрении, внезапном рождении новой идеи.

Выше уже шла речь об отличии исследователей, которые занимаются нефрологией и физиологией. Врачу многое дано в знании, умении, ощущении. Вспомним шум трения плевры, заострённые черты лица при воспалении в брюшной полости, глухие или звонкие тоны сердца, вид фаланг пальцев, это и многое другое важное говорит специалисту о столь существенном, что зачастую требует немедленного вмешательства. Эти признаки значимы для постановки диагноза, создания врачом схемы обследования и, в конце-концов, лечения. В симптоме физиология позволяет понять отличие от нормы, раскрыть механизм дисфункции, врач использует эти данные для лечения больного.

КВАНТОВАЯ СЕКРЕЦИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ МОЛЕКУЛ В ПОЧКЕ

Не счесть клинических примеров, когда имеется нормальная концентрация гормонов в крови, нет значительных структурных нарушений в почке, но нефрон ареактивен, мочеобразование изменено. Одним из патогенетических механизмов такого состояния является неадекватная секреция в почке аутоакоидов. Нервная и эндокринная системы реагируют на стимулы, в их деятельности ключевую роль играет причинность. Физико-химические условия жидкостей внутренней среды служат не только фоном, но и активным модулятором регуляторных влияний. Образование аутоакоидов во многом основано на вероятностных, казалось бы, непредсказуемых событиях.

Нервная система отвечает правилу – в ответ на стимул, раздражение возникает реакция, рефлекс, что соответствует принципу причинности Спино-

зы – сила ответа зависит от силы раздражителя. В XX в. становление физиологии эндокринной системы показало, что её клетки в ответ на раздражитель секретируют гормон, который направлен всем клеткам, а селективность реакции зависит от наличия в клетке соответствующих рецепторов. Подобный принцип применим и к тем случаям, когда сигнальные молекулы образуются в клетках эндокринных желез и в полифункциональных органах, таких как желудок и кишечник, сердце, почка, органы иммунной системы, клетки которых способны к синтезу и секреции физиологически активных веществ дистантного действия. Примерами таких веществ могут служить секретин, глюкагоноподобный пептид 1, тромбозин, эритропоэтин, витамин D₃. Секретируемые в этих органах вещества сами по себе не всегда влияют на клетки исполнительных органов, иногда они действуют, побуждая другие клетки. Так, глюкагоноподобный пептид 1 влияет на клетки поджелудочной железы и стимулирует при гипергликемии секрецию инсулина, или секретируемый в почке фермент ренин отщепляет от ангиотензиногена в плазме крови ангиотензин I, что приводит к образованию ангиотензина II. В этих случаях, как и при рефлекторном ответе, имеется причинно-следственная цепочка, хотя реакция может модулироваться, изменяться под влиянием агентов, влияющих на последовательно начинающие действовать компоненты системы реализации стимула.

Несколько лет назад нами было высказано предположение, что кроме нервной и эндокринной систем в регуляции функций в многоклеточном организме необходимо учитывать еще 2 системы – систему локально образующихся и действующих в месте их появления физиологически активных веществ и систему физико-химических факторов окологклеточной среды, состав которой строго контролируется и служит фоном для клеточных реакций. Концентрация ионов во внеклеточной жидкости может оказывать специфическое влияние на некоторые типы клеток, т.е. эти вещества могут играть роль триггеров или модуляторов. В отношении аутокидов менее понятны силы, стимулы образования этих веществ, менее очевиден конкретный фактор физиологической причинности [14]. Эта мысль требует пояснения – речь идет об экзогенных или эндогенных стимулах, а не о спонтанном, самопроизвольном образовании физиологически активного вещества. Еще нет меры оценки активности таких факторов, поскольку сложно измерить скорость их секреции (когда речь идет об инкреторном процессе), кроме итогового ответа. Становится очевид-

ной необходимость анализа этой проблемы, новых подходов для проникновения в механизмы физиологии регуляций. В физиологии складывается ситуация, в какой-то степени подобная началу XX в. при создании квантовой физики Н.Бора. Он дискутировал с А.Эйнштейном, верящим в причинный мир Б.Спинозы, а новая физика декларировала постулат, «что в загадочном и трудно постижимом мире микрочастиц царствует её величество вероятность» [15].

В основе физиологических картин даже в макросистемах целостного организма человека процессы разворачиваются на уровне атомов и молекул, вся многогранная деятельность клеток и активность межклеточных контактов реализуются на нонауровне. Речь идет о расстояниях порядка одной миллиардной доли метра – нм (nm, нона – лат. – девять), а не о маленьких размерах (нано от греч. nanos – карлик). Толщина монослоя белка в мембране – около 1 нм. В физиологии при проникновении в функции макроорганизма нужно соотносить и законы макромира, и законы микромира с их закономерностями. В многоклеточном организме передача информации на большое расстояние осуществляется при участии нервного импульса или гормона, однако в подавляющем большинстве случаев на завершающем этапе реализация сигналов происходит химическим путем. Это обеспечено медиаторами нервной системы, гормонами, аутокидами, влиянием физико-химических условий окологклеточной среды. Следовательно, существует, по меньшей мере, ещё один уровень процессов, базальный, который характеризует исходную активность протекающих в клетке реакций.

Важнейшая задача организма для сохранения особи в ситуации непрерывного взаимодействия с окружающей средой связана с поддержанием постоянства физико-химических параметров внутренней среды. Чем выше в иерархии органического мира находится организм, тем больше энергии он расходует на стабилизацию состава внутренней среды, объема её жидкостей, температуры. К числу строго регулируемых параметров крови относятся осмоляльность, концентрация отдельных катионов, анионов, глюкозы, аминокислот. Рецепция реализуется в некоторых системах специализированными клетками, либо в иных случаях реакция на изменение состояния окружающей среды обусловлена ответом клеток, продуцирующих гормоны или физиологически активные вещества дистантного действия [16].

Рассмотрим проблему физико-химических параметров окологклеточной среды как фактора регу-

ляции. Она имеет прямое отношение к влиянию веществ на различные стороны клеточной активности нефрона. Клетка возникла в среде с определенным соотношением катионов и анионов, прежде всего K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} . Их значение разнообразно и исключительно важно для разных сторон деятельности клеток, в том числе синтеза белков, биоэлектрической активности, реакции на стимулы внешней среды. Так, снижение осмоляльности околоклеточной жидкости и вызванное этим разбавление внутриклеточного содержимого, её набухание, вызывает секрецию простагландинов, а это приводит к снижению встраивания аквапоринов в мембрану. Тем самым внутриклеточная реакция способствует секреции аутоакоидов и предупреждает дальнейшее набухание клеток. Выше были перечислены 4 типа систем регуляции, которые определяют деятельность многоклеточного организма. Достижениями естествознания XX в. стало выяснение молекулярных механизмов реализации перечисленных физиологических функций, воздействия на них систем регуляции.

ИНТЕГРАТИВНАЯ НЕФРОЛОГИЯ

Термин «интегративная» используют часто, но вкладывают неоднозначный смысл в эти слова. В отношении нефрологии интегративный подход основан на понимании необходимости взаимодействия, взаимовлияния, соподчинения регуляторных систем (нервных, эндокринных, аутоакоидов) для обеспечения оптимальной реакции почек у человека на ситуацию во внутренней и внешней среде, создания лучших возможностей жизни. В этой необычайно многокомпонентной и многослойной системе с невероятным числом участников (миллиарды клеток, огромные пространства микроокружения клеток) мудрость тела в итоге обеспечивает то, что У. Кеннон обозначил термином *гомеостаз*. В нефрологии есть еще одно значение интегративного подхода – в его основе понимание значения интеграции отдельных типов клеток в разные отделы канальцев, объединение популяций нефронов в почку, участие эпителия, интерстиция и иных тканей в почке как интегрированном органе, подчиненном влиянию систем регуляции и обладающем потенциальной возможностью дистантного действия при участии физиологически активных веществ на процессы в разных органах и тканях во имя целостности организма.

При обсуждении конструкции организма, способного жить независимой жизнью в окружающей среде, зачастую возникают противоречивые тенденции и появляется непрестанная необходимость

к приспособлению, адаптации. Отсюда и потребность в существовании систем регуляции. Их значение в консолидации организма, его непрерывном воспроизводстве как целостного образования, и одновременно поиска компромисса, приспособления к понимаемым в широком смысле слова требованиям внешней среды. В процессе метаболизма в клетке образуются и разрушаются структуры, идет непрерывное воссоздание особи. Динамика активности веществ в организме находится под влиянием внутриклеточных и внеклеточных факторов, которые могут сдвигать соотношение между синтезом и деструкцией этих веществ, влиять на активность происходящих процессов.

Эти проблемы были предметом размышлений у К.Бернара, И.М.Сеченова, И.П.Павлова, Д.Баркрофта. Вначале доминирующим было признание роли нервной системы, затем стала ясной необходимость участия в процессах регуляции эндокринной системы. Это привело к формулированию Д.Баркрофтом [4] положения о дублировании механизмов регуляции функций. Речь шла о сочетании нервной и гормональной регуляции. Современный этап включает необходимость вовлечения в понимание регуляции специфики независимого, собственного мира процессов, происходящих в каждой клетке, но живущей в государстве – организме как целом.

Диалектика регуляций состоит в понимании того, что в организме параллельно реализуются две программы – 1) гомеостаз, стабилизация внутренней среды с многими взаимосвязанными системами регуляций и обратными связями; 2) поведенческие акты, жизненный путь особи как представителя вида, успешное существование каждого представителя которого может быть обеспечено лишь при стабилизации внутренней среды. В этом процессе ключевая роль принадлежит почкам, что нашло понимание у физиологов XIX–XX вв.

ОТ ИЗУЧЕНИЯ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ПОЧКИ В XIX в. К НЕФРОЛОГИИ XXI в.

Морфофункциональные исследования почек привели к пониманию механизма мочеобразования. В XVII в. – XIX в. М. Мальпиги, Л. Беллини, А.М. Шумлянский, У. Боумен заложили фундамент микроанатомии и гистологии почек, К.Людвиг, Р.Гейденгайн сформулировали представление о роли для мочеобразования фильтрации жидкости в клубочках, реабсорбции и секреции веществ в канальцах. Предложенный И.П.Павловым в 1883 г. метод фистулы мочевого пузыря лег в основу исследования регуляции функции почек в целост-

ном организме. В те же десятилетия XIX в. провидением Р. Брайта и последующими исследованиями клиницистов стало ясно, что заболевания почек проявляются выделением белка с мочой, анемией, изменением концентрационной способности почек. Суть «павловской» физиологии – в построении схемы регуляции различных органов в целостном организме, в том числе проникновения в природу регуляции функции почек. Для этого важно было исследовать работу почек в хроническом опыте, без наркоза. Много десятилетий спустя, уже в XX в. станет понятно, почему в состоянии стресса, в условиях острого опыта, когда в кровь поступают большие количества вазопрессина из нейрогипофиза, катехоламинов из надпочечников, наступает антидиурез, резко меняется характер деятельности почек. Разработанный И.П.Павловым во время работы на кафедре у С.П. Боткина метод изучения функции почек в хроническом эксперименте имеет важнейшее значение для понимания природы регуляции функций почек в здоровом и больном организме.

Одной из ключевых проблем нефрологии является понимание роли почек в стабилизации состава жидкостей внутренней среды. В 1939 г. Л.А. Орбели в лекции в Государственном институте для усовершенствования врачей спросил: «За чем же “гонится” почка: за тем, чтобы дать мочу определенного состава или за тем, чтобы сохранить плазму? Специальные опыты, произведенные в этом направлении, заставляют признать, что “установка” почки не на то, чтобы создать какой-то постоянный состав мочи, а на то, чтобы обеспечить постоянство состава крови. Нам, врачам, это понятно. Мы знаем, что в каждый данный момент моча представляет своеобразную жидкость, резко отличающуюся от мочи предшествующего момента. Колебания состава мочи чрезвычайно велики, а плазма крови сохраняет необычайное постоянство» [5, с. 92].

Ушло в прошлое представление о почке только как органе выделения. Глубокий анализ значения почек в деятельности организма как целого – в воссоздании самой целостности особи. Гомеостаз необходим для рождения новой мысли и ясности ума, проявления светлых чувств, будь то улыбка ребенка или волнение влюбленной девушки, прозрения ученого или нового достижения спортсмена. Всё это невозможно без постоянства состава и объема жидкостей внутренней среды, только в этих условиях проявляются высшие потенции нервной системы, координированные действия двигательной системы, высшие эмоциональные проявления.

Какова же интегративная роль почек в стабилизации внутренней среды? Траты организма человека для осуществления деятельности почек даже в покое огромны, они нужны только для того, чтобы обеспечить постоянство внутренней среды. Более того, чем выше находится организм на эволюционной лестнице, тем больше артериальное кровоснабжение почки, тем более значителен объем гломерулярной фильтрации, тем выше объем жидкости, реабсорбируемой в проксимальном канальце. Прирост гломерулярной фильтрации от низших позвоночных к человеку по отношению к массе или поверхности тела возрастает в 10–100 раз. Такая же тенденция выявлена и при развитии ребенка [17]. Сравнение скорости клубочковой фильтрации в расчете на 1,73 м² площади поверхности тела свидетельствует об ее возрастании с момента рождения до значений взрослого человека почти на 400%, в такой же степени растет и реабсорбция Na⁺. Так как это происходит у теплокровных, следовательно, дело не в повышении температуры, а отражает закономерности развития. Её суть – обеспечение все более высокой стабильности околоклеточной среды, несмотря на необходимость для этого столь значительных энерготрат. В минуту кровоснабжение почек в покое составляет до 25% (!) от объема крови, поставляемого сердцем в аорту. Это исключительно высокий уровень органного кровоснабжения, причем в почке профильтрованная из плазмы крови жидкость во время её реабсорбции возвращается в сосуды с идеальными физико-химическими параметрами. Это необходимо, чтобы обеспечить высочайший уровень стабильности среды около клеток разных органов, прежде всего мозга и сердца. В итоге поддерживается постоянным объем каждой клетки, сохраняются условия необходимых режимов биоэлектрических явлений, многогранной деятельности клеток во всем их разнообразии.

Почки участвуют в том, чтобы обеспечить на должном уровне объем крови, артериальное давление, свертываемость крови, концентрацию в ней ионов, осмоляльность. Это зависит от секреции в почке ренина, дофамина, эндотелина, активных форм витамина D₃, тромбопоэтина, простагландинов и многих других веществ, участвующих в роли триггеров и модуляторов функций. На вопрос, как шло становление этих функций почек, почему они отданы почке, дает ответ эволюционная физиология. У млекопитающих вся кровь в почку поступает только по почечной артерии, у морских костистых рыб, амфибий, рептилий и птиц кровь в почки притекает из двух источников – артериальная

кровь поступает из аорты по почечной артерии, венозная кровь – по ренопортальной системе, воротной вене почек. Почки контролируют в определенном смысле объем поступающей в них крови, артериальное давление, насыщение крови O_2 , а тем самым количество эритроцитов, оценивают химический состав внутриканальцевой жидкости в области *macula densa*. Все эти функции сосредоточены в юкстагломерулярном аппарате. Сигнал о перечисленных выше параметрах крови воспринимается и реализуется в виде секреции ренина, эритропоэтина. Образующийся физиологически активный ангиотензин II вызывает вазоконстрикцию, усиливает секрецию альдостерона надпочечниками, в итоге возрастает реабсорбция в кровь натрия, восстанавливается объем крови. Таким путем реализуется одна из гомеостатических функций почки, при снижении кровотока по приносящей артериоле увеличивается секреция ренина, наступает сужение сосудов, увеличивается всасывание Na^+ , и растет объем крови. Тем самым оба эффекта обеспечивают нормализацию артериального давления – способствуют увеличению объема внутрисосудистой жидкости и повышению тонуса сосудов. Почки являются органом образования физиологически активных веществ, от которых зависит количество эритроцитов в крови и свертывание крови. Секреция в кровь эритропоэтина и тромбопоэтина приводит к повышению образования эритроцитов и тромбоцитов.

В сутки в клубочках почек у человека фильтруется около 180 г глюкозы, в моче практически глюкозы нет, следовательно, она реабсорбируется в кровь и при этом частично используется для метаболизма клеток почки. Имеется 2 семейства транспортеров, участвующих в переносе глюкозы через люминальную и базолатеральную мембраны почки: одно из них представлено Na-зависимыми транспортерами глюкозы, другое – Na-независимыми. В последнем из упомянутых семейств обнаружено 12 вариантов транспортеров глюкозы, 1 фруктозы и 1 миоинозитола [9]. Среди Na-зависимых котранспортеров глюкозы имеются изоформы с высоким сродством и изоформы с низкой аффинностью. Аналогичная картина касается реабсорбции различных аминокислот, анионов, большинства компонентов ультрафильтрата, многолики и Na-зависимые транспортеры.

Важный элемент многообразия регуляции функций клеток почки с четкой регламентацией касается каждого варианта рецепторов гормонов, аутокоидов. Известны несколько типов рецепторов вазопрессина (V_{1a} , V_{1b} , V_2), рецепторов простагландина E_2 , более 12 вариантов аквапоринов [18], разные типы натри-

евых каналов. Перераспределение аквапоринов 2, 3 и 4 в главных клетках собирательных трубок связано с состоянием водного обмена, его регуляцией при участии аргинин-вазопрессина, который определяет встраивание аквапорина 2 из внутриклеточных везикул в плазматическую мембрану [19].

В настоящее время известно более 320 генов, связанных с трансмембранным транспортом различных органических и неорганических веществ, описано более 20 заболеваний при дефекте этих генов. К их числу относится семейная почечная глюкозурия, синдром Фанкони, идиопатическая почечная гипоурикемия, цистинурия I типа и др. [9]. В процесс регуляции при действии гормонов и аутокоидов вовлекаются различные вторичные мессенджеры (цАМФ, цГМФ, IP_3 и др.). Выявлено несколько изотипов ферментов, например фосфодиэстераз, которые превращают циклические нуклеотиды в монофосфаты, лишая их физиологической активности.

В регуляции функции почек участвуют гормоны, аутокоиды, медиаторы нервной системы, внеклеточные нуклеотиды, нуклеозиды, речь идет о пуринергических эффектах на мембраны клеток со стороны внеклеточной жидкости. Они обладают сигнальной функцией, пуриновые рецепторы являются G-белок сопряженными. Семейство рецепторов P-1 имеет 4 подтипа, на которые действует аденин. АГФ стимулирует P2Y-рецепторы, имеющие ряд подтипов и локализованные на клетках приносящей и выносящей артериол клубочка, клетках эпителия проксимального канальца, тонкого восходящего отдела петли Генле, собирательных трубок. Существуют специфические агонисты P2Y, P2X и других пуриновых рецепторов, их эффекты в почке разнообразны. Пуриновые рецепторы участвуют в регуляции почечной микроциркуляции, модулируют действие гормонов, влияют на реабсорбцию электролитов.

В процесс регуляции вовлекается столь большое количество компонентов, что необходима гипотеза о механизме, который обеспечивает строго упорядоченное и высокоэффективное осуществление каждой функции, необходимо выяснение взаимосвязи и взаимозависимости регулируемой активности компонентов. Данные молекулярной генетики, применение методов молекулярной биологии позволяют вскрыть механизм молекулярной организации отдельных процессов, но физиологические подходы необходимы для проникновения в механизм явления и ясного понимания организации того, что создает целостность в рамках многообразия. Ген определяет белок, встроенный в структуру живого, белок ожива-

ет, меняет функцию при действии различных регуляторных систем, осуществляя предназначенную ему роль в том направлении и с той скоростью, которая необходима для здорового организма. Отклонение от нормы каждого элемента чревато развитием патологического процесса. Проникновение в механизмы этих явлений и есть одна из граней роли Физиологии в Нефрологии. В итоге совокупной деятельности всего многообразия элементов почек и систем их регуляции достигается высокая эффективность работы системы стабилизации физико-химических параметров плазмы крови, внеклеточной жидкости у животных и человека.

Почки имеют отношение и к иммунной защите организма как проявление гомеостатической их функции. В организме полимеры пищи попадают в желудочно-кишечный тракт, и в нем белки, липиды, углеводы превращаются в мономеры, происходит защита многоклеточного организма от микроорганизмов, защита от антигенов. Однако в отличие принятой точки зрения о непроницаемости желудочно-кишечного тракта для полипептидов и белков, в действительности, наши исследования показали, что нонапептиды (например вазотоцин), белки (например, зеленый и желтый флюоресцентный белки) [20] могут нерасщепленными и неизмененными проникать через эпителий кишечника и поступать в кровь, а разрушаются они в клетках проксимального сегмента нефрона. Это может рассматриваться как одна из форм участия почек в неспецифической иммунной защите. Тем самым можно рассматривать почки как один из органов защиты внутренней среды от чужеродных веществ и последующим использованием продуктов гидролиза для построения новых клеток.

ФИЗИОЛОГИЯ ЖИВОЙ МОЛЕКУЛЫ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ НЕФРОЛОГИЯ

В 1897 г. И.П.Павлов высказал мысль, что будущее принадлежит «физиологии живой молекулы» [21]. Это пророчески близко проблемам современной молекулярной физиологии. Исследования, относящиеся к молекулярной нефрологии, включают химическое строение физиологически активных веществ, структуру и функцию макромолекул, рецепторов медиаторов и гормонов, молекулярные механизмы протекания элементарных физиологических актов, молекулярные основы регуляции, а с другой стороны – дисфункции, развития патологического процесса. Тем самым, речь идет не только о химизме процессов, но и их преобразовании в функциональные состояния, а в некоторых случаях исходе в патологию. В этих случаях очевидно,

что изучение физиологии живой молекулы применительно к функции почки представляется более сложной для изучения, она должна включать анализ функций молекулы, встроенной в канву живого организма с многообразием и многоплановостью одновременных регуляторных влияний и воздействий на неё, её ответа на эти влияния *in vivo*.

Использование фрагментов полипептидов и липидов в качестве регуляторных молекул зависело от того, что эти два класса химических соединений были основой построения мембран клеток на заре эволюции жизни. В клетках выявлено более 1000 липидов. Большая часть арахидоновой кислоты входит в состав глицерофосфолипидов. Среди функций производных арахидоновой кислоты – влияние на экспрессию генов, активность протеинкиназ, индукция апоптоза, регуляция концентрации внутриклеточного кальция, модуляция действия вазопрессина. Эти эффекты липидов установлены на высоких ступенях эволюции живых систем, но на начальных этапах построения протоцитов в условиях абиогенного синтеза липидов, их разрушения, фрагменты молекул могли стать квантами системы регуляции.

Передача информации, вероятно, была основана на квантовом освобождении физиологически активных веществ, что совпало на ранних этапах эволюции клеток с развитием физиологических функций. Несформированная система служит предтечей тех патологических состояний, при которых процессы в клетках не подчинены контролю более высоких уровней регуляции. Примером может быть несбалансированная секреция аутоагглютининов (в частности, простагландинов) в мозговом веществе почки, что лежит в основе патогенеза одной из форм ночного энуреза у детей.

Физиология почек в XIX в. и начале XX в. и клиника внутренних болезней (нефрология еще не стала самостоятельной областью знания) оперировали представлениями о функции зримых анатомических и гистологических объектов, описанием их свойств. Середина, последняя треть XX в. и начало XXI в. были связаны с проникновением в молекулярную организацию живых систем, в нонамир, где функция подчинена иным законам, и физическим, и физиологическим. Возникли новые проблемы в понимании механизмов реализации стимулов, лежащих в основе регуляций. Так, стало ясно, в отличие от представлений первой половины XX в., что антидиуретический гормон не сам увеличивает водные поры в мембране клеток и факультативную реабсорбцию воды, а в действительности он запускает каскад реакций. Один из этапов этих реак-

ций стал ясен после открытия цАМФ, другой этап связан с секрецией клетками аутокоидов, физиологически активных веществ, меняющих облик, общий рисунок процесса регуляции в клетке и в организме. Выявлено сходство химической структуры регуляторных молекул и принципов организации систем регуляции у организмов разного уровня развития, а при дефекте на любом уровне может развиваться та или иная форма патологии. Наличие сходных молекул регуляторных пептидов у простейших и бактерий, их влияние на метаболизм и реакции этих организмов можно соотнести с их ролью в регуляции функций у многоклеточных организмов, у человека.

ВОДНО-СОЛЕВОЙ ГОМЕОСТАЗ, НЕФРОЛОГИЯ И ПРОБЛЕМА ЭВОЛЮЦИИ ЖИЗНИ

Новые идеи о происхождении жизни позволяют построить непротиворечивую модель возникновения жидкостей внутренней среды, подойти к обоснованию одного из ключевых положений физиологии, касающихся возникновения плазматической мембраны и гомеостаза. Если еще недавно полагали, что жизнь возникла на рубеже кембрия, что живые существа обитают на Земле сотни миллионов лет, то по новым данным появление жизни датируют почти 4 млрд лет. В условиях ранней Земли около 4 млрд лет назад, когда температура на поверхности планеты стала приближаться к современной, появились водоемы, в которых физико-химические условия должны были быть благоприятны для живых существ, внутриклеточных процессов. На примере морских животных видно, что миллионы лет спустя животные обрели внутреннюю среду гемолимфу, кровь, отличающуюся от среды внешней. Концентрация каждого из катионов стала строго подчиняться гомеостатическому контролю, их концентрация во внеклеточной жидкости очень тонко регулируется. Но и в отношении некоторых ионов имеется система контроля не только вне, но и внутри клетки. Так, например, речь должна идти не об общем содержании кальция в цитозоле, в клетке, а о концентрации в них ионизированного кальция. Отличия концентрации Ca^{2+} по отношению к внеклеточной жидкости в этом случае могут достигать 20 000 раз. Увеличение концентрации Ca^{2+} в цитозоле токсично. Внутри клетки непрерывно функционирует эффективное депонирование кальция, что позволяет клетке использовать кальций в качестве внутриклеточной сигнальной системы. В относительно высокой концентрации кальций находится в эндоплазматической сети клетки, во многих других частях клетки повышение concentra-

ции кальция служит сигналом к программируемой клеточной смерти.

В процессе эволюции сформировалась система поддержания постоянства объема и физико-химических условий жидкостей внутренней среды. В этой системе у многоклеточных ключевое значение имеет нефридий, почка. В эволюции позвоночных в течение сотен миллионов лет очевидна тенденция ко все более высокой степени стабилизации состава крови, жидкостей внутренней среды. Возможности развития жизни заложены в физико-химических особенностях элементов, которые входят в состав живых организмов. Основным катионом, имеющим ключевое значение во внутриклеточном содержимом, служит калий, во внеклеточной жидкости – натрий. Ответа на вопрос, почему именно калий был избран природой, а не натрий, стал главным внутриклеточным катионом, нет. В то же время ясно, что без ответа на фундаментальные вопросы науки трудно добиться существенного прогресса в понимании основ явлений жизни и их отклонения от нормы при патологии.

По канонам современной иммунологии большинство микроорганизмов инактивируется с участием доиммунных механизмов резистентности к инфекциям, и процесс не доходит до иммунного воспаления с участием лимфоцитов. Существенно подчеркнуть, что многие биологические способы защиты от инфекций сформировались в эволюции до появления лимфоцитов, возраст которых оценивается всего в 450 млн лет. Вряд ли следует рассуждать о том, что парамеция менее сложно организована, чем многоклеточное существо. Разместить в одной клетке простейших великое разнообразие функций – это ли не величайшее достижение творческого проявления гения природы!

НЕФРОЛОГИЯ И ОБРАЗ ЖИЗНИ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА

От науки современное общество ждет ответа на многие вопросы, среди них – сколько пить, каким должен быть рацион. Известно, что в последние десятилетия увеличилось потребление жидкости. Приносит ли такой водный режим пользу или вред? Среднесуточное потребление жидкости выросло с 1700 мл в 70-е годы XX в. до 2200 мл и более в 90-е годы. Статистические исследования показали, что это способствует снижению риска заболеваний коронарных сосудов и рака мочевого пузыря, но возрастает опасность появления водной интоксикации (особенно при одновременном потреблении наркотических средств). Об эффективности работы почек можно судить по кон-

стантности физико-химических параметров сы-воротки крови, в этом проявляется гомеостатическая функция почек. Не всегда врач осознает, что чем шире диапазон колебаний показателей мочи, тем эффективнее деятельность почек – это и есть норма. Отклонение от нормы функции почек находит выражение в появлении в моче веществ, кото-рых в ней не должно быть (альбумин, белок, эри-троциты, глюкоза, аминокислоты и др.), либо в об-щих нарушениях в организме (отеки, гипертензия, анемия, остеопороз).

Рассмотрим осморегулирующую функцию поч-чек человека. Принципы осмотического концен-трирования мочи сходны у человека и млекопита-ющих животных. Особенностью почек у человека является соотношение разных популяций нефро-нов, количество и распределение в мембранах кле-ток V_1 - и V_2 -рецепторов, скорость синтеза аутокои-дов. От эффективности систем осмотического раз-ведения и концентрирования мочи зависит стабиль-ность осмотического давления крови. Клиницист, каждодневно читающий результаты лабораторно-го анализа плазмы крови, может быть удивлен зна-чению, которое достигла концентрация натрия. В действительности ошибка определения или недо-статочно вдумчивое прочтение данных такого ана-лиза, может стать трагедией для пациента. Врач об-ращает внимание на графу лабораторного листка, где даны крайние значения «нормы», но всегда ли можно им доверять, всегда ли они сделаны специ-алистом? Так в одном из справочников приводит-ся концентрация Na в сыворотке крови 130–156 ммоль/л [23]. При такой верхней границе это озна-чает тяжелую гиперосмию, никак не совместимую с нормой. Несколько лет назад, рассматривая дан-ные анализов проб сыворотки крови пациентов не-врологической клиники с ишемическим инсуль-том, обратил внимание на нарастающую гиперна-триемию в зависимости от длительности пребыва-ния больного в стационаре (!). Знакомство с исто-риями болезни показало, что пациенты поступали с инсультом в состоянии комы, им для снижения отека мозга и обезвоживания проводили инфузию физиологического раствора, не контролируя осмо-ляльность крови. Врач не обратил внимания, что на фоне гипертермии нарастало обезвоживание, в состоянии комы не ощущалась жажда, физиологи-ческий раствор лишь отягчал ситуацию, больные впадали в гипернатриемическую кому, а достиг-нув несовместимых с жизнью значений ($Na \approx 170$ ммоль/л), уходили в мир иной.

Известна и не требует аргументации польза грудного вскармливания ребенка. В учебниках фи-

зиологии рассказывается об этапах гидролиза поли-меров пищи до мономеров (аминокислоты, моно-сахара, жирные кислоты) и их всасывание. Прин-ципиальная схема действительно такова, но имеет-ся много фактов, которые свидетельствуют о том, что у здорового человека, ребенка, у млекопитаю-щих животных возможно всасывание в кишке не-расщепленных полипептидов, белков. Одним из примеров служит всасывание в кишечнике ребен-ка при грудном вскармливании эритропоэтина из молока [24]. Нами было показано в эксперименте на примере зеленого флюоресцентного белка и вазотоцина, что они всасываются нерасщепленными в кишке, с током крови достигают почек, где реаб-сорбируются клетками проксимальных канальцев, попадают в вакуоли, сливающиеся с лизосомами для последующего гидролиза [20]. Этот механизм всасывания в кишке нерасщепленного нонапепти-да лежит в основе нового подхода к лечению ноч-ного энуреза у детей с использованием минирина.

Для нефрологии важно аргументировать поло-жение о том, какие параметры деятельности поч-чек в норме должны иметь численные значения, а какие не могут быть качественно охарактеризо-ваны. Такой подход имеет принципиальное значе-ние для клиники. В этой связи, очевидно, что эф-фективность работы почек отражает стабильность физико-химических характеристик сыворотки крови, основных процессов, обеспечивающих мочеобразо-вание. В то же время не может быть сужена до так называемых средних величин концентрация в моче физиологически значимых для организма веществ. Необходимо осознавать суть парадокса – чем шире диапазон ряда значений концентрации веществ в моче, тем лучше работает почка, с другой сторо-ны – появление каких веществ в моче отражает на-растающую неэффективность работы почки.

В плазматических мембранах клеток эпителия нефрона встроено все многообразие транспорте-ров, которые обеспечивают реабсорбцию или се-крецию практически всего спектра необходимых для жизни веществ. В ряде случаев не один, а не-сколько генов определяют семейство транспорте-ров для переноса ионов, глюкозы и других веществ, дефект ряда генов может быть не летален, но нахо-дит отражение в формах патологии, имеющих харак-терную клиническую картину. Для клиники важно понять, как регулируется и осуществляется физио-логическая функция, зависящая от данной совокуп-ности генов. Подобная ситуация наблюдается и в отношении физиологически активных веществ, об-разующихся в почке, их концентрации в сыворот-ке крови, что должно быть обязательно сопостав-

лено с сиюминутным состоянием организма. Патология находит отражение в появлении в моче веществ, несвойственных здоровому человеку. Особенностью человека является зависимость состояния ряда функций от Слова, которое может влиять на функциональное состояние разных систем у человека. Дело не только в библейском значении слова в Евангелии от Иоанна, а во всеобъемлющем значении слова, в модуляции функций у человека.

Высокая эффективность деятельности почки у человека, о чем можно судить по редчайшим изменениям количества каждого из удаляемых веществ в зависимости от их потребления с пищей и образования в организме, создает картину столь высокой сложности, что иногда необходимо создание специальной физической измерительной аппаратуры, поскольку стандартные приборы грубее и не воспринимают изменений в крови, которые ощущают все системы регуляции. Одной из исключительных по значению проблем является выяснение того, каким образом достигается присущая здоровому человеку высокая точность работы сложнейшей по многокомпонентности системы регуляции функции почек, когда в ней участвует одновременно много компонентов. Этот подход принимается клиницистами, которые рассматривают комплекс методов в оценке роли почек в организме как необходимый шаг к нефрологии нового формата [25]. В настоящее время часто известны не все участники этого регуляторного ансамбля, и изменяется концентрация лишь определенных физиологически активных веществ. Но калейдоскоп состава внеклеточной жидкости столь разнообразен и мобилен, в него вовлечено столь много самостоятельных ярких элементов, что требуются принципиально новые идеи, чтобы понять, как в океане фантастической изменчивости и разнообразия достигается невероятная стабильность физико-химических параметров жидкостей внутренней среды, что создает условия для буйства фантазий и игры мысли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание проблем нефрологии вряд ли можно сводить только к запросам клиники, лечению ряда форм патологии почек. Требуется несравненно более широкий подход к науке о почке – исследование её становления, развития, роли во всем многообразии деятельности организма, патологии как самой почки, так и её вовлечение в процессы при заболеваниях других органов и систем, в адаптацию организма в широком смысле слова. Нефрология широко использует данные и методы многих наук. Среди них классические и молодые науки, включая

молекулярную генетику, молекулярную биологию. Понимание природы деятельности почек у человека во многом зависит от достижений в изучении ее морфологии, физиологии, биохимии.

Генетика – чертеж структурной, молекулярной организации почек, организма, образующиеся на матрице гена белки, их функция и ответ на факторы регуляции определяют сиюминутное состояние почек, декомпенсация – отклонение от нормы, приводит к развитию заболеваний. Выяснение причин болезни служит основой поиска адекватной терапии. Проникновение в мир генов, обеспечивающих полноценную реализацию функций, физиологическое изучение состояния почек, служит одним из подходов к построению образа функции, здания современной нефрологии.

Описание генома человека, выяснение природы ряда наследственных заболеваний с точной идентификацией поврежденного гена стало выдающимся событием науки на рубеже XX–XXI вв. Появилась возможность характеристики индивидуальных геномов. Но стало ясно, что синтез белков, их модификация, их функциональные особенности зависят от взаимодействия с липидами, углеводами, ионами металлов. Эта макросистема находится под влиянием физико-химических условий среды, где действует этот белок, и эффективна в зависимости от влияния на нее физиологически активных веществ. Из этого следует, что при одной и той же исходной генетической карте возможны разные физиологические ответы и, напротив, подобные функциональные реакции могут быть при ином сочетании генов, но в другой среде при другом сочетании регуляторных веществ. Закljučая статью, подчеркнем, что новейшие методы в построении здания современной нефрологии будут малоэффективны без выяснения роли всех компонентов системы регуляции, их реального взаимодействия в целостном организме, без понимания индивидуальных особенностей пациента, исследования *in vivo* ключевого компонента патологического процесса, что даст возможность найти в клинике алгоритм адекватной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Boyd CAR, Noble D, eds. *The Logic of Life*. Oxford University Press, Oxford, 1993
2. Шредингер Э. *Что такое жизнь с точки зрения физики?* ГИЛЛ., М., 1947
3. Свердлов ЕД. *Взгляд на жизнь через окно генома*. Т. 1. Наука, М., 2009
4. Баркрофт Дж. *Основные черты архитектуры физиологических функций*. Биомедгиз, М.–Л., 1937
5. Орбели ЛА. *Физиология почек*. В: Орбели ЛА. *Избранные труды*. Т. 4. Наука. М.–Л., 1966; 85–106

6. Наточин ЮВ. Новое о природе регуляций в организме человека. *Вестн РАН* 2000; 70 (1): 21-35
7. Smith HW. *The Kidney. Structure and function in health and disease*. Oxford University Press, New York, 1951
8. Horisberger JD, Doucet A. Renal ion-translocating ATPases: the P-type family. In: Alpern RJ, Hebert StC, eds. *Seldin and Giebisch's the kidney. Physiology and Pathophysiology. Forth Edition*. Elsevier, Amsterdam, 2008; 91-146
9. Landowski CP, Suzuki Y, Hediger M. The mammalian transporter families. In: Alpern RJ, Hebert StC, eds. *Seldin and Giebisch's the kidney. Physiology and Pathophysiology. Forth Edition*. Elsevier, Amsterdam, 2008; 91-146
10. Greger R, Windhorst U, eds. *Comprehensive human physiology*. V.1, 2. Springer, Berlin, Heidelberg, 1996; 2568
11. Марина АС, Кутина АВ, Наточин ЮВ. Стимуляция экс-енатидом осмотически свободной воды почкой крыс при гипергидратации. *Докл АН* 2011; 437(4): 568-570
12. Боткин СП. *Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции*. М., 1950
13. Яроцкий АП. *Идеализм, как физиологический фактор*. Тип. К. Маттисен, Юрьев. 1908
14. Наточин ЮВ. От квантовой к интегративной физиологии. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 2010; 96 (11): 1043-1061
15. Мороз О. *Прекрасна ли истина?* Знание, М., 1982
16. Гриффин Дж, Охеда С, ред. *Физиология эндокринной системы*. БИНОМ, Лаборатория знаний, М., 2008
17. Кузнецова АА, Наточин ЮВ. Исследование развития функции почек и их регуляции у детей на фоне патологического процесса. *Журн эвол биохим физиол* 2005; 41 (3): 277-284
18. Agre P, King LS, Yasui M et al. Aquaporins water channels – from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol* 2002; 542: 3-6
19. Nedvetsky PI, Tamma G, Beulshausen S et al. Regulation of aquaporin-2 trafficking. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 190: 133-157
20. Seliverstova EV, Burmakin MV, Natochin YuV. Renal clearance of absorbed intact GFP in the frog and rat intestine. *Comp Physiol Biochem A* 2007; 147: 1067
21. Павлов ИП. Памяти Р.Хейденхайна. В: Павлов ИП. *Избранные труды*. Медицина, М., 1999; 245 – 256
22. Наточин ЮВ. Возникновение мембран. В: *Проблемы происхождения жизни*. ПИН РАН, М., 2009; 215-228
23. Погосбекова МГ, Козинец ГИ, Гиноман ЛМ. *Анализ крови и мочи. Как его интерпретировать*. Мир, М., 1992; 80
24. Semba RD, Juul SE. Erythropoietin in human milk: physiology and role in infant health. *J Hum Lact* 2002; 18(3): 252-261
25. Смирнов АВ. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011; 15(2): 11-19

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 11-04-01636а), программы «Ведущие научные школы» (проект НШ-65100.2010.4) и программы ОФФМ РАН.

Поступила в редакцию 23.01.2012 г.

Принята в печать 24.02.2012 г.

© И.Г.Каюков, А.В.Смирнов, В.Л.Эмануэль, 2012
УДК 577.152.4

И.Г. Каюков^{1,2}, А.В. Смирнов^{1,3}, В.Л. Эмануэль⁴

ЦИСТАТИН С В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

I.G. Kayukov, A.V. Smirnov, V.L. Emanuel

CYSTATIN C IN CURRENT MEDICINE

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, ²кафедра нефрологии и диализа, ³кафедра пропедевтики внутренних болезней, ⁴кафедра клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре рассмотрены возможности применения эндогенного индикатора функционального состояния почек – цистатина С (*Цис С*). Дана оценка результатам использования *Цис С* как маркера скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у взрослых и детей. Проанализированы перспективы применения этого параметра в диагностике острого повреждения почек. Оценена также целесообразность его использования в кардиологии и диabetологии. Имеющиеся данные позволяют полагать, что это соединение может давать довольно объективную оценку величины СКФ. При этом, *Цис С*, по-видимому, несколько превосходит другие рутинные методы определения СКФ в у детей и пациентов с сахарным диабетом. Тем не менее, результаты применения *Цис С* в клинической практике не однозначны и требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: цистатин С, скорость клубочковой фильтрации, острое повреждение почек, кардиоваскулярный риск.

ABSTRACT

The review considers the possibility of an endogenous indicator of renal function -cystatin C (Cys C). The estimation results of the use of Cys C as a marker of glomerular filtration rate (GFR) in adults and children. The prospects of this parameter in the diagnosis of acute kidney injury. Evaluated the feasibility of its use in cardiology and diabetology. Available data suggest that this compound may provide a fairly objective estimate of GFR. In addition, Cys C seems somewhat superior to other routine methods for determining GFR in children and patients with diabetes mellitus. Nevertheless the results use of Cys C in clinical practice is inconclusive and require further research.

Key words: cystatin C, glomerular filtration rate, acute kidney injury, cardiovascular risk.

ВВЕДЕНИЕ

Гломерулярная ультрафильтрация – основной процесс мочеобразования. Она решающим образом определяет возможности почек по выполнению практически всех их многообразных функций. Естественно, что оценка состояния данного процесса привлекала и продолжает привлекать пристальное внимание врачей разных специальностей: нефрологов, кардиологов, трансплантологов, эндокринологов, педиатров, реаниматологов и др.

В последнее время актуальность разработки простых, надежных и хорошо воспроизводимых методов оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в клинической практике возросла еще более. Это обусловлено введением в практику понятия «хроническая болезнь почек» (ХБП) [1–5].

Тяжесть (стадия) ХБП определяется именно уровнем уменьшения СКФ. Кроме того, стойкое

снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 мес дает основания для установления диагноза ХБП даже при отсутствии других признаков повреждения почек. Современная классификация тяжести ХБП предполагает стратификацию ее тяжести на 6 стадий/подстадий (табл. 1) [5].

Степень снижения СКФ весьма тесно коррелирует с другими клиническими или метаболическими изменениями, возникающими по мере прогрессирования хронических нефропатий. Наконец, исходный уровень СКФ на момент наблюдения, наряду с другими факторами, позволяет довольно надежно оценивать прогноз заболевания у конкретного индивидуума [1]. Соответственно снижение величины СКФ в единицу времени (месяц, год) является важнейшей характеристикой скорости прогрессирования ХБП.

Несмотря на то, что проблема оценки СКФ в клинике разрабатывается около восьми десятков лет, многие вопросы остаются нерешенными. Все это заставляет постоянно совершенствовать мето-

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

Таблица 1

Стратификация стадий ХБП по уровню СКФ

Стадии по СКФ, описание и границы (мл/мин/1,73 м ²)	Обозначение	Характеристика	Уровень СКФ
	С 1	Высокая и оптимальная	>90
	С 2	Незначительно сниженная	60–89
	С 3а	Умеренно сниженная	45–59
	С 3б	Существенно сниженная	30–44
	С 4	Резко сниженная	15–29
	С 5	Терминальная почечная недостаточность	<15

ды определения данного параметра, модифицируя как известные способы, так и выдвигая новые подходы. К последним относятся предложения по использованию с этой целью сывороточной концентрации цистатина С (*Цис С*) – эндогенного индикатора СКФ, обладающего рядом очень интересных особенностей.

ПРИНЦИПЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СКФ

Определение СКФ в целой почке (во всех нефронах почек) базируется на ряде принципов. Их теоретическая основа достаточно хорошо разработана, хотя и имеются ряд проблем, которые требуют дополнительного разрешения. Здесь следует остановиться только на некоторых основных положениях.

Для установления значения СКФ у конкретного индивидуума следует выбрать вещество, которое соответствует нескольким условиям (рис. 1). Оно должно выделяться из организма только почками. Данное вещество обязано свободно фильтроваться в сосудистых клубочках, но не подвергаться канальцевой реабсорбции или секреции. Оно не может также метаболизироваться в организме (в том

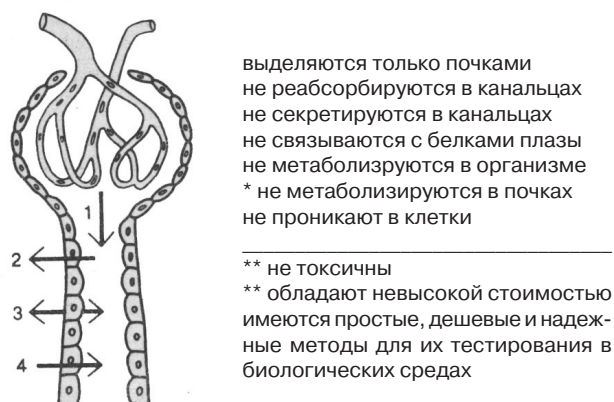


Рис. 1. Основные требования к индикаторам СКФ. 1 – гломерулярная ультрафильтрация, 2 – канальцевая реабсорбция, 3 – канальцевая синтез-секреция, 4 – канальцевая секреция. * Цистатин С полностью метаболизируется в канальцах. ** Обязательны для экзогенных индикаторов.

числе и почечной ткани). Наконец, это вещество не должно связываться с белками плазмы, но обязательно свободно распределяться во внеклеточном пространстве. Желательным также является и то, чтобы это вещество не слишком интенсивно поступало внутрь клеток (см. рис. 1).

Дополнительными условиями служат доступность данного вещества, его безвредность для организма, наличие простых и надежных методов измерения в биологических жидкостях, отсутствие в плазме крови и моче соединений, которые вступали бы в перекрестные реакции с тест-системами, применяемыми для определения концентрации этого вещества. Немаловажно, что химические соединения (гломерулотропные тест-агенты), применяемые в массовых определениях СКФ, должны обладать невысокой стоимостью [6].

Гипотетическое вещество, соответствующее всем перечисленным выше требованиям, получило название «идеального маркера СКФ» или «идеального индикатора СКФ» [6, 7].

При использовании «идеальных маркеров СКФ» оказываются справедливыми следующие простые соотношения (рис. 2). Обозначим: *C* – объем жидкости, переходящий из просвета гломерулярных капилляров в мочевое пространство клубочка в единицу времени; *P* – концентрация гломерулотропного тест-агента в плазме крови; *U* – концентрация того же тест-агента в моче; *V* – объем мочи, выделенный за определенный интервал времени.

Согласно принятым условиям, вещество, используемое в качестве тест-агента, не изменяется, не секретируется и не реабсорбируется. Напротив, вода в канальцах подвергается обратному

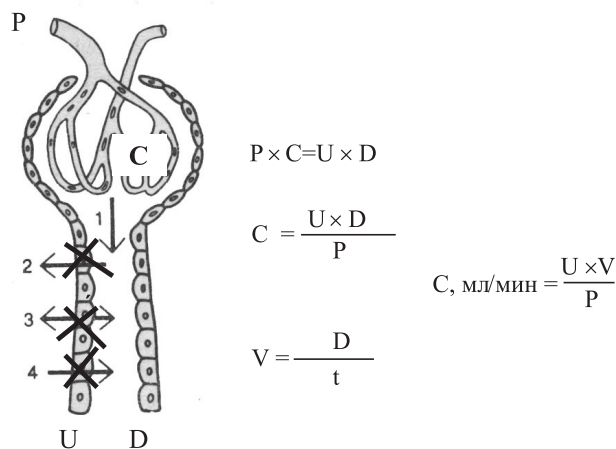


Рис. 2. Определение почечного клиренса гломерулярных маркеров. *P* – концентрация тест-агента в плазме (сыворотке) крови, *C* – клиренс (скорость клубочковой фильтрации), *U* – концентрация тест-агента в моче, *D* – диурез за период сбора мочи, *t* – длительность периода сбора мочи, *V* – минутный диурез (мл/мин). Остальные обозначения см. рис. 1.

му всасыванию. В такой ситуации концентрация тест-агента в окончательной моче окажется выше его концентрации в плазме крови, но общее количество вещества, поступившего в окончательную мочу, будет равно его количеству, профильтровавшемуся в клубочках, т.е.:

$$C \times P = U \times V \quad (1).$$

$$\text{Откуда: } C = U \times V/P \quad (2).$$

В данном случае величина «С» очевидно равна значению СКФ. Данная величина получила еще одно название «клиренс» (от англ. clearance – очищение). Заметим, что в представленном случае правильнее использовать термин «почечный клиренс», поскольку в клинической физиологии понятие клиренса имеет более широкое толкование. В частности, известен так называемый «плазматический клиренс», который в определенных ситуациях также может служить основой для измерения СКФ.

Возвращаясь к уравнениям (1) и (2), нетрудно заметить, что они могут реально использоваться только при одном непереносимом условии: *концентрация гломерулотропного вещества в плазме крови на протяжении всего исследования должна оставаться постоянной*. Действительно, концентрацию вещества в плазме или сыворотке крови легко определить в любой конкретный момент времени. Напротив, выражение, входящее в числитель формулы (2) (количество гломерулотропного маркера, поступившее в мочу) за бесконечно короткий отрезок времени, соответствующий моменту забора крови, на практике измерить невозможно. Очевидно, что определение диуреза требует некоторого временного интервала. Тогда, если концентрация вещества в плазме крови изменяется, то просто неизвестно к какому ее значению следует относить количество гломерулотропного маркера, выделившегося с мочой (рис. 3).

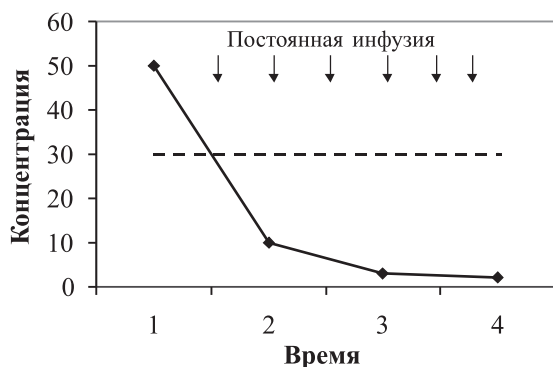


Рис. 3. Изменения концентрации экзогенного гломерулотропного тест-агента при однократном введении в плазму крови (сплошная линия) и постоянной инфузии (пунктир).

Существуют три основных варианта выхода из данной ситуации. Одним из них был поиск эндогенного метаболита, который образуется в организме с относительно постоянной скоростью, и особенности дальнейших превращений и почечного транспорта которого более или менее соответствуют свойствам идеального гломерулотропного тест-агента. Очевидно, что при соблюдении этих условий концентрация такого метаболита в плазме крови при стабильном уровне СКФ также будет оставаться относительно постоянной. Последнее легко дает возможность реализовать принципы, описанные уравнениями (1) и (2).

Понятно, что при снижении СКФ должен наблюдаться рост концентрации эндогенного гломерулотропного маркера в плазме крови, пропорциональный уменьшению интенсивности гломерулярной фильтрации. Данное обстоятельство позволяет косвенно характеризовать состояние СКФ на основе только измерения плазматической или сывороточной концентрации этого вещества. В таком случае не нужно прибегать к сбору мочи и определению величины клиренса соответствующего метаболита. К эндогенным маркерам СКФ относятся, прежде всего, *креатинин*, в какой-то мере – *мочевина* и *Цис С*. Последний характеризуется весьма своеобразными особенностями внутрипочечной кинетики, которые значительно отличаются от свойственных идеальным гломерулотропным тест-агентам. Тем не менее ряд обстоятельств, которые и являются основным предметом настоящего сообщения, по-видимому, позволяет расценивать концентрацию *Цис С* в плазме или сыворотке крови как вполне удовлетворительную косвенную характеристику величины СКФ.

Другим направлением в разработке подходов к измерению СКФ, применимых на практике, стало предложение методов, основанных на постоянной инфузии экзогенных гломерулотропных тест-агентов. В данном случае стремятся добиться постоянства плазматической концентрации соответствующего индикатора, уравневав скорость его выведения почками постоянной добавкой вещества с помощью внутривенного капельного введения (см. рис. 3) [6, 7]. Альтернативой этим методам может служить подкожное введение соответствующих препаратов (^{125}I -йоталамат), которые, постепенно всасываясь в кровяное русло из депо подкожной жировой клетчатки, обеспечивают относительную стабильность плазматической концентрации [8, 9].

В настоящее время известно много природных и синтетических химических соединений, пригодных для определения СКФ (рис. 4).

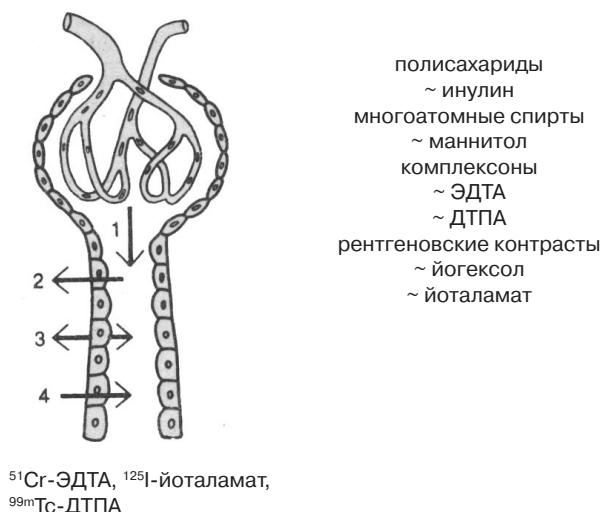


Рис. 4. Основные экзогенные маркеры СКФ. Остальные обозначения см. рис. 1.

Молекулы этих веществ, как правило, электро нейтральны. Молекулярная масса данных соединений не превышает 10000 Да (молекулярная масса инулина, например, составляет 5200 Да). Все это позволяет им пересекать стенки капилляров клубочка также легко, как воде и электролитам [6, 7].

Третий основной подход, позволяющий количественно определять СКФ, в том числе и у пациентов с ХБП, основан на однократном внутривенном болюсном введении соответствующего индикатора. При использовании данного принципа обычно учитывается то, что изменения плазматической концентрации гломерулотропного тест-агента после однократного введения подчиняются определенным закономерностям, как правило, соответствующим экспоненциальному закону. Установление параметров, характеризующих скорость убыли того или иного маркера из плазмы, объемы распределения, дозу и величины плазматических концентраций соответствующего тест-агента в конкретные моменты времени, в конечном итоге, позволяет вычислить уже упомянутый плазматический клиренс этого вещества. Основой для таких расчетов обычно служат математические модели клиренса, как правило, «однокамерная» («моноэкспоненциальная») или «двухкамерная» («биэкспоненциальная»). В случае применения соединений, поведение которых в организме подчиняется условиям гломерулотропных индикаторов, величина плазматического клиренса оказывается практически равной величине его почечного клиренса и, следовательно, равной значению СКФ. Существенным достоинством многих (но не всех) методов определения СКФ на основе плазматического клиренса является

возможность отказа от сбора мочи. При применении данного подхода чаще используют гломерулотропные соединения, меченные радионуклидами (обычно комплексоны или рентгеновские контрасты). Последнее позволяет существенно упростить измерение концентраций этих препаратов в биологических средах, а также создает еще ряд дополнительных преимуществ.

На основе описанных выше принципов определения СКФ разработано очень большое количество способов и их модификаций, позволяющих с той или иной степенью надежности оценивать СКФ. Даже просто упомянуть эти методы и их варианты едва ли возможно. Не менее трудно и классифицировать все возможности определения скорости гломерулярной фильтрации. Поэтому ниже представлена не классификация, а только более или менее упорядоченное перечисление ряда известных способов оценки СКФ.

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ СКФ

МЕТОДЫ, НЕ СВЯЗАННЫЕ С ВВЕДЕНИЕМ ЭКЗОГЕННОГО ГЛОМЕРУЛОТРОПНОГО ТЕСТ-АГЕНТА

Методы косвенной оценки величины СКФ, основанные на однократном заборе крови

- концентрация креатинина в сыворотке крови
- концентрация цистатина С в сыворотке или плазме крови
- концентрация мочевины в сыворотке крови (имеет историческое значение)

Методы, связанные с однократным забором крови и сбором мочи

- клиренс креатинина (расчет величины СКФ по формуле UV/P)
~ в том числе при подавлении канальцевой секреции креатинина циметидином
- полусумма клиренсов креатинина и мочевины
- клиренс мочевины (имеет историческое значение)

«Расчетное» определение СКФ на основе однократного забора пробы крови

- формулы D. W. Cockcroft и M. H. Gault, MDRD, CKD-EPI и др.

~ в том числе использование формулы D.W. Cockcroft и M.H. Gault после подавления канальцевой секреции креатинина циметидином

- величина «обратной креатининемии»
- «расчетное» определение СКФ на основе концентрации цистатина С в сыворотке

Методы, основанные на определении клеточной массы тела с помощью биоэлектрического импеданса

МЕТОДЫ, СВЯЗАННЫЕ С ВВЕДЕНИЕМ ЭКЗОГЕННОГО ГЛОМЕРУЛОТРОПНОГО ТЕСТ-АГЕНТА

Постоянная внутривенная инфузия тест-агента (клиренс инулина или других гломерулотропных веществ)

- со сбором мочи
~ в том числе с катетеризацией мочевого пузыря
- без сбора мочи (учет скорости инфузии тест-агента)

Однократное внутривенное введение гломерулотропных тест-агентов (обычно комплексоны, меченные радиоизотопами: ^{51}Cr -ЭДТА, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА и др., или рентгеновские контрасты, в частности, йогексол)

- с многократными заборами проб крови и расчетом СКФ, как правило, по «двухкамерной» математической модели клиренса
- с двумя заборами проб крови (расчет величины СКФ по «однокамерной» модели клиренса)
- с двумя заборами проб крови и регистрацией скорости убыли гломерулотропного тест-агента, меченного радиоизотопом, внешним детектором (расчет СКФ, как правило, по «двухкамерной» математической модели клиренса)
- с одним забором пробы крови (расчет СКФ на основе эмпирических уравнений регрессии)
- одноразовое внутривенное введение с последующим использованием гамма-камеры
- одноразовое внутривенное введение со сбором мочи
~ с расчетом величины СКФ по формуле UV/P
~ с последовательным сбором порций мочи и расчетом величины СКФ по «однокамерной» модели клиренса

Однократное подкожное введение гломерулотропного тест-агента (^{125}I -йоталамат) со сбором мочи и расчетом величины СКФ по формуле UV/P .

ПРОИСХОЖДЕНИЕ, СТРОЕНИЕ, КАТАБОЛИЗМ И ФУНКЦИИ ЦИСТАТИНА С

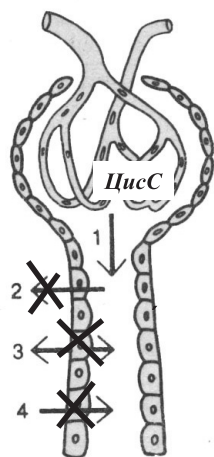
Цис С – основной пептид, состоящий из 122 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 13 кДа (13343–13359 Да). Он является важным экстрацеллюлярным ингибитором цистеиновых протеиназ, принадлежащим ко второму типу суперсемейства цистатинов [10–12]. *Цис С* оказывает выраженный ингибирующий эффект на цистеиновые протеиназы, сходные с папаином, или катепсинами В, Н и L. Два других представителя подобных ингибиторов, выделенные у млекопитающих, получили названия цистатинов А и В [12].

Зрелая, активная форма человеческого *Цис С*

(*Цис С*-мономер) состоит из одной не гликозилированной полипептидной цепи, содержащей четыре характеристических участка, образованных парами цистеиновых остатков, соединенных дисульфидными мостиками [11]. *Цис С*-мономер присутствует практически во всех жидкостях тела, наибольшие его количества определяются в cerebrospinalной жидкости, сперме и молоке, причем концентрация *Цис С* в cerebrospinalной жидкости примерно в 5,5 раза выше, чем в сыворотке крови. Определимые уровни пептида выявляются в слюне и моче [11–18].

Биосинтез *Цис С* детерминируется CST3-геном, который располагается на 20-й хромосоме. Ген, контролирующий биосинтез данного протеина, экспрессируется практически во всех ядро-содержащих клетках и является геном «домашнего хозяйства» [11, 12, 19]. Структура гена *Цис С* и его промотера, как представителей типа генов «домашнего хозяйства», определяет высокую стабильность биосинтеза этого ингибитора цистеиновых протеиназ [19]. Постоянство продукции *Цис С*, как и других сходных с ним ингибиторов, предохраняет организм от неконтролируемой активации протеолиза, которая чревата самыми негативными последствиями. В силу этих обстоятельств продукция *Цис С* считается мало зависящей от различных факторов: воспаления, опухолевого роста, возраста, пола, мышечной массы и степени гидратации организма [19–26].

Принято считать, что элиминация *Цис С* из циркуляции более чем на 99% осуществляется почками. *Цис С* свободно фильтруется в гломерулярных капиллярах. В интактном виде его молекула, как полагают, не подвергается ни канальцевой реабсорбции, ни секреции. В этом смысле *Цис С* может считаться, если не идеальным, то очень близким к нему маркером СКФ. В то же время, дальнейшая внутривисочечная кинетика *Цис С* значительно отличается от подавляющего большинства других тест-агентов, использующихся при измерении объема клубочковой фильтрации. При попадании в тубулярный просвет и в процессе реабсорбции в проксимальном извитом канальце *Цис С* практически полностью метаболизируется (рис. 5). Поэтому концентрация *Цис С* в сыворотке крови должна быть строго обратно связана с величиной СКФ. В данной связи сывороточный уровень цистатина С многие признают вполне приемлемой оценкой СКФ, имеющей определенное преимущество перед другими доступными мерами последнего параметра (см. рис. 5) [24–29 и др.].



Цистатин С

- протеин, образующийся в ядерных клетках с постоянной скоростью;
- свободно фильтруется в клубочках;
- полностью метаболизируется в проксимальных канальцах в процессе реабсорбции;
- продукция не зависит от массы тела, пола, наличия воспалительных процессов или опухолей;
- концентрация Цис С в плазме обратно коррелирует с СКФ и более чувствительна к ее изменениям, чем *Scr*.

Рис. 5. Обоснования применения концентрации Цис С в сыворотке крови для оценки СКФ. Остальные обозначения см. рис. 1.

Исходя из наличия функциональной зависимости между концентрацией Цис С в сыворотке крови и величиной СКФ, рядом авторов предложены уравнения, выведенные как с помощью регрессионного анализа, так и на основе представлений об особенностях кинетики данного вещества в организме. С помощью таких уравнений, ориентируясь на сывороточный уровень этого пептида, можно рассчитать значения СКФ, выраженные в привычных мл/мин (табл. 2).

ЦИСТАТИН С КАК МАРКЕР СКОРОСТИ КЛУБЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Основным условием доказательности преимущества одного косвенного метода перед другим может служить сравнение их обоих с некоторым «золотым стандартом». Очевидно, что в качестве

таких стандартов в рассматриваемом контексте могут выступать клиренс инулина или клиренсы комплексонов или рентгеновских контрастов. К сожалению, далеко не во всех работах, даже выполненных в последние время, соблюдается правило «золотого стандарта» [29–36]. Отсутствие референтного метода не всегда полностью опровергает полученные выводы, хотя создает определенные проблемы.

В ряде исследований действительно было показано, что сывороточная концентрация Цис С или $1/\text{Цис С}$ лучше коррелируют с величиной СКФ, чем *SCr* или $1/\text{SCr}$ [37–42].

Не менее интересным и практически важным является вопрос о диагностическом соответствии результатов оценки СКФ с помощью Цис С и «расчетных методов»: *CCrCG*, *MDRD*, *CKD-EPI* и др. L. Risch и соавт. [43] при исследовании пациентов с трансплантацией почки обнаружили лучшую корреляцию между Цис С и СКФ, чем между *CCrCG* и СКФ.

У пожилых людей R. Hojs и соавт. [44] также нашли достоверно более высокие значения коэффициента корреляции величины обратной цистатинемии с клиренсом ^{51}Cr -ЭДТА, чем значения этого коэффициента с *CCrCG*. Позже эта же группа представила данные о том, уравнения для расчета СКФ на базе Цис С в популяции пациентов с ХБП обеспечивают лучшее соответствие с клиренсом ^{51}Cr -ЭДТА, чем формулы, основанные на *SCr* [45]. Аналогичные данные были получены у реципиентов почечного трансплантата [46], пациентов с коронарной болезнью сердца, подвергшихся оперативному вмешательству [47], боль-

ных со злокачественными опухолями головы и шеи [48], а также в некоторых других популяциях [49–51].

В ряде работ такие данные, правда, не были подтверждены [37, 52–56]. Однако, как следует из большинства этих исследований, методы оценки СКФ, основанные на Цис С, давали, по крайней мере, не худшие результаты, чем способы, базирующиеся на *SCr*.

С другой стороны – применение такого метода статистической обработки

Таблица 2

Уравнения для расчета величины СКФ на основе плазматической или сывороточной концентрации Цис С у взрослых

Уравнение	Автор
1. $\text{СКФ}_{(1,73/\text{м}^2)} = -4,32 + 8,35/\text{Цис С}$	F.J. Hoek и соавт. [2003]
2. $^*\text{СКФ} = 77,24 \times \text{Цис С}^{-1,2623}$	A. Larsson и соавт. [2004]
3. $^{**}\text{СКФ} = 99,43 \times \text{Цис С}^{-1,5837}$	
4. $\text{СКФ}_{(1,73/\text{м}^2)} = 3,7 + 34,6/\text{Цис С}$	R.P. Woitas и соавт. [2000]
5. $1\text{СКФ} = 124/\text{Цис С} - 22,3$	P. Sjostrom и соавт. [2005]
6. $\text{СКФ} = 86,49 \times \text{Цис С}^{-1,686} \times (0,948\text{ж})$	A. Crubb и соавт. [2005]
7. $\text{СКФ} = 66,8 \times \text{Цис С}^{-1,30}$	A.D. Rule и соавт. [2006]
8. $\text{СКФ} = 79,901 \times \text{Цис С}^{-1,4389}$	M. Flodin и соавт. [2007]
9. $\text{СКФ} = (100/\text{Цис С}) - 14$	M. Tidman и соавт. [2008]
10. $\text{СКФ} = 127,7 \times \text{Цис С}^{-1,17} \times \text{ВЗ}^{-0,13} (\times 0,91\text{ж}; \times 1,06\text{чк})$	L.A. Stevens и соавт. [2008]
11. $\text{СКФ} = 177,6 \times \text{Cr}^{-0,65} \times \text{Цис С}^{-0,57} \times \text{ВЗ}^{-0,20} (\times 0,82\text{ж}; \times 1,11\text{чк})$	L.A. Stevens и соавт. [2008]
12. Среднее <i>MDRD</i> плюс СКФ 9.	M. Tidman и соавт. [2008]

Примечание. ж – женщины; ВЗ – возраст, г; чк – чернокожие.

как ROC-анализ привело некоторых авторов к заключению о том, что концентрация *Цис С* в сыворотке крови обладает большей диагностической чувствительностью и специфичностью в отношении снижения СКФ, чем концентрация креатинина. Эти данные, во-первых, позволяют на основе *Цис С* более рано и надежно выявлять определенные критические уровни СКФ (например, 60 мл/мин, что важно, в том числе, для диагностики ХБП) [57]. Во-вторых, они наводят на мысль о том, что при достижении определенной заданной степени снижения СКФ уровень *Цис С* имеет более высокую вероятность возрастания, чем уровень сывороточного креатинина [37, 39–41, 52, 57, 58].

Очень важно то, что на основе рСКФ, определенной по уровню *Цис С*, в популяции можно намного более надежно прогнозировать последующее развитие тяжелых осложнений, в том числе наступление терминальной почечной недостаточности или смертельного исхода, чем на оценках СКФ, базирующихся на концентрации сывороточного креатинина [59, 60].

Наконец, в пользу *Цис С*, как маркера СКФ, свидетельствуют и данные мета-анализа, посвященного данной проблеме. В его итоге были подтверждены преимущества *Цис С* перед *SCr*: К сожалению, работы, результаты которых вошли в метаанализ, были ограничены декабром 2001 г. [26].

Все приведенные выше данные дают серьезные основания для более широкого использования *Цис С* в практике современной нефрологии. При этом, *Цис С* может играть существенную роль в выявлении реципиентов почечного трансплантата с наиболее высоким риском развития тяжелых осложнений [61].

АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИСТАТИНА С В БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ И ЕЕ СТАБИЛЬНОСТЬ

При оценке СКФ качество определения гломерулотропных маркеров в биологических жидкостях имеет особое значение. Недостаточная чувствительность или специфичность соответствующего аналитического метода может существенно дискредитировать результаты исследования и привести к неверным клиническим заключениям. *Цис С* обычно определяется с помощью трех методов. ELISA – наиболее подходит для выявления *Цис С* в низких концентрациях. Недостаток этого способа – длительное время, необходимое для получения результата. Нефелометрия [62] и турбидиметрия [63] могут обеспечить быстрое установление концентрации *Цис С*. Имеющиеся дан-

ные свидетельствуют о том, что доступные аналитические методы определения *Цис С* заметно превосходят способы измерения креатинина, по крайней мере, основанные на повсеместно используемой реакции Яффе, низкая чувствительность и особенно специфичность которой общеизвестны. Они служат одной из основных причин, существенно ограничивающих применение *SCr* для оценки СКФ во многих клинических ситуациях.

Большая чувствительность и специфичность аналитических методов определения *Цис С* должно считаться одним из важных аргументов в его пользу по сравнению с *SCr*. Тем не менее, следует иметь в виду, что по некоторым данным интраиндивидуальная вариабельность сывороточной или плазматической концентрации цистатина может оказаться достаточно существенной [64, 65], хотя это не подтверждено результатами других исследований [37].

Продукция и соответственно сывороточная концентрация *Цис С* считаются относительно стабильными и мало зависящими от различных факторов [19–26, 66].

Однако есть сведения о том, что она может испытывать влияния возраста, пола, массы тела, роста, курения, повышенного уровня С-реактивного белка, глюкокортикоидов, иммуносуппрессоров и противоопухолевых средств [67–72]. Сывороточная концентрация *Цис С* у пациентов с распространенной меланомой и раком прямой кишки была достоверно больше, чем у больных с единичной меланомой или здоровых людей [73]. Однако в другом исследовании этой же группы авторов, выполненной на больных с меланомой, раком желудка и раком яичников, не было зарегистрировано значимых различий в концентрациях *Цис С* в сыворотке между пациентами с наличием или отсутствием метастазов. Уровень этого пептида значимо не менялся и в процессе химиотерапии [30].

ЦИСТАТИН С ПРИ ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК

В практику современной медицины начинает входить еще одно новое понятие – острое повреждение почек (ОПП). Концепция ОПП по ряду позиций сходна с концепцией ХБП и причины, приведшие к разработке двух этих подходов, во многом аналогичны. Основным преимуществом ОПП является то, что оно устраняет огромное количество разночтений в терминологии, диагностике и стратификации тяжести многочисленных острых ситуаций, вызывающих быстрое развитие нарушений

функционального состояния почек. Очевидно, что термин ОПП должен неизбежно вытеснить привычное словосочетание «острая почечная недостаточность» (ОПН). В международной медицинской литературе это уже произошло и, надо полагать, аналогичная перестройка скоро произойдет и в отечественной медицине.

Не рассматривая в деталях многие интересные стороны концепции ОПП, отметим один момент. Понятие ОПП предполагает выявление определенных признаков («маркеры ОПП»), позволяющих достаточно четко выявлять именно «остроту» патологического процесса. Наиболее четко здесь просматривается аналогия с таким известным маркером остроты поражения миокарда, как тропонин. В настоящее время круг биомаркеров острого повреждения почек уже достаточно хорошо очерчен. При этом *Цис С* в диагностике ОПП занимает весьма достойное место [74].

Сывороточный *Цис С* позволял предсказывать развитие острой почечной недостаточности (ОПН) на 1–2 дня ранее, чем *SCr* [75]. Наряду с другими биомаркерами, *Цис С* оказался надежным независимым предиктором наступления смерти в течение ближайших 7 сут или необходимости начала заместительной почечной терапии [76].

Существенно, что *Цис С* может служить предиктором не только ближайшего, но и отдаленного прогноза ОПП. Так, М. Bell и соавт. показали, что у пациентов с высокими уровнями *Цис С* в сыворотке крови (третий-четвертый квартили) кумулятивная выживаемость в течение 1000 дней была достоверно ниже, чем у больных с меньшими уровнями этого пептида. Сывороточный креатинина такими прогностическими возможностями не обладал [77]. Аналогичные данные были получены М.У. Chung и соавт. у пациентов с циррозом печени и ОПП [78].

ЦИС С КАК ПРЕДИКТОР КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Наличие тесной взаимосвязи между патологией почек и сердечно-сосудистой системы общеизвестно. Взаимоотношения дисфункции почек и изменений сердечно-сосудистой системы носят многогранный характер и выстраиваются по типу обратной связи. В этом контексте, с одной стороны, почка может выступать как орган-мишень для действия большинства известных факторов, связанных с сердечно-сосудистыми изменениями; с другой – активно вмешиваться в формирование системных метаболических и сосудистых патологических процессов, являясь активным генера-

тором и традиционных, и нетрадиционных факторов риска. Таким образом, замыкается сложный патогенетический круг, определяющий судьбу таких пациентов. Подобный взгляд на взаимоотношенность патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках, двуправленность действия факторов риска, клиническая предсказуемость конечных результатов такого сочетания, с одной стороны, позволяет представлять данные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих кардиоренальный континуум [79].

С этих позиций часто упоминаемый в специальной литературе *кардиоренальный(ные) синдром(ы)* [80, 81] можно рассматривать как частные случаи кардиоренального континуума.

В рамках кардиоренального континуума снижение СКФ становится важным независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и кардиоваскулярной смертности [82].

В ряде крупных популяционных исследований показано, что даже начальное снижение функции почек, когда уровень креатинина в сыворотке крови «нормален» или только незначительно повышен, сопровождается резким увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [83–85].

Результаты ряда других исследований подтвердили, что ухудшение функционального состояния почек при эссенциальной гипертензии связано с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза [86, 87].

Наконец, в ряде метаанализов, включавших сотни тысяч и даже миллионы случаев, было показано, что критический уровень СКФ, при котором начинает отчетливо возрастать риск как общей, так и кардиоваскулярной смертности, составляет, примерно, 75 мл/мин [88, 89].

Очевидно, что значение такого потенциально маркера СКФ, как *Цис С*, не могли не оценить в качестве предиктора развития кардиоваскулярных осложнений [90].

В целом ряде исследований, объектом изучения которых были самые разные популяции, найдены довольно четкие ассоциации между повышением сывороточного уровня *Цис С* или величин СКФ, рассчитанной на его основе, и частотой «кардиоваскулярных событий» [91–103].

При этом под понятием «кардиоваскулярные» события могут объединяться самые разные состояния и исходы: смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, коронарная болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, инсульт, острая и хро-

ническая сердечная недостаточность и др. В данной связи наиболее интересны исследования, в которых изучались ассоциации *Цис С* с конкретными поражениями сердечно-сосудистой системы.

Цистатин С в прогнозе кардиоваскулярной смерти. Анализ результатов одного из фрагментов крупного популяционного исследования NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) показал, что *Цис С* ассоциируется с общей смертностью у мужчин, принадлежащих к средне-высоким группам коронарного риска и уровнем кардиоваскулярной летальности у женщин из группы низкого риска [104].

В проспективном исследовании пожилых мужчин уровень рСКФ, оцененный на основе *Цис С*, также был отчетливо связан с сердечно-сосудистой смертностью. Причем эта взаимосвязь не зависела от других общепринятых факторов кардиоваскулярного риска [105].

Аналогичные данные представлены в другой работе (11 909 участников исследований Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis – MESA – и Cardiovascular Health Study – CHS). Интересно, что по данным этих исследователей оценка СКФ только на базе *Цис С* оказалась более надежным критерием прогноза кардиоваскулярной летальности, чем определение этого параметра на основе SCr или комбинированного применения *Цис С* и SCr [59].

У 1827 пациентов с коронарной болезнью сердца и уровнем рСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² *Цис С* оказался надежным предиктором прогноза кардиоваскулярной смерти, независимо от классических факторов коронарного риска или N-терминального проВ-типа натрийуретического пептида. При этом сывороточный креатинин не ассоциировался с исходом коронарной болезни [106].

Сывороточная концентрация *Цис С* у пожилых людей была отчетливо связана с большим риском кардиоваскулярной смертности, тогда как аналогичная связь SCr была крайне слабой или отсутствовала вовсе [107, 108]. Сходные данные были получены R. Deo и соавт. На материале исследования Health, Aging and Body Composition (3044 сохранных пациентов в возрасте 70–79 лет на момент включения при сроке наблюдения 6 лет). Высокие уровни *Цис С* ассоциировались с большей частотой кардиоваскулярной смертности по сравнению с со средними или низкими значениями этого показателя. Наиболее четко такая зависимость прослеживалась у людей, не имевших на момент включения в исследования признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Повышенный уровень сывороточного креатинина у людей без признаков сосудистой па-

тологии также был связан с большим риском кардиоваскулярной смертности [109].

С другой стороны J. Beilby и соавт. нашли, что у пожилых людей сывороточный *Цис С*, сывороточный креатинин и расчетный клиренс креатинина обладают высокой и примерно одинаковой значимостью в смысле прогноза сердечно-сосудистой смертности [110].

У пациентов с острой сердечной недостаточностью и нормальной или умеренно сниженной функцией почек (рСКФ MDRD ≥ 30 мл/мин) установлено, что *Цис С*, но не рСКФ, является надежным предиктором кардиоваскулярной летальности [111].

При ХБП 3–4 ст., недиабетической природы *Цис С* проявил себя надежным предиктором кардиоваскулярной летальности. Интересно, что его прогностическая значимость в таком плане оказалась даже несколько выше, чем СКФ, измеренной по клиренсу йоталамата [112].

Цис С как фактор риска развития сердечной недостаточности. Впервые о наличии взаимосвязи между сывороточным *Цис С* и развитием сердечной недостаточности (СН) в общей популяции сообщили M.J. Sarnak и соавт. на основе материалов исследования Cardiovascular Health Study [113]. Концентрация цистатина С в сыворотке крови ассоциировалась с линейным нарастанием риска развития СН между квинтетами *Цис С*. Напротив, взаимосвязь между риском появления СН и концентрацией сывороточного креатинина или рСКФ носила J-образный характер. Сывороточный *Цис С* оказался лучшей мерой вероятности развития СН, чем SCr, в особенности у людей с «нормальной» функцией почек. Эти результаты нашли подтверждение в последующем сообщении об итогах Cardiovascular Health Study, в котором M.G. Shlipak и соавт. сообщили, что более высокие уровни *Цис С* в сыворотке крови служат независимым предиктором СН у лиц без наличия ХБП, тогда как значения рСКФ (MDRD) таким прогностическими возможностями не обладают [107].

L. Djousse и соавт. на основе результатов исследования Physicians' Health Study продемонстрировали, что повышенные уровни *Цис С* ассоциируются с нарастанием риска развития СН, однако эта взаимосвязь четко прослеживается только у гипертензивных индивидуумов [114]. Эти результаты отличаются от данных, полученных в других популяционных исследованиях, в которых не обнаружено такой особенности гипертензионного статуса [115].

Одним из существенных ограничений большинства работ, в которых изучались взаимоотношения между дисфункцией почек и частотой выявления

сердечной недостаточности, служит отсутствие дифференциации СН на систолическую и диастолическую. Свет на эту проблему, в какой-то мере, пролили результаты еще одного пересмотра данных Cardiovascular Health Study. Было установлено, что *Цис С* линейно связан с риском появления систолической сердечной недостаточности, но такая зависимость в отношении диастолической СН просматривается только при высоких концентрациях *Цис С* в сыворотке крови [116]. Такие данные наводят на мысль о том, что существуют в определенной мере различные патогенетические механизмы, приводящие к формированию двух этих типов СН [115].

Отдельный интерес представляют исследования прогностического значения *Цис С* в плане вероятности развития СН в популяциях высокого риска. Однако таких разработок немного. В сообщении, базирующемся на результатах Heart and Soul Study, включавшего амбулаторных больных с коронарной болезнью сердца, приведены сведения о предикторном значении высоких уровней *Цис С* в отношении появления новых случаев СН [117]. Интересно, что повышенные концентрации *Цис С* примерно с одинаковой надежностью предсказывают нежелательные клинические исходы у пациентов с наличием или отсутствием микроальбуминурии. Это позволяет полагать, что ассоциация между высокими концентрациями *Цис С* и риском развития СН не опосредуется исключительно нарастанием экскреции альбумина с мочой.

Цистатин С при коронарной болезни сердца. У больных с острым инфарктом миокарда концентрация цистатина С в плазме крови оказалась значимо выше, чем у пациентов со стабильной или нестабильной стенокардией. Кроме того, при дальнейшем наблюдении в течение 6 мес развитие сердечно-сосудистых осложнений ассоциировалось с более высокими плазматическими уровнями *Цис С* [94].

Т. Jernberg и соавт. оценили прогностическую значимость *Цис С* у 726 пациентов, госпитализированных в связи с наличием или подозрением на острый коронарный синдром (АКС) без элевации сегмента ST. Через 40 и 6 мес были оценены наступление смерти или развитие инфаркта миокарда. Высокий уровень сывороточного *Цис С* оказался надежным предиктором летального исхода, но не развития инфаркта [118].

Однако в другой работе (1128 больных с АКС без элевации ST, но с повышением уровня тропонина Т) обнаружена четкая прямая взаимосвязь между концентрацией *Цис С* и развитием инфаркта миокарда в течение 3 лет [100].

В свою очередь, N. Taglieri и соавт. показали, что в течение 1 года наблюдения у пациентов с АКС без элевации ST при высоких уровнях *Цис С* (третий и четвертый квартили) отмечается большая частота сердечно-сосудистых осложнений (комбинация кардиоваскулярной смерти, нефатального инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии). При этом рСКФ, оцененная по формуле MDRD, или SCr не являлись независимыми предикторами негативных кардиоваскулярных событий у этой категории больных [96].

Обнаружено также, что у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом ST, повышенный уровень *Цис С* может предсказать большую вероятность последующих госпитализаций по поводу застойной сердечной недостаточности [98]. У этой же категории больных *Цис С* оказался удовлетворительным предиктором дисфункции левого желудочка в течение 6 мес от инфаркта миокарда [97].

У пожилых пациентов *Цис С* был четко ассоциирован с вероятностью развития острого инфаркта миокарда, тогда как сывороточный креатинин такими прогностическими возможностями не обладал [107].

При анализе риска развития кардиоваскулярных осложнений у 4991 индивидуума – участника популяционного исследования Third National Health and Nutrition Examination Survey со значениями рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² выявлена зависимость между уровнем *Цис С* и вероятностью развития инфаркта миокарда [101].

Интересные данные были получены в результате крупного шведского популяционного исследования Malmö Diet and Cancer (MDC). Изученная когорта включала 5067 участников (средний возраст 58 лет; 60% женщин) без наличия сердечно-сосудистых заболеваний на момент включения в разработку. Средний срок наблюдения составил 12,8 года (медиана). *Цис С*, наряду с двумя другими биомаркерами, оказался значимым предиктором развития коронарных повреждений [119].

Наконец, одним из результатов уже цитированного исследования Cardiovascular Health Study явилось то, что у лиц с быстрым снижением рСКФ (более 3,0 мл/мин/1,73 м² в год), рассчитанной на основе *Цис С*, отмечалась достоверно большая частота развития инфаркта миокарда в течение 7 лет наблюдения. Эта связь прослеживалась независимо от наличия или отсутствия ХБП [95].

Оценивая риск развития осложнений (совместно кардиоваскулярная смерть и нефатальный инфаркт миокарда) у 1781 больных со стабильной стенокардией в течение 3,6 года, R.B.Schnabel и со-

авт. обнаружили, что *Цис С*, наряду с рядом других биомаркеров, является достоверным независимым предиктором неблагоприятного исхода [120].

Цистатин С в предсказании развития инсульта. Недавно опубликованные результаты метанализа, включавшего 22 509 случаев из 14 работ (в 13 изучались группы высокого риска, в одной – когорта, представляющая общую популяцию), однозначно показали, что высокий уровень *Цис С* является надежным и независимым предиктором развития инсульта [121].

Высокая прогностическая значимость *Цис С* в плане развития инсульта была выявлена и в ряде других исследований [122–124].

Справедливости ради надо отметить, что в отдельных исследованиях прогностическое значение *Цис С* в отношении развития инсульта не было подтверждено [95, 125].

Причины таких расхождений нуждаются в дальнейшем изучении.

Цис С и артериальная гипертензия. В большом популяционном исследовании, выполненном в США, у взрослых лиц без клинически явных признаков ХБП было обнаружено, что более высокие уровни *Цис С* ассоциируются с наличием артериальной гипертензии. Однако такая зависимость прослеживалась только у женщин, но не у мужчин [126].

У больных с эссенциальной гипертензией уровень *Цис С* в сыворотке крови значимо позитивно коррелировал не только с выраженностью альбуминурии, но и с индексом массы миокарда левого желудочка, толщиной интимы общей сонной артерии и величиной среднего систолического артериального давления, измеренного с помощью суточного мониторинга. Такие данные позволили рассматривать концентрацию *Цис С* в сыворотке крови в качестве чувствительного маркера тяжести повреждений почек и сердца при гипертонической болезни [72].

Кроме того, у гипертензивных пациентов с коронарной болезнью сердца *Цис С* был независимо ассоциирован с тяжестью повреждений венечных сосудов, уровнем гомоцистеина в плазме крови и традиционными факторами риска. Однако он не проявил отчетливого прогностического значения в отношении клинических исходов [127]. При эссенциальной гипертензии обнаружено также, что *Цис С* служит не только маркером почечной функции, но и хронического воспаления [128].

По результатам амбулаторного суточного мониторинга также оказалось, что уровень *Цис С* коррелирует с величинами систолического, диастолического и пульсового АД и уровнем аль-

буминурии [129]. Кроме того, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что на ранних стадиях гипертонической болезни *Цис С* или величины СКФ, рассчитанные на его основе, являются лучшими предикторами появления микроальбуминурии, чем клиренс креатинина или значения рСКФ, базирующиеся на SCr [130].

Очень существенно, что у больных с первичной гипертензией концентрация *Цис С* в сыворотке крови оказалась прямо связано с выраженностью гипертрофии миокарда. При этом отчетливой зависимости между SCr или рСКФ на его основе с характеристиками ремоделирования миокарда выявлено не было [131].

Наконец, при эссенциальной гипертензии обнаружена четкая ассоциация *Цис С* с индексом почечного сосудистого сопротивления [132].

Имеющиеся данные, несмотря на определенные оговорки, практически не оставляют сомнений в том, что у гипертоников *Цис С* является значимым предиктором повреждения органов-мишеней: сердца и почек.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИС С В ПЕДИАТРИИ

В практике педиатрии поиск методов точного, малотравматичного, простого и быстрого установления СКФ приобретает, пожалуй, даже большее значение, чем во «взрослой» нефрологии. Даже сравнительно необременительные для взрослых способы оценки этого параметра, связанные с необходимостью количественного сбора мочи, могут создать серьезные трудности для самого маленького пациента, его родителей и медицинского персонала. Проблема усугубляется тем, что у детей часто встречаются расстройства мочеиспускания, например, везикоуретральный рефлюкс или нейрогенный мочевой пузырь. В этих ситуациях измерение СКФ на основе мочевых клиренсов оказывается несостоятельным. Альтернативой могут быть плазматические клиренсы экзогенных гломерулярных маркеров, например, клиренс нерадиоактивного йогексола, но они не являются предметом обычной нефрологии. Поэтому, *Цис С*, как возможный маркер СКФ у детей, привлек значительное внимание соответствующих специалистов [133, 134].

Н. Finney и соавт. измеряли *Цис С* и креатинин в плазме крови у 291 ребенка в возрасте от 1 сут до 17 лет и нашли, что у детей концентрация этого маркера достигает такого же уровня, что у взрослых к одному году, что позволяет использовать ее для оценки СКФ, начиная с этого возраста. Эти же

Таблица 3

Уравнения для расчета величины СКФ на основе плазматической или сывороточной концентрации Цис С у детей

Уравнение	Автор
На основе Цис С	
$91,62 \times (\text{Цис С})^{-1,123}$	G. Filler и соавт. [2003]
$84,69 \times (\text{Цис С})^{-1,680} \times 1,384$ если <14 лет	A. Grubb и соавт. [2005]
$75,94 \times (\text{Цис С})^{-1,17} \times 1,2$ если Тр	M. Zappitelli и соавт. [2006]
На основе Цис С и SCr	
$63,2 \times (\text{SCr}/1,086)^{-0,35} \times (\text{Цис С}/1,2)^{-0,56} \times (\text{МТ}/45)^{0,30} \times (\text{годы}/14)^{0,40}$	Y. Bouvet и соавт. [2006]
$43,82 \times e^{0,003 \times \text{Рт}} \times (\text{Цис С})^{-0,635} \times (\text{SCr})^{-0,547}$	M. Zappitelli и соавт. [2006]
$39,1 \times (\text{РТ}/\text{SCr})^{0,516} \times (1,8/\text{Цис С})^{0,294} \times (30/\text{SUR})^{0,169} \times (1,099)$ если мужчина $\times (\text{РТ}/1,4)^{0,188}$	G.J. Schwartz и соавт. [2009]

Примечание. Тр – трансплантация почки; SCr – концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл); Рт (см); РТ (м); SUR – концентрация мочевины в сыворотке крови; МТ – масса тела (кг).

исследователи обнаружили также, что у новорожденных концентрация Цис С значительно повышена, составляя от 1,10 до 2,06 мг/л [135].

В свою очередь, А.С. Novo и соавт. показали, что у здоровых новорожденных концентрация Цис С в сыворотке крови снижается к 3-м суткам с момента рождения и затем стабилизируется на этом уровне в течение первого месяца жизни. При этом уровень Цис С у ребенка мало зависит от концентрации данного пептида у матери [136].

Напротив, D. Nitsch и соавт. нашли, что на каждые 10% нарастания материнского Цис С, у их потомков наблюдается увеличение концентрации данного пептида на 3%. Аналогичные сопоставления в отношении концентрации Цис С у отцов дали значения 2,1% [137].

Согласно результатам ряда исследований, у детей Цис С лучше коррелирует с СКФ, чем SCr [135, 138].

Более того, незначительное снижение СКФ более рано отражается изменениями концентрации Цис С, чем сывороточного креатинина, по крайней мере, частично из-за меньшего периода полужизни Цис С. Таким образом, хотя Цис С не является общепринятым маркером СКФ, обратные величины сывороточного Цис С хорошо коррелируют со значениями СКФ у детей [139–142].

В некоторых исследованиях было показано, что Цис С может превосходить сывороточный креатинин для разграничения нормальной или сниженной СКФ [28].

Кроме того, есть свидетельства того, что у детей со злокачественными опухолями Цис С позволяет более надежно выявлять умеренные нарушения функции почек, чем сывороточный креатинин [143].

Аналогичным образом из 168 детей, подвергнутых трансплантации печени, оценка СКФ на основе SCr позволила выявить ХБП 2–3 ст. только у 3 пациентов, тогда как на базе Цис С – у 34 [144]. Сходные данные привели М.С. Franco и со-

авт. [145]. G. Berding и соавт. также подтвердили, что у детей после трансплантации печени, при невозможности использовать референтные способы измерения СКФ, рСКФ на основе Цис С становится методом выбора [146].

Y. Bouvet и соавт. разработали комбинированные формулы для оценки СКФ на основе креатинина и Цис С (в качестве референтного метода применялся плазматический клиренс ^{51}Cr -EDTA) [147]. Результаты этого исследования свидетельствуют о повышении точности оценки СКФ при включении в формулу Цис С, SCr и некоторых демографических сведений. M. Zappitelli и соавт. также предложили два уравнения на основе Цис С, которые включали сывороточный креатинин, рост и массу [148] (табл. 3).

Наконец, G.J. Schwartz и соавт., опираясь на результаты исследования CKiD (Chronic Kidney Disease in Children), показали, что у 349 детей в возрасте от одного года до шестнадцати лет с небольшой и умеренной тяжестью заболевания почек оригинальная формула Schwartz завышает референтные значения СКФ, определенной по плазматическому клиренсу йогексола («биэкспоненциальный» метод) примерно на 12 мл/мин (29%). Модификация уравнения с включением концентраций креатинина и мочевины в сыворотке крови, роста, пола существенно повышает точность уравнения [149] (см. табл. 3).

Полученные в настоящее время данные свидетельствуют о том, что у детей методы оценки СКФ на основе Цис С, пожалуй, обладают еще большей точностью и надежностью чем у взрослых, и должны бы стать общепринятой практикой. Однако существенным ограничителем выступает сравнительно высокая стоимость измерения Цис С (в 20–30 раз дороже, чем определение Scr). По-видимому, оправдано использование этих способов у отдельных категорий больных детей. Заметим также, что в настоящее время один из способов оценки СКФ на

основе *Цис С* у детей включен в калькулятор расчета СКФ на официальном сайте NKF-KDOQI [150].

ЦИСТАТИН С И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет (СД) характеризуется широким спектром мультисистемных поражений, причем повреждения почек и сердца обеспечивают основную долю инвалидности и летальности. Изменения в почках при СД весьма своеобразны. На начальных стадиях заболевания развивается феномен гиперфилтрации в относительно сохранных еще почечных клубочках. Гиперфилтрация становится самостоятельным фактором повреждения почек, содействуя, наряду с другими причинами, формированию диабетического гломерулосклероза. Кроме того, особенности сосудистых повреждений при СД, полностью распространяющиеся и на ренальные сосуды, и метаболические сдвиги, приводящие в частности к активации провоспалительных, пропролиферативных и профибротических цитокинов, обуславливают высокую уязвимость почек к действию неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов. Поэтому пациенты с СД попадают в группу высокого риска развития не только ХБП, но и ОПП. Все это определяет большой интерес диабетологов и нефрологов к адекватной оценке функционального состояния почек у больных с СД. Поэтому изучению диагностических и прогностических возможностей *Цис С* у таких больных уделяется большое внимание.

В серии различных исследований было показано, что *Цис С* и методы определения рСКФ на его основе у пациентов с СД являются вполне адекватной оценкой истинной величины данного параметра [151–159].

При этом методы оценки СКФ на основе *Цис С* у пациентов с сахарным диабетом обычно показывали существенные преимущества по сравнению со способами, базирующимися на уровне креатининемии. Данное положение не нашло подтверждения лишь в единичных сообщениях [55, 160].

Огромным достоинством *Цис С*, как маркера СКФ у пациентов с СД, является то, что он позволяет раньше выявлять почечную дисфункцию, чем другие общеупотребительные в клинической практике методы оценки этого параметра [151–159, 161].

Существенно, что способы оценки СКФ на базе *Цис С* могут реагировать на повреждение почек даже раньше, чем появляется такой несомненный признак диабетической нефропатии (ДН), как микроальбуминурия [155, 159, 161].

При диабете такие диагностические возможности *Цис С* имеют решающее значение, поскольку

они разрешают своевременно начать рено- и кардиопротективную терапию. Успех такого лечения почти исключительно определяется его началом на ранних стадиях ДН.

Интересно, что некоторые наблюдения наводят на мысль о том, что для своевременного выявления ДН может оказаться полезным и измерение концентрации *Цис С* в моче [161].

Важной особенностью *Цис С* является то, что он способен чутко реагировать на быстрые транзиторные изменения СКФ, особенно характерные для СД типа 1 при вариациях уровня гликемии [162].

Наконец, на основе *Цис С* можно обеспечить надежный и чувствительный мониторинг течения ДН, заметно превышающий по своим возможностям мониторинг, осуществляемый с помощью методов оценки СКФ на базе креатинина [156, 157].

Достоинства *Цис С* в диагностике и оценке течения СД не исчерпываются его способностью адекватно отражать состояния процесса гломерулярной ультрафилтрации у таких больных. *Цис С* у пациентов с СД может служить надежным предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений. Например, он позволяет прогнозировать появление артериальной гипертензии у больных с первым типом заболевания [163] и, в какой-то мере, оценивать прогрессию коронарного атеросклероза у таких пациентов [164].

Цис С может также выступать одним из предикторов летальности у пожилых больных с СД [165].

Таким образом, результаты имеющихся научных разработок однозначно свидетельствуют о том, что пациенты с сахарным диабетом являются одной из наиболее перспективных когорт, в которых исследования цистатина С могут дать много ценной информации для диагностики и оценки течения этого тяжелого заболевания.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИСТАТИНА С В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В РФ внедрение *Цис С* в практику лечебно-диагностической деятельности только начинается. В ряде лечебных и научно-медицинских учреждений России прошли испытания наборы реагентов для определения концентрации *Цис С* в плазме крови методом турбидиметрии («Alfresa», Япония; дистрибьютер на территории РФ «Аква-Тест», Санкт-Петербург).

В биохимической лаборатории ГБУЗ СО «Уральский институт кардиологии» было обследовано 12 здоровых лиц. Концентрация *Цис С* у них составила $0,083 \pm 0,012$ мг/л ($C_v=5,1\%$). Также изучено 58 пациентов, из них 28 человек с

Q-инфарктом миокарда, 2 – с нестабильной стенокардией и тромбозом в системе легочной артерии, 21 – с нестабильной стенокардией. Пациенты были распределены на две группы в зависимости от концентрации креатинина в плазме крови: первая – $95,5 \pm 8,4$ мкмоль/л ($n=31$); вторая – $154,75 \pm 10,5$ мкмоль/л ($n=27$). В первой группе концентрация Цис С составила $1,96 \pm 0,315$ мг/л; во второй – $2,33 \pm 0,63$ мг/л, что было в 23,6 и 28,3 раза выше, чем в контроле, соответственно.

В ФГУ РНЦРХТ Росмедтехнологий концентрация Цис С в плазме крови была измерена у 14 здоровых лиц и у 28 больных с ортопической трансплантацией печени. По результатам исследования оказалось, что уровень цистатина С у здоровых лиц соответствует референсным величинам, тогда как у больных значительно превышает как референсный интервал, так и значения, полученные у здоровых добровольцев. Уровень Цис С достоверно прямо коррелировал с уровнем креатинина, но у значительной части испытуемых (15 человек), у которых концентрация креатинина находилась в границах референсного интервала, уровень Цис С статистически значимо превышал значения нормы. Сделано заключение о том, что определение концентрации Цис С в плазме крови создает предпосылки для раннего выявления почечной дисфункции в группах повышенного риска.

Испытания, проведенные в Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова (ныне Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Меч-

никова), также подтвердили удовлетворительную чувствительность и специфичность тестируемого метода. Как и в предыдущем исследовании (ФГУ РНЦРХТ) было показано, что у значительной части представителей группы почечного риска (пациенты, длительно страдающие ревматоидным артритом без документированного поражения почек) имело место нарастание концентрации Цис С в плазме крови, при уровне креатинина в границах референсных значений.

В РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН было показано, что у кардиохирургических больных одновременное определение СКФ на основе Цис С и креатинина создает дополнительные возможности для оценки риска развития почечной дисфункции в послеоперационном периоде. При этом значение индекса повреждения почки (ИПП; отношение СКФкреатинин/СКФцистатин) больше 1,20 до операции может служить предиктором развития почечной дисфункции в послеоперационном периоде.

Таким образом, результаты отечественного, пока ограниченного опыта подтверждают, что концентрация Цис С в плазме крови отражает состояние функции почек и может применяться для прогнозирования развития дисфункции органа у людей, входящих в группы риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные в настоящему времени сведения дают основания считать, что Цис С служит одним из важнейших диагностических тестов, находящим применение в самых разных областях медицины.

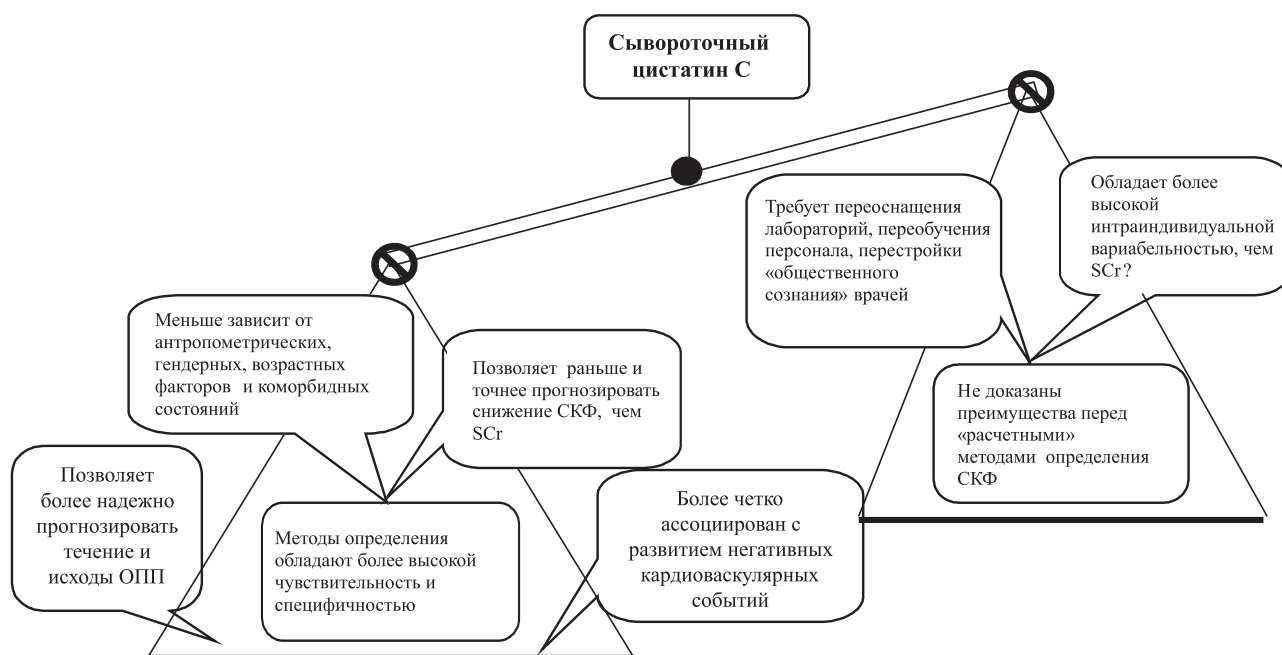


Рис. 6. Современное состояние проблемы применения цистатина С для оценки СКФ в клинической практике, 2011 г.

Основное его назначение – оценка тяжести и прогноз развития почечных повреждений и кардиоваскулярных рисков. Сейчас можно выделить две когорты, в которых диагностическое использование *Цис С* практически не имеет альтернативы, – это дети и больные сахарным диабетом. Отдельные недостатки данного диагностического метода (прежде всего, сравнительно высокая стоимость) не могут перевесить его несомненные достоинства (рис 6).

Следует заметить, что еще семь лет назад, рассматривая проблему применения *Цис С* в клинике, мы склоняли коромысло аналогичных весов в противоположную сторону [166]. Однако, появившиеся в последнее время, данные дают основания для продолжения усилий по дальнейшей оценке перспектив этого подхода и более широкого внедрения данного диагностического теста в практику отечественной медицины.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [Suppl 1]: S1-S266
2. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17
3. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Добронравов ВА, Кучер АГ, Тугушева ФА. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
4. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67(6): 2089-20100;
5. Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2010; <http://www.kidney-international.org>
6. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis, and renal biopsy. In: Brenner BM, ed. *The kidney, fifth ed.*, Brenner & Rector, W.B. Saunders, 1998; 21477-22269
7. Carlson JA, Harrington JT. Laboratory evaluation of renal function. In: Schrier RW, Gottschalk CW, eds. *Disease of the kidney, fifth ed.* Little, Brown & Co, Boston e.a., 1993; 361-405
8. Perrone R, Steinman TI, Beck GJ et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ^{125}I -iothalamate, ^{169}Yb -DTPA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 224-235
9. Levey AS, Greene T, Schluchter MD et al. Glomerular filtration rate measurement in clinical trials. Modification of Diet in Renal Disease Study Group and the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1159-1171
10. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992; 38: S20-S27
11. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41(5-6): 467-550
12. Mareš J, Stejskal D, Vavroušková J et al. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. *Biomed Papers* 2003; 147(2): 177-180
13. Lie MA, Locs BG, Henskens YM et al. Salivary cystatin activity and and cystatin C in natural and experimental gingivitis in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 979-984
14. Uchida K, Goton A. Measurements of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* 2002; 323 (1-2): 121-128
15. Tkaczyk M, Nowicki M, Lukamowicz J. Increased cystatin C concentration in urine of nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(11): 1278-1280
16. Herget-Rosental S, Feldcamp T, Volbracht L, Kribben A. Measurement of urinary cystatin C by particle-enhanced nephelometric immunoassay: precision, interference, stability and reference range. *Ann Clin Biochem* 2004; 41(Pt 2): 111-118
17. Herget-Rosental S, Poppen D, Husing J et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004b; 50: 552-558
18. Hellerstein S, Berenbom M, Erwin P et al. The ratio of urinary cystatin C to urinary creatinine for detection decreased GFR. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(5): 521-525
19. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990; 268: 287-294
20. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (γ -trace) as a measure of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 97-101
21. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G et al. Serum concentration of cystatin C, factor D and β_2 -microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 1985; 218: 499-503
22. Tian S, Kusano E, Ohara T et al. Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases. *Clin Nephrol* 1997; 48(2): 104-108
23. Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58(7): 585-592
24. Rodrigo E, Martin de Francisco AL, Escallada R et al. Measurement of renal function in pre-ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61[Suppl 80]: S11-S17
25. Takawa S, Ito Y, Ushijima K, Uchida K. Serum cystatin-C values in children by age and their fluctuation during dehydration. *Pediatr Int* 2002; 44(1): 28-31
26. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(2): 221-226
27. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W et al. Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005; 38 (1): 1-8
28. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: improved estimator of glomerular filtration rate? [Review]. *Clin Chem* 2002; 48: 669-707
29. Gokkusu CA, Ozden TA, Gul H, Yildiz A. Relationship between plasma Cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx-transplant patients. *Clin Biochem* 2004; 37(2): 94-97
30. Štabuc B, Vrhovec L, Štabuc-Šilin M, Cizey TE. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: Use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem* 2000; 46 (2): 193-197
31. Hermida J, Romero R, Tutor JC. Relationship between cystatin C and creatinine in kidney-liver transplant patients. *Clin Chim Acta* 2002; 316(1-2): 165-170
32. Shimizu-Tokiwa A, Kobata M, Ito H et al. Serum cystatin C is more sensitive marker of glomerular function than serum creatinine. *Nephron* 2002; 92(1): 224-226
33. Akbas SH, Yavuz A, Tuncer M et al. Serum cystatin C as an index of renal function in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2004; 36(1): 99-101
34. Al-Tondary YA, Hammad AM, Zaghloul YM et al. Pre-treatment cystatin C in children with malignancy: can it predict chemotherapy-induced glomerular filtration rate reduction during induction phase? *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26(6): 336-341
35. Wasen E, Isoaho R, Mattila K et al. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a combination of creatinine-based formulae with serum cystatin C. *J Intern Med* 2004; 256 (1): 70-78
36. Podracka L, Feber J, Lepage N, Filler G. Intra-individual variation of cystatin C and creatinine in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005; 9(1): 28-32
37. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2024-2031

38. Larsson A, Malm J, Crubb A, Hansson L.O. Calculation of glomerular filtration rate expressed in ml/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64(1): 25-30
39. Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Flommersfeld S et al. Correlation of serum cystatin C and creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis. *Clin Chem* 2000; 46 (5): 712-715
40. Samyn M, Cheeseman P, Bevis L et al. Cystatin C, an easy and reliable marker for assessment of renal dysfunction in children with liver disease and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11(3):344-349
41. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47(1):312-318
42. Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. *Clin Nephrol* 1998; 49(4): 221-225
43. Rich L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplantation using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1991-1996
44. Hojs R, Bevic S, Antolinc B, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in the elderly. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004; 24(2-3): 49-54
45. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Kidney function estimating equations in patients with chronic kidney disease. *Int J Clin Pract* 2011; 65(4):458-464
46. Bargnoux AS, Cavalier E, Cristol JP et al. Cystatin C is a reliable marker for estimation of glomerular filtration rate in renal transplantation: validation of a new turbidimetric assay using mono-specific sheep antibodies. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(2):265-270
47. Brondén B, Eyjolfsson A, Blomquist S et al. Dardashti A, Ederoth P, Bjursten H. Evaluation of cystatin C with iohexol clearance in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55(2):196-202
48. Bölke E, Schieren G, Gripp S, et al. Cystatin C – a fast and reliable biomarker for glomerular filtration rate in head and neck cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2011;187(3):191-201
49. Cha RH, Lee CS, Lim YH et al. Clinical usefulness of serum cystatin C and the pertinent estimation of glomerular filtration rate based on cystatin C. *Nephrology (Carlton)* 2010;15(8):768-776
50. Bonjoch A, Bayés B, Riba J, Puig J et al. Validation of estimated renal function measurements compared with the isotopic glomerular filtration rate in an HIV-infected cohort. *Antiviral Res* 2010;88(3):347-354
51. van Deventer HE, Paiker JE, Katz IJ, George JA. A comparison of cystatin C- and creatinine-based prediction equations for the estimation of glomerular filtration rate in black South Africans. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(5):1553-1558
52. Harmoinen A, Lehtimäki T, Korpela M et al. Diagnostic accuracies of plasma creatinine, cystatin C, and glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft-Gault and Levey (MDRD) formulas. *Clin Chem* 2003; 49(7): 1223-1225
53. Schuck O, Teplan V, Jabor A et al. Glomerular filtration rate estimation in patients with advanced chronic renal insufficiency based on serum cystatin C levels. *Nephron Clin Pract* 2003; 93(4): 122-123
54. Schuck O, Teplan V, Sibova J, Stollova M. Predicting the glomerular filtration rate from serum creatinine, serum cystatin C and the Cockcroft and Gault formula with regard to drug dosage adjustment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42(2): 97-93
55. Oddoze C, Morange S, Portugal H et al. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 310-316
56. Chantrel F, Agin A, Offner M et al. Comparison of cystatin C versus creatinine for detection of mild renal failure. *Clin Nephrol* 2000; 54: 374-381
57. Shastri S, Katz R, Shlipak MG, et al. Cystatin C and Albuminuria as Risk Factors for Development of CKD Stage 3: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 2011 Feb 4. [Epub ahead of print]
58. Plebani M, Dall'Amico R, Mussap M et al. Is serum cystatin C a sensitive marker of glomerular filtration rate (GFR)? A preliminary study on renal transplant patients. *Ren Fail* 1998; 20(2): 303-309
59. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(1):147-155
60. Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cystatin C, mortality risk and clinical triage in US adults: threshold values and hierarchical importance. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Oct 20. [Epub ahead of print]
61. Tsai JP, Wu SW, Hung TW et al. Diagnostic performance of serum cystatin C and serum creatinine in the prediction of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2010; 42(10):4530-4533
62. Finney H, Newman DJ, Gruber W et al. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem* 1997; 43: 1016-1022
63. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994; 40(10):1921-1926
64. Podracka L, Feber J, Lepage N, Filler G. Intra-individual variation of cystatin C and creatinine in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005; 9(1): 28-32
65. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998; 44: 1535-1539
66. Tangri N, Stevens LA, Schmid CH et al. Changes in dietary protein intake has no effect on serum cystatin C levels independent of the glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2011;79(4):471-477
67. Bokenkamp M, Domanetzki M, Zinck R et al. Cystatin C serum concentration underestimate glomerular filtration rate in renal transplant patients. *Clin Chem* 1999; 45: 1866-1868
68. Fanos V, Mussap M, Plebani M, Cataldi L. Cystatin C in paediatric nephrology. Present situation and prospects. *Minerva Pediatr* 1999; 51 (5): 167-177
69. Bjarnadottir M, Crubb A, Olafsson I. Promoter-mediated dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 617-623
70. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentration in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001; 47: 2055-2059
71. Cimerman N, Brgurjan PM, Krasovec M et al. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinase, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000; 300: 83-95
72. Watanabe S, Okura T, Liu J et al. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2003; 26 (11): 895-899
73. Kos J, Štabuc B, Cimerman N, Brunner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression [Letter]. *Clin Chem* 1998; 44: 2556-2557
74. Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2010 Aug 21. [Epub ahead of print]
75. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004c; 66 (3): 1115-1122
76. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney Int* 2011; 79(10):1119-1130
77. Bell M, Granath F, Mårtensson J et al. Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009 24(10): 3096-3102
78. Chung MY, Jun DW, Sung SA. Diagnostic value of cystatin C for predicting acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2010; 16(3): 301-307
79. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3): 7-15
80. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010; 31(6): 703-711
81. McCullough PA. Cardio-renal syndromes: Pathophysiology to prevention. *Int J Nephrol* 2011; 2011: 762590. doi: 10.4061/2011/762590]

82. Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхаахуу Од-Эрдэнэ, Каюков ИГ и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10(4): 7-17
83. Majunath G, Tighionart H, Ibrahim H et al. Level of kidney function as a risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 47- 55
84. Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-1407
85. Nitsch D, Dietrich DF, von Eckardstein A et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(4): 935-944
86. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension. *Kidney Int* 2004; [Suppl 92]:S45-S49
87. Mann JFE. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: implication for the use of ACE inhibitors. *La Presse Medicale* 2005; 34(18): 1303-1308
88. Vanholder R и соавт. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(6):1048-1056
89. Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2010; <http://www.kidney-international.org>
90. Lassus J, Harjola VP. Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk. *Heart Fail Rev* 2011; Mar 23. [Epub ahead of print]
91. Dzielinska Z, Januszewicz A, Wiecek A et al. Reduced kidney function estimated by cystatin C and clinical outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: association with homocysteine and other cardiovascular risk factors. *Kidney Blood Press Res* 2010;33(2):139-148
92. Hoke M, Amighi J, Mlekusch W et al. Cystatin C and the risk for cardiovascular events in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke* 2010; 41(4): 674-679
93. Rifkin DE, Katz R, Chonchol M, Fried LF et al. Albuminuria, impaired kidney function and cardiovascular outcomes or mortality in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(5):1560-1567
94. Ge C, Ren F, Lu S, Ji F, Chen X, Wu X. Clinical prognostic significance of plasma cystatin C levels among patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2009; 32(11): 644-648
95. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B et al. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(12): 2625-2630
96. Taglieri N, Fernandez-Berges DJ, Koenig W et al. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 209(1): 300-305
97. Derzhko R, Plaksej R, Przewlocka-Kosmala M, Kosmala W. Prediction of left ventricular dysfunction progression in patients with a first ST-elevation myocardial infarction--contribution of cystatin C assessment. *Coron Artery Dis* 2009; 20(7): 453-461
98. Ichimoto E, Jo K, Kobayashi Y, Inoue T et al. Prognostic significance of cystatin C in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ J* 2009; 73(9): 1669-1673
99. Kilic T, Oner G, Ural E et al. Comparison of the long-term prognostic value of cystatin C to other indicators of renal function, markers of inflammation and systolic dysfunction among patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2009; 207(2):552-558
100. Windhausen F, Hirsch A, Fischer J et al. Cystatin C for enhancement of risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndrome patients with an increased troponin T. *Clin Chem* 2009; 55(6):1118-1125
101. Muntner P, Mann D, Winston J, Bansilal S, Farkouh ME. Serum cystatin C and increased coronary heart disease prevalence in US adults without chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2008; 102(1):54-57
102. Eggers KM, Dellborg M, Oldgren J et al. Risk prediction in chest pain patients by biochemical markers including estimates of renal function. *Int J Cardiol* 2008; 128(2): 207-713
103. Luc G, Bard JM, Lesueur C, Arveiler D et al. Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease: The PRIME Study. *Atherosclerosis* 2006;185(2):375-380
104. Wu CK, Chang MH, Lin JW et al. Renal-related biomarkers and long-term mortality in the US subjects with different coronary risks. *Atherosclerosis* 2011; Mar 1. [Epub ahead of print]
105. Nerpin E, Ingelsson E, Risérus U et al. The combined contribution of albuminuria and glomerular filtration rate to the prediction of cardiovascular mortality in elderly men. *Nephrol Dial Transplant* 2011; Feb 18. [Epub ahead of print]
106. Keller T, Messow CM, Lubos E et al. Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J* 2009; 30(3):314-320
107. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006;145(4):237-246
108. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352(20):2049-2060
109. Deo R, Fyr CL, Fried LF et al. Kidney dysfunction and fatal cardiovascular diseasean association independent of atherosclerotic events: results from the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study. *Am Heart J* 2008; 155(1): 62-68
110. Beilby J, Divitini ML, Knuiman MW et al. Comparison of cystatin C and creatinine as predictors of cardiovascular events in a community-based elderly population. *Clin Chem* 2010; 56(5):799-804
111. Naruse H, Ishii J, Kawai T, Hattori K et al. Cystatin C in acute heart failure without advanced renal impairment. *Am J Med* 2009; 122(6): 566-573
112. Menon V, Shlipak MG, Wang X et al. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2007;147(1):19-27
113. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, et al. Cystatin c concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005;142:497-505
114. Djousse L, Kurth T, Gaziano JM. Cystatin c and risk of heart failure in the physicians' health study (phs). *Am Heart J* 2008; 155: 82-86
115. Årnlov J. Diminished renal function and the incidence of heart failure. *Curr Cardiol Rev* 2009; 5(3): 223-227
116. Moran A, Katz R, Smith NL, et al. Cystatin c concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure. *J Card Fail* 2008; 14: 19-26
117. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of cystatin c with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: Data from the heart and soul study. *Circulation* 2007; 115: 173-179]
118. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A et al. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004;110(16):2342-2348]
119. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009; 302(1): 49-57]
120. Schnabel RB, Schulz A, Messow CM et al. Multiple marker approach to risk stratification in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2010; 31(24):3024-3031
121. Lee M, Saver JL, Huang WH et al. Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk populations: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(6):675-683]
122. Hoke M, Amighi J, Mlekusch W et al. Cystatin C and the risk for cardiovascular events in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke* 2010; 41(4): 674-679
123. Zhao DQ, Pan SY, Chen JH, Yang WJ. [Relationship between cystatin C and cerebral infarction]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2009; 29(4):807-808. PubMed abstract. [Article in Chinese]
124. Ni L, Lü J, Hou LB, Yan JT et al. Cystatin C, associated with hemorrhagic and ischemic stroke, is a strong predictor of the

risk of cardiovascular events and death in Chinese. *Stroke* 2007; 38(12): 3287-3288

125. Aguilar MI, O'Meara ES, Seliger S et al. Albuminuria and the risk of incident stroke and stroke types in older adults. *Neurology* 2010; 75(15):1343-1350

126. Shankar A, Teppala S. Relationship between serum cystatin C and hypertension among US adults without clinically recognized chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens* 2011; Apr 16 [Epub ahead of print]

127. Dzielinska Z, Januszewicz A, Wiecek A et al. Reduced kidney function estimated by cystatin C and clinical outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: association with homocysteine and other cardiovascular risk factors. *Kidney Blood Press Res* 2010;33(2):139-148

128. Okura T, Jotoku M, Irita J et al. Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14(6):584-588

129. Mena C, Robles NR, de Prado JM, Gallego FG, Cidoncha A. Cystatin C and blood pressure: results of 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *Eur J Intern Med* 2010;21(3):185-190

130. Palatini P, Benetti E, Zanier A, Santonastaso M et al. Cystatin C as predictor of microalbuminuria in the early stage of hypertension *Nephron Clin Pract* 2009;113(4):309-314

131. Prats M, Font R, Bardaji A, Gutierrez C et al. Cystatin C and cardiac hypertrophy in primary hypertension. *Blood Press* 2010;19(1):20-25]

132. Okura T, Kurata M, Irita J et al. Renal resistance index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension. *J Nephrol* 2010;23(2):175-180

133. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(11):1832-1843

134. Thomas C, Thomas L. Renal failure-measuring the glomerular filtration rate. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(51-52): 849-854

135. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JME, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Childh* 2000; 82: 71-75

136. Novo AC, Sadeck Ldos S, Okay TS, Leone CR. Longitudinal study of Cystatin C in healthy term newborns. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66(2):217-220

137. Nitsch D, Sandling JK, Byberg L et al. Fetal, developmental, and parental influences on cystatin C in childhood: The Uppsala Family Study. *Am J Kidney Dis* 2011 Mar 19. [Epub ahead of print]

138. Dworkin LD. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertension* 2001; 10: 551-553

139. Filler G, Priem F, Lepage N et al. β -Trace protein, cystatin C, β_2 -microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002;48: 729-736

140. Stickle D, Cole B, Hock K et al. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem* 1998;44: 1334-1338

141. Filler G, Priem F, Vollmer I et al. Diagnostic sensitivity of serum cystatin for impaired glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 13: 501-505, 1999

142. Yinen EA, Ala-Houhala M, Harmoinen APT, Knip M. Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 13: 506-509, 1999]

143. Blufpand HN, Tromp J, Abbink FC et al. Cystatin C more accurately detects mildly impaired renal function than creatinine in children receiving treatment for malignancy. *Pediatr Blood Cancer* 2011; Apr 1. doi: 10.1002/pbc.23119 [Epub ahead of print]

144. Brinkert F, Kemper MJ, Briem-Richter A et al. High prevalence of renal dysfunction in children after liver transplantation: non-invasive diagnosis using a cystatin C-based equation. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(4):1407-1412

145. Franco MC, Nagasako SS, Machado PG et al. Cystatin C and renal function in pediatric kidney transplant recipients. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42(12):1225-1229

146. Berding G, Geisler S, Melter M et al. Estimation of glomerular filtration rate in liver-transplanted children: comparison of simplified procedures using ^{51}Cr -EDTA and endogenous markers

with Sapirstein's method as a reference standard. *Pediatr Transplant* 2010;14(6):786-795

147. Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y et al. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1299-1306

148. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis* 48: 221-230, 2006

149. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 629-637

150. NKF-KDOQI http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculatorPed.cfm

151. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002; 61:1453-1461

152. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem* 2007;53:480-488

153. Rigalleau V, Beauvieux MC, Le Moigne F et al. Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34:482-489

154. El-Shafey EM, El-Nagar GF, Selim MF et al. Is serum cystatin C an accurate endogenous marker of glomerular filtration rate for detection of early renal impairment in patients with type 2 diabetes mellitus? *Ren Fail* 2009; 31(5):355-359

155. Chudleigh RA, Ollerton RL, Dunseath G et al. Use of cystatin C-based estimations of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(7):1274-1278

156. Perkins BA, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(5):1404-1412

157. Premaratne E, MacIsaac RJ, Finch S, et al. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:971-973

158. Zhang PP, Zhan JF, Xie HL, Li LS, Liu ZH. Evaluation of glomerular filtration rate using cystatin C in diabetic patients analysed by multiple factors including tubular function. *J Int Med Res* 2010;38(2):473-483

159. Borges RL, Hirota AH, Quinto BM et al. Is cystatin C a useful marker in the detection of diabetic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 2010; 114(2): 127-134

160. Li HX, Xu GB, Wang XJ, Zhang XC, Yang JM. Diagnostic accuracy of various glomerular filtration rates estimating equations in patients with chronic kidney disease and diabetes. *Chin Med J (Engl)* 2010;123(6):745-751

161. Jeon YK, Kim MR, Huh JE et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci* 2011; 26(2):258-263

162. Cherney DZ, Sochett EB, Dekker MG, Perkins BA. Ability of cystatin C to detect acute changes in glomerular filtration rate provoked by hyperglycaemia in uncomplicated Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2010; 27(12):1358-1365

163. Sahakyan K, Klein BE, Lee KE et al. Serum cystatin C and the incidence of hypertension in type 1 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 2011;24(1):59-63

164. Maahs DM, Snell-Bergeon JK, Hokanson JE et al. Relationship between cystatin C and coronary artery atherosclerosis progression differs by type 1 diabetes *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(1):25-33

165. de Boer IH, Katz R, Cao JJ et al. Cystatin C, albuminuria, and mortality among older adults with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(10):1833-1838

166. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор - цистатин С. *Нефрология* 2005; 9(3): 16-27

Поступила в редакцию 01.04.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.

© М.В.Мензоров, А.М.Шутов, В.А.Серов, Е.В.Михайлова, Т.В.Климова, Е.А.Астапенко, 2012
УДК 616.127-005.8:616.61-001

*М.В. Мензоров¹, А.М. Шутов¹, В.А. Серов¹, Е.В. Михайлова¹,
Т.В. Климова², Е.А. Астапенко¹*

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

*M.V. Menzorov, A.M. Shutov, V.A. Serov, E.V. Michajlova,
T.V. Klimova, E.A. Astapenko*

ACUTE KIDNEY INJURY AT PATIENTS WITH ST-ELEVATED MYOCARDIAL INFARCTION

¹Кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета Ульяновского государственного университета, ²отделение неотложной кардиологии Центральной городской клинической больницы г.Ульяновска, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить частоту и выраженность острого повреждения почек (ОПП) по критериям RIFLE и AKIN у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпСТ), уточнить связь ОПП с летальностью и эффективностью тромболитической терапии (ТЛТ). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 165 больных (мужчин – 134, женщин – 31, средний возраст 56,6±10,43 года) с ОИМпСТ, которым была выполнена ТЛТ. ОПП диагностировали и классифицировали по критериям RIFLE и AKIN по креатинину (RIFLE_{cr}, AKIN_{cr}) и диурезу (RIFLE_{ou}, AKIN_{ou}). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** ТЛТ была эффективна у 115 (70%) больных. Согласно критериям RIFLE_{cr}, ОПП диагностировано у 87 (53%), по критериям AKIN_{cr} – у 101 (61%) больного. Согласно критериям RIFLE_{ou} и AKIN_{ou} ОПП наблюдалось у 56 (34%) пациентов. Умерли 9 (5%) больных. Логистический регрессионный анализ показал, что ОПП по RIFLE_{ou} или AKIN_{ou} было независимо от возраста и времени, от возникновения характерной клинической картины до момента госпитализации, ассоциировано с внутригоспитальной летальностью (относительный риск 17,1; 95% ДИ 2,01–146,46; p=0,006). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Более половины больных ОИМпСТ имеют острое повреждение почек по критериям RIFLE_{cr} и AKIN_{cr}. Частота ОПП по RIFLE_{ou} и AKIN_{ou} вдвое меньше по сравнению с оценкой по AKIN_{cr} и на 40% меньше по сравнению с оценкой по RIFLE_{cr}. Наличие острого повреждения почек ассоциировано с отсутствием эффекта от тромболитической терапии и повышенной внутригоспитальной летальностью.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острое повреждение почек, критерии RIFLE, критерии AKIN, тромболизис.

ABSTRACT

THE AIM. To estimate frequency and intensity of acute kidney injury (AKI) by RIFLE and AKIN criteria at patients with ST-elevated myocardial infarction (STEMI), to specify connection between AKI and mortality and effectiveness of thrombolytic therapy (TLT). **PATIENTS AND METHODS.** 165 patients (134 men and 31 women, average age 56,6±10,43 years) with STEMI, who were performed TLT. AKI was diagnosed and classified by RIFLE and AKIN criteria by creatinine (RIFLE_{cr}, AKIN_{cr}) and diuresis (RIFLE_{ou}, AKIN_{ou}). **RESULTS.** TLT was effective at 115 patients (70%). According to RIFLE_{cr}, AKI was diagnosed at 87 patients (53%), by AKIN_{cr} criteria – at 101 patients (61%). According to RIFLE_{ou} and AKIN_{ou} criteria AKI was noticed at 56 patients (34%). 9 patients (5%) died. Logistic regression analysis showed that AKI about RIFLE_{ou} and AKIN_{ou} was time and age independent from the beginning of characteristic clinical picture till hospitalization associated with intrahospital mortality (hazard ratio 17,1; 95% CI 2,01 – 146,46; p=0,006). **CONCLUSION.** More than half of patients with STEMI have AKI by RIFLE_{cr} and AKIN_{cr} criteria. AKI frequency by RIFLE_{ou} and AKIN_{ou} is twice as little in comparison with evaluation by AKIN_{cr} and 40% fewer in comparison with evaluation by RIFLE_{cr}. AKI presence is associated with effect absence from thrombolytic therapy and increased intrahospital mortality.

Key words: myocardium infarction, acute kidney injury, RIFLE criteria, AKIN criteria, thrombolysis.

ВВЕДЕНИЕ

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является фактором риска развития острого повреждения почек (ОПП) [1, 2]. В основе лечения больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

(ОИМпСТ) лежит реперфузионная терапия: чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), аортокоронарное шунтирование (АКШ) или тромболитическая терапия (ТЛТ) [3]. Чрескожное коронарное вмешательство и АКШ предполагают выполнение коронарографии, которая в 2–25% случаев осложняется контраст-индуцированной нефропа-

Шутов А.М. 432063, г. Ульяновск - 63, а/я 4595. Тел.: (8422) 55-27-08 (раб); факс: (8422) 56-00-82; E-mail: amshu@mail.ru

тией [4], в данной связи у этой категории больных трудно оценить истинную частоту ОПП, обусловленную острым инфарктом миокарда.

ОПП повышает внутригоспитальную летальность, а также смертность в течение года после ОИМпСТ [5]. У больных ОИМпСТ, осложненным кардиогенным шоком, которым проводилось первичное ЧКВ, частота ОПП составляет 55% и ассоциируется с высокой внутригоспитальной летальностью (относительный риск 12,3; 95% ДИ 1,78 – 84,9; $p < 0,001$) [6]. Отдаленные результаты лечения больных зависят от тяжести почечного повреждения в остром периоде инфаркта миокарда: при легком ОПП риск смерти составляет 15%, умеренном – 23% и тяжелом – 33% на протяжении 10 лет [7].

К сожалению, вышеперечисленные данные трудно сравнивать, поскольку они основаны на различных критериях диагностики ОПП. С целью стандартизации диагностики и оценки тяжести ОПП экспертами Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group (2004) была предложена система стратификации тяжести ОПП – классификация RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease) [8]. В 2007 г. критерии RIFLE были модифицированы – предложены более мягкие критерии диагностики и деление ОПП на 3 стадии, увеличен период диагностики до 48 ч. Критерии получили название AKIN (Acute Kidney Injury Network) [9].

Обе системы критериев апробированы и применяются для диагностики, оценки тяжести и исходов ОПП при различных заболеваниях, травмах, экзогенных отравлениях [10–13]. Однако частота и тяжесть ОПП по критериям RIFLE и AKIN у больных ОИМпСТ, которым выполнялась ТЛТ, не ясны. Кроме того, не установлено, являются ли изменения диуреза и уровня креатинина сыворотки одинаково чувствительными методами диагностики и оценки тяжести ОПП у больных ОИМ.

Целью исследования явилась оценка частоты и выраженности ОПП, диагностированного по критериям RIFLE и AKIN у больных ОИМпСТ, которым выполнялась тромболитическая терапия, а также уточнение связи ОПП с эффективностью тромболитической терапии и летальностью.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 165 больных ОИМпСТ, которым в 2008–2010 г. в отделении неотложной кардиологии Центральной городской клинической больницы г. Ульяновска была выполнена ТЛТ. Мужчин было 134 (81%), женщин – 31 (19%), средний возраст больных составил $56,6 \pm 10,43$ года. Характе-

ристика больных представлена в таблице. Диагностику ОИМпСТ, наличие показаний и противопоказаний для проведения ТЛТ, оценку ее эффективности осуществляли согласно Рекомендаций ВНОК (2007) [3]. Тяжесть острой сердечной недостаточности оценивали по Т. Killip (1967). Острое повреждение почек диагностировали и классифицировали по критериям RIFLE [8] и AKIN [9], по креатинину сыворотки ($RIFLE_{cr}$, $AKIN_{cr}$) и диурезу ($RIFLE_{ou}$, $AKIN_{ou}$).

Только у 4 (2%) больных в анамнезе имелась информация о предшествующем заболевании почек. Мы не располагали информацией о креатинине сыворотки до заболевания, в этой связи исходным считали креатинин, соответствующий расчетной скорости клубочковой фильтрации $75 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ [8]. Ни у одного из обследованных нами больных не было показаний для катетеризации мочевого пузыря, поэтому диурез определяли, основываясь на самостоятельном мочеиспускании больных.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica for Windows 6.0. Достоверность различий между параметрами определяли при нормальном распределении параметров по критерию t Стьюдента для несвязанных переменных или Mann–Whitney U test, если распределение отличалось от нормального. Проводился однофакторный корреляционный анализ (в зависимости от вида распределения – Pearson или Kendall tau). Для сравнения двух групп по качественному признаку использовали χ^2 Пирсона. Для исследования связи бинарного признака с несколькими количественными и качественными признаками использовали логистический регрессионный анализ. В случае приближенно нормального распределения данные представлены в виде $X \pm SD$, где X – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, в противном случае данные представлены в виде Me (ИКР), где Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах: 25 процентиль – 75 процентиль. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среднее время от появления клинической картины заболевания до момента госпитализации составило $2,7 \pm 1,73$ ч, причем в срок до 6 ч госпитализированы 156 (95%) больных. ТЛТ была эффективна у 115 (70%) больных. Только у 12 (7%) пациентов тяжесть ОЧН соответствовала 3 и 4 классу по Killip.

Суточный диурез составил $0,6 \pm 0,30$ мл/ч/кг. Согласно критериям $RIFLE_{ou}$ и $AKIN_{ou}$, ОПП наблюдалось у 56 (34%) пациентов. Концентрация кре-

Характеристика больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Показатель	Значение
Больные:	165
Мужчины	134 (81%)
Женщины	31 (19%)
Возраст, лет	56,6±10,43
Тромболитик:	
Стрептокиназа	146 (88%)
Проурокиназа	13 (8%)
Тенектеплаза	6 (4%)
Сахарный диабет в анамнезе	15 (9%)
ИБС в анамнезе	69 (42%)
Длительность анамнеза ИБС, лет	4 (ИКР:2-10)
Инфаркт миокарда в анамнезе	20 (12%)
Артериальная гипертензия в анамнезе	126 (76%)
Длительность артериальной гипертензии, лет	8 (ИКР:3-11)
Тяжесть ОЧН по Killip T.	
I класс	90 (55%)
II класс	63 (38%)
III класс	3 (2%)
IV класс	9 (5%)
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	104,1±38,25
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ²	72,7±28,99
Скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м ²	53 (32%)

атинина в сыворотке крови составила 104,1±38,25 мкмоль/л. По критериям AKIN_{Cr} ОПП диагностировалось чаще – у 101 (61%) пациентов по сравнению с критериями RIFLE_{Cr} – у 87 (53%) больных, но разница была статистически не достоверна ($\chi^2 = 1,80$, $p=0,18$). На рис.1 представлены результаты диагностики ОПП по критериям RIFLE_{Cr}, RIFLE_{ou} и AKIN_{Cr}, AKIN_{ou}.

Согласно классификации RIFLE_{Cr} выявлены следующие классы повреждения почек: у 75 пациентов риск (R), у 11 – повреждение (I), у 1 – недостаточность (F). Согласно критериям AKIN_{Cr} у 81 больного диагностирована 1 стадия, у 17 – 2 стадия и у 2 – 3 стадия ОПП (рис. 2). Гемодиализ потребовался только 1 больному, у которого был класс F по RIFLE_{Cr} и 3 стадия по AKIN_{Cr}.

Пациенты с ОПП не отличались от больных без ОПП по возрасту как по RIFLE_{Cr} (55,3±10,89 и 57,3±8,97 года, $p=0,23$), так и по RIFLE_{ou} (57,5±11,10 и 55,9±9,92 года, $p=0,46$), AKIN_{Cr} (55,3±10,63 и 57,7±8,95 года, $p=0,19$), AKIN_{ou} (57,5±11,10 и 55,9±9,92 года, $p=0,46$). В группе больных с эффективным тромболизом креатинин был меньше (100,5±40,84 и 112,5±30,16 мкмоль/л, $p=0,01$), скорость клубочковой фильтрации выше (76,4±31,44 и 64,1±19,97 мл/мин/1,73м², $p=0,02$), ОПП по RIFLE_{Cr} выявлялось реже ($\chi^2 = 4,15$; $p=0,04$). Логистический регрессионный анализ показал, что ОПП по RIFLE_{Cr} было независимо от возраста и времени от

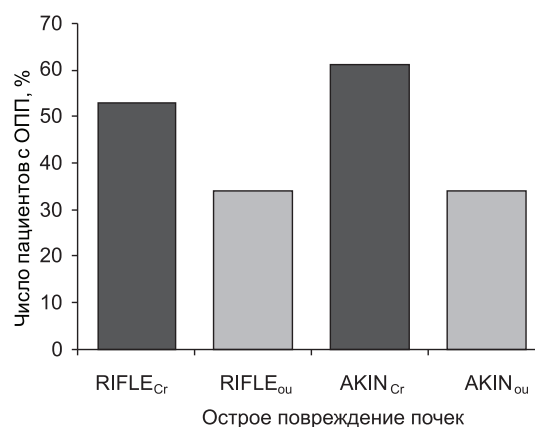


Рис. 1. Частота острого повреждения почек у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по критериям RIFLE и AKIN.

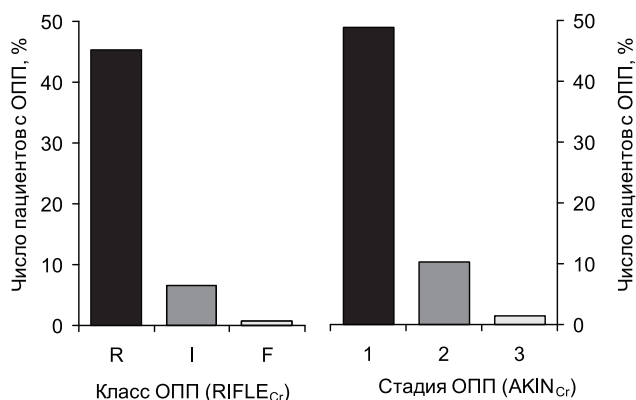


Рис. 2. Тяжесть острого повреждения почек у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по критериям RIFLE и AKIN.

возникновения характерной клинической картины до момента госпитализации ассоциировано с отсутствием эффекта от ТЛТ (относительный риск 2,25; 95% ДИ 1,02–4,95; $p=0,045$). В то же время, в группах больных с эффективной и неэффективной ТЛТ не было существенной разницы в частоте ОПП, диагностированной по RIFLE_{ou} и AKIN_{ou} ($\chi^2 = 0,61$; $p=0,44$).

Клиническая смерть развивалась в период госпитализации у 18 (11%) больных, из них удалось реанимировать 9. Внутригоспитальная летальность больных ОИМпСТ с ОПП по RIFLE_{Cr} и без ОПП достоверно не различалась ($\chi^2 = 0,01$, $p=0,91$), так же как и по критериям AKIN_{Cr} ($\chi^2 = 0,19$, $p=0,66$). В то же время, обнаружено, что среди больных ОИМпСТ с ОПП по RIFLE_{ou}, AKIN_{ou} внутригоспитальная летальность была выше, чем у больных без ОПП ($\chi^2 = 12,56$, $p=0,0004$). Логистический регрессионный анализ показал, что ОПП по RIFLE_{ou} или AKIN_{ou} было независимо от возраста и времени от возникновения характерной клинической картины до мо-

мента госпитализации ассоциированно с внутри-госпитальной летальностью (относительный риск 17,1; 95% ДИ 2,01–146,46; $p=0,006$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Различные критерии диагностики ОПП не только затрудняют диагностику и оценку тяжести ОПП, но и не позволяют сравнивать результаты различных авторов, что послужило причиной разработки критериев RIFLE и AKIN. В многочисленных исследованиях продемонстрирована возможность использования критериев RIFLE и AKIN для диагностики и оценки прогноза больных ОПП различной этиологии [10–13].

ОПП диагностирована нами чаще при использовании критериев AKIN_{cr}, чем критериев RIFLE_{cr} – соответственно у 61% и 53% больных. Ряд авторов также отмечают, что использование критериев AKIN_{cr} в связи с более мягким критерием диагностики ОПП может привести к более частому выявлению легкого повреждения почек (1 стадия), а следовательно, и общего числа больных с ОПП [11] по сравнению с критериями RIFLE_{cr}. Анализ результатов лечения 120–123 больных в 57 реанимационных отделениях показал, что по критериям AKIN несколько чаще диагностируется ОПП, чем по критериям RIFLE, но при этом прогностическая значимость критериев не различалась [10].

Как критерии RIFLE, так и AKIN предполагают оценку функции почек по двум параметрам – креатинину сыворотки и(или) диурезу [8, 9]. Мнения о том, какой критерий использовать предпочтительней, противоречивы. В одном из исследований возможности диагностики ОПП по критерию креатинин сыворотки и по критерию диурез были изучены у больных реанимационного отделения, при этом обязательным условием включения больного в исследование было наличие постоянного катетера в мочевом пузыре. В таких условиях, при тщательном мониторингировании почасового диуреза диагностика ОПП по диурезу оказалась более точной, при этом авторы отмечают, что принятая в клинике оценка суточного диуреза не позволяет адекватно оценить почасовой диурез [14].

Ни у одного из обследованных нами больных ОИМ не было показаний для катетеризации мочевого пузыря, поэтому точное измерение почасового диуреза было невозможно. В этой связи, нам не кажется неожиданной недостаточная эффективность (низкая чувствительность) диагностики ОПП по диурезу у больных ОИМ. Учитывая высокую частоту мочевой инфекции, ассоциированной с катетеризацией мочевого пузыря [15], диагности-

ка ОПП по диурезу у больных без четких показаний к катетеризации мочевого пузыря затруднена.

Более того, при нетяжелой ОПП объем диуреза в ряде случаев в большей степени зависит от состояния гидратации, чем от поражения почек. Кроме того, больным нередко вводятся диуретики, которые, увеличивая диурез, не улучшают прогноз ОПП [16]. Все вышеперечисленное заставляет осторожно относиться к возможностям ранней диагностики ОПП при инфаркте миокарда по диурезу. При этом, конечно, мы не подвергаем сомнению важность олигоурии как клинического параметра.

Обе классификации имеют общий недостаток – исходный креатинин сыворотки рассчитывается исходя из предположения, что он соответствует креатинину, при котором расчетная скорость клубочковой фильтрации равна 75 мл/мин/1,73м² [8], очевидно, что если за нижнюю границу нормы принять другую скорость клубочковой фильтрации, то частота ОПП будет различаться [17], в частности, ряд авторов базальный уровень креатинина рассчитывали исходя из СКФ 90 мл/мин/1,73м² [18]. Кроме того, у госпитализированных с инфарктом миокарда нельзя исключить наличие хронической болезни почек, частота которой среди больных кардиологических отделений нашей клиники составляет 34% [19].

В последние годы активно обсуждается роль биомаркеров (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL и др.) для диагностики и оценки прогноза ОПП [20–22]. Не вдаваясь в обсуждение диагностической и прогностической ценности биомаркеров, все же надо отметить, что критерии диагностики ОПП должны быть доступны широкому кругу лечебных учреждений, в противном случае клиническая классификация теряет смысл и становится уделом отдельных лечебных учреждений. Сторонники использования биомаркеров для диагностики ОПП проводят параллели с острым коронарным синдромом, при котором определение маркеров повреждения кардиомиоцитов (тропонин) является общепринятым. Между тем, клиническая ситуация при ОПП отличается от ситуации при остром коронарном синдроме, при котором повышение тропонина является ключевым при определении тактики ведения больного. При ОПП решение о заместительной почечной терапии будет основываться на клинических данных и вряд ли биомаркеры раннего повреждения почек повлияют на это решение. Что касается раннего лечения больных с ОПП, то при преренальной азотемии наличие негативных тестов на биомаркеры почечного повреждения может привести к недооцен-

ке ситуации и ошибочной тактике лечения. Кроме того, уровень NGAL выше у больных с ХБП [23]. В целом, на сегодняшний день можно согласиться с мнением Wim Van Biesen и соавт. 2011, что время биомаркеров при ОПП еще не наступило [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более половины больных ОИМпСТ, которым выполнялась тромболитическая терапия, имеют острое повреждение почек по критериям RIFLE_{cr} и AKIN_{cr}. Частота ОПП, диагностированного по диурезу, почти вдвое меньше по сравнению с оценкой по AKIN_{cr} и на 40% меньше по сравнению с оценкой по RIFLE_{cr}. Наличие острого повреждения почек, согласно RIFLE_{cr}, ассоциировано с отсутствием эффекта от тромболитической терапии. Среди больных с ОПП по RIFLE_{ou} и AKIN_{ou} внутригоспитальная летальность выше, чем у больных ОИМпСТ без ОПП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Leblanc M, Kellum JA, Gibney RT et al. Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 533-536
2. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА и др. Острое повреждение почек – новое понятие в нефрологии. *Клиническая нефрология* 2009; 1: 11-15
3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007;6(8), Приложение 1
4. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393-1399
5. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S et al. In-hospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2005; 150: 330-337
6. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J et al. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission. *Crit Care Med* 2010; 38: 438-444
7. Parikh CR, Coca SG, Wang Y et al. Long-term Prognosis of Acute Kidney Injury After Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 2008; 168: 987-995
8. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: 204-212
9. Mehta RL, Kellum JA, Shah S et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: 31
10. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1569-1574
11. Englberger L, Suri RM, Li Z et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* 2011; 15: 16
12. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1692-1702
13. Chang CH, Lin CY, Tian YC et al. Acute kidney injury classification: comparison of AKIN and RIFLE criteria. *Shock* 2010; 33: 247-252
14. Macedo E, Malhotra R, Claure-Del Granado R et al. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 509-515
15. Chenoweth CE, Saint S. Urinary tract infections. *Infectious Disease Clinics of North America* 2011; 25: 103-115
16. Mahesh B, Yim B, Robson D et al. Does furosemide prevent renal dysfunction in high-risk cardiac surgical patients? Results of a double-blinded prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 370-376
17. Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA et al. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2010; 77: 536-542
18. Basu G, Chrispal A, Boorugu H, Kango G et al. Acute kidney injury in tropical acute febrile illness in a tertiary care centre—RIFLE criteria validation. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 524-531
19. Шутков АМ, Курзина ЕВ, Серов ВА, Ивашкина ТН. Митральная регургитация у больных с хронической сердечной недостаточностью ассоциирована со снижением функционального состояния почек. *Нефрология* 2008; 12(1):19-23
20. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2154-2165
21. Self WH, Barrett TW. Novel biomarkers: help or hindrance to patient care in the emergency department? *Ann Emerg Med* 2010; 56: 60-61
22. Cruz DN, Cal M, Garzotto F et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 2010; 36: 444-451
23. Shavit L, Dolgokor I, Ivgi H et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of Complications and Mortality in Patients Undergoing Non-Cardiac Major Surgery. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34: 116-124
24. Biesen WV, Massenhove JV, Hoste E et al. Defining acute kidney injury: playing hide-and-seek with the unknown man? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 399-401

Поступила в редакцию 05.04.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.

© Д.В.Семенов, А.В.Смирнов, Е.В.Кириллова, О.А.Дерябина, М.А.Рябиков, В.А.Добронравов, 2012
УДК 616.61-004-089:612.119]-073.7

*Д.В. Семенов¹, А.В. Смирнов², Е.В. Кириллова¹, О.А. Дерябина¹,
М.А. Рябиков¹, В.А. Добронравов²*

ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АРТЕРИАЛЬНОГО КРОВотоКА И ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

*D.V. Semionov, A.V. Smirnov, E.V. Kirillova, O.A. Deryabina,
M.A. Ryabikov, V.A. Dobronravov*

DOPPLER EVALUATION OF RENAL BLOOD FLOW AND CHANGES OF KIDNEY FUNCTION IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC RENAL ARTERY DISEASE AFTER REVASCULARIZATION

Кафедры ¹госпитальной хирургии №1 и ²пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение связи между исходными показателями доплерографического исследования артериального кровотока в ишемизированных почках и функциональным состоянием органа после их реваскуляризации у больных с атеросклеротическими окклюзионными поражениями почечных артерий (АОППА). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** У 64 больных с гемодинамически значимыми АОППА (40 мужчин и 24 женщины в возрасте от 47 до 78 лет, в среднем – 60 ± 8 лет) проведен анализ пиковой систолической скорости кровотока, конечно диастолической скорости кровотока (КДСК), пульсационного (ПИ), резистивного (РИ) индексов и времени ускорения кровотока (ВУК), определенных в в почечной артерии (ПА) и внутрипаренхиматозных артериях в 85 ишемизированных почках в зависимости от состояния почечной функции (ПФ) после реваскуляризации почек (РП). Также выполнен морфометрический анализ мелких артерий. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных с отдаленным улучшением ПФ после их реваскуляризации были достоверно ниже РИ и ПИ в дистальной трети ПА, сегментарных и междолевых артериях. Отдаленная динамика скорости клубочковой фильтрации (СКФ) прямо ассоциировала с КДСК и обратно – с ПИ и РИ на всех уровнях артериального русла почек. В ишемизированных почках пациентов с отдаленным снижением СКФ после РП были достоверно выше СИ, толщина меди и меньше внутренний просвет артерий с наружным диаметром > 100 мкм. Последний был прямо связан с КДСК и обратно – с РИ в сегментарных артериях. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ренопротективный эффект РП, определяемый по относительной динамике СКФ в до и послеоперационном периодах, в значительной степени, независим от снижения АД и определяется состоянием внутрпочечного артериального русла. Повышения СКФ после восстановления кровотока в ишемизированных почках можно ожидать при сниженном внутрпочечном периферическом сопротивлении сосудов, проявляющимся сохраненным КДСК, а также низкими показателями ПИ и РИ при доплерографии.

Ключевые слова: дуплексное сканирование, стеноз почечных артерий, функция почек, реваскуляризации почек.

ABSTRACT

THE AIM. To study the relationship between baseline Doppler parameters of arterial blood flow in the ischemic kidney and the functional state of organs after revascularization in patients with atherosclerotic renal artery disease (ARAD). **PATIENTS AND METHODS.** In 64 patients with haemodynamically significant ARAD (40 men and 24 women at the age of 47-78 years, average age 60 ± 8 years) were analyzed the following parameters: blood flow peak systolic velocity, end-diastolic blood velocity (EDBV), pulse index (PI), resistive index (RI) and blood flow acceleration time (BAT) defined in renal artery (RA) and intraparenchymal arteries in 85 ischemic kidneys depending on renal function (RF) status after kidneys revascularization (KR). Also morphometric analysis of arterioles was performed. **RESULTS.** At patients with distant RF mend after its revascularization RI and PI were significantly lower in distal third of RA, segmental and interlobar arteries. The thickness of media and vascular index were significantly higher in ischemic kidneys of patients with distant GFR decline after KR. On the contrary, inner lumen of the arteries with external diameter $> 100 \mu\text{m}$ was less. The latter was directly related to the EDBV and back - with the RI in segmental arteries. **CONCLUSION.** Renoprotective effect of KR is detected by relative dynamics of GFR in pre- and

Добронравов В.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, корп. 54. Тел.: (812)-2346656; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

postoperative periods, irrespective of blood pressure decreasing and is determined by intrarenal arterial bed status. After blood flow recovery in ischemic kidneys GFR can be increased at decreased intrarenal peripheral resistance which appears by saved EDBV and also low values of PI and RI at Doppler examination.

Key words: duplex ultrasound, renal artery stenosis, kidney function, kidney revascularization.

ВВЕДЕНИЕ

Дисфункция почек является частым проявлением их ишемии, наряду с реноваскулярной гипертензией (РВГ) и застойной сердечной недостаточностью [1, 3–5]. Известно, что снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) отчетливо ассоциируется с неблагоприятным прогнозом как в общей популяции [2], так и у больных с АОППА [1, 3]. Поэтому сохранение функции органа является одной из приоритетных задач хирургического лечения ишемической болезни почек (ИБП) у больных с атеросклеротическими окклюзионными поражениями почечных артерий (АОППА) [1]. Известны немногочисленные попытки прогнозирования результата РП по ПФ на основании исходного функционального состояния, размеров органа, а также оценки внутривисцерального кровотока [4–12]. В частности, показано, что исходно высокий уровень сывороточного креатинина [9] и повышение резистивного индекса более 0,80 в сегментарных артериях [8, 11] ассоциируются с ухудшением ПФ после РП. Напротив, другие исследования показали, что эти показатели оказались ненадежными предикторами отдаленного результата РП по функции [7, 14–16]. В этой связи основной целью исследования была оценка исходных доплерографических параметров кровотока и морфологического состояния мелких артерий ишемизированных почек в зависимости от отдаленного функционального исхода их реваскуляризации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С февраля 2003 г. по май 2011 г. дуплексное сканирование (ДС) артериального кровотока 85 ишемизированных почек выполнено у 64 больных с гемодинамически значимыми АОППА (стенозы 60–100%), доказанными ангиографически (40 мужчин и 24 женщины в возрасте от 42 до 78 лет, в среднем 60 ± 8 лет). Из них 33 пациента имели двусторонние, а другие 31 – односторонние обструкции ПА. У 46 пациентов (72%) исходно имела место различной степени выраженности почечная дисфункция (расчетная СКФ < 60 мл/мин по MDRD) [13]. У каждого больного уровень сывороточного креатинина и СКФ определялись до, после операции и в отдаленном периоде (от 5 до

72 мес, в среднем через 18 ± 13 мес после РП). 21 пациенту была проведена двусторонняя, а другим 43 – односторонняя РП (31 – с односторонними и 12 – с двусторонними поражениями АОППА). Отказ от реваскуляризации контралатеральной почки у больных с двусторонними АОППА был обусловлен окклюзией их внутривисцеральных артерий и одновременно необходимостью сокращения времени открытой операции из-за наличия рисков или исходной неэффективностью попыток ее эндоваскулярной реканализации. Реваскуляризация почек ($n = 42$) выполнена методом шунтирования и эндоваскулярно, с применением стентов ($n = 43$).

Исследование физических параметров кровотока в ПА и во внутривисцеральных артериях проводилось на аппарате «Vivid – 6» (General Electric, США). С помощью конвексного матричного датчика частотой 7–9 МГц и компьютера аппарата в устье, среднем и дистальном сегментах ПА, а также в сегментарных и междольковых артериях верхней, средней и нижней третях почки автоматически определялись следующие параметры: пиковая систолическая скорость кровотока (ПССК), конечно, диастолическая скорость кровотока (КДСК), пульсационный индекс (ПИ) (отношение разности ПССК и КДСК к средней скорости кровотока), резистивный индекс (РИ) (отношение разности ПССК и КДСК к ПССК) и время ускорения кровотока (ВУК) [17]. Каждое измерение кровотока проводили трижды и вычисляли среднеарифметическое значение для последующего анализа. ДС выполнял один исследователь. Больных, подвергнутых двустороннему вмешательству на ПА, рассматривали как один случай РП, поскольку ни степень стеноза ПА, ни доплерографические показатели в одновременно ишемизированных почках достоверно не различались (данные не представлены). При этом для последующего анализа использовали среднеарифметические значения параметров кровотока в обеих почках. В результате все случаи РП были распределены в три группы в зависимости от состояния ПФ в отдаленном периоде: группа I – с ухудшением ПФ (уменьшении СКФ $> 10\%$ от ее исходного уровня) ($n = 18$); группа II – со стабильной ПФ (СКФ в пределах $\pm 10\%$) ($n = 28$); группа III ($n = 18$) – с улучшени-

ем ПФ (СКФ > 10% от исходного уровня). Выполнена морфометрия 25 биоптатов ишемизированных почек, взятых у 20 пациентов во время операции (в том числе у 5 с двух сторон) с оценкой состояния артерий наружного диаметра до 50, от 50 и до 100 и более 100 мкм и вычислением их сосудистого индекса (СИ): (наружный периметр артерии/внутренний периметр артерии $\times 0,5$) – 1) [18], а также определением степени гломерулосклероза. Микропрепараты почек окрашивали гематоксилином – эозином, по Ван-Гизону, по Массону и по Вейгерту на эластин. Сравнительный анализ морфометрических данных был проведен в двух группах больных: с уменьшением СКФ на 10% в отдаленном периоде (n = 6) и без такового (n = 15).

При статистическом анализе применяли t-критерий Стьюдента, χ^2 -критерий, тест Манна-Уитни и ANOVA для оценки межгрупповых различий. Для выявления связей между показателями использовали ранговую корреляцию по Spearman. Данные представлены как $\bar{X} \pm SD$ или медиана с интерквартильным интервалом в зависимости от характера распределения признака. Достоверными различия или связи считали при значении $p < 0,05$. Расчеты выполнены с применением пакета прикладных статистических программ SPSS 14,0 (Chicago, Illinois, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы пациентов с различной послеоперационной динамикой ПФ не имели достоверных различий по полу, возрасту, степени стеноза ПА в ишемизированных почках, выраженности и продолжительности РВГ, количеству антигипертензивных препаратов, а также степени снижения АД после РП. Исходные показатели ПФ у пациентов III группы были достоверно хуже, чем в I и II группах (табл. 1).

Выявлены достоверно более низкие значения РИ на всех уровнях артериального русла, исключая среднюю треть ПА, а также ПИ во внутривисцеральных артериях почек в группе III. Вместе с тем, различий по каким-либо доплеровским параметрам кровотока между I и II группами пациентов не отмечено (табл. 2). При анализе суммарного тренда (ANOVA) достоверные межгрупповые различия были выявлены только для значения ПИ на уровне междолевых артерий ($p = 0,019$).

Корреляционный анализ, проведенный в объединенной группе, показал тесную взаимосвязь между доплеровскими параметрами кровотока на всех уровнях артериального русла ишемизированных почек и относительной динамикой СКФ. При этом КДСК была прямо ассоциирована с динамикой СКФ, а ПИ и РИ – обратно (табл. 3).

Таблица 1

Динамика АД и почечной функции до, после реваскуляризации почек и в отдаленном периоде

Клинические параметры:	Группа I (n = 18)	Группа II (n = 28)	Группа III (n = 18)	p тренда (ANOVA)
Возраст, годы	60 $\pm$ 9	60 $\pm$ 9	60 $\pm$ 8	0,78
Мужской пол, %	50	71	61	0,34
Степень стеноза ПА, %	78 $\pm$ 14	78 $\pm$ 25	88 $\pm$ 9a	0,12
Продолжительность РВГ, мес	266 (43; 333)	186 (49; 262)	182 (88; 240)	0,66
САД исходное, мм рт. ст.	162 $\pm$ 20	157 $\pm$ 17	165 $\pm$ 27	0,33
ДАД исходное, мм рт. ст.	91 $\pm$ 8	93 $\pm$ 11	95 $\pm$ 9	0,44
Исходное количество АГП, п	3,5 $\pm$ 1,6	3,7 $\pm$ 0,8	3,4 $\pm$ 1,2	0,67
САД после операции, мм рт. ст.	146 $\pm$ 18	132 $\pm$ 9 ^b	135 $\pm$ 9	0,13
ДАД после операции, мм рт. ст.	82 $\pm$ 5	78 $\pm$ 6	82 $\pm$ 4 ^c	0,13
САД в отдаленном периоде, мм рт. ст.	138 $\pm$ 28	136 $\pm$ 14	134 $\pm$ 13	0,74
ДАД в отдаленном периоде, мм рт. ст.	82 $\pm$ 9	83 $\pm$ 9	83 $\pm$ 6	0,94
Количество АГП в отдаленном периоде, п	3,1 $\pm$ 1,2	2,9 $\pm$ 1,1	3,1 $\pm$ 1,0	0,92
Исходный Сг, ммоль/л	0,14 $\pm$ 0,06	0,12 $\pm$ 0,03	0,23 $\pm$ 0,13 ^{bd}	0,0003
Исходная СКФ, мл/мин	50 $\pm$ 23	53 $\pm$ 15	31 $\pm$ 16 ^{bc}	0,0005
Сг после РП, ммоль/л	0,17 $\pm$ 0,1	0,13 $\pm$ 0,036	0,21 $\pm$ 0,15 ^d	0,037
СКФ после РП, мл/мин	45 $\pm$ 27	51 $\pm$ 18	34 $\pm$ 15 ^d	0,019
Сг в отдаленном периоде, ммоль/л	0,22 $\pm$ 0,18	0,13 $\pm$ 0,04 ^a	0,17 $\pm$ 0,1	0,054
СКФ в отдаленном периоде, мл/мин	37 $\pm$ 22	52 $\pm$ 16 ^b	45 $\pm$ 21	0,028
% изменения СКФ	- 26 (-30; -18)	- 2 (-7; 2) ^b	36 (18; 67) ^{bd}	0,0001

Примечание. САД – систолическое артериальное давление в мм рт. ст.; ДАД – диастолическое артериальное давление в мм рт. ст.; АГП – антигипертензивные препараты; Сг – креатинин сыворотки крови. а – $p < 0,05$ в сравнении с группой I; b – $p < 0,01$ в сравнении с группой I; c – $p < 0,05$ в сравнении с группой II; d – $p < 0,01$ в сравнении с группой II.

Таблица 2

Исходные доплеровские параметры кровотока в реваскуляризированных почках

Параметры кровотока	Группа I (n = 18)	Группа II (n = 28)	Группа III (n = 18)
ПССК в устье ПА, см/с	350,8 ± 180	329,3 ± 134	395,3 ± 313
КДСК в устье ПА, см/с	113,4 ± 92,9	96 ± 55	147,4 ± 124
ПИ в устье ПА, ед	1,63 ± 0,61	1,51 ± 0,35	1,38 ± 0,6
РИ в устье ПА, ед	0,71 ± 0,13	0,72 ± 0,08	0,64 ± 0,1 ^d
ВУК в устье ПА, мс	102,2 ± 48,3	131,4 ± 71	125,3 ± 47
ПССК в с/3 ПА, см/с	128,5 ± 49,5	134,8 ± 81	191 ± 166
КДСК в с/3 ПА, см/с	36,9 ± 21	41 ± 33	71,2 ± 82
ПИ в с/3 ПА, ед	1,56 ± 0,53	1,52 ± 0,5	1,28 ± 0,4
РИ в с/3 ПА, ед	0,71 ± 0,1	0,71 ± 0,08	0,65 ± 0,1
ВУК в с/3 ПА, мсек	108,1 ± 45,4	142 ± 54	128 ± 36
ПССК в д/3 ПА, см/с	75 ± 36,4	83 ± 41	68 ± 33
КДСК в д/3 ПА, см/с	23 ± 7,2	27,3 ± 14	26 ± 15
ПИ в д/3 ПА, ед	1,37 ± 0,54	1,25 ± 0,38	1,02 ± 0,27
РИ в д/3 ПА, ед	0,67 ± 0,11	0,66 ± 0,09	0,59 ± 0,09 ^{ac}
ВУК в д/3 ПА, мс	115 ± 53	143 ± 59	177 ± 62 ^a
ПССК в сегментарных артериях, см/с	48 ± 19	46,7 ± 25	51,3 ± 41
КДСК в сегментарных артериях, см/с	16,1 ± 4,4	15,64 ± 7	20 ± 15
ПИ в сегментарных артериях, ед	1,23 ± 0,5	1,29 ± 0,48	1,02 ± 0,27 ^c
РИ в сегментарных артериях, ед	0,63 ± 0,11	0,65 ± 0,1	0,58 ± 0,94 ^c
ВУК в сегментарных артериях, мс	148 ± 59	150,3 ± 49	171 ± 42
ПССК в междолевых артериях, см/с	30,3 ± 14	29 ± 14	27 ± 17
КДСК в междолевых артериях, см/с	10 ± 3	10 ± 4	11 ± 7
ПИ в междолевых артериях, ед	1,22 ± 0,4	1,16 ± 0,34	0,89 ± 0,25 ^{ad}
РИ в междолевых артериях, ед	0,62 ± 0,11	0,63 ± 0,1	0,55 ± 0,09 ^c
ВУК в междол. артериях, мс	147 ± 55	159,3 ± 43	88 ± 52

Примечание. а – $p < 0,05$ в сравнении с группой I; б – $p < 0,01$ в сравнении с группой I; с – $p < 0,05$ в сравнении с группой II; д – $p < 0,01$ в сравнении с группой II.

Сравнительный анализ состояния трех видов мелких артерий (до 50 мкм, от 50 до 100 мкм и > 100 мкм) показал, что у больных с отдаленным снижением СКФ на > 10% от исходного уровня сосудистый индекс и толщина меди артерий с наружным диаметром больше 100 мкм были достоверно больше, а внутренний просвет их меньше, чем в группе без ухудшения ПФ. При этом последний имел прямую связь с КДСК и обратную – с РИ в сегментарных артериях соответственно (табл. 4, 5; рисунок). Вместе с тем, степень гломерулосклероза ишемизированных почек между этими группами не различалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Традиционными задачами лечения РВГ является обеспечение контроля АД [1, 4, 19, 20] и рецидивирующего отека легких [21]. Не менее существенной задачей является сохранение/восстановление функции почек, которая закономерно снижается по мере прогрессирования ишемии органа. Прогрессирование дисфункции почек может

быть следствием увеличения степени стеноза [22], АГ, гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [30, 31].

Логично ожидать максимального эффекта в отношении ренопротекции и сохранения/улучшения функции почек у больных с относительно сохранной паренхимой ишемизированных почек. Традиционным клиническим показателем, используемым для скрининга состояния ПФ, является уровень сывороточного креатинина, хотя очевидны преимущества оценки расчетной СКФ [13]. Однако данные о прогностическом значении уровня креатинина сыворотки крови до РП на отдаленные результаты весьма противоречивы. Так, ранее было установлено, что при его исходном значении более 0,35 ммоль/л последующая РП приводила к ухудшению функции почек, вплоть до необходимости начала заместительной почечной терапии [9]. В других исследованиях концентрация креатинина более 0,15 ммоль/л до РП была связана со снижением выживаемости в отдаленном периоде [23, 24]. Напротив, в других исследованиях было продемонстрировано, что улучшение функции почек после рекон-

струкции ПА может быть достигнуто даже у больных, уже начавших лечение гемодиализом в связи с РВГ [13–15, 25, 26]. Более того, известны данные об отсутствии отрицательного влияния на отдаленный прогноз предоперационного повышения креатинина [23]. У обследованных нами больных с улучшением ПФ в результате РП исходные значения креатинина и СКФ были достоверно выше, чем у больных с отсутствием роста СКФ или ее снижением. Полученные данные определенно показывают, что текущее состояние ПФ само по себе не является существенным в определении показаний к РП. Можно было бы предположить, что положительная динамика СКФ определяется в основном антигипертензивным эффектом РП, однако степень снижения АД во всех трех группах сравнения была сопоставимой.

Очевидно, что у части больных с АОППА снижение СКФ возникает в ответ на ишемию органа при относительно сохранной паренхиме, но не является следствием развития необратимых склеротических изменений органа. Логично предпола-

Таблица 3

Корреляционная связь отдаленного процента изменения СКФ и параметров кровотока в ишемизированных почках (n = 64)

Параметры кровотока	Коэффициент корреляции	p
ПССК в устье ПА, см/с	0,3995	0,002
КДСК в устье ПА, см/с	0,4009	0,002
ПИ в устье ПА, ед	- 0,4001	0,002
РИ в устье ПА, ед	- 0,4569	0,0001
ВУК в устье ПА, мс	0,0275	0,863
ПССК в с/3 ПА, см/с	0,2524	0,066
КДСК в с/3 ПА, см/с	0,3983	0,003
ПИ в с/3 ПА, ед	- 0,3680	0,007
РИ в с/3 ПА, ед	- 0,4256	0,001
ВУК в с/3 ПА, мс	0,0677	0,682
ПССК в д/3 ПА, см/с	0,0149	0,913
КДСК в д/3 ПА, см/с	0,3675	0,005
ПИ в д/3 ПА, ед	- 0,3826	0,004
РИ в д/3 ПА, ед	- 0,4268	0,001
ВУК в д/3 ПА, мс	0,1871	0,254
ПССК в сегментарных артериях, см/с	0,0091	0,943
КДСК в сегментарных артериях, см/с	0,2677	0,034
ПИ в сегментарных артериях, ед	- 0,3272	0,008
РИ в сегментарных артериях, ед	- 0,3496	0,005
ВУК в сегментарных артериях, мс	0,1213	0,444
ПССК в междолевых артериях, см/с	0,0035	0,979
КДСК в междолевых артериях, см/с	0,3542	0,006
ПИ в междолевых артериях, ед	- 0,4046	0,001
РИ в междолевых артериях, ед	- 0,3309	0,01
ВУК в междолевых артериях, мс	0,0884	0,587

гать, что именно у таких пациентов ренопротективный эффект и отдаленная выживаемость могут быть максимально возможными. Реакция неизмененного или малоизмененного сосудистого русла почки в ответ на ишемию заключается в снижении периферического сосудистого сопротивления [27], которое направлено на поддержание перфузии органа. Эту ситуацию в значительной степени могут отражать изменения кровотока при использовании метода доплерографии, позволяющего

Таблица 5

Корреляционные связи между внутренним просветом артерий с наружным диаметром > 100 мкм и доплерографическими показателями кровотока

Показатель	R ^{Spearman}	p
КДСК в сегментарных артериях	0,5341	0,049
ПИ в сегментарных артериях	- 0,4897	0,076
РИ в сегментарных артериях	- 0,5476	0,043
КДСК в междолевых артериях	0,4478	0,108
ПИ в междолевых артериях	- 0,4856	0,708
РИ в междолевых артериях	- 0,4993	0,069

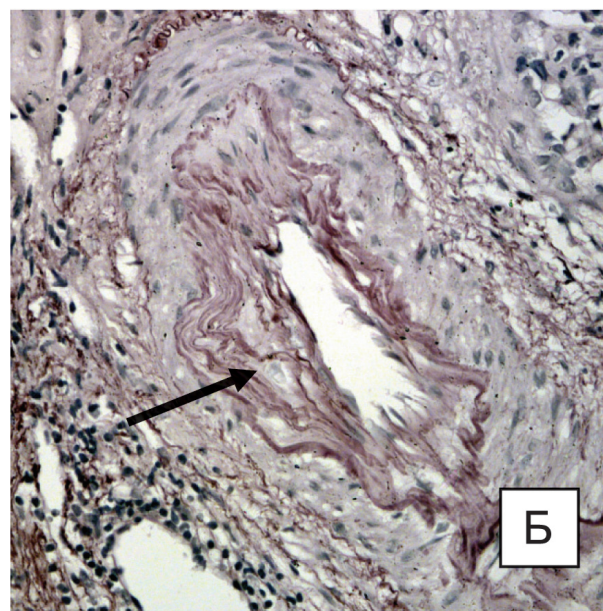
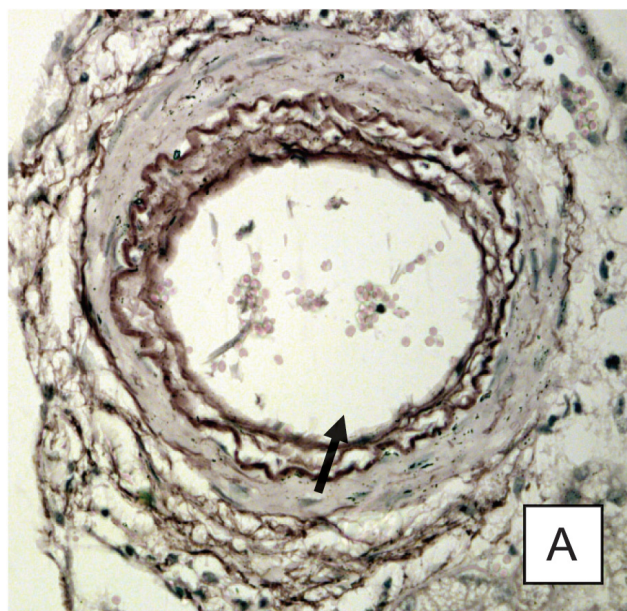
оценивать его практически на всех уровнях интрапаренхиматозного артериального русла почек [1, 10–12, 28, 29].

Известно, что периферическое сопротивление артериального русла исследуемого органа отражают показатели диастолического кровотока, диастолического отношения, ПИ и РИ [6, 11, 17]. Представлен ряд данных по оценке значения этих показателей для отдаленного прогноза после РП у больных с атеросклерозом ПА. Более низкие РИ и ПИ на уровне сегментарных артерий ишемизированных почек наблюдали у больных с отчетливой коррекцией РВГ и/или увеличением СКФ после РП по сравнению с пациентами, у которых эффект лечения отсутствовал [6, 8, 11]. Конечно-диастолическая скорость кровотока > 90 см/с в ПА в сочетании с РИ < 0,65 в сегментарных артериях после острого приема каптоприла и продольным размером почки более 9,3 см были связаны с хорошим эффектом РП как в отношении ПФ, так и коррекции АД [10, 12, 28]. У больных с отсутствием антигипертензивного и ренопротективного эффекта после РП исходный РИ в сегментарных артериях превышал 0,8 [11]. Кроме того, такое повышение РИ ассоциировалось со снижением СКФ и повышением смертности в послеоперацион-

Таблица 4

Некоторые морфометрические показатели ишемизированных почек в зависимости от состояния почечной функции после РП

Показатель	Случаи без снижения СКФ (на > 10%; n = 15)	Случаи со снижением СКФ (на > 10%; n = 6)	p
Сосудистый индекс артерий с наружным диаметром > 100 мкм	0,5 ± 0,5	1,9 ± 1,4	0,017*
Внутренний диаметр артерий с наружным диаметром > 100 мкм, мкм	53 ± 14	26 ± 16	0,006*
Толщина меди артерий с наружным диаметром > 100 мкм, мкм	49 ± 32	96 ± 28	0,016*
Сосуд. индекс для артерий с наружным диаметром 50–100 мкм	0,8 ± 0,5	1,4 ± 1,2	0,126
Внутренний диаметр артерий с наружным диаметром 50–100 мкм, мкм	19,2 ± 5	14,3 ± 9	0,126
Сосудистый индекс артерий с наружным диаметром до 50 мкм	1,2 ± 1,6	1 ± 1	0,722
Внутренний диаметр артерий с наружным диаметром до 50 мкм, мкм	29 ± 14	31 ± 6	0,796
Глобальный гломерулосклероз, %	26 ± 21	23 ± 14	0,789
Сегментарный гломерулосклероз, %	4 ± 5	2 ± 2	0,349



Репрезентативные микропрепараты паренхимы ишемизированной почки: А – больного Ш., 59 лет, с приростом СКФ (+ 15 %) после РП: в структуре паренхимы почки отмечаются практически неизменные артерии диаметром больше 100 мкм, просвет артерии не сужен, гиперплазия эластических волокон в стенке не отмечается (черная стрелка). Окраска по Вейгерту (на эластические волокна). Ув. 40; Б – больной З., 67 лет, с отрицательной динамикой СКФ (–35%) после РП: в структуре паренхимы почки отмечаются измененные артерии диаметром более 100 мкм, гиперплазия эластических волокон в стенке артерии (черная стрелка). Окраска по Вейгерту (на эластические волокна). Ув. 40.

ном периоде в объединенной группе больных, подвергнутых эндоваскулярной или открытой РП [29].

Полученные нами данные в большей степени подчеркивают значение повышения КДСК и снижения ПИ/РИ, по-видимому, отражающие уменьшение периферического почечного сопротивления сосудов в ответ на ишемию. Так, при корреляционном анализе общей группы нами показано, что относительная динамика СКФ в отдаленном периоде после реваскуляризации почек прямо связана с КДСК и обратно – с РИ/ПИ на всех исследованных уровнях артериального русла почек с атеросклеротическими стенозами ПА. В группе больных с отчетливым ренопротективным эффектом РП дооперационные показатели ПИ и РИ были достоверно ниже, чем у больных с отсутствием явного улучшения СКФ или ее снижением. Пациентов с отсутствием изменений СКФ в до и послеоперационном периодах (т.е. стабилизацией СКФ) можно было бы отнести к случаям достижения частичного ренопротективного эффекта реваскуляризации. Однако ожидаемых различий по исследуемым доплерографическим показателям кровотока в ишемизированных почках между группами больных со стабильной СКФ и ее снижением мы не обнаружили, очевидно, ввиду небольшого количества наблюдений. На наш взгляд, это является главным ограничением исследования, не позволяющим определить доплерографические критерии прогноза РП для этой группы пациентов.

Предполагая, что снижение РИ и ПИ во внутрипаренхиматозном артериальном русле этих почек свидетельствует об их относительно сохранной способности реагировать на текущую ишемию органа снижением сопротивления, мы провели их морфометрическое исследование. Были отчетливо показаны достоверные различия между группами пациентов с отсутствием и отчетливым/частичным ренопротективным эффектом после РП по состоянию мелких артерий с диаметром более 100 мкм. У больных со снижением СКФ степень ремоделирования сосудов этого калибра, оцененная по сосудистому индексу, толщине меди и внутреннему диаметру, была достоверно больше. Кроме того, при этом внутренний диаметр артерий имел тесную прямую взаимосвязь с КДСК и обратную – с РИ на уровне сегментарных артерий, подтверждая предположение о том, что доплерографические показатели могут быть полезны в оценке состояния мелких артерий органа при атеросклеротических окклюзионных поражениях ПА.

Мы не нашли достоверных различий по степени гломерулосклероза между больными с ухудшением и без ухудшения ПФ после РП, однако, следует отметить, что степень глобальных изменений клубочков в обследованной группе была относительно небольшой. При этом, не вызывает сомнений то, что на функциональный эффект после реваскуляризации ишемизированных почек существенное влияние могут оказать выраженные склероти-

ческие изменения их паренхимы, проявляющиеся гломерулосклерозом, интерстициальным фиброзом и уменьшением размера органа при его визуализации [30, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оценка состояния артериального русла ишемизированных почек у больных с атеросклеротическими окклюзионными поражениями ПА показала взаимосвязь между морфофункциональным состоянием артерий внутрипаренхиматозного русла и функциональным результатом их реваскуляризации. Полученные нами данные позволяют заключить, что ренопротективный эффект этой операции, определяемый по относительной динамике СКФ в до и послеоперационном периоде, в значительной степени независим от снижения АД и определяется состоянием внутривисцерального артериального русла. Повышения СКФ после восстановления кровотока в почках со стенозированными артериями, несмотря на выраженность их исходной дисфункции, можно ожидать при наличии доплерографических признаков сниженного внутривисцерального периферического сопротивления сосудов в виде сохраненного КДСК и низких показателей ПИ и РИ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hansen KJ, Wilson DB, Dean RH. Atherosclerotic renovascular disease and ischemic nephropathy. In: Rutherford RB. *Vascular Surgery. Fifth Ed.* W.B. Saunders company, 2005; 1805–1824
2. Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхаахуу Од-Эрдэне и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10 (10): 7–18
3. Textor SC Ischemic nephropathy: where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1974–1982
4. Burket MW, Cooper CJ, Kennedy DJ et al. Renal artery angioplasty and stenting placement: predictors of a favorable outcome. *Am Heart J* 2000; 139 (1): 64–71
5. Korsakas S, Mohaupt MG, Dinkel HP et al. Delay of dialysis in end-stage renal failure: prospective study on percutaneous renal artery interventions. *Kidney Int* 2004; 66 (1): 460
6. Cohn EJ, Benjamin ME, Sandager GP et al. Can intrarenal duplex waveform analysis predict successful renal artery revascularization? *J Vasc Surgery* 1998; 28 (3): 471–481
7. Garsia-Criado A, Gilabert R, Nicolau C et al. Value of Doppler sonography for predicting clinical outcome after renal artery revascularization in atherosclerotic renal artery stenosis. *J Ultrasound* 2005; 24: 1641–1647
8. Januszewicz M. Relationship between intra-renal Doppler flow parameters and clinical outcome after successful renal artery correction in patients with renovascular hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 304A
9. Mersier C, Piquet P, Alimi Y et al. Occlusive disease of the renal arteries and chronic renal failure: the limits to reconstructive surgery. *Ann Vasc Surgery* 1990; 4(2): 166–170
10. Mukherjee D, Bhatt DL, Robbins M et al. Renal artery end-diastolic velocity and renal artery resistance index as predictors of outcome after renal stenting. *Am J Cardiol* 2001; 88 (15): 1064–1066
11. Radermacher J, Chavan A, Bleck J et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344 (6): 410–417
12. Soulez G, Therasse E, Qanadli SD et al. Prediction of clinical response after renal angiography: respective value of renal Doppler sonography and scintigraphy. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 1029–1035
13. National Kidney Foundation. K/DOKI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kid Dis* 2002; 39 [suppl]: S1 – S266
14. Hansen KJ, Thomason RB, Craven TE et al. Surgical management of dialysis-dependent ischemic nephropathy. *J Vasc Surg* 1995; 21 (2): 197–211
15. Hansen KJ, Cheer GS, Craven TE et al. Management of ischemic nephropathy: dialysis – free survival after surgical repair. *J Vasc Surgery* 2000; 32 (3): 472–481
16. Piersy KT, Mostafani K, Craven TE et al. Open operative management of dialysis-dependent ischemic nephropathy. *Dial Transpl* 2007; 36 (4): 192–205
17. Лелюк ВГ, Лелюк СЭ. Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов. В: Митьков ВВ, ред. *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. IV том.* ВИДАР, М., 1997; 185–220
18. Серов ВВ, Пальцев МА *Почки и артериальная гипертензия.* Медицина, М., 1993; 124–149
19. Hansen KJ, Starr SM, Sands RE. Contemporary surgical management of renovascular disease. *J Vasc Surgery* 1992; 16 (2): 319–331
20. Hallet JW, Textor SC, Kos PB et al. Advanced renovascular hypertension and renal insufficiency: trends in medical comorbidity and surgical approach from 1970 to 1993. *J Vasc Surgery* 1994; 21 9 (5): 750–759
21. Olin JW, Harjai K, Graor RA. Recurrent pulmonary edema in a patient with atherosclerotic RAS. *J Vasc Med Biol* 1993; 4: 216–220
22. Zierler RE, Bergelin RO, Davidson RC et al. A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1996; 9(11): 1055–1061
23. Steinbach F, Novick AC, Campbell S, Dykstra D. Long-term survival after surgical revascularisation atherosclerotic renal artery disease. *J Urol* 1997; 158 (1): 38–41
24. Dorros G, Jaff M, Mathiak L et al. Four-year follow-up of Palmaz-Schatz stent revascularization as treatment for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 1998; 98: 642–647
25. Kaylor WM, Novick AC, Ziegelbaum M, Vidt DG. Reversal of end stage renal failure with surgical revascularization in patients with atherosclerotic renal artery occlusion. *J Urol* 1989; 141: 486–488
26. Ascer E, Gennaro M, Rogers D. Unilateral renal artery revascularization can salvage renal function and terminate dialysis in selected patients with uremia. *J Vasc Surg* 1993; 18: 1012–1018
27. Bjorkman H. Alternative methods for assessment of split renal function. *Acta universitatis Upsalensis.* Uppsala 200; 1–75
28. Bommart S, Cliche A, Therasse E et al. Renal artery revascularization: predictive value of kidney length and volume weighted by resistive index. *Am J Roentgenol* 2010; 194 (5): 1365–1372
29. Crutchley TA, Pearce JD, Craven TE et al. Clinical utility of the resistive index in atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Surgery* 2009; 49 (1): 148–155
30. Wright JR, Duggal A, Thomas R et al. Clinicopathological correlation in biopsy-proven renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 765–770
31. Fujii H, Nakamura S, Kuroda S et al. Relationship between renal artery stenosis and intrarenal damage in autopsy subjects with stroke. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (1): 113–119

Поступила в редакцию 13.02.2012 г.

Принята в печать 24.02.2012 г.

А.Я. Зверева¹, В.М. Брюханов¹, Ю.Г. Мотин²

СУТОЧНЫЕ КОЛЕБАНИЯ МОЧЕГОННОГО ДЕЙСТВИЯ ФУРОСЕМИДА У КРЫС

A.Ya. Zvereva, V.M. Bruhanov, Yu.G. Motin

DAILY FLUCTUATIONS OF FUROSEMIDE DIURETIC EFFECT AT RATS

Кафедры ¹фармакологии и ²гистологии Алтайского медицинского университета, г. Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определение зависимости диуретической активности фуросемида от времени его введения крысам и выяснение возможных причин выявленных различий. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В экспериментах на крысах определяли суточные колебания мочегонного действия фуросемида у крыс и гистологически – функциональную активность клеток дистальных канальцев почек (с помощью цитоморфометрии). Измеряли диурез через 6 и 24 ч после введения препарата, детектировали содержание Na, K, креатинина, а также фуросемида, рассчитывали ядерно-цитоплазматические отношения в эпителиоцитах дистальных канальцев, соотношение активных и неактивных почечных клеток. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Введение фуросемида в 12.00 приводило к быстрому развитию мочегонного действия, сохранявшегося на протяжении суток, существенному росту выделения натрия и калия, увеличению суточной экскреции креатинина. При введении фуросемида в 24.00 были обнаружены ряд количественных отличий: более выраженные диуретический и особенно натрийуретический эффекты, увеличение экскреции калия и креатинина в ночные часы. Данные цитоморфометрии косвенно подтвердили, что во время темного периода суток у крыс функциональная активность почек существенно выше, чем в дневное время. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Мочегонное действие фуросемида у крыс подвержено циркадианным колебаниям и более выражено в ночное время. Суточные колебания в действии фуросемида у крыс обусловлены изменениями функциональной активности почек на протяжении суток.

Ключевые слова: фуросемид, функция почек, суточные колебания.

ABSTRACT

THE AIM. Definition of furosemide diuretic activity dependence from time of its introduction to rats and identification of revealed distinctions possible reasons. **MATERIALS AND METHODS.** In experiments on rats daily fluctuations of furosemide effect was defined and histologically – functional activity of renal tubule cells capacity (by means of cytomorphometry). Diuresis was measured in 6 and 24 hours after administration, containing of Na, K, creatinine and furosemide was detected, nuclear-cytoplasmatic relations in epithelial cells of renal tubules and correlation of active and inactive renal cells were counted. **RESULTS.** Furosemide introduction at 12.00 led to fast increasing of diuretic activity preserving during the day, substantial growth of sodium and potassium rejection, increase of daily creatinine excretion. At furosemide introduction at 24.00 number of quantitative differences was found: more significant diuretic and especially natriuretic effect, increase of potassium and creatinine excretion at night. Cytomorphometry data indirectly confirmed that during the dark period of day functional renal activity of rats is essentially higher then at day-time. **CONCLUSION.** Diuretic effect of furosemide at rats is subject to circadian fluctuations and is more expressed at night. Daily fluctuations in furosemide effect at rats operation are caused by changes of functional renal activity during the day.

Key words: furosemide, kidney function, daily fluctuations.

ВВЕДЕНИЕ

Интенсивные исследования, проводимые в последние годы в рамках относительно нового раздела науки хронофармакологии, позволили установить, что действие и безопасность многих лекарственных средств в значительной степени опреде-

ляются суточными (циркадианными) ритмами и варьируются в зависимости от времени их поступления в организм. Поэтому одним из подходов к повышению эффективности фармакотерапии является введение лекарственных препаратов в такое время, когда они наиболее эффективны и/или наиболее переносимы [1–3].

Ранее в ряде лабораторий были показаны циркадианные колебания активности петлевого диуре-

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

тика фуросемида, широко применяемого при многих сердечно-сосудистых и почечных заболеваниях. При этом описанные флюктуации мочегонного эффекта препарата как у людей [4–6], так и у животных [7–9] имели противоречивый характер.

Целью настоящей работы явилось определение зависимости диуретической активности фуросемида от времени его введения крысам и выяснение возможных причин выявленных различий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проведена на 40 крысах Wistar обоего пола средней массой около 200 г в осенний период в условиях светового режима, характеризовавшегося чередованием по 12 ч светлого (день) и темного (ночь) периодов. Животные находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи, в условиях стандартной диеты при свободном доступе к воде и пище. После 10-дневного периода стабилизации, в ходе которого у каждой крысы определялись контрольные показатели функции почек, первой группе животных внутрибрюшинно вводили фуросемид в дозе 20 мг/кг в 12.00, второй группе – в 24.00. Введенное количество фуросемида в зависимости от массы тела колебалось от 3,6 до 4,2 мг. Измеряли диурез через 6 и 24 ч после введения препарата. В собранной моче определяли содержание Na, K и креатинина, служившего мерой клубочковой фильтрации, а также фуросемида. Электролиты детектировали методом пламенной фотометрии, креатинин – модифицированным методом Поппера, фуросемид – с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В качестве элюентов использовались 80% ацетонитрил при градиенте – от 0 до 100% и фосфатный буфер (pH=7). Детектирование проводилось при трех длинах волн – 210, 280, 320 нм. Для расчетов применялся калибровочный график, который строили, используя стандартный раствор фуросемида в концентрации 1 мг/мл.

Крыс декапитировали путем дислокации шейного позвонка под эфирным наркозом с соблюдением требований Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей» (Страсбург, 1986 г.) и Федерального закона Российской Федерации «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г. Материалом гистологического исследования послужила почка крысы. Почку забирали в середине светлого и темного периодов (в 14.00 и в 2.00), а также через 2 ч после введения фуросемида, фиксировали в 10% растворе формалина, обрабатывали по стандартной методике, за-

ливали в парафин. Поперечные срезы через почечный сосочек толщиной 6 мкм окрашивали гематоксилином – эозином.

Для определения биосинтетической активности и общей функциональной жизнеспособности клеток использовали полихромную методику окраски сафранином-О (Т) по А.Н.Яцковскому [10], дающую возможность судить о клеточной активности по степени конденсации хроматина.

Морфометрические исследования проводили с использованием программного пакета Axio Vision 4.7 («Carl Zeiss», Germany). Рассчитывали известное ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) в эпителиоцитах дистальных канальцев нефронов области наружной медуллы по формуле: $ЯЦО = \frac{S_{\text{ядра}}}{(S_{\text{клетки}} - S_{\text{ядра}})}$, где $S_{\text{ядра}}$ – площадь ядра эпителиоцита в мкм², $S_{\text{клетки}}$ – площадь клетки в мкм². Помимо этого, оценивали размер просвета дистальных почечных канальцев в мкм².

Полученные результаты обрабатывали статистически методом вариационных рядов с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из результатов, представленных в табл. 1, введение фуросемида в 12.00 приводило к быстрому и мощному мочегонному эффекту. Так, уже за 6 ч, прошедших после введения препарата, выделялось мочи на 39% больше, чем за сутки в исходном периоде ($p < 0,05$). Выраженный диуретический эффект сохранялся, обеспечивая равномерный прирост, на протяжении суток, в конце которых мочеотделение в 3,5 раза превосходило контрольные значения. Иная динамика характеризовала экскрецию натрия. За первые 6 ч выделение этого иона в 75 раз превышало уровень исходной суточной экскреции, что обеспечивало почти 91% суточного натрийуретического эффекта. За следующие 18 ч величина экскреции натрия составила лишь 9% от суммарного суточного выделения. Сходным образом, хотя и более равномерно, распределялась в пределах суток экскреция калия. За первые 6 ч выделилось 73% от суточного калийуреза, который, в свою очередь, в 7 раз превосходил контрольный уровень.

Важно отметить, что динамика экскреции с мочой фуросемида практически соответствовала таковой для выделения натрия. Так, из вводимых в среднем $3,8 \pm 0,08$ мг препарата в первые 6 часов в моче обнаруживалось 57,4%, что составило 93% от выделившегося за сутки фуросемида. Следует отметить, что введение фуросемида в дневные часы сопровождалось существенным увеличени-

Таблица 1

Влияние дневного введения фуросемида (20 мг/кг) на функцию почек у крыс

Показатели	Исходный суточный уровень	Введение фуросемида		
		За 6 ч	За 18 ч	За 24 ч
Диурез, мл	5,1±0,76	7,1±0,35	10,4±1,95	17,6±2,16
Экскреция Na ⁺ , мкмоль	31±3,0	2338±183,8	191±48,0	2576±225,0
Экскреция K ⁺ , мкмоль	175±14,1	854±30,3	307±31,2	1170±37,6
Экскреция креатинина, мкмоль	8,5±0,33	3,7±0,17	10,7±0,46*	14,4±0,42*
Экскреция фуросемида, мг	-	2,18±0,066	0,16±0,032	2,34±0,084

Примечание. Здесь и в табл. 2 все цифры выделения воды и электролитов после введения фуросемида достоверно превосходят суточные показатели интактных крыс; звездочками обозначены достоверные отличия от исходного уровня.

Таблица 2

Влияние ночного введения фуросемида (20 мг/кг) на функцию почек у крыс

Показатели	Исходный суточный уровень	Введение фуросемида		
		За 6 ч	За 18 ч	За 24 ч
Диурез, мл	3,8±0,43	8,1±0,50	4,7±0,81	12,8±1,03
Экскреция Na ⁺ , мкмоль	28±3,4	3056±185,1	186±19,9	3241±184,7
Экскреция K ⁺ , мкмоль	153±10,8	1137±64,7	197±14,2	1335±67,0
Экскреция креатинина, мкмоль	7,6±0,33	4,5±0,30	7,8±0,37	12,3±0,47*
Экскреция фуросемида, мг	-	2,17±0,189	0,095±0,005	2,27±0,180

ем суточной экскреции креатинина. Рост последнего показателя на 69% по сравнению с исходным уровнем, по-видимому, внес вклад в развитие диуретического действия препарата. При этом выделение креатинина распределялось равномерно в пределах суток и за первые 6 ч составило около 25%.

При введении фуросемида в 24.00 при качественно сходной картине был обнаружен ряд количественных отличий. Из табл. 2 видно, что в первые 6 ч после введения диуретик оказал более выраженное воздействие на почечную функцию, которое затем в дневные часы значительно ослаблялось. Так, за 6 ч, прошедшие после введения, объем собранной мочи в 2 раза превышал исходный суточный уровень и был несколько (хотя и недостоверно) выше диуреза за соответствующий период при введении фуросемида днем. Затем на протяжении следующих 18 ч прирост диуреза у этих животных существенно снижался в сравнении с крысами, получавшими диуретик днем, и через сутки был уже на 27% ниже, чем у последних. Из той же табл. 2 следует, что экскреция натрия в этих экспериментальных условиях значительно превосходила уровень, достигнутый при введении фуросемида днем. При этом выделение электролита не только в 109 раз превышало суточные показатели в контроле, но и на 26% превосходил соответствующие величины, полученные при дневном введении ($p < 0,05$). Это мощное натрийуретическое действие, развившееся за первые 6 ч после ночного введения фуросемида, составило 94% от суточного эффекта, так что на оставшиеся 18 ч пришлось лишь 6%. И все же благодаря столь выраженному натрийурезу, развившемуся в первые (ночные) часы, суммарная

суточная экскреция натрия значительно превосходила таковую, достигнутую при введении диуретика днем. Аналогичная динамика была характерна и для экскреции калия. За первые 6 ч выделилось 85% от уровня суточного калийуреза, что было на 14% больше, чем в результате воздействия фуросемида днем. Интересно, что величина экскреции фуросемида в этих условиях мало отличалась от показателей, полученных при введении диуретика днем, и достигала 55,6% от введенной дозы за первые 6 ч, что составило 96% от суточной экскреции препарата. Экскреция креатинина, в целом, соответствовала выявленной тенденции: значительный рост в первые 6 ч после введения фуросемида (около 37% от суточной экскреции) с менее интенсивным приростом в последующие часы. В результате – суточное выделение креатинина в этих условиях на 62% превосходило исходный уровень.

Проведенное морфологическое исследование опосредованно подтвердило, что у крыс во время темного периода суток функциональная активность почек существенно выше, чем в дневное время. Об этом говорит статистически значимое увеличение ЯЦО эпителиоцитов дистальных канальцев нефрона в ночное время, указывая на усиление их функциональной активности и более высокий уровень метаболизма в клетках дистальных канальцев, как это следует из результатов, представленных в табл. 3. Более высокая активность функционирования дистальных канальцев в темный период времени подтверждается и значительным расширением их просвета, что свидетельствует об увеличении объема протекающей по канальцу мочи. В составе эпителиальной выстилки дис-

Таблица 3

Изменения активности клеток дистальных канальцев нефрона крыс по данным морфометрического исследования до и после введения фуросемида (20 мг/кг)

Показатели	Интактные крысы		После введения фуросемида	
	День	Ночь	День	Ночь
ЯЦО	0,48±0,017	0,67±0,017*	0,65±0,016*	0,66±0,016*
Размер просвета дистального канальца, мкм ²	31±7,2	63±6,8*	55±7,1*	72±6,9*
Функциональная активность эпителиоцитов, %	77	91	85	82

Примечание. ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение; звездочками обозначены достоверные отличия от показателей интактных крыс в дневное время.

тальных канальцев ночью отмечалось увеличенное количество эпителиоцитов (до 91%), ядра которых содержат эухроматин, что указывает на более высокую степень активности биосинтетических процессов в клетках. Количество таких функционально активных клеток ночью оказалось на 18% большим, чем в дневное время.

Из той же таблицы следует, что введение фуросемида как в дневной, так и в ночной период суток мало повлияло на морфофункциональные изменения дистальных канальцев нефрона. Лишь просвет дистальных канальцев в большей степени возрастал при введении ночью, хотя и дневное применение диуретика приводило к увеличению этого показателя по сравнению с соответствующим периодом времени у интактных животных. Остальные оцениваемые морфометрические показатели на фоне введения фуросемида мало отличались от таковых, свойственных интактным крысам в ночное время.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты позволяют сделать целый ряд важных выводов и предположений. Во-первых, подтвержден факт более активного острого действия фуросемида у крыс в ночные часы. Прирост уровня мочеотделения, экскреции калия и особенно натрия в первые 6 ч после ночного введения диуретика превосходил эффект, полученный после применения препарата в дневные часы. Для нас это не явилось сюрпризом, если учесть, что крысы относятся к грызунам, ведущим активный образ жизни в ночное время, т.е. имеющим обратный суточный ритм в сравнении с человеком и так называемыми дневными животными. Так что наблюдавшиеся в наших экспериментах отличия, по всей вероятности, были обусловлены различной функциональной активностью почек крыс в дневное и ночное время. Косвенным подтверждением этого явились данные цитоморфометрии почечных срезов. Оказалось, что использованные нами морфометрические показатели, отражающие уровень метаболизма и биосинтетической активности в ночной период времени, были существенно выше, чем

в дневной. Об этом, в частности, говорит более высокое ядерно-цитоплазматическое отношение и величина просвета дистальных канальцев в ночное время. Наконец, признаком более высокой клеточной активности в этот период суток является увеличение количества клеток, ядра которых содержат эухроматин и пополнение популяции которых происходит, главным образом, за счет активации ранее неактивных клеток [10]. Это же подтверждается и более высоким приростом скорости клубочковой фильтрации в первые 6 ч после ночного введения препарата. Попутно отметим, что независимо от времени применения фуросемида его воздействие на выделение из организма воды и натрия существенно различалось. Если прирост диуреза равномерно распределялся на протяжении суток, динамика экскреции электролитов, и, в первую очередь, натрия носила иной характер. Более 90% выделившегося натрия приходится на первые 6 ч и лишь менее 10% – на оставшиеся 18 ч. Из этого следует, что, возможно, для создания адекватного диуреза вполне достаточно значительно менее сильного подавления канальцевой реабсорбции натрия. Этот вопрос, касающийся тактики применения и дозировки фуросемида, требует дальнейшего изучения.

Важно отметить, что введение фуросемида в дневное, но не в ночное время, как следует из полученных результатов, приводило к существенному росту активности почечных клеток, по-видимому, за счет имеющихся резервных возможностей. В то же время, применение препарата в любое время не приводило к значительным изменениям в сравнении с ночными показателями интактных крыс. Не исключено, что в этот период времени клетки функционируют на уровне своего максимума, и введение фуросемида не способно существенно изменить основные параметры их жизнедеятельности.

Интересно, что в наших экспериментах экскреция фуросемида четко коррелировала с выделением натрия (но не воды!) и практически не различалась при его введении днем и ночью. Последний факт заслуживает особого внимания и может быть объяснен следующим образом. Хорошо известно,

что фуросемид, как и большинство других диуретиков, попадает в почечные каналы, главным образом, путем секреции в S_2 сегменте проксимальных канальцев с помощью системы транспорта органических анионов [11]. По-видимому, этот процесс не подвергается существенным циркадианным колебаниям, что и обуславливает отсутствие каких-либо различий в его экскреции. Наблюдавшиеся же суточные осцилляции в действии фуросемида, по всей вероятности, зависят от флюктуации процесса канальцевой реабсорбции, что находит подтверждение в недавно опубликованных работах [12–15].

Наконец, в нашей работе выявлен еще один интересный факт. После мощного, но кратковременного действия фуросемида, особенно в ночные часы, происходило значительное ослабление эффекта, приходившееся в основном на последующий дневной период времени, что ослабляло суммарное суточное влияние диуретика. Эта особенность действия петлевых диуретиков, когда острое ударное воздействие (0–6 ч после введения) сменяется так называемым рикошетом в последующие 6–24 ч известна в клинике, что несколько ослабляет их эффективность и делает сопоставимыми с тиазидовыми диуретиками [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Мочегонное действие фуросемида у крыс подвержено циркадианным колебаниям и более выражено в ночное время.

2. Суточные колебания в действии фуросемида у крыс обусловлены изменениями функциональной активности почек на протяжении суток.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Арушанян ЭБ. *Хронофармакология*. Изд. СГМА, Ставрополь, 2000; 215-230
2. Ohdo S. Chronopharmacology focused on biological clock. *Drug Metab Pharmacokinet* 2007; 22(1): 3-14
3. Ohdo S. Chronopharmaceutics: pharmaceutics focused on biological rhythm. *Biol Pharm Bull* 2010; 33(2): 159-167
4. Meyer BH, Müller FO, Gray IP, Grigoleit HG. Furosemide chronopharmacology. *S Afr Med J* 1982; 62(26): 975-978
5. Hemal AK, Thind SK, Nath RA et al. A comparative study of diuretic, natriuretic, and kaluretic effects of furosemide when administered at 7:00 h and 19:00 h. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1988; 26(6): 314-316
6. Tateishi T, Fujimura A, Miura T, Ebihara A. Chronopharmacological study of furosemide in human subjects. *J Clin Pharmacol Res* 1988; 8(6): 401-407
7. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. Влияние циркадных ритмов на выраженность диуретического эффекта фуросемида у крыс. *Нефрология* 2006; 10 (2): 77-80
8. Fujimura A, Ebihara A. Chronopharmacological study of furosemide in rats. *Life Sci* 1986; 38(13): 1215-1220
9. Fujimura A, Shiga T, Sudoh T et al. Daily variation in the effect of furosemide in rats. *Japan J Pharmacol* 1992; 60(4): 323-326
10. Яцковский АН. Метод оценки функциональной активности клеточных ядер. *Архив гистол эмбриол* 1987; 42(1): 76-79
11. Брюханов ВМ, Зверев ЯФ. *Побочные эффекты современных диуретиков. Метаболические и токсико-аллергические аспекты*. ЦЭРИС, Новосибирск, 2003; 155-158
12. Брюханов ВМ, Зверева АЯ. Роль почки в регуляции суточных ритмов организма. *Нефрология* 2010; 14(3): 17-31
13. Rohman MS, Emoto N, Nonaka H et al. Circadian clock genes directly regulate expression of the Na^+/H^+ exchanger NHE_3 in the kidney. *Kidney Int* 2005; 67: 1410-1419
14. Nishinaga H, Komatsu R, Doi M et al. Circadian expression of Na^+/H^+ exchanger NHE_3 in the mouse renal medulla. *Biomed Res* 2009; 30 (2): 87-93
15. Арушанян ЭБ, Батурин ВА, Попов АВ. Супрахиазматическое ядро гипоталамуса как регулятор циркадианной системы млекопитающих. *Успехи физиол наук* 1988; 19 (2): 67-86
16. Gumz ML, Stow LR, Lynch IJ et al. The circadian clock protein Period 1 regulates expression of the renal epithelial sodium channel in mice. *J Clin Invest* 2009; 119 (8): 2423-2434
16. Reyes AJ, Leary WP. Clinicopharmacological reappraisal of the potency of diuretics. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7 [suppl 1]: 23-28

Поступила в редакцию 10.02.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.

© С.Х.Аль-Шукри, И.В.Кузьмин, Е.Е.Лукина, 2012
УДК 616.62-008.222-02:616.8]-08

С.Х. Аль-Шукри¹, И.В. Кузьмин¹, Е.Е. Лукина¹

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С НЕЙРОГЕННОЙ ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

S.Kh. Al-Shukri, I.V. Kuzmin, E.E. Lukina

PHARMACEUTICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROGENIC OVERACTIVE BLADDER

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

РЕФЕРАТ

Гиперактивность мочевого пузыря (ГАМП) является одной из наиболее частых дисфункций нижних мочевых путей и клинически проявляется императивными позывами, учащением мочеиспускания и ургентным недержанием мочи. Антихолинергические препараты являются основой терапии больных с нейрогенной ГАМП. Они увеличивают емкость мочевого пузыря, снижают внутрипузырное давление, уменьшают интенсивность симптоматики ГАМП. Больным с нейрогенной ГАМП часто требуется назначать дозы антихолинергических препаратов, существенно превышающие таковые при лечении пациентов с идиопатической ГАМП. Кроме того, возможно комбинированное применение нескольких антихолинергических препаратов. Неэффективность или плохая переносимость пероральной медикаментозной терапии является показанием к внутривезикальному введению нейротоксинов, в первую очередь, ботулинического токсина.

Ключевые слова: гиперактивность мочевого пузыря, лечение.

ABSTRACT

Overactive bladder (OB) is one of the most frequent dysfunction of lower urinary tract and clinically occurs by urgency, uresis acceleration and urge urinary continence. Anticholinergic medications are the base of neurogenic OB patients's therapy. They increase bladder capacity, decrease intravesical pressure, reduce OB symptomatology intensity. Constantly patients with neurogenic OB need anticholinergic medications in higher doses than patients with idiopathic OB. Also, combined administration of several anticholinergic medications is possible. Inefficiency or low tolerance to peroral drug therapy is an indication for neurotoxins intravesical administration, firstly botulinus toxin.

Key words: overactive bladder, treatment.

Гиперактивность мочевого пузыря (ГАМП) является одной из наиболее частых дисфункций нижних мочевых путей и клинически проявляется императивными позывами, учащением мочеиспускания и ургентным недержанием мочи. В отличие от ГАМП под термином гиперактивность детрузора понимают уродинамический феномен, характеризующийся наличием непроизвольных сокращений детрузора во время цистометрии [1]. Основными факторами риска развития ГАМП являются инфравезикальная обструкция, ишемия и воспаление стенки мочевого пузыря [2]. Частой причиной появления симптоматики ГАМП являются неврологические заболевания. В таких случаях используют термин «нейрогенная ГАМП».

К нейрогенной ГАМП приводят супрасакральные поражения центральной нервной системы, т.е. поражения выше крестцового отдела спинного мозга [3]. В этом отделе на уровне $S_{II}-S_{IV}$ располагается один из двух основных центров регуляции мочеиспускания. При нарушении проводимости нервно-проводящих путей выше этого уровня полностью или частично блокируется тормозящее влияние корковых отделов головного мозга на спинальные эфферентные мотонейроны, что сопровождается повышением сократительной активности детрузора [4]. При уродинамическом исследовании у таких больных выявляют гиперактивность детрузора. Важное клиническое значение имеет разделение всех супрасакральных поражений на церебральные и спинальные, характер устройств мочеиспускания при которых различен. Церебральные нарушения мочеиспускания возни-

Кузьмин И.В. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, тел. (812) 234-19-54, E-mail: kuzminigor@mail.ru

кают при поражениях центральной нервной системы выше уровня моста мозга, например, при болезни Паркинсона, рассеянном склерозе, остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения, опухоли головного мозга. У таких больных выявляют ГАМП, однако мочеиспускание остается синергичным. Последнее характеризуется наличием координации между сокращением детрузора и расслаблением уретральных и периуретральных мышечных волокон во время фазы выделения цикла мочеиспускания. Супрасакральные спинальные нарушения возникают при поражениях центральной нервной системы на уровне между крестцовым центром мочеиспускания и мостом мозга. Подобные нарушения характеризуются не только наличием гиперактивности детрузора, но и развитием детрузорно-сфинктерной диссинергии. Последняя проявляется отсутствием синхронизации между сокращением детрузора и расслаблением уретральной и периуретральной мускулатуры [4]. Наиболее частыми причинами спинальных нарушений являются травма спинного мозга, спинальный стеноз, миеломенингоцеле. Для больных с сочетанием гиперактивности детрузора и детрузорно-сфинктерной диссинергии характерно высокое внутрипузырное давление и нарушение опорожнения мочевого пузыря. Вследствие этого супрасакральные спинальные дисфункции нижних мочевых путей часто приводят к таким осложнениям, как двусторонний гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, восходящий пиелонефрит.

Методы лечения нейрогенной ГАМП разделяют на консервативные медикаментозные, консервативные немедикаментозные и хирургические. Выбор метода лечения основан на учете множества факторов. Во-первых, это факторы, которые можно условно обозначить как «урологические» – интенсивность симптоматики, наличие и выраженность нарушения оттока мочи, наличие осложнений. Во-вторых, это «неурологические» факторы – прогноз по основному неврологическому заболеванию, мобильность, ментальный статус и возраст пациента. В-третьих, это характер и эффективность предыдущего лечения нейрогенной дисфункции мочеиспускания. Таким образом, выбор метода лечения индивидуален для каждого пациента.

Основными задачами, стоящими перед урологом при лечении нейрогенной ГАМП, являются предотвращение поражения верхних мочевых путей, обеспечение адекватной емкости и хорошей растяжимости мочевого пузыря, ликвидация недержания мочи и улучшение качества жизни пациентов. Сохранение нормальной функции верхних

мочевых путей имеет первостепенное и наиболее важное значение [5]. Известно, что основной причиной смерти больных, перенесших травму спинного мозга, является почечная недостаточность вследствие двустороннего гидронефроза [6, 7]. В этой связи при лечении нейрогенных дисфункций нижних мочевых путей необходимо добиваться того, чтобы внутрипузырное давление оставалось на безопасном уровне как в фазу наполнения, так и в фазу выделения [8].

Основным методом лечения больных с нейрогенной ГАМП является медикаментозное лечение, в котором важнейшее место занимает антихолинэргическая терапия [9–11]. Ее назначение основано на том, что сокращения детрузора опосредуют мускариновые холинорецепторы. Антихолинэргические препараты блокируют связь ацетилхолина с М-холинорецепторами детрузора, делая последний невосприимчивым к стимуляции парасимпатическими нервными импульсами. Клинически это выражается в уменьшении интенсивности симптоматики ГАМП.

В настоящее время доказана клиническая эффективность в лечении нейрогенной ГАМП оксибутинина, толтероидина, тропиума хлорида и дарифенацина. В ближайшее время ожидается публикация результатов клинических исследований солифенацина.

Оксибутинин является наиболее изученным и широко используемым антимускариновым препаратом для лечения нейрогенной ГАМП [9, 12–15]. Оксибутинин применяют в клинической практике с 1975 г. и долгое время этот препарат был фактически единственным для лечения пациентов такого профиля. В настоящее время используют несколько форм оксибутинина – немедленного высвобождения, замедленного высвобождения и с трансдермальным путем введения. Все формы оксибутинина доказали свою эффективность в клинических исследованиях при лечении больных с нейрогенной ГАМП. Так, в исследовании M. Stöhrer и соавт. (2007) установлено, что оксибутинин немедленного высвобождения в суточной дозе 15 мг уменьшает выраженность симптоматики ГАМП и улучшает уродинамические показатели, в частности, повышает максимальную цистометрическую емкость в среднем с 164 до 298 мл и снижает максимальное детрузорное давление с 68,6 до 43,1 см H₂O [15]. Наиболее частым побочным эффектом оксибутинина оказалась сухость во рту, которую отметили 67,2% больных. Переносимость оксибутинина замедленного высвобождения несколько лучше. По данным M.O'Leary и соавт. (2003), у боль-

ных с нейрогенной ГАМП вследствие спинальной травмы переносимость оксибутина замедленного высвобождения в дозах от 10 мг до 30 мг/сут была удовлетворительной, а эффективность высокой: максимальная цистометрическая емкость повысилась в среднем с 274 до 380 мл, а число эпизодов недержания мочи в неделю снизилось с 13 до 6 [12]. Эффективность и хорошая переносимость оксибутина замедленного высвобождения в суточных дозах 15–30 мг были подтверждены при лечении нейрогенной ГАМП вследствие рассеянного склероза и болезни Паркинсона [13]. Еще лучшей переносимости оксибутина можно добиться при его введении трансдермально. М.К. Kennelly и соавт. (2009) исследовали эффективность и переносимость трансдермального введения оксибутина в максимальной дозе 11,7 мг/сут у больных с нейрогенной ГАМП вследствие спинальной травмы [14]. Лечение продолжалось 8 нед и сопровождалось клиническим и уродинамическим улучшением: прекращением недержания мочи у большинства больных, увеличением максимальной цистометрической емкости в среднем с 247 до 395 мл и снижением максимальное детрузорное давление с 61,2 до 37,8 см H₂O. Частота сухости во рту составила всего 8,3%.

При отсутствии эффекта или непереносимости перорального и трансдермального применения оксибутина препарат можно вводить внутривезикулярно. Ежедневные инстилляции в мочевого пузыря 5 мг оксибутина приводят к уменьшению выраженности симптомов нейрогенной ГАМП на 55–90% [16, 17].

Толтеродин также широко используют при лечении ГАМП, при этом, подобно оксибутину, применяют формы немедленного и замедленного высвобождения. Описаны результаты нескольких исследований, посвященных применению толтеролина у больных с нейрогенной ГАМП. К.Д. Ethans и соавт. (2004) указали на эффективность толтеролина в суточной дозе 4 мг, причем его переносимость была лучшей, чем у оксибутина [18]. При недостаточной эффективности стандартной дозы толтеролина (4 мг) пациентам с нейрогенной ГАМП целесообразно повышать суточную дозу до 8 мг [19]. Удовлетворительная переносимость такого лечения сочеталась с высокой эффективностью: максимальное детрузорное давление снизилось с 54 до 43 см H₂O, а максимальная цистометрическая емкость повысилась с 308 до 408 мл.

Троспиум хлорид является еще одним препаратом выбора при лечении нейрогенной ГАМП [9, 19–21]. Первое исследование эффективности тро-

спиума хлорида у больных с нейрогенной ГАМП было выполнено еще в 1991 г. М. Stöhrer и соавт. [21]. Авторы изучали результаты применения троспиума хлорида в суточной дозе 40 мг при лечении 61 больного с нейрогенной ГАМП вследствие спинальной травмы. Отмечены увеличение максимальной цистометрической емкости в среднем на 138 мл, снижение максимального детрузорного давления на 37,8 см H₂O, а также хорошая переносимость лечения. В дальнейшем была доказана возможность назначения более высокой суточной дозы троспиума хлорида (90 мг) больным, у которых стандартные дозы препарата оказались неэффективными [19]. В другом исследовании была подтверждена возможность повышения дозы троспиума хлорида выше 90 мг/сут [20]. М. Menarini и соавт. (2006) лечили 80 пациентов с нейрогенной ГАМП в течение 3–5 нед различными дозами троспиума хлорида (45–135 мг/сут) и показали, что в некоторых случаях можно назначать тройную дозу препарата (135 мг/сут). Даже при использовании таких доз ни один пациент не прекратил лечения из-за антихолинергических побочных эффектов [20].

Дарифенацин получил не столь широкое распространение в лечении ГАМП, как другие антихолинергические препараты. В нескольких исследованиях показана эффективность его применения у больных с нейрогенной ГАМП. J. Вускрофт и соавт. (2003) установили, что при применении дарифенацина у больных с рассеянным склерозом детрузорное давление снижается почти на 50% [22]. S. Carl и S. Laschke (2006) назначали дарифенацин в суточной дозе 15 мг 38 больным с нейрогенной ГАМП вследствие рассеянного склероза и достигли удержания мочи у 82% пациентов [23]. Авторы выявили увеличение растяжимости мочевого пузыря в среднем с 13 до 21 мл/см H₂O и показали, что дарифенацин не ухудшает опорожнения мочевого пузыря и не приводит к увеличению объема остаточной мочи.

Солифенацин является высокоэффективным антихолинергическим препаратом, хорошо зарекомендовавшим себя при лечении больных с идиопатической ГАМП [24, 25]. Результаты клинических исследований применения солифенацина при нейрогенных дисфункциях мочевого пузыря пока не опубликованы, однако его эффективность показана при лечении экспериментальной нейрогенной гиперактивности детрузора [26].

Применение антихолинергических препаратов у больных с нейрогенной ГАМП имеет некоторые отличия от использования этих препаратов у пациентов с идиопатической ГАМП. Извест-

но, что в нормальном мочевом пузыре соотношение между М2- и М3-субтипами холинорецепторов составляет примерно 4 : 1, однако в сокращении детрузора задействованы, главным образом, М3-холинорецепторы [27]. У больных с нейрогенными дисфункциями мочевых путей существенно возрастает роль М2-холинорецепторов. Установлено, что в денервированных мочевых пузырях плотность М2-холинорецепторов возрастает на 60% по сравнению с контролем, в то время как плотность М3-холинорецепторов не изменяется, и, кроме того, значимо увеличивается аффинитет М2- и М3-холинорецепторов к ацетилхолину [28]. В этой связи у больных с нейрогенной ГАМП целесообразно использовать более высокие дозы антихолинергических препаратов, в два, а иногда и в три раза превышающие дозы, используемые при лечении идиопатической ГАМП [9, 12, 13, 19, 20]. Другой особенностью является возможность назначения больным с нейрогенной ГАМП комбинированной антихолинергической терапии. В исследовании В. Amend и соавт. (2008) комбинированную антихолинергическую терапию назначали больным с нейрогенной ГАМП, ранее безуспешно лечившимся двойными, по сравнению со стандартными, дозами антимускариновых препаратов [29]. Больным назначали одну из трех комбинаций антихолинергических препаратов: толтеродин (8 мг) и оксибутирин (15–30 мг), тропиум хлорид (90 мг) и толтеродин (4–8 мг), оксибутирин (30 мг) и тропиум хлорид (45–90 мг). После 4 нед комбинированной терапии средняя частота недержания мочи снизилась с 7 до 1 в сутки, растяжимость стенки мочевого пузыря повысилась с 15 до 33 мл/см Н₂О, а емкость мочевого пузыря увеличилась с 180 до 393 мл. Клиническое улучшение было отмечено у 85% пролеченных пациентов, а побочные эффекты наблюдали у менее 20% больных. Авторы заключили, что комбинированную антихолинергическую терапию можно рекомендовать к применению у пациентов с неэффективностью двойных доз антихолинергических препаратов, назначаемых в виде монотерапии [29].

В немногочисленных сообщениях указывается на целесообразность применения при лечении нейрогенной ГАМП, помимо М-холиноблокаторов препаратов других групп. Показана эффективность при лечении таких больных ингибитора фосфодиэстеразы варденафила, позволившая предположить возможность применения этого и ему подобных препаратов в качестве альтернативы или дополнения к антихолинергическому лечению [30]. Возможно, повышение эффективности лечения

нейрогенной ГАМП можно достичь также с помощью десмопрессина – синтетического аналога вазопрессина [31, 32].

Другим направлением медикаментозной терапии нейрогенной ГАМП является внутривезикулярное применение нейротоксических лекарственных средств. К данным препаратам относятся капсаицин, резинифератоксин и ботулинический токсин. Первым из этих препаратов, использованным для лечения нейрогенных нарушений мочеиспускания, был капсаицин. Его эффект связывают с нейротоксическим действием на С-волокна, которые опосредуют рефлекторные мышечные сокращения детрузора [33]. Эффективность капсаицина была показана у пациентов с нейрогенной ГАМП вследствие рассеянного склероза и спинальной травмы [34–36]. Продолжительность лечебного действия капсаицина составляла от 3 до 6 мес. Однако впоследствии капсаицин не нашел широкого клинического применения. Это было связано с появлением другого нейротоксина – резинифератоксина, оказавшегося почти в 100 раз более сильным, чем капсаицин, и в то же время лучше переносившегося больными [37]. Подобно капсаицину, резинифератоксин воздействует на афферентные нервные волокна, угнетая рефлекторные сокращения детрузора. Доказана эффективность резинифератоксина у больных с нейрогенной ГАМП [38, 39]. Впрочем, значение резинифератоксина значительно снизилось в связи с внедрением в широкую клиническую практику самого сильного из существующих нейротоксинов – ботулинического токсина (БТ). БТ воздействует на эфферентное звено рефлекторной дуги, блокируя высвобождение ацетилхолина из пресинаптических холиннергических нервных окончаний и препятствуя, тем самым, мышечному сокращению [40]. На сегодняшний день проведено множество исследований, показавших высокую эффективность БТ у больных с нейрогенной гиперактивностью ГАМП. Для достижения эффекта обычно достаточно 200–400 ЕД БТ для инъекций в 20–40 точек (10 ЕД на инъекцию) стенки мочевого пузыря. Клинический эффект наступает через несколько дней и продолжается до 6 мес. БТ применяют при нейрогенной гиперактивности детрузора, в том числе при наличии детрузорно-сфинктерной диссинергии [41–43].

При сочетании нейрогенной ГАМП и функциональной инфравезикальной обструкции (детрузорно-сфинктерной диссинергии) антихолинергическое лечение целесообразно дополнять назначением альфа-адреноблокаторов [44, 45].

Таким образом, антихолинергические препара-

ты являются основой терапии больных с нейрогенной ГАМП. Они увеличивают емкость мочевого пузыря, снижают внутрипузырное давление, уменьшают интенсивность симптоматики ГАМП. Больным с нейрогенной ГАМП часто требуется назначать дозы антихолинэргических препаратов, существенно превышающие таковые при лечении пациентов с идиопатической ГАМП. Кроме того, возможно комбинированное применение нескольких антихолинэргических препаратов. Неэффективность или плохая переносимость пероральной медикаментозной терапии является показанием к внутрипузырному введению нейротоксинов, в первую очередь, ботулинического токсина.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2003; 21: 167-178
2. Hunskaar S, Arnold EP, Burgio K et al. Epidemiology and natural history of urinary incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence: 2nd International Consultation on Incontinence, July 1-3, 2002, 2nd ed.* Health Publication Ltd, Plymouth, UK, 2002; 167-201
3. De Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50 (6A Suppl): 36-52
4. De Groat WC, Booth AM, Yoshimura N. Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. In: Maggi CA, ed. *The autonomic nervous system*, Vol.3, Chapter 8, Nervous control of the urogenital system. Harwood Academic Publishers, London, UK, 1993; 227-290
5. Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D et al. EAU Guidelines on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. *Eur Urol* 2009; 56 (1): 81-88
6. Donnelly J, Hackler RH, Bunts RC. Present urologic status of the World War II paraplegic: 25-year follow-up. Comparison with status of the 20-year Korean War paraplegic and 5-year Vietnam paraplegic. *J Urol* 1972; 108 (4): 558-562
7. Game X, Castel-Lacanal E, Bentaleb Y et al. Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. *Eur Urol* 2007; 53 (3): 613-619
8. Castro-Diaz D, Barrett D, Grise P et al. Surgery for the neuropathic patient. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence: 2nd International Consultation on Incontinence, July 1-3, 2002, 2nd ed.* Health Publication Ltd, Plymouth, UK, 2002; 865-891
9. Appell RA. Overactive bladder in special patient populations. *Rev Urol* 2003; 5 (8): 37-41
10. Chancellor MB, Anderson RU, Boone TB. Pharmacotherapy for neurogenic detrusor overactivity. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85: 536-545
11. Diokno A, Ingber M. Oxybutynin in detrusor overactivity. *Urol Clin N Am* 2006; 33 (4): 439-445
12. O'Leary M, Erickson JR, Smith CP et al. Effect of controlled-release oxybutynin on neurogenic bladder function in spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2003; 26 (2): 159-162
13. Bennett N, O'Leary M, Patel AS et al. Can higher doses of oxybutynin improve efficacy in neurogenic bladder? *J Urol* 2004; 171 (2 Pt 1): 749-751
14. Kennelly MJ, Lemack GE, Foote JE, Trop CS. Efficacy and safety of oxybutynin transdermal system in spinal cord injury patients with neurogenic detrusor overactivity and incontinence: an open-label, dose-titration study. *Urology* 2009; 74 (4): 741-745
15. Stöhrer M, Murtz G, Kramer G et al. Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity – results of a randomized, double-blind, multicenter clinical study. *Eur Urol* 2007; 51 (1): 235-242
16. Wyndaele JJ, Castro D, Madersbacher H et al. Neurologic urinary and fecal incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence, Vol.2.* Health Publication Ltd, Plymouth, UK, 2005; 1059-1062
17. Lehtoranta K, Tainio H, Lukkari-Lax E et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of intravesical formulation of oxybutynin in patients with detrusor overactivity. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36(1): 18-24
18. Ethans KD, Nance PW, Bard RJ et al. Efficacy and safety of tolterodine in people with neurogenic detrusor overactivity. *J Spinal Cord Med* 2004; 27: 214-218
19. Horstmann M, Schaefer T, Aguilar Y et al. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. *Neurourol Urodyn* 2006; 25 (5): 441-445
20. Menarini M, Del Popolo G, Di Benedetto P et al. Trosipium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: is dose titration of benefit to the patients? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44(12): 623-632
21. Stöhrer M, Bauer P, Giannetti BM et al. Effect of trosipium chloride on urodynamic parameters in patients with detrusor hyperreflexia due to spinal cord injuries. A multicentre placebo-controlled double-blind trial. *Urol Int* 1991; 47 (3): 138-143
22. Bycroft J, Leaker B, Wood S et al. The effect of darifenacin on neurogenic detrusor overactivity in patients with spinal cord injury. In: *Proceedings of 33rd Annual Meeting of International Continence Society*. Florence, Italy, 2003; Abstract 190
23. Carl S, Laschke S. Darifenacin is also effective in neurogenic bladder dysfunction (multiple sclerosis). *Urology* 2006; 68 [suppl]: 250
24. Chapple CR, Araño P, Bosch JL et al. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study. *BJU Int* 2004; 93: 71-77
25. Cardozo L, Lisec M, Millard R et al. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol* 2004; 172: 1919-1924
26. Suzuki M, Ohtake A, Yoshino T et al. Effects of solifenacin succinate (YM905) on detrusor overactivity in conscious cerebral infarcted rats. *Eur J Pharmacol* 2005; 512 (1): 61-66
27. Fowler CJ, Griffiths D, De Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9 (6): 453-466
28. Braverman AS, Luthin GR, Ruggieri MR. M2 muscarinic receptor contributes to contraction of the denervated rat urinary bladder. *Am J Physiol* 1998; 275 (5): 1654-1660
29. Amend B, Hennenlotter J, Schäfer T et al. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur Urol* 2008; 53(5): 1021-1028
30. Gacci M, Del Popolo G, Macchiarella A et al. Vardenafil improves urodynamic parameters in men with spinal cord injury: results from a single dose, pilot study. *J Urol* 2007; 178 (5): 2040-2043
31. Chancellor MB, Rivas DA, Staas WE Jr. DDAVP in the urological management of the difficult neurogenic bladder in spinal cord injury: preliminary report. *J Am Paraplegia Soc* 1994; 17 (4): 165-167
32. Valiquette G, Herbert J, Maede-D'Alisera P. Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis. A double-blind, crossover trial. *Arch Neurol* 1996; 53 (12): 1270-1275
33. Fowler CJ, Beck RO, Gerrard S et al. Intravesical capsaicin for treatment of detrusor hyperreflexia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(2): 169-173
34. Fowler CJ, Jewkes D, McDonald WI et al. Intravesical capsaicin for neurogenic bladder dysfunction. *Lancet* 1992; 339 (8803): 1239
35. De Seze M, Wiart L, Joseph PA et al. Capsaicin and neurogenic detrusor hyperreflexia: a double-blind placebo-controlled

study in 20 patients with spinal cord lesions. *Neurol Urodyn* 1998; 17 (5): 513-523

36. De Ridder D, Chandiramani V, Dasgupta P et al. Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: a dual center study with long-term follow-up. *J Urol* 1997; 158 (6): 2087-2092

37. Chancellor MB, De Groat WC. Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J Urol* 1999; 162(1): 3-11

38. Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL et al. Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin in patients with detrusor hyperreflexia: a prospective randomized study. *J Urol* 2002; 167(4): 1710-1714

39. Kuo HC. Effectiveness of intravesical resiniferatoxin in treating detrusor hyper-reflexia and external sphincter dyssynergia in patients with chronic spinal cord lesions. *BJU Int* 2003; 92 (6): 597-601.

40. Coffield JA, Simpson LL. The site and mechanism of action of botulinum neurotoxin. In: Jankovic J, Hallet M, eds. *Therapy With Botulinum Toxin*. Marcel Dekker, New York, 1994: 3-13

41. Мазо ЕБ, Кривобородов ГГ. Гиперактивный мочевой пузырь. Вече, М., 2003; 160

42. Schurch B, Stohrer M, Kramer G et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164 (3): 692-697

43. Rajkumar GN, Conn IG. Botulinum toxin: a new dimension in the treatment of lower urinary tract dysfunction. *Urology* 2004; 64 (1): 2-8

44. Madersbacher H, Wyndaele JJ, Igawa Y et al. Conservative management in neuropathic urinary incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence: 2nd International Consultation on Incontinence, July 1-3, 2002, 2nd ed.* Health Publication Ltd, Plymouth, UK, 2002; 697-754

45. Abrams P, Amarengo G, Bakke A et al. Tamsulosin: efficacy and safety in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to suprasacral spinal cord injury. *J Urol* 2003; 170 (4): 1242-1251

Поступила в редакцию 09.12.2011 г.

Принята в печать 24.02.2012 г.

© М.С. Мосоян, С.Х. Аль-Шукри, Д.Ю. Семенов, 2012
УДК 616.61-089.87:616.381-072.1(018)

М.С. Мосоян¹, С.Х. Аль-Шукри¹, Д.Ю. Семенов²

РОБОТ-АССИСТИРОВАННАЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ НЕФРЭКТОМИЯ И РЕЗЕКЦИЯ ПОЧКИ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ (Методическое сообщение)

M.S. Mosoyan, S.Kh. Al-Shukri, D.Yu. Semenov

ROBOT ASSISTED LAPAROSCOPIC NEPHRECTOMY AND KIDNEY RESECTION: FIRST EXPERIENCE (Methodic communication)

Кафедры урологии¹ и общей хирургии² Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

В период с июня 2010 г. по май 2011 г. сотрудниками клиник общей хирургии и урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова и Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова выполнено 17 робот-ассистированных лапароскопических нефрэктомий и 4 робот-ассистированных лапароскопических резекций почки с использованием робото-хирургического комплекса «da Vinci» (Intuitive Surgical, США). Возраст больных варьировал от 47 до 78 лет (60,8±5,5 лет), женщин было – 10 (47,6%), мужчин – 11 (52,4%). У всех пациентов гистологически верифицирован почечно-клеточный рак. Одному больному с сопутствующей желчнокаменной болезнью выполнено сочетанное оперативное вмешательство – правосторонняя нефрэктомия и холецистэктомия. Размеры образований варьировали от 3 до 8 см. В трех случаях при размерах опухоли менее 4 см, располагавшейся субкапсулярно, произведена органосохраняющая парциальная нефрэктомия. У одной пациентки была единственная почка (нефрэктомия 5 лет назад по поводу рака). Робот-ассистированные операции при опухолях почек имеют ряд преимуществ по сравнению с лапароскопическими: эргономически выгодное положение хирурга, 3D-изображение операционного поля, 7 степеней движения рабочей части инструмента, ликвидация естественного дрожания человеческих рук. Такие вмешательства позволяют ожидать лучших послеоперационных результатов.

Ключевые слова: опухоли почек, нефрэктомии, резекции, робот-ассистированные операции.

ABSTRACT

During the period since June 2010 till May 2011 employees of general surgery and urological clinics of Pavlov State Medical University of St. Petersburg and Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre performed 17 robot-assisted laparoscopic nephrectomies and 4 robot-assisted laparoscopic kidney resections with robot-surgical complex «da Vinci» (Intuitive Surgical, USA). Age of patients varied from 47 to 78 years, among them 10 women (47,6%), 11 men (52,4%). Renal adenocarcinoma is histologically verified at all patients. One patient with accompanied cholelithiasis was executed combined surgical intervention – dextral nephrectomy and cholecystectomy. Sizes of tumors varied from 3 to 8 cm. In three cases with tumor sizes less than 4 cm located subcapsular, organ-preserving fractional nephrectomy was performed. One patient had solitary kidney (nephrectomy 5 years ago concerning cancer). Robot-assisted surgeries at kidney tumors have a number of advantages in comparison with laparoscopic operations: ergonomically favorable surgeons position, 3D picture on operative field, 7 movement degrees of blade of an instrument, natural arm tremor liquidation. Such surgeries allows to expect better postoperative effects.

Key words: kidney tumors, nephrectomy, resection, robot-assiated surgeries.

*Кто человечен, тот дает другому опору,
желая сам ее иметь, и помогает
им достичь успеха.
К о н ф у ц и й*

Злокачественные новообразования почек у взрослых встречаются достаточно часто, состав-

ляя примерно 3% от всех случаев раковых заболеваний [1].

При выполнении операций на почках выделяют открытые (традиционные) и эндовидеохирургические хирургические доступы к почкам. По отношению к брюшной полости их можно также классифицировать на трансабдоминальные и ретроперитонеальные, а положению пациента на операционном столе – на передние, боковые, задние. Отметим при этом, что все открытые традиционные

Мосоян М.С. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии. Тел.: (812) 234 91 97; E-mail: moso03@yandex.ru

доступы характеризуются высоким травматизмом и риском развития осложнений [2, 3].

Традиционным методом лечения новообразований почек считалась открытая радикальная нефрэктомия. Однако в последующем все большее распространение стала получать открытая парциальная нефрэктомия с ее очевидными преимуществами в качестве органосберегающей операции [4].

Органосберегающие операции в настоящее время широко применяются при размере опухоли менее 4 см, новообразованиях в обеих почках, опухоли единственной почки [3].

В 90-е годы прошлого столетия развитие получили лапароскопические (эндовидеохирургические) способы парциальной нефрэктомии [5].

Многолетний опыт подтверждает преимущества видеозендоскопического лечения многих заболеваний перед традиционным открытым способом в хирургии, так как оно позволяет в значительной степени снизить хирургическую агрессию доступа и, тем самым, улучшить течение послеоперационного периода.

Основные сложности в хирургии рака почки связаны с обеспечением надежного гемостаза и особенностями его локализации: близком расположении к крупным сосудам и надпочечникам [6]. Кроме того, при злокачественных новообразованиях нередко изменяется скелетотопия и синтопия почек, образуются сращения с окружающими органами, диафрагмой, крупными сосудами, что требует особой прецизионности и ювелирной хирургической техники при работе в данной зоне [6]. Это необходимо учитывать при выборе оперативного доступа, который должен обеспечить максимально хорошую визуализацию зоны новообразования почки и свободу манипулирования в этой области.

Новым направлением в эндовидеохирургии является применение роботизированных хирургических комплексов. В настоящее время наиболее известен роботизированный комплекс системы «da Vinci» компании «Intuitive Surgical» (США) [7]. Данный комплекс применяется в урологии, кардиохирургии, гинекологии, хирургии малого таза, забрюшинного пространства и других областей, где особенно нужна точность манипуляций и работа в малых анатомических пространствах. Наиболее часто выполняемыми робот-ассистированными операциями являются нефрэктомия, радикальная простатэктомия, низкая передняя резекция прямой кишки [8].

Основным преимуществом роботхирургии является нивелирование недостатков лапароскопической техники [9]. Комплекс «da Vinci» имеет трех-

мерную систему визуализации с эффектом реальной глубины получаемого изображения. Система обеспечивает четкую визуализацию операционного поля благодаря программе автоматического маневрирования изображения в зависимости от изменения положения головы хирурга и локализации хирургических вмешательств. Точность хирургических действий обеспечивается за счет устранения эффекта естественного дрожания человеческих рук. Комплекс позволяет использовать инструменты с увеличенной свободой движения рабочей части (семь плоскостей). Хирург, в свою очередь, получает возможность оперировать не двумя, а тремя и большим числом «рук». Кроме того, хирургическая консоль устроена таким образом, что врач находится в выгодном эргономическом положении – удобно сидит и имеет дополнительные точки опоры для предплечий и головы [10].

Вышеперечисленные преимущества делают использование роботизированного хирургического комплекса чрезвычайно перспективным и открывают новые возможности в лечении больных злокачественными образованиями почки.

Цель данной работы – представить наши первые результаты робот-ассистированных лапароскопических нефрэктомий и резекций почек с использованием робото-хирургического комплекса «da Vinci».

В период с июня 2010 г. по май 2011 г. сотрудниками клиник общей хирургии и урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова) и Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова выполнено 17 робот-ассистированных лапароскопических нефрэктомий и 4 робот-ассистированные лапароскопические резекции почки с использованием робото-хирургического комплекса «da Vinci».

Возраст больных варьировал от 47 до 78 лет и в среднем составил $60,8 \pm 5,5$ лет. Женщин было – 10 (47,6%), мужчин – 11 (52,4%). По локализации опухоли: у 9 пациентов имело место правостороннее поражение, у 12 – левостороннее. У всех больных по результатам проведенного гистологического исследования диагностирован почечно-клеточный рак. Одному больному с сопутствующей желчно-каменной болезнью выполнено сочетанное оперативное вмешательство – правосторонняя нефрэктомия и холецистэктомия.

Размеры образований варьировали от 3 до 8 см. В трех случаях, когда опухоль была небольших размеров (до 4 см) и располагалась субкапсулярно, произведена органосохраняющая резекция поч-

ки. При этом у одной больной была единственная почка (вторая удалена 5 лет назад по поводу рака).

Так как в основе данной технологии лежит опыт выполнения эндовидеохирургических вмешательств на почках, то принципы подготовки пациентов, ведения наркоза с учетом напряженного карбоксиперитонеума не отличались от лапароскопических нефрэктомий и резекций почки. Все больные были оперированы трансперитонеальным доступом.

Длительность вмешательств составила в среднем 180 ± 20 мин. Время ишемии почки при выполнении резекции после отключения ее от кровотока составило 23 ± 3 мин. Кровопотеря не превышала 100–120 мл. Переливания компонентов крови ни в одном случае не производилось. У одного пациента потребовался переход на открытое оперативное вмешательство, что было обусловлено значительно выраженным спаечным процессом в брюшной полости.

Послеоперационный период у всех пациентов протекал гладко и сопровождался незначительным болевым синдромом в области введения троакаров. Среднее пребывание пациента в стационаре составило 7 койко-дней, что соответствует нормативам при выполнении лапароскопических операций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Робот-ассистированные операции при опухолях почек имеют ряд преимуществ по сравнению с лапароскопическими: эргономически выгодное положение хирурга, 3D-изображение операционного поля, 7 степеней движения рабочей части инструмента, ликвидация естественного дрожания человеческих рук, что позволяет выполнять операции при опухолях почки в более комфортных условиях, предрасполагающих к высокой прецизионности, точности движений и, как следствие, лучшему результату операций. Впервые разработана технология, создающая более комфортные условия для работы хирурга, оперирующего в «неудобных» зонах.

Наш первый опыт показал, что выполнение робот-ассистированных операций занимает более длительное время по сравнению с лапароскопическими нефрэктомиями и резекциями почки. Необходимость отключения манипуляторов робота от пациента для изменения положения пациента на операционном столе также может создать дополнительные сложности. Однако мы уверены, что накопление опыта в проведении роботизированных операций позволит в дальнейшем минимизировать и эти недостатки.

Таким образом, с точки зрения общепринятой системы оценки эффективности медицинской технологии, первый опыт можно считать успешным. В дальнейшем, по мере накопления опыта, мы планируем проведение детального сравнительного анализа со стандартными лапароскопическими вмешательствами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2007; *CA Cancer J Clin* 2007; 57(1):43-66
2. Belldgrun A, Ritchie AWS, Figlin RA et. al. *Renal adrenal tumors*. Oxford University Press, 2003; 237-280
3. Д'Амиго, ЭВ, Рич ДжП. *Онкоурология*. Бином, М., 2011; 216-217
4. Uzzo RG, Novak AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001; 166(1): 6-18
5. McDougall EM, Clayman RV, Anderson KJ. Laparoscopic wedge resection of a renal tumor: initial experience. *Laparoendosc Surg* 1993; 3(6): 577-581
6. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочеполовых органов*. Питер, СПб., 2000; 320
7. Kaul S, Laungani R, Sarle R et al. da Vinci-assisted robotic partial nephrectomy: technique and results at a mean of 15 months of follow-up. *Eur Urol* 2007; 51: 186-191
8. Faleone T, Goldberg JM. *Basic advanced and robotic laparoscopic surgery*. Saunders Elsevier, 2010; 193-199
9. Patel VR, Shah KK, Thaly RK et al. Robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: the Ohio State University technique. *J Robot Surg* 2007; 1: 51-59
10. Caruso RP, Phillips CK, Kau E et al. Robot assisted laparoscopic partial nephrectomy: initial experience. *J Urol* 2006; 176: 36-39

Поступила в редакцию 17.12.2012 г.

Принята в печать 24.02.2012 г.

© М.А.Чемоданова, Н.Д.Савенкова, 2012
УДК 615.099-053.32-06:616.61-001

М.А. Чемоданова¹, Н.Д. Савенкова¹

ОСОБЕННОСТИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ У ДЕТЕЙ

M.A. Chemodanova, N.D. Savenkova

CHARACTERISTICS OF KIDNEYS INJURIES DUE TO ACUTE POISONING IN CHILDREN POPULATION

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

РЕФЕРАТ

В обзоре литературы обобщены имеющиеся сведения об особенностях повреждения почек при острых отравлениях у детей. Представлены клинические особенности повреждения почек у детей при отравлениях (острый тубулоинтерстициальный нефрит, синдром Фанкони, острая почечная недостаточность). Обсуждены вопросы терминологии и классификации острого повреждения почек (ОПП) у детей по этиологии, патофизиологическим механизмам и степени тяжести (p-RIFLE). Делается заключение о важности внедрения терминологии и классификации ОПП в педиатрическую нефрологическую практику.

Ключевые слова: отравление, нефротоксичность, острое повреждение почек.

ABSTRACT

This review is a synthesis of available data about the features of kidney injury in acute poisoning in children. Clinical features of kidney injury in children with poisoning (acute tubulointerstitial nephritis, Fanconi syndrome, acute renal failure) are presented. The terminology and classification of acute kidney injury (AKI) in children in according to etiology, pathophysiologic mechanisms and severity (p-RIFLE) are discussed. We conclude that the implementation of terminology and classification of AKI in pediatric nephrology practice is very important.

Key words: poisoning, nephrotoxicity, acute kidney injury.

В последние годы увеличилось число детей с повреждением почек при различных отравлениях [1–4]. Особую актуальность проблема острых и хронических отравлений приобрела вследствие накопления в окружающей среде огромного количества различных химических препаратов – около 10 млн наименований ксенобиотиков, искусственно созданных человеком веществ, которых никогда не было в его окружающей среде, поэтому лишенных генетической информации об их естественной детоксикации при отравлениях [5].

Целью обзора литературы является обобщение имеющихся сведений об особенностях повреждения почек у детей при острых отравлениях различной этиологии.

Отравление – патологическое состояние, вызванное нарушением химического гомеостаза, вследствие взаимодействия токсиканта с организ-

мом. В соответствии с принятой в нашей стране терминологией отравлением обычно называют только те состояния, которые вызваны экзогенными токсинами (поступившими в организм извне), а интоксикациями – эндогенными токсинами, т.е. ядами природного белкового происхождения [5]. По Международной классификации болезней (МКБ-10) выделяют отравления лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами (T36 – T50), а также веществами медицинского назначения (T51 – T65), включающими токсическое действие алкоголя и прижигающих веществ (кислоты, щелочи и пр.) [6].

По данным токсикологического отделения детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова г. Москвы, у детей преобладают отравления лекарственными препаратами – 60,4%, на втором месте отравления алкоголем – 6,9%, на третьем месте – прижигающими веществами – 6,9%, отравления средствами бытовой химии составили 5,9%, наркотическими веществами и тяжелы-

Чемоданова М.А. Санкт-Петербург, Литовская, д. 2, ГБОУ ВПО СПбГПМА, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: 8-921-311-38-05; E-mail: chemodanova-mari@mail.ru

ми металлами – по 0,39%, прочие – 6,9% [7]. Среди всех лекарственных отравлений у детей преобладают отравления психотропными препаратами – 41,5% (бензодиазепины – 37%, антидепрессанты – 1,8%, барбитураты – 0,65%, седативные – 2%), затем следуют отравления средствами для лечения ринита – 34,8%, сердечно-сосудистыми препаратами – 15%, НПВП – 4,7%, витаминами и гормональными препаратами – 1,8%, холинолитиками – 0,9%, антибактериальными препаратами – 0,65%, антигистаминными – 0,4% [7].

Частым синдромом при экзогенных отравлениях считают токсическую нефропатию, которая включает в себя нарушение выделительной и гомеостатической функций почек [8]. Высокая частота повреждения почек в результате действия лекарств привела к появлению специальных нозологических групп в МКБ-10: N 14 – тубулоинтерстициальные и тубулярные поражения, вызванные лекарствами и тяжелыми металлами [9].

Уязвимость почек для токсического действия лекарств объясняется следующими причинами: высокой интенсивностью почечного кровотока (25% сердечного выброса), большой площадью поверхности капилляров, наличием в эпителиальных клетках проксимальных канальцев нефрона многочисленных ферментных систем, обеспечивающих большую скорость метаболических и транспортных процессов, выведением большинства токсических метаболитов и лекарств из организма посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, нефротоксичностью некоторых лекарственных средств [10].

Нефротоксичность – это свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем, вызывать структурно-функциональные нарушения почек [11]. Нефротоксичность может проявляться как вследствие прямого действия химических веществ (или их метаболитов) на паренхиму почек, так и опосредованного, главным образом через изменения гемодинамики, кислотно-основного равновесия внутренней среды, массивное образование в организме продуктов токсического разрушения клеточных элементов, подлежащих выведению через почки (гемолиз, рабдомиолиз) [11].

Выделяют два основных типа экзотоксических поражений почек: специфические, отражающие непосредственное повреждающее влияние ряда нефротропных химических веществ на почечный эпителий, и неспецифические, составляющие общую патологию ответной реакции почек на «химическую травму» [8].

Основные механизмы лекарственного повреждения почек: уменьшение и/или нарушение почечного кровотока; аллергические реакции (цитотоксический, иммунокомплексный, реактивный и клеточный механизмы); токсическое повреждение канальцевого эпителия; селективное накопление почками препаратов с нарушением их выведения [1, 12].

Одним из частых клинических проявлений токсической нефропатии у детей является острая почечная недостаточность (ОПН). ОПН – неспецифический синдром, развивающийся вследствие острой транзиторной или необратимой утраты гомеостатических функций почек, обусловленной гипоксией почечной ткани с последующим преимущественным повреждением канальцев и отеком интерстициальной ткани [13].

До последнего времени определение и критерии диагностики ОПН носили произвольный характер, что затрудняло оценку ее распространенности и эффективности лечения. Поэтому с целью унификации терминологии и разработки рекомендаций по оптимизации лечения ОПН в 2000 г. организована рабочая группа Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) (инициатива качества острого диализа), которая ввела новый термин «острое повреждение почек» (ОПП), разработала классификацию ОПП у взрослых, при этом ОПП рассматривалось как понятие более широкое, чем собственно ОПН. [14, 15]. Терминология и классификация приняты на 2-й Международной консенсус-конференции группы ADQI и опубликованы в 2004 г. [16]. В основу принятой классификации ОПП положены градации его тяжести, а сама классификация получила название RIFLE, образованное первыми буквами каждой из последовательно выделенных стадий ОПП: риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure), потеря (Loss), терминальная почечная недостаточность (End stage renal disease) [16]. В 2004 г. создано Сообщество экспертов различных специальностей – Acute Kidney Injury Network (AKIN), которое проводит дальнейшую разработку проблемы ОПП. Первые результаты деятельности данного сообщества опубликованы в 2007 г., согласно заключению экспертов AKIN: ОПП – быстрое (в течение 48 ч.) снижение функции почек, которое в настоящее время определяется как нарастание абсолютных значений сывороточного креатинина на 26,4 мкмоль/л или более относительно повышении концентрации сывороточного креатинина, равном или большем 50% (в 1,5 раза от базального уровня), или снижении объема мочи (документированная олигоурия при ди-

Таблица 1

Классификация ОПП по степени тяжести у детей (pRIFLE)
[Akcan-Arikan A., Zappitelli M., Loftis L.L. et al., 2007]

Класс	Клубочковая фильтрация	Диурез
Risc/риск	↓ рКФ на 25%	Диурез < 0,5 мл/кг/ч ≥ 8 ч
Injury/повреждение	↓ рКФ на 50%	Диурез < 0,5 мл/кг/ч ≥ 16 ч
Failure/недостаточность	↓ рКФ на 75% или рКФ < 35 мл/мин/1,73 м ²	Диурез < 0,3 мл/кг/ч ≥ 24 ч или анурия ≥ 12 ч
Loss/потеря функции	Персистирующая ≥ 4 нед ОПН	
End stage/терминальная ПН	Персистирующая ≥ 3 мес ОПН	

урезе менее 0,5 мл/кг массы тела/ч в течение 6 ч) [17]. Классификация ОПП адаптирована для детей (табл. 1) [18].

В отличие от классификации RIFLE у взрослых для оценки тяжести ОПП у детей берется расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле Шварца (рСКФ=k×рост, см/сывороточный креатинин), а не напрямую креатинин плазмы, а также отличием является учет диуреза за 8 и 16 ч (у взрослых пациентов за 6 ч) [18].

Таблица 2

Классификация ОПП у детей по этиологии
[Andreoli S. P., 2009]

Преренальная почечная недостаточность	- Снижение истинного внутрисосудистого объема - Снижение эффективного внутрисосудистого объема
Заболевания почек	- Острый канальцевый некроз (вазомоторная нефропатия) - Гипоксические/ишемические инсульты - Лекарства - Токсины (эндогенные токсины – гемоглобин, миоглобин; экзогенные токсины – этиленгликоль, метанол) - Мочеислая нефропатия и синдром лизиса опухоли - Интерстициальный нефрит, вызванный лекарствами или идиопатический - Гломерулонефриты - Сосудистые повреждения - Тромбоз почечной вены - Тромбоз почечной артерии - Кортикальный некроз - Гемолитическо-уремический синдром - Гипоплазия/дисплазия с или без обструктивной уропатией - Идиопатическая - При внутриутробном воздействии нефротоксичных препаратов - Наследственные заболевания почек - Аутосомно-доминантный поликистоз почек - Аутосомно-рецессивный поликистоз почек - Синдром Альпорта - Серповидно-клеточная анемия - Ювенильный нефронофтиз
Постренальная недостаточность	- Обструкция в единственной почке - Двусторонняя обструкция мочеточников - Обструкция уретры - Разрыв мочевого пузыря

Среди взрослого населения распространенность всех ОПП – 209 на 1 млн (0,02%), и чаще всего причинами ОПП являются гемодинамические нарушения и нефротоксичность [19]. Распространенность ОПП, индуцированного приемом нефротоксичных препаратов, достигает 7%, в стационарах 20% всех ОПП у взрослых пациентов индуцировано лекарствами [3, 8]. В педиатрии распространенность ОПП изучена недостаточно, по данным авторов, частота ОПП у детей, находящихся в отделениях интенсивной терапии, от 8 до 30%, и количество детей с ОПП увеличивается [20–23]. Наиболее часто ОПП развивается у детей, перенесших хирургическое вмешательство на сердце, родившихся в тяжелой асфиксии, а также у недоношенных детей [23, 24]. Согласно нашим данным, токсическая нефропатия при отравлениях у детей характеризуется развитием ОПП в 54,7% [25].

Клиническая картина ОПП неспецифична, определяется, главным образом, клинической симптоматикой заболевания, явившегося его причиной. По этиологии ОПП у детей разделяют на преренальные, ренальные и постренальные (табл. 2) [22].

Г.А. Porter (2003) классифицировал различные лекарственные препараты, основываясь на патофизиологических механизмах развития ОПП (табл. 3) [26].

К преренальным причинам ОПП при отравлениях относятся: избыточная потеря внеклеточной жидкости со снижением внутрисосудистого объема вследствие приема диуретиков; системная вазодилатация при приеме антигипертензивных препаратов, радиоактивных препаратов, анестетиков, при лечении препаратами интерферона, интерлейкина 12, при приеме высоких доз любых препаратов; спазм сосудов почек при ингибции синтеза простагландинов (при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов), использовании α-адреномиметиков; дилатация эфферентных артериол, обусловленная действием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [14, 22, 27].

Таблица 3

**Классификация лекарственных препаратов, вызывающих ОПП,
по патофизиологическим механизмам**
[Porter G.A., Palmer B.F., Henrich W.L., 2003]

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

К ренальным причинам ОПП при отравлениях относятся: острый канальцевый некроз, острый интерстициальный нефрит.

Острый канальцевый некроз (острый тубуло-некроз) занимает первое место среди всех причин ОПП, составляя 70% (выделяют ишемический и токсический тубулонекроз). Токсический канальцевый некроз составляет 20% случаев ОПП, возникает в результате воздействия лекарственных средств, экзо- и эндогенных токсинов, в том числе органических пигментов [28]. Проявляется клинической картиной острой почечной недостаточности. Развивается чаще всего на фоне лечения антибиотиками из группы аминогликозидов, в основном гентамицином и канамицином [29]. Аминогликозиды не метаболизируются, фильтруются и частично реабсорбируются в клетках проксимальных канальцев, вызывают митохондриальные нарушения, увеличивают количество свободных радикалов, способствуют перекисному окислению липидов. Они также могут снизить клубочковую фильтрацию и стимулировать пролиферацию мезангиальных клеток и апоптоз, уменьшая тотальное количество клеток [29]. Новорожденные дети имеют более высокий риск аминогликозид-индуцированной нефротоксичности [30]. При остром канальцевом некрозе, вызванном аминогликозидами, яркие клинические проявления отсутствуют. Наблюдается умеренная олигурия, гипостенурия с потерей натрия с мочой, минимально выражен мочево-й синдром (следовая протеинурия, микрогематурия), нередко сочетается с поражением внутреннего уха и потерей слуха. Почечная недостаточность нарастает

относительно медленно, как правило, обратима после отмены препарата [31].

Также к острому канальцевому некрозу у детей могут приводить и β -лактамы антибиотиков. Нефротоксичность возникает в основном при использовании цефалоспоринов первого поколения и карбапенемов, которые экскретируются, при этом в эпителии канальцев под влиянием монооксигеназной системы могут образовываться эпоксиды, повреждающие мембраны эпителиальных клеток канальцев почек [3, 31]. Нефротоксичность β -лактамов может быть также результатом реакций гиперчувствительности, в этих случаях для лечения используются глюкокортикоиды [32]. Известно о случаях цефтриаксон-индуцированного гемолиза и нефролитиаза, осложненного ОПП [33]. Макролидные антибиотики сами по себе не вызывают нефротоксического действия, но они могут усиливать нефротоксичность других лекарств, особенно это важно учитывать при назначении ингибиторов кальцинеина [34]. Нефротоксичность амфотерицина В составляет 20–80% в исследованиях у взрослых пациентов и детей [35]. Но, несмотря на это, амфотерицин В все еще препарат выбора при лечении системных микозов. Препарат оказывает прямой токсический эффект на клетки проксимальных канальцев почек, что приводит к острому канальцевому некрозу, вызывает выраженную вазоконстрикцию и снижение почечного кровотока. В отличие от других лекарственно индуцированных ОПП при воздействии амфотерицина В у большинства пациентов также развивается дистальная тубулопатия [36].

Таблица 4

**Особенности клинической картины тубулоинтерстициального нефрита
в зависимости от уровня поражения нефрона**
[Toto KD, 1990; Alon US, 2009]

Отдел нефрона	Функциональные нарушения	Клинические проявления
Проксимальный каналец	Снижение реабсорбции HCO_3^- , PO_4^- , аминокислот, мочевой кислоты и глюкозы	Синдром Фанкони, гиперхлоремический метаболический ацидоз, полиурия, гипокалиемия
Петля Генле	Нарушение реабсорбции NaCl , снижение реабсорбции магния	Полиурия (полидипсия), гипокальциемия, гипокалиемия, гипомагниемия
Дистальный каналец	Нарушение реабсорбции NaCl , калия и секреции водородных ионов	Гиперкалиемия, гиперхлоремический метаболический ацидоз, гипонатриемия, гипокалиемия
Собираательный каналец	Нарушение реабсорбции воды	Нефрогенный несахарный диабет

Ведущей причиной развития острого интерстициального нефрита (ОИН) у детей являются медикаменты (71%) [37]. Чаще всего ОИН вызывают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антибактериальные препараты, противосудорожные препараты, диуретики [38], антикоагулянты, препараты, содержащие соли золота, лития, витамин D [39], но список потенциально опасных для развития ОИН препаратов намного шире [40]. В клинической картине ОИН важное место занимают канальцевые расстройства с преимущественным поражением того или иного отдела нефрона [41]. Классическая клиническая триада ОИН – лихорадка, эозинофилия и сыпь в настоящее время встречается редко – менее 30% пациентов [37, 40]. Особенности клинической картины ОИН у детей приведены по K.D. Toto (1990), U.S. Alon (2009) в табл. 4 [38].

Развитие ренального синдрома Фанкони диагностируют у детей при отравлении солями тяжелых металлов (свинец, кадмий, ртуть), при побочном действии лекарств (тетрациклин, гентамицин, стрептомицин), при воздействии химикатов (лизол) [41].

Наиболее сильное повреждающее действие на тубулоинтерстициальную ткань оказывают НПВП (салицилаты, индометацин, напроксен, диклофенак и др.) [42]. Развитие токсической нефропатии при воздействии НПВП зависит от конкретного препарата, дозы, длительности приема и состояния здоровья пациента [43]. В литературе описано развитие ОПН у детей при использовании ингибиторов циклооксигеназы-1: напроксена, дипирона, диклофенака, ибупрофена, парацетамола, кеторолака [44, 45]. Кроме того, есть сообщения о развитии ОПН у детей, получавших в качестве терапии ингибитор циклооксигеназы-2 – рофекоксиб [46]. В настоящее время несколько тяжелых случаев необратимой почечной недостаточности описаны у новорожденных, получавших индометацин пренатально или в первые дни жизни для закрытия артериального протока [47].

Главный механизм действия НПВП – угнетение синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы [48]. При эуволемии простагландины оказывают незначительный эффект на почечную гемодинамику. При гиповолемии в почках стимулируется продукция простагландинов, они противодействуют вазоконстрикции, уменьшая прегломерулярное сопротивление и таким образом поддерживая почечную перфузию и клубочковую фильтрацию [49]. Этот защитный механизм нарушается при угнетении синтеза простагландинов НПВП, что приводит к снижению почечного кровотока, к развитию острой почечной вазоконстрикции, ишемии мозгового слоя и к ОПН [50].

ОИН, индуцированный НПВП, характеризуется мочевым синдромом (изолированная протеинурия или протеинурия и гематурия, лейкоцитурия при стерильных посевах мочи), развитием 4-го типа почечного канальцевого ацидоза, ОПН, мембранозной нефропатии [39]. Протеинурия, достигающая уровня нефротического синдрома, встречается в 70% случаев ОИН, вызванного НПВП, чаще развивается у пациентов, длительно получающих НПВП, как правило, обратима после отмены препарата [50]. Папиллярный некроз является наименее распространенным видом НПВП-индуцированной почечной токсичности, но в отличие от других типов он необратим [43]. Все почечные синдромы, возникающие при воздействии НПВП, A.Whelton (2000) систематизировал в единую таблицу (табл. 5) [51].

У большинства детей, получающих терапевтические дозы НПВП коротким курсом, не отмечено токсической нефропатии. Риск почечной токсичности возникает при назначении НПВП детям с гиповолемией (обезвоживанием), детям с хроническим заболеванием почек и при использовании НПВП в комбинации с другими нефротоксичными препаратами [3].

По нашим данным, причиной поражения почек у детей являются отравления метамизолом, аце-

Таблица 5

Почечные эффекты НПВП [Whelton A., 2000]

Синдромы	Механизмы	Факторы риска	Лечение
Задержка натрия и отеки	↓ простагландинов, ↓ почечного кровотока, ↓ скорости клубочковой фильтрации, ↑ реабсорбции хлоридов	Заболевания печени и почек, гипертензия, использование диуретиков, сахарный диабет, кровообращения компромисс, обезвоживание, пожилой возраст	Прекратить использование НПВП
Гиперкалиемия	↓ простагландинов, ↓ активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ↓ выведения калия с мочой	Болезни почек, застойная сердечная недостаточность, 2-й тип сахарного диабета, множественная миелома, использование добавок с калием, калий-сберегающих диуретиков, ингибиторов АПФ	Прекратить использование НПВП, избегать использование индометацина у пациентов из групп риска
Острая почечная недостаточность	↓ простагландинов, ↓ почечного кровотока, ↓ скорости клубочковой фильтрации, гемодинамические нарушения	Застойная сердечная недостаточность, болезни печени, почек, использование диуретиков, пожилой возраст, обезвоживание, СКВ, шок, сепсис, гиперренинемия, гипертальдостеронемия	Прекратить использование НПВП, диализ, стероиды при необходимости
Протеинурия, интерстициальный нефрит	Увеличение, активация лимфоцитов, вероятно, через синтез лейкотриенов, влияющих на клубочковую и перитубулярную проницаемость	Использование фенопрофена, возможно женский пол, пожилой возраст	Прекратить использование НПВП, диализ, стероиды при необходимости
Почечный папиллярный некроз	Прямая токсичность, ↓ простагландинов	Большие дозы НПВП, дегидратация	Прекратить использование НПВП, регидратация

тилсалициловой кислотой, цитрамоном, кеторолаком, нимесулидом, ибупрофеном, индометацином в 26,5% случаев, частота развития ОПП у этих пациентов составила 59% [25].

К острому интерстициальному нефриту и к падению СКФ может привести использование антагонистов рецепторов ангиотензина-II и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [3]. Почечные гемодинамические эффекты АПФ возникают в результате блокады ренин-ангиотензиновой системы [52]. У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий, со стенозом почечной артерии в единственной почке, в терминальной стадии хронической почечной недостаточности, с застойной сердечной недостаточностью, особенно при гиповолемии (прием диуретиков, нефротический синдром), поддержание СКФ значительно зависит от ангиотензин-опосредованной эфферентной вазоконстрикции [53]. В случае назначения лечения ингибиторами АПФ и/или антагонистами рецепторов ангиотензина II необходимо наблюдение за почечной функцией и артериальным давлением. Лечение должно быть начато с низких доз, затем постепенно увеличивая их. Необходимо избегать одновременное использование НПВП, так как в этих ситуациях афферентная вазоконстрикция (торможение синтеза простагландинов НПВП) в комбинации с эфферентной вазодилатацией (ингибиторами АПФ) может приводить к снижению СКФ [3].

Нефротоксичность – самый существенный неблагоприятный эффект ингибиторов кальцинеири-

на [11]. Мишенями токсического воздействия циклоспорина являются почечное микроциркуляторное русло и структуры тубулоинтерстиция. Генерализованная вазоконстрикция внутрипочечных артериол – одно из наиболее клинически значимых последствий назначения ингибиторов кальцинеина. Одним из наиболее ярких проявлений дисфункции почечных канальцев является гиперкалиемия. Персистирующая констрикция афферентной и эфферентной артериол почечного клубочка обуславливает снижение СКФ [55]. Патогенез острой нефропатии, индуцированной ингибиторами кальцинеина, подразумевает вовлечение гломерулярных эндотелиоцитов с нарушением их функции, интенсивную эндотелиальную продукцию медиаторов вазоконстрикции (эндотелина-1, ангиотензина II), усиливающих вазоспазм, почечное сосудистое сопротивление и тканевую гипоксию. Ухудшение внутрипочечной гемодинамики, развивающееся в условиях индуцированной циклоспорином гиперпродукции ангиотензина II и эндотелина-1, обусловлено в основном их констрикторным действием на приносящие артериолы почечного клубочка [55]. Под действием циклоспорина гломерулярные эндотелиоциты начинают продуцировать тромбоксан В2, поэтому развивается почечная тромботическая микроангиопатия [56]. Под действием ингибиторов кальцинеина описано развитие гемолитико-уремического синдрома (ГУС) [56].

Острая циклоспориновая нефропатия может развиваться через несколько часов после приема

циклоспорина, но является обратимой в отличие от хронической циклоспориновой нефропатии, при которой развиваются структурные повреждения почечной ткани [3]. Клинически острая циклоспориновая токсичность представлена как ОПП, ГУС, как задержка восстановления почечной функции после почечной трансплантации, как бессимптомное увеличение креатинина и калия сыворотки [3].

V. Fanos, L. Cuzzolin (2008) рекомендуют 10 практических правил для предотвращения лекарственно-индуцированного почечного повреждения [10].

1. Не использовать нефротоксичные препараты, если есть альтернатива.

2. Не использовать нефротоксичные препараты у пациентов из групп риска (хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, сепсис, дегидратация).

3. Выбирать менее нефротоксичные соединения.

4. Использовать корректные дозы препаратов и терапевтический мониторинг лекарственных препаратов, если требуется.

5. Не использовать сопутствующие нефротоксичные препараты.

6. Ограничивать длительность лечения.

7. Выявлять как можно раньше поражение почек.

8. Отменять лекарственный препарат, если возникло поражение почек.

9. Соблюдать осторожность при использовании новых препаратов в педиатрии.

10. Корректировать дозу и/или интервал дозирования у пациентов с почечной недостаточностью.

Почки, как главный экскреторный орган, являются мишенью многих ксенобиотиков [5]. Из-за несовершенства методов диагностики трудно говорить об истинной распространенности патологии почек, связанной с действием ксенобиотиков. По данным литературы, разные токсичные агенты могли сыграть роль этиологического фактора в 5–20% случаев интерстициального нефрита, в 8% – пиелонефрита, в 20% – причина ОПН [57]. Дети оказываются наиболее незащищенными к воздействию тяжелых металлов в связи с их приближенностью к окружающей среде обитания и недостаточной функциональной зрелостью органов защиты [57]. Высокой нефротоксичностью обладают такие металлы, как кадмий, ртуть, свинец, хром, мышьяк, железо, висмут, бор, литий, что связано с их способностью депонироваться в паренхиматозных органах, особенно в корковом веществе почки, и медленном выведении из организма. Воздействуя на разные участки нефрона, металлы могут вызывать интерстициальный нефрит, гломерулопа-

тии. Развитие гломерулопатии характерно для действия солей ртути и препаратов золота. Поражение почечных канальцев возникает на ранних стадиях интоксикации свинцом, кадмием, литием, бором, поражение почечного интерстиция – на поздних этапах воздействия кадмия, свинца, лития [39, 57].

Представленный обзор литературы показывает, что этиологическая структура и клинические проявления острых отравлений с поражением почек многообразны. Многие вопросы актуальной проблемы ОПП при отравлениях у детей еще не нашли своего окончательного решения. Внедрение в педиатрическую нефрологию терминологии и классификации ОПП у детей с острыми отравлениями по r-RIFLE следует считать, безусловно, прогрессивным и практичным. Выражаем надежду на то, что публикация привлечет внимание педиатров-нефрологов к этой проблеме.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лозинский ЕЮ, Шмыкова ИИ, Лозинская ЛМ, Елисева ЕВ. Лекарственная нефропатия. *Тихоокеанск мед журн* 2005; 2: 5-10
2. Гоженко АИ. Патогенез токсических нефропатий. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2006; 2 (4): 9-15
3. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2159-2173
4. Sekine T, Endou H. Children's toxicology from bench to bed-drug-induced renal injury (3): Drug transporters and toxic nephropathy in childhood. *J Toxicol Sci* 2009; 34 (2): 259-265
5. Лужников ЕА, Суходолова ГН. Предмет и задачи клинической токсикологии. В: Лужников ЕА, Суходолова ГН. *Клиническая токсикология: учебник, 4-е изд.* ООО «Медицинское информационное агентство», М., 2008; 24-49
6. МКБ-10. *Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Выпуск издания на русском языке.* Медицина, 1995, 1 (2); 325-344
7. Лужников ЕА, Суходолова ГН. Педиатрическая токсикология. В: Лужников ЕА, Суходолова ГН. *Острые отравления у взрослых и детей.* Эксмо, М., 2009; 31-44
8. Лужников ЕА, Суходолова ГН. *Токсическое поражение печени и почек. В: Клиническая токсикология: учебник, 4-е изд.* ООО «Медицинское информационное агентство», М., 2008; 302-338
9. МКБ-10. *Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Выпуск издания на русском языке.* Медицина, 1995, 1 (2); 9-10
10. Fanos V, Cuzzolin L. Causes and manifestation of nephrotoxicity. In: Geary DF, Schaefer F., eds. *Comprehensive pediatric nephrology*. Mosby/Elsevier, Philadelphia, 2008; 1003-1016
11. Куценко СА. Нефротоксичность. В: Куценко СА. *Основы токсикологии.* Б.и., СПб, 2002; 659-672
12. Вербицкий ВИ, Малоч АВ. Тубулоинтерстициальный нефрит. В: Таболин ВА, Бельмер СВ, Османов ИМ, ред. *Нефрология детского возраста.* Ид. Медпрактика-М, М., 2005; 288-305
13. Папаян АВ, Цыбульский ЭК, Панков ЕА. Острая почечная недостаточность. В: Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста: Руководство для врачей.* Левша, СПб., 2008; 508-533
14. Томилиа НА, Подкорытова ОЛ. Острая почечная недостаточность. *Нефрология и диализ* 2009; 11 (1): 4-20

15. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Дегтерева ОА и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. *Нефрология* 2009; 13 (3): 9-18
16. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. (the ADQI workgroup). Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Crit Care* 2004; 8: 204-212
17. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11 (2): R31
18. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007; 71: 1028-1035
19. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 811-818
20. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 96-101
21. Andreoli SP. Acute renal failure. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 183-188
22. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 253-263
23. Chan JC, Williams DM, Roth KS. Kidney failure in infants and children. *Pediatr Rev* 2002; 23: 47-60
24. Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol* 2004; 28: 112-123
25. Чемоданова МА, Савенкова НД, Минченко СИ, Кошелева ЛН. Нефротоксичность как причина поражения почек у детей. *Материалы Российского форума «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения»*. СПб., 2011: 155-156
26. Porter GA, Palmer BF, Henrich WL. Clinical relevance. In: DeBroe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA. *Clinical nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals*, 2nd ed. Kluwer Academic, Dordrecht, 2003; 3-20
27. Zappitelli M, Goldstein SL. Acute Kidney Injury: General Aspects. In: Kiessling SG, Michael JG, Somers JG, eds. *Pediatric Nephrology in the ICU*. Springer, 2009; 85-99
28. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-818
29. Dillon JJ. Nephrotoxicity from antibacterial, antifungal, and antiviral drugs. In: Molitoris BA, Finn WF, eds. *Acute renal failure: a companion to Brenner and Rector's the kidney*. Saunders, Philadelphia, 2001; 349-364
30. Martinez-Salgado C, Lopez-Hernandez FJ, Lopez-Novoa JM. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 223: 86-98
31. Jones DP, Chesney RW. Nephrotoxins. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric nephrology*, 6th ed. Springer, 2009; 1275-1296
32. Tong JE, Howell DN, Foreman JW. Drug-induced granulomatous interstitial nephritis in a pediatric patient. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 306-309
33. Mohkam M, Karimi A, Gharib A et al. Ceftriaxone associated nephrolithiasis: a prospective study in 284 children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 690-694
34. Страчунский ЛС, Козлов СН. Нежелательные эффекты. В: Страчунский ЛС, Козлов СН. *Макролиды в современной клинической практике*. Русич, Смоленская государственная медицинская академия, 1998; 30-34
35. Bates DW, Su L, Yu DT et al. Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney Int* 2001; 60: 1452-1459
36. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (1): 37-41
37. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 9(1): 8-11
38. Alon US. Tubulointerstitial nephritis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric nephrology* 6th ed. Springer 2009; 1081-1098
39. Папаян АВ, Овсянникова ЕМ, Савенкова НД, Кошелева ЛН. Тубулоинтерстициальный нефрит. В: Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей*. Левша, СПб., 2008; 431-440
40. Verghese PS, Luckritz KE, Eddy AA. Interstitial nephritis. In: Geary DF, Schaefer F, eds. *Comprehensive pediatric nephrology*. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2008; 527-538
41. Савенкова НД, Папаян АВ, Левиашвили ЖГ. Наследственный синдром Де Тони-Дебре-Фанкони. В: Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей*. Левша, СПб., 2008; 208-218
42. Михайлов ИБ, Маркова ИВ. Нарушения функции почек, вызываемые лекарственными средствами. В: Михайлов ИБ, Маркова ИВ. *Медикаментозные осложнения и пути их устранения*. ДИЛЯ, СПб., 2004; 260-270
43. Whelton A, Sturmer T, Porter GA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: DeBroe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA, eds. *Clinical nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals*, 2nd ed. Kluwer Academic, Dordrecht, 2003; 280-306
44. Krause I, Cleper R, Eisenstein B, Davidovits M. Acute renal failure, associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in healthy children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1295-1298
45. Михайлов ИБ, Маркова ИВ. Нестероидные противовоспалительные средства. В: Михайлов ИБ, Маркова ИВ. *Лекарственные средства в педиатрии*. Медицинское издательство, СПб., 2002; 100-110
46. Fletcher JT et al. Nephrotoxicity with cyclooxygenase 2 inhibitor use in children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1893-1897
47. Benini D, Fanos V, Cuzzolin L, Tato L. In utero exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 232-234
48. John CM, Shukla R, Jones CA. Using NSAID in volume depleted children can precipitate acute renal failure. *Arch Dis Child* 2007; 92: 524-526
49. Batlouni M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(4): 556-563
50. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 804-817
51. Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2 specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. *Am J Ther* 2000; 7: 63-74
52. Remuzzi G, Ruggenenti P. Overview of randomised trials of ACE inhibitors. *Lancet* 2006; 368: 555-556
53. De Jong PE. Angiotensin I converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. In: DeBroe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA, eds. *Clinical nephrotoxins*, 2nd ed. Kluwer Academic, Dordrecht, 2003; 325-338
54. Lucini D, Milani RV, Ventura HO et al. Study of arterial and autonomic effects of cyclosporine in humans. *Hypertension* 2000; 35: 1258-1263
55. De Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 333-346
56. Davies DR, Bittmann I, Pardo J. Histopathology of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity. *Transplantation* 2000; 69: 11-13.
57. Кузнецова ЕГ, Шиляев РР, Громова ОА, Фадеева ОЮ. Токсичные микроэлементы и их роль в развитии нефропатии у детей. *Нефрология* 2007; 11(2): 31-38

Поступила в редакцию 10.02.2012 г.

Принята в печать 24.02.2012 г.

© И.А.Козыро, А.В.Сукало, 2012
УДК 616.61-002+616.5-002.524]-08-053.32

И.А. Козыро¹, А.В. Сукало¹

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

I.A. Kazyra, A.V. Sukalo

MODERN APPROACHES TO LUPUS NEPHRITIS THERAPY AT CHILDREN AND ADOLESCENTS

¹1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, г. Минск, Республика Беларусь

РЕФЕРАТ

В статье представлены международные подходы к лечению больных, страдающих системной красной волчанкой с поражением почек и антифосфолипидным синдромом. Приведены современные классификации люпус-нефрита у детей и подростков, дана характеристика основных лекарственных препаратов, используемых в качестве индукционной и длительной поддерживающей терапии.

Ключевые слова: люпус-нефрит, антифосфолипидный синдром, дети, лечение.

ABSTRACT

The article presents the international approaches to the treatment of patients suffering from systemic lupus erythematosus with renal and Anti-Phospholipid Syndrome. The article presents modern classifications of lupus-nephritis in children and adolescents, given the characteristics of main drugs used as induction and long-term maintenance therapy is given.

Key words: lupus-nephritis, Anti-Phospholipid Syndrome, children, therapy.

По данным литературы, поражение почек при системной красной волчанке (СКВ) отмечается в 20–80% случаев. Люпус-нефрит (ЛН) и гематологический синдром при СКВ являются ведущими в определении тяжести течения, инвалидизации и неблагоприятного прогноза заболевания. За последние 5–10 лет выживаемость при волчанке существенно улучшилась, однако среди основных причин смертности больных лидируют почечная недостаточность и/или сепсис.

В основе СКВ лежит аутоиммунное воспаление с развитием системного васкулита и поражением соединительной ткани вследствие формирования иммунных депозитов. Этиология болезни до конца не ясна. Особенностью патогенеза является утрата иммунологической толерантности к собственным антигенам и развитие аутоиммунного ответа с продукцией большого количества гетерогенных антител (аутоантител), в первую очередь к хроматину (нуклеосоме) и его отдельным

компонентам, двуспиральной ДНК и гистонам [1, 2]. Диагностика СКВ базируется на результатах клинико-лабораторных, иммунологических и серологических методов исследования. Наличие 4 из предложенных Американской коллегией ревматологов 11 критериев для диагностики позволяет считать диагноз СКВ достоверным, наличие 3 признаков – вероятным [3, 4, 6].

Нефрит клинически диагностируют у 70–75% детей с СКВ. По данным литературы, ЛН у детей с СКВ встречается чаще и протекает тяжелее, чем у взрослых. Примерно у трети больных клинические признаки поражения почек наблюдаются уже в дебюте заболевания, причем у каждого второго из них почечный синдром является ведущим и доминирующим, формируя так называемые «нефритические» маски СКВ. У большинства остальных больных ЛН развивается в течение второго или третьего полугодий с момента начала СКВ и лишь в отдельных наблюдениях позднее. Риск возникновения нефрита у больных спустя 5 лет и более после дебюта СКВ относительно невелик.

Антифосфолипидный синдром (АФС) вначале был описан как состояние, связанное с волчанкой

Козыро И.А. Республика Беларусь, г. Минск, 220020, ул. Нарочанская, д. 17, УЗ «2-я детская городская клиническая больница», 1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета. Тел: +375 17 250 37 61; Факс: +375 17 250 37 61; E-mail: kozyroia@mail.ru

(возникает у 19–65% детей с СКВ). Является нарушением тромбообразования, при котором антитела к фосфолипидам приводят к артериальному и венозному тромбозу. Обычно первым признаком развивающегося синдрома является повышение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в коагулограмме. На более поздних стадиях у детей может возникнуть инсульт, ливедо, ишемия пальцев и хорея.

Согласно классификации И.Е. Тареевой (1976 г.), выделяют 4 клинических варианта ЛН: 1) быстро прогрессирующий ЛН (частота встречаемости 12–16%); 2) нефрит с нефротическим синдромом (35–50%); 3) нефрит с выраженным мочевым синдромом (25–30%); 4) нефрит с минимальным мочевым синдромом (10–15%)

Быстро прогрессирующему ЛН свойственны нефротический синдром (НС), артериальная гипертензия (АГ) (нередко злокачественная), раннее развитие почечной недостаточности и неблагоприятный исход.

Особенностями **нефрита с нефротическим синдромом (НС)** являются: отеки, вплоть до развития анасарки, выраженная протеинурия (более 50 мг/кг/сут), преимущественно низкоселективного типа, гипопроteinемия, гипоальбуминемия, диспротеинемия (повышение α_2 -, снижение γ -глобулинов), гиперхолестеринемия, а также выраженная гематурия (в каждом третьем случае макрогематурия), в большинстве случаев со стойкой АГ и нарушением азотовыделительной функции почек.

Для **нефрита с выраженным мочевым синдромом** характерна протеинурия выше 0,5 г/сут, гематурия (более 15–20 эритроцитов в поле зрения), лейкоцитурия, реже – «изолированная» гематурия. У половины больных с этой формой ЛН отмечается АГ, что осложняет лечение болезни. В детском возрасте этот вариант протекает более доброкачественно, чем первые два.

Нефрит с минимальным мочевым синдромом (протеинурия менее 0,5 г/сут, умеренная лейкоцитурия, гематурия при сохранности функции почек) чаще всего сопровождается тяжелыми волчаночными полисерозитами, артриты, кардиты, процессы со стороны нервной системы.

Наряду с классификацией И.Е. Тареевой, в педиатрической практике широко используется **классификация В.И. Карташевой (1995 г.),** основанная на клинических данных и включающая 3 формы:

1. Нефрит выраженной формы с НС: характеризуется сочетанием НС с выраженной гематурией, стойкой АГ и гиперазотемией.

2. Нефрит выраженной формы без НС: суточ-

ная потеря белка не превышает 50 мг/кг, значительная гематурия, умеренная гипертензия и азотемия.

3. Нефрит латентной формы: умеренно выраженный мочевого синдром (протеинурия около 1 г/сут, гематурия менее 20 эритроцитов в поле зрения).

Некоторые нефрологические центры рекомендуют проведение нефробиопсии всем детям с признаками заболевания почек для получения гистологического диагноза, который определяет терапию, другие проводят ее только детям со значительной протеинурией, АГ и ухудшающейся функцией почек. Должны проводиться все три варианта микроскопического исследования – световое, иммунофлюоресцентное и электронное.

Согласно **морфологической классификации ЛН, предложенной Международным Обществом Нефрологов (International Society of Nephrology, ISN) и Обществом Патоморфологов (Renal Pathology Society, RPS) ISN/RPS (2004 г.),** выделяют **6 классов люпус-нефрита** [6].

I класс – минимальный мезангиальный ЛН. При световой микроскопии (СМ), иммунофлюоресценции (ИФ) и электронной микроскопии (ЭМ) изменения в большинстве случаев не обнаруживаются, за исключением незначительного утолщения гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) при ЭМ. Возможны минимальные мезангиальные изменения при СМ и мезангиальные иммунные депозиты при ИФ.

II класс – мезангиально-пролиферативный ЛН. Отмечается чистая пролиферация мезангиальных клеток. У этих больных СМ может быть нормальной (класс IIa) или может выявляться пролиферация мезангиоцитов и увеличение мезангиального матрикса (класс IIb). В обоих случаях в мезангии определяются иммунные комплексы (ИК).

III класс – очаговый или сегментарный ЛН. Характерна пролиферация мезангиальных, эндотелиальных и эпителиальных клеток менее чем в 50% клубочков (фокальные изменения), а также тенденция к вовлечению не более 50% полей пораженного клубочка (сегментарные изменения). Если поражения более обширные, то они относятся к классу IV.

Повреждения при III классе могут быть: 1) высоко активными с выраженным воспалением и сегментарным некрозом (класс IIIA); 2) хроническими с преобладанием процессов склероза (класс IIIC) или 3) смешанными, с активными и склеротическими изменениями (класс IIIA/C).

IV класс – диффузный пролиферативный ЛН. Поражаются 50% или более клубочков, имеется тенденция к более глобальному поражению само-

го клубочка, в остальном такие же изменения, как и в классе III. Этот класс – наиболее частая форма поражения почек у пациентов с СКВ. Такие находки, как эндокапиллярная клеточная пролиферация, инфильтрация нейтрофилами, кариорексис, некроз, клеточные «полулуния», свидетельствуют об активности процесса («индекс активности»). Склероз клубочков, фиброзные «полулуния», атрофия канальцев и интерстициальный фиброз – «индекс хронизации». Степень выраженности обоих индексов коррелирует с прогрессированием заболевания.

IV класс подразделяется на диффузный сегментарный (класс IV-S), когда более 50% вовлеченных клубочков имеют сегментарные повреждения, и диффузный глобальный (класс IV-G), при котором более 50% вовлеченных клубочков имеют глобальные повреждения.

Сегментарность определяется как гломерулярное повреждение, которое вовлекает менее половины капиллярных петель. IV класс включает случаи с диффузными депозитами «проволочных петель», но с малой или отсутствием гломерулярной пролиферации. IV-S (A) или IV-G (A) – активные повреждения (диффузный сегментарный или глобальный пролиферативный люпус-нефрит); IV-S (A/C) или IV-G (A/C) – активные и хронические повреждения (диффузный сегментарный или глобальный пролиферативный и склерозирующий ЛН); IV-S (C) или IV-G (C) – хронические неактивные повреждения со склерозом (диффузный сегментарный или глобальный склерозирующий ЛН).

V класс – мембранозный ЛН. Глобальные или сегментарные субэпителиальные ИК или связанные с их отложением морфологические изменения при СМ и ИФ / ЭМ, с или без мезангиальных повреждений. Может встречаться в комбинации с классом III или IV, в таких случаях диагностируются оба класса.

VI класс – прогрессирующий склерозирующий ЛН. Более 90% клубочков глобально склерозированы без остаточной активности.

Для подтверждения волчаночного процесса важным является нахождение пролиферативных сегментарных изменений в клубочках в сочетании с утолщением ГБМ, описываемое как феномен «проволочной петли», а также обнаружение «гематоксилиновых телец». Однако отсутствие вышеописанных изменений не исключает диагноза волчаночного нефрита. Практически всегда отмечается воспалительная инфильтрация в интерстиции разной степени выраженности. Поражения сосудов являются наиболее важным проявлением СКВ, могут

«Индексы активности» и «хронизации/склероза» при люпус-нефрите

«Индекс активности» (0-24)	
1) Эндокапиллярная гиперклеточность	Баллы (0-3+)
2) Лейкоцитарная инфильтрация	(0-3+)
3) Субэндотелиальные гиалиновые депозиты	(0-3+)
4) Фибриноидный некроз/кариорексис	(0-3+)×2
5) Клеточные «полулуния»	(0-3+)×2
6) Интерстициальное воспаление	(0-3+)
«Индекс хронизации/склероза» (0-12)	
1) Гломерулярный склероз	(0-3+)
2) Фиброзные «полулуния»	(0-3+)
3) Тубулярная атрофия	(0-3+)
4) интерстициальный фиброз	(0-3+)

описываться фибриноидный некроз, тромбоз сосудов, периваскулярные инфильтраты.

«Индексы активности» и «хронизации/склероза», предложенные Национальным Институтом Здоровья, представлены в таблице.

«Индекс активности» рассчитывается путем сложения баллов для каждого из предложенных 6 гистологических изменений (см. таблицу). Каждый признак оценивается по 3-балльной шкале: 0 – изменения отсутствуют, 1+ – поражено менее 25% гломерул, 2+ – поражено 25–50% гломерул, 3+ – более 50% клубочков вовлечено. Баллы при оценке гломерулярного некроза и клеточных «полулуний» удваиваются. Интерстициальное воспаление градируется как 1+ – незначительное, 2+ – умеренное, 3+ – выраженное. Сумма, полученная при оценке степени активности, может колебаться от 0 до 24.

Для интерпретации «индекса хронизации/склероза» используют 4 гистологических признака (шкала оценки степени колеблется от 0 до 12).

Общепризнанным является мнение о том, что чем выше «индекс хронизации», тем хуже прогноз. Оценка индексов играет роль при проведении повторной нефробиопсии для мониторинга течения заболевания и ответа на проводимую терапию.

Иммунофлюоресцентный анализ играет основную роль в определении природы морфологических сдвигов при СКВ. У 85% больных описываются ИК, включающие IgG или IgG с C3, C1q, C4-компоненты комплемента, реже встречаются IgA и IgM.

Электронная микроскопия определяет плотные депозиты в мезангиуме и субэндотелиальном пространстве или сочетание их в субэндотелиальной и субэпителиальной зонах.

Диагноз ЛН должен основываться на совокупности морфологических и клинико-лабораторных сведений, с учетом темпов прогрессирования болезни и ее активности.

Лечение

СКВ является хроническим заболеванием, при котором в настоящее время полного и окончательного излечения добиться невозможно. Цель лечения ЛН заключается в подавлении активности патологического процесса, сохранении и восстановлении функциональных возможностей почек, индукции и поддержании клинико-лабораторной ремиссии, предупреждении рецидивов для достижения значительной продолжительности и обеспечения достаточно высокого качества жизни больных.

Лечение больных СКВ следует начинать в максимально ранние сроки, сразу после установления диагноза, что обеспечивает его наибольшую эффективность. Поскольку этиология СКВ окончательно не установлена, терапия строится на патогенетических принципах и направлена на снижение активности синтеза аутоантител, подавление иммунного воспаления, коррекцию гемостаза. Тактика лечения определяется для каждого пациента индивидуально с учетом его конституциональных особенностей, клинических, гистологических проявлений, активности заболевания, эффективности ранее проводимой терапии и ее переносимости.

Наряду с иммуносупрессивной терапией (ИС), в лечении по показаниям используют гипотензивные средства, диуретики, антикоагулянты, антиагреганты и другие препараты.

Пациенты с мезангиальными повреждениями (ISN/RPS класс I или II) в лечении по поводу почечных изменений не нуждаются, терапия должна быть направлена на коррекцию экстраренальных проявлений.

Больные с классом III ЛН с невыраженными или фокальными изменениями без субэндотелиальных депозитов или некротических проявлений обычно требуют назначения только стероидных препаратов. Но пациентам с активным или тяжелым нефритом класса III, так же как и класса IV, показана комбинированная терапия стероидами и цитостатиками.

Пациенты с чистой мембранозной нефропатией (класс V), умеренной протеинурией и нормальной почечной функцией, как правило, не нуждаются в проведении специфической терапии и имеют благоприятный прогноз. При ухудшении почечной функции рекомендуется проведение повторной нефробиопсии, так как не исключена трансформация в другие классы ЛН.

Терапия глюкокортикостероидами (ГКС).

ГКС являются препаратами первого ряда в лечении СКВ, ЛН, оказывая противовоспалительное, иммуномодулирующее и антидеструктивное дей-

ствие. Предпочтение отдается ГКС короткого действия – преднизолону, доза которого определяется в зависимости от тяжести состояния и индивидуальных особенностей больного, активности и варианта ЛН.

При высокой и кризовой активности СКВ необходимая доза преднизолона внутрь составляет до 2 мг/кг/сут, но не более 80 мг/сут. Лечение максимально подавляющей дозой ГКС осуществляют в течение 4–6 нед (при необходимости до 8 нед) до достижения определенного клинического эффекта с последующим ее уменьшением до индивидуально подобранной поддерживающей дозы (не менее 0,2–0,3 мг/кг/сут) к 6–12 мес от начала лечения.

Побочные эффекты пероральной терапии ГКС включают изменения со стороны многих органов и систем, в частности симптомокомплекс Иценко–Кушинга, гипергликемию, вплоть до развития стероидного диабета, усиление выведения кальция и остеопороз, замедление процессов регенерации, усиление катаболизма, изъязвления пищеварительного тракта, понижение сопротивляемости к инфекциям, повышение свертываемости крови с возможностью тромбообразования, появление угрей, лунообразного лица, ожирения, нарушений менструального цикла, нервные и психические расстройства (возбуждение с развитием в некоторых случаях психозов, судороги) и др.

Для купирования кризовых жизнеугрожающих состояний и лечения тяжелых форм высокоактивного волчаночного нефрита показана терапия ГКС или циклофосфамидом в высоких дозах внутривенно.

Стандартная терапия индукции высокоактивной СКВ, тяжелого ЛН, церебрального люпуса [6].

1. Внутривенное введение **метилпреднизолона** в дозе 20–30 мг/кг на введение (не более 1000 мг) в течение 3 последующих дней (пульс-терапия). Затем назначение преднизолона перорально в дозе 2 мг/кг/сут, постепенно снижая дозу в течение 2 мес до 0,5 мг/кг/сут. *Противопоказаниями для проведения пульс-терапии ГКС* являются неконтролируемая АГ, уремия, сердечная недостаточность, острый психоз.

2. Внутривенное введение **циклофосфамида (ЦФ)** в дозе 250–1000 мг/м² 1 раз в месяц на протяжении 6 мес в сочетании с препаратом «Месна» (для защиты слизистой оболочки мочевого пузыря). Далее пульс-терапия ЦФ 1 раз в 3 мес на протяжении 6–18 мес или прием азатиоприна в дозе 2–3 мг/кг/сут (или мофетила микофенолата в дозе 1000–2000 мг/сут) перорально.

Нельзя начинать лечение ЦФ при количестве

лейкоцитов менее $3,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Пульс-терапия ЦФ позволяет преодолеть резистентность к традиционной ГКС-терапии, а также может быть использована в качестве альтернативного метода при необходимости проведения активной терапии больным с тяжелыми осложнениями после ГКС.

3. **Плазмаферез.** Рекомендуются 5–10 ежедневных сеансов с заменой двух объемов плазмы.

4. За рубежом используют внутривенное введение **моноклональных антител**. Опыт по применению антиCD20-антител, накопленный на сегодняшний день, небольшой, но довольно обнадеживающий. Препарат **«Ритуксимаб»** представляет собой химерические моноклональные антитела, которые избирательно связываются с CD20-антигеном, экспрессированном только на преВ- и зрелых В-лимфоцитах и вызывает их лизис, таким образом предотвращая неконтролируемую продукцию АТ В-клетками.

Схема назначения препарата «Ритуксимаб»: доза $750 \text{ мг}/\text{м}^2$ на введение (не более 1,0 г.), дважды с интервалом в 14 дней. В качестве премедикации используют хлорфенамин (5–10 мг) и парацетамол (15 мг/кг) за один час до инфузии. Непосредственно перед введением ритуксимаба – внутривенно метилпреднизолон 100 мг (абсолютная доза). После инфузии на следующий день и в течение 3 последующих назначают преднизолон перорально в дозе 30, 20 и 10 мг соответственно. Далее пациент получает свою поддерживающую дозу преднизолона. Лечение проводят под контролем уровня CD20.

Побочные эффекты ритуксимаба связаны с так называемым синдромом «цитокинового шторма»: повышение температуры, озноб, дрожь, сыпь, диспноэ, бронхоспазм, ангиоEDEMA. Премедикация с использованием вышеуказанных препаратов позволяет нивелировать проявления криза.

«Синхронная» терапия – сочетание плазмафереза и пульс-терапии ЦФ или ГКС по мнению ряда исследователей, позволяет в более короткий срок вывести больных из состояния волчаночно-почечного криза, значительно улучшить состояние больных быстро прогрессирующим ЛН, резистентным к комбинированной терапии ГКС и цитостатиками, обеспечить более быстрое развитие ремиссии у большинства больных с диффузно-пролиферативным ЛН.

Показаниями к «синхронной» терапии являются:

1. Наличие высокой или кризовой активности СКВ, сопровождающейся выраженной эндогенной интоксикацией.

2. Высокоактивный нефрит (в особенности быстро прогрессирующий ЛН).

3. Отсутствие эффекта от комбинированной пульс-терапии ГКС и цитостатических средств.

4. Кригглобулинемия.

5. Наличие АФС, резистентного к стандартной терапии.

Применение **плазмафереза** при СКВ направлено на удаление из крови ИК, снижение в сыворотке уровней IgG, специфических АТ, медиаторов воспаления, восстановление фагоцитарной активности, повышение естественного клиренса патологических молекул, снижение степени органических поражений, повышение чувствительности рецепторов клеток к иммуносупрессивным препаратам. Однако плазмаферез сопровождается «феноменом рикошета» – ресинтезом АТ и образованием ИК с подъемом их уровня выше исходного, поскольку стимулирует пролиферацию антителопродуцирующих клеток, ввиду чего следует обязательно сочетать плазмаферез с пульс-терапией ЦФ или ГКС.

Поддерживающая терапия СКВ, ЛН.

ГКС остаются препаратами 1-й линии в лечении пациентов с СКВ, ЛН. Чаще всего используется преднизолон перорально в дозе $2 \text{ мг}/\text{кг}/\text{сут}$, с постепенным снижением до минимальной поддерживающей дозы $0,5\text{--}0,15 \text{ мг}/\text{кг}/\text{сут}$.

Для адекватного контроля за течением ЛН во многих случаях необходимо включать в терапевтические схемы цитостатические препараты (ЦС), обладающие иммуносупрессивной активностью.

Циклофосфамид (ЦФ) является препаратом выбора среди цитостатиков для лечения активного ЛН. Назначается внутрь в дозе $1,0\text{--}2,5 \text{ мг}/\text{кг}/\text{сут}$ в течение нескольких месяцев под контролем уровня лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови. Суммарная доза ЦФ не должна превышать $500 \text{ мг}/\text{кг}$ (в случаях превышения может развиваться азооспермия). Среди побочных реакций ЦФ часто наблюдаются тошнота, рвота, алоpecia, лейкопения, лимфопения, присоединение инфекции, геморрагический цистит, анемия, гонадотоксичность, новообразования.

Азатиоприн (АЗА) относится к классу антиметаболических, доза составляет $1,0\text{--}3,0 \text{ мг}/\text{кг}/\text{сут}$ (число лейкоцитов в крови не должно быть ниже $5,0 \times 10^9/\text{л}$). Эффект лечения развивается медленно и отчетливо проявляется через 5–12 мес. АЗА менее эффективен в лечении пролиферативного ЛН по сравнению с ЦФ. В настоящее время АЗА назначают для поддержания индуцированной ЦФ или другими ЦС ремиссии ЛН, что способствует уменьшению числа рецидивов заболевания и позволяет

уменьшить потребность больных в ГКС. Вместе с тем, АЗА в сочетании с ГКС можно применять в качестве стартовой терапии мембранозного ЛН.

Побочные эффекты АЗА включают лейкопению, диспепсические проявления, недостаточность яичников, повреждение печени, присоединение инфекционных осложнений.

Циклоспорин А (ЦСА) является селективным ИС, преимущественно влияющим на Т-клеточный иммунитет. Терапевтическая доза ЦС составляет 3,0–5,0 мг/кг/сут (150–200 мг/м²), концентрация в крови не должна превышать 150 нг/мл. Клинический эффект обычно отмечается на 2-й месяц лечения. При достижении ремиссии дозу препарата постепенно уменьшают до 0,5–1,0 мг/кг/сут (поддерживающая в среднем составляет 2,5 мг/кг/сут).

ЦСА в сочетании с ГКС существенно уменьшает уровень протеинурии, но потенциально нефротоксичен (способствует повышению креатинина сыворотки, гиперкалиемии и АГ), что ограничивает возможность его применения у больных с нарушением функции почек. *Показанием к назначению ЦСА* считают наличие стероидорезистентного или рецидивирующего стероидозависимого НС, в первую очередь обусловленного мембранозным ЛН. ЦСА используют в качестве альтернативного препарата в случае неэффективности традиционных алкилирующих средств или антиметаболитов, или невозможности их использования из-за цитопении, выраженных побочных эффектов терапии ГКС.

Побочные эффекты ЦСА: нефротоксичность, анорексия, тошнота, рвота, тремор, парестезии, головные боли, гипертрихоз, гипертрофия десен, гинекомастия, артериальные и венозные тромбозы, гипергликемия и др.

Противопоказания к назначению ЦСА: некорригируемая АГ; стойкое повышение креатинина сыворотки более 130 мкмоль/л; выраженные склеротические интерстициальные изменения по данным морфологического исследования почек; указание на недавние злокачественные новообразования в анамнезе; эпилепсия; стойкое нарушение печеночных функций (повышение билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы в 2 раза по сравнению с нормами).

Мофетила микофенолат (ММФ). Снижает пролиферацию В- и Т-лимфоцитов, селективно ингибируя ключевой фермент синтеза пуринового основания гуанина, входящего в состав нуклеотидов. Подавляя пролиферацию лимфоцитов и, соответственно, продукцию АТ и генерацию цитотоксических клеток, ММФ оказывает влияние на клеточный и гуморальный иммунитет. Поскольку клет-

ки других типов, в частности, нейтрофилы, могут синтезировать пурины альтернативным путем, их пролиферацию ММФ нарушает в меньшей степени, что определяет высокую селективность действия препарата и его меньшую токсичность по сравнению с другими ЦС. Кроме того, препарат нарушает структуру молекул адгезии, играющих роль в патогенезе воспаления, и уменьшает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, предупреждая развитие фиброза. ММФ используют как для индукции, так и для поддержания ремиссии ЛН. Рекомендуемые дозы – от 250 до 2000 мг/м²/сут (24–32 мг/кг/сут). Имеются данные о меньшей частоте развития инфекционных осложнений при лечении ММФ по сравнению с пульс-терапией ЦФ (6 мес) с последующим применением АЗА при сходной эффективности этих режимов.

Известно, что не все пациенты с ЛН отвечают на стандартную терапию ГКС и ЦФ. В связи с этим для индукции ремиссии у больных с ЛН, резистентным к ЦФ, в качестве альтернативного препарата применяют ММФ, кроме того, его назначают при невозможности проводить лечение ЦФ в связи с развитием его тяжелых побочных эффектов или нежеланием пациента.

Сведения о применении ММФ у детей с СКВ очень немногочисленны. В литературе имеются результаты пилотных исследований, свидетельствующие об успешном применении ММФ в лечении тяжелого ЛН, в том числе у части пациентов, резистентных к комбинированной терапии ГКС в сочетании с ЦФ, АЗА или ЦСА. Отмечена эффективность многолетнего длительного применения ММФ после индукционной терапии ЦФ у детей с пролиферативным ЛН. Тем не менее, для оценки эффективности и уточнения показаний к применению ММФ у детей необходимо проведение рандомизированных исследований.

Побочные эффекты ММФ включают диспепсические расстройства, цитопению, развитие вторичной инфекции.

Согласно результатам собственных наблюдений (26 детей и подростков с СКВ, прием препарата для индукции ремиссии в дозе 24–32 мг/кг/сут), ММФ показал достаточно высокую эффективность, хорошую переносимость, минимум побочных реакций (тошнота, диарея, лейкопения на фоне вирусной инфекции у четырех больных), дал возможность снизить дозу ГКС всем пациентам [7].

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ). Применение ВВИГ при СКВ основано на следующих механизмах его действия: обратимой блокаде Fc-рецепторов клеток ретикулоэндотелиальной си-

стемы, Fc-зависимой обратной ингибиции синтеза аутоантител В-лимфоцитами, модуляции супрессорной и хелперной активности Т-лимфоцитов, модуляции синтеза и функциональной активности противовоспалительных цитокинов и молекул адгезии, изменении структуры и растворимости ЦИК, дезагрегации тромбоцитов и др.

Методики применения ВВИГ нестандартизированы. Курсовая доза препаратов составляет 0,8–2,0 г/кг, её вводят обычно внутривенно в 2–3 приема в течение 2–3 последовательных дней или через день. Для профилактики и лечения оппортунистической инфекции при СКВ, протекающей с умеренной активностью, достаточно дозы 0,4–0,5 г/кг.

ВВИГ эффективен при СКВ у больных с тяжелыми обострениями и почечной патологией – тромбоцитопенией, поражением ЦНС, АФС и др., в том числе резистентных к ГКС и ЦС. Способствует более быстрому снижению активности заболевания, уменьшению риска возникновения побочных эффектов ИС-терапии, позволяет снизить дозу ГКС, необходимую для достижения и поддержания ремиссии. ВВИГ при СКВ активно применяют для лечения и профилактики инфекционных осложнений. В литературе имеются данные об эффективности ВВИГ в комплексном лечении пролиферативного ЛН, в том числе у пациентов, резистентных к традиционному лечению.

Абсолютным противопоказанием для назначения ВВИГ является дефицит IgA. Побочные эффекты ВВИГ: озноб, головная боль, тошнота, аллергические реакции, повышение температуры тела и др.

Другие лекарственные препараты.

В последнее время продолжает увеличиваться число сообщений об эффективности применения в детской нефрологии **такролимуса**, обладающего сходным с ЦСА механизмом действия и меньшей нефротоксичностью. Такролимус ингибирует провоспалительный медиатор кальциневрин, обеспечивая кальцийзависимое блокирование путей передачи Т-клеточных сигналов и предотвращая транскрипцию ряда лимфокинных генов.

Основными показаниями к назначению в консервативной нефрологии считаются волчаночный нефрит, стероидрезистентный НС, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Такролимус может индуцировать ремиссию у больных, резистентных к ЦСА, или с частыми рецидивами на фоне приема ЦСА. Обнадёживающие результаты получены при применении такролимуса у 16 детей с НС (из них 13 с ФСГС), резистентном к другим видам терапии (ГКС и ЦСА): полная ремиссия получена у 13 (94%), частичная – у 2 больных

[2]. Рекомендуемая доза составляет 0,2–0,3 мг/кг/сут в 2 приема под контролем концентрации препарата в крови (большинство авторов рекомендуют придерживаться 5–8 мкг/л).

Лечение СКВ с антифосфолипидным синдромом (АФС).

Лечение больных с СКВ и вторичным АФС нередко включает ИС-средства, что патогенетически оправдано, поскольку позволяет подавить активность патологического процесса. Вместе с тем, данные литературы свидетельствуют о том, что применение ГКС и ЦС, приводя к снижению титров АТ к кардиолипину, не влияет на выраженность тромбоцитарного процесса в сосудах почек, поэтому обязательными средствами для лечения этой патологии являются антикоагулянты и антиагреганты.

В лечении СКВ с АФС используют как прямые антикоагулянты, инактивирующие факторы свертывания крови, так и непрямые, уменьшающие их образование. Антикоагулянты применяют для лечения ЛН, используют для предупреждения и лечения тромбоза и тромбоэмболических осложнений.

Схема лечения АФС (тромбоз плюс наличие волчаночного антикоагулянта и/или антикардиолипидных АТ) включает стандартную терапию СКВ плюс: аспирин и варфарин (особенно если случился эпизод крупного тромбоза – легочной или бедренной артерии), а также **внутривенный иммуноглобулин, плазмаферез**. Показаны моноклональные антитела (ритуксимаб).

Прямые антикоагулянты. Гепарин – естественный прямой антикоагулянт, действие которого обусловлено образованием с антитромбином III комплекса, инактивирующего тромбин, а также подавлением активности факторов Ха, IXa, VIIa свертывания крови. Кроме того, гепарин обладает широким спектром действия, включающим противовоспалительный, диуретический, гипотензивный, антигипоксический, сосудорасширяющий и ранозаживляющий эффекты. За счёт восстановления отрицательного заряда ГБМ и уменьшения её проницаемости для молекул белка гепарин снижает протеинурию. Дозу гепарина подбирают индивидуально под контролем АЧТВ, курс лечения обычно составляет 2–4 нед. По показаниям далее применяют антикоагулянты непрямого действия (длительно в течение нескольких месяцев и/или антиагреганты). *Побочные эффекты гепарина:* гиперкалиемия, тромбоцитопения, остеопороз.

Непрямые антикоагулянты. Их применение показано при необходимости проведения длительной и непрерывной антикоагулянтной профилактики и терапии. В клинической практике преимуще-

щественно используют **варфарин**. Действие препарата развивается через 10–12 ч после начала приема, с коротким (около 2 сут последствием). Дозу подбирают индивидуально, исходя из показателей международного нормализованного отношения (МНО) (рекомендуемые значения 2,0–3,0). *Побочные эффекты варфарина*: кровоизлияния, кровотечения, гематурия, диспепсические явления, алоpecia, сыпь, повышение температуры тела.

Другие методы лечения СКВ. Одним из перспективных направлений в лечении является использование с противовоспалительной и иммуносупрессивной целью противовоспалительных цитокинов (моноклональных АТ, пептидных субстанций против TNF- α , TNF- β , PDGF- β , антагонистов рецепторов цитокинов), естественных противовоспалительных цитокинов (IL4, IL10, IL13), противовоспалительных эйкозаноидов, антитромботических молекул, антиоксидантов. В литературе широко обсуждается роль трансплантации стволовых клеток (ТСК) в лечении СКВ [1]. ТСК подвергались пациенты, у которых были исчерпаны все возможности стандартной терапии, и заболевание грозило либо смертью, либо полной потерей функции пораженных органов. ТСК позволила остановить прогрессирование заболевания и в

некоторых случаях улучшить функционирование пораженных органов.

Заключение

В течение последних десятилетий прогноз при волчаночном нефрите существенно улучшился, что изменило представления о СКВ как о фатальном заболевании. В настоящее время при адекватном лечении показатели 5-летней выживаемости больных с СКВ с поражением и без поражения почек достигают 90–100%.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Беляева ЛМ. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков. В: Беляева ЛМ, Хрусталева ЕК. Выш. шк., Минск, 2003; 365
2. Лойман Э, Цыгина А, Саркисян А, ред. *Детская нефрология. Практическое руководство*. Литтерра, М., 2010; 390
3. Подчерняева НС. Волчаночный нефрит у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2006, 5(2): 66–74
4. Эрман МВ. *Нефрология детского возраста в схемах таблиц: справочное руководство*. Спец. Лит, СПб., 1997; 414
5. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. *Pediatric Nephrology*, 5 ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2004; 1564
6. Rees L, Webb N, Rees P. *Paediatric nephrology*. Oxford University Press, London, 2007 618
7. Kazyra I, Pilkington C, Marks SD, Tullus K. Mycophenolate mofetil treatment in children and adolescents with lupus. *Arch Dis Child* 2010; 95:1059–1061

Поступила в редакцию 16.03.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.

© В.Н.Лучанинова, Т.В.Погодаева, 2012
УДК 616.61:613.952]-612.017.1

В.Н. Лучанинова¹, Т.В. Погодаева¹

ИММУНОХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ С ЦЕЛЬЮ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЁННЫХ

V.N. Luchaninova, T.V. Pogodaeva

IMMUNOCHEMICAL SCREENING TO DETERMINE PREDISPOSITION TO RENAL PATHOLOGY AT THE NEWBORNS

¹ Кафедра факультетской педиатрии Владивостокского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Разработать систему иммунохимического скрининга посредством определения естественных аутоантител для выявления предрасположенности к патологии почек у новорождённых и формирования групп риска. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 46 новорожденных, которые разделены на основную (дети, рожденные у матерей с пиелонефритом, а также у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза) и контрольную (от женщин без отягощенного перинатального анамнеза по заболеваниям органов мочевой системы) группы. В образцах сыворотки крови всех детей исследовали уровни естественных аутоантител класса IgG к антигенам основных органов и систем тела человека, а также к антигенам паренхимы почек. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено, что детей с повышенным уровнем ауто-АТ к антигенам ткани почек было достоверно больше в основной группе. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Можно считать метод исследования аутоиммунитета с подсчетом количества ауто-АТ к ткани почек прогностически значимым для ранней диагностики формирования патологии почек у новорожденных. Разработан и представлен протокол иммунохимического скрининга.

Ключевые слова: новорождённые, естественные антитела, скрининг, патология почек.

ABSTRACT

THE AIM. To develop a system of immunochemical screening via determination of natural autoantibodies to identify predisposition to renal disease in the newborn and formation of risk groups. **PATIENTS AND METHODS.** We examined 46 newborns who were divided into primary (children born from mothers with pyelonephritis, as well as in women with inflammatory diseases of the pelvic organs) and control (of women without a history of aggravated perinatal diseases of the urinary system) groups. In serum samples of all children examined levels of natural IgG class autoantibodies to antigens of major organs and systems of human body, as well as to antigens of kidney parenchyma. **RESULTS.** Revealed that newborns with elevated levels of autoantibodies to antigens of kidney tissue was significantly greater in the primary group. **CONCLUSION.** It is possible to consider autoimmunity research method with auto-AT quantitation to kidney tissues can be considered prognostically significant for early diagnostics of renal pathology formation at newborns. Developed and submitted immunochemical screening protocol.

Key words: newborns, natural antibodies, screening, renal pathology.

ВВЕДЕНИЕ

Значительная часть патологии почек у взрослых формируется в детском возрасте, в том числе в перинатальном и неонатальном периодах. Данные о частоте поражения почек у новорожденных крайне противоречивы [1–3]. Это связано с тем, что верификация диагноза нефропатии у новорожденных проводится довольно редко, даже при наличии клинических проявлений, явных патологических изменений в анализах мочи и результатах ультразвукового исследования. Причиной тому являются труд-

ности проведения исследований, так как не все методы, используемые в нефрологии, применимы у новорожденных. Нередко клинически заболевание почек проявляется спустя годы после перенесенной перинатальной нефропатии в период возросшей метаболической нагрузки. Такая гиподиагностика ведет к «ускользанию» данной группы детей из-под наблюдения нефролога и развитию более тяжелой патологии в старшем возрасте.

Известно специфическое действие болезни почек матери на формирование соответствующего органа плода [4, 5]. Это связано с тем, что любые материнские антитела класса IgG (эмбриотропные антитела) способны трансплацентарно поступать к развивающемуся плоду. Их перенос обеспечивает-

Лучанинова В. Н. ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития России», кафедра факультетской педиатрии. Тел./Факс: 8 423 2452426; Моб.тел. +7 914 7981183; E-mail: lvaln@mail.ru

ся специализированными механизмами активного (энергозависимого) молекулярного трансмембранного транспорта. Соответственно, если в силу каких-то причин в материнском организме наблюдается стойкое аномальное повышение продукции тех или иных биологически активных аутоантител (ауто-АТ), последние, поступая к плоду в избыточных количествах, могут фигурировать в качестве прямых патогенных факторов [6]. Неоптимальные условия внутриутробного развития, обусловленные стойкими изменениями продукции материнских эмбриотропных антител класса IgG, поступающими трансплацентарно, далеко не во всех случаях сопровождающиеся гибелью эмбриона или плода, либо рождением ребенка с пороками развития, но практически всегда приводят к заметным негативным сдвигам в состоянии здоровья ребенка [7]. У ребёнка могут формироваться патологические изменения в органах как за счёт прямой агрессии, обусловленной антителами, так и за счёт пренатального программирования его иммунной системы на повышенную продукцию тех же антител, что и у его матери (феномен материнского эпигенетического иммунного импринтинга) [5].

Материнский иммунный импринтинг является важнейшим фактором, определяющим общее состояние здоровья будущего ребёнка [8]. Известны исследования С.В. Мальцева и соавт., в которых авторы указывают на правомочность и необходимость проведения исследования естественных ауто-АТ у новорождённых для выделения детей в группу риска по развитию патологии органов мочевой системы ОМС [4].

В нашем исследовании мы поставили цель разработать систему иммунохимического скрининга по результатам определения естественных аутоантител для выявления предрасположенности к патологии почек у новорождённых и формирования групп риска. Конечным результатом работы является «Протокол иммунобиохимического скрининга (определение сывороточного содержания естественных аутоантител) для прогнозирования и выявления патологии почек у новорождённых», представленный в конце публикации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе акушерского отделения КБУЗ «Краевая клиническая больница №1 (ККБ№1)» (гл. врач – А.В. Кузьмин) и МУЗ «Городской клинический родильный дом №3 (ГКРД №3) г. Владивостока (гл. врач – Е.В. Новицкая). Основная группа состояла из 34 новорожденных, из них – 15 являлись соматически здоровы-

ми, рожденными с оценкой по шкале Апгар 8–10 баллов с гестационным возрастом 30–39 нед. Они находились на совместном пребывании с мамами и выписаны из родильного дома в срок. Остальные 19 новорожденных – с различной соматической патологией, рожденные в асфиксии по шкале Апгар менее 7 баллов, с гестационным возрастом 30–39 нед. Эти дети находились на лечении в палате реанимации интенсивной терапии (ПРИТН), затем переведены на второй этап выхаживания. Все дети основной группы (34 чел.) были от женщин с отягощенным перинатальным анамнезом по заболеваниям органов мочевой системы (рожденные у матерей с пиелонефритом, а также от женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза). Данные критерии позволили объединить всех детей основной группы в группу риска по заболеваниям ОМС. Контрольную группу составили 12 условно-здоровых новорожденных (соматически здоровые, рожденные с оценкой по шкале Апгар 8–10 баллов, находившиеся на совместном пребывании с мамами, и выписанные в срок 7 и 5 новорожденных с различной соматической патологией, рожденных в асфиксии по шкале Апгар менее 7 баллов, с гестационным возрастом 37–39 нед, находившиеся на лечении в ПРИТН и переведенные на второй этап выхаживания. Матери детей контрольной группы по совокупности анамнестических, клинических и лабораторных данных не имели признаков заболеваний органов мочевой системы.

У новорожденных в первые дни жизни при наличии венозного доступа проводился забор образцов крови, центрифугированием осаждались клеточные элементы и отбиралась сыворотка в количестве, необходимом для исследования (0,2 мл). Исследование проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией-протоколом, прилагаемым к набору реактивов. В пробах сыворотки крови всех детей исследовали уровни естественных аутоантител (ауто-АТ) класса IgG к антигенам основных органов и систем тела человека (с помощью метода «ЭЛИ-Висцеро-Тест»), а также к антигенам паренхимы почек (с помощью метода «ЭЛИ-Нефро-Тест»), используя одноименные сертифицированные тест-системы (производства МИЦ «Иммункулус», Москва). Результаты оценки сывороточной иммунореактивности (ИР) анализируемых проб пересчитывали по отношению к ИР сыворотки «внутреннего стандарта» с теми же антигенами (метод парных сыворо-ток). Анализ полученных данных осуществлялся

с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Результаты исследования консультированы в Клинико-диагностическом медицинском исследовательском центре «Иммукулус», лаборатории молекулярной медицины с научным руководителем центра доктором медицинских наук, профессором А.Б. Полетаевым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен сравнительный анализ показателей сывороточных уровней ауто-АТ к антигенам различных органов и систем, в том числе антигенам ткани почек, а также оценка общей иммунореактивности обследуемых пациентов. В основной группе (дети от матерей с патологией мочевой системы) выявлено по сравнению с контрольной больше детей с общей иммунодепрессией и меньше детей с нормальным уровнем иммунореактивности, хотя уровень различий не достигал статистически значимого. В то же время, детей с повышенным уровнем ауто-АТ к антигенам ткани почек достоверно больше встречалось в основной группе (0,24 против 0,17 в контрольной; табл. 1). Доля детей без признаков поражения иных (не почек) органов примерно одинакова в обеих группах (по одному случаю), но у ребенка от женщины с патологией мочевой системы отмечалась выраженная иммунодепрессия.

При анализе показателей ауто-АТ к антигенам почек у 12 новорожденных детей из основной группы выявлено повышение их сывороточных уровней у всех обследуемых, несмотря на то, что по данным «ЭЛИ-Висцеро-Теста» у 3 из них уровень ауто-АТ к антигенам почек был в норме (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, как показывают результаты нашего исследования систем организма ребенка, ра-

ционально использовать комплексный подход: на первом этапе исследования – применение расширенного скринингового теста (например на основе тест-системы «ЭЛИ-Висцеро-Тест»), а затем проводить детальное обследование с применением специализированных методик (например «ЭЛИ-Нефро-Тест», в случаях повышенной вероятности формирования патологии ОМС).

Достаточно большой процент выявления высокого уровня ауто-АТ к ткани почек в группе детей от матерей без установленного диагноза патологии мочевыводящей системы (33,33%) не исключает возможности поражения органов мочевой системы у самих матерей в данной группе и требует детального, глубокого проспективного обследования этих женщин и их детей.

Как известно, ауто-АТ в крови новорожденного имеют преимущественно материнское происхождение (поступают трансплацентарно к плоду). С учетом известного феномена иммунологического импринтинга основные характеристики общей иммунореактивности ребенка на годы жизни вперед становятся более или менее похожими (слепком) на материнские [8]. Реализация феномена материнского иммунного импринтинга не связана с особенностями генных наборов, достигающих зиготе от обоих родителей [9]. В связи с этим необходимо исследование показателей системной иммунореактивности в динамике, особенно к 3–4-месячному возрасту, т.е. к периоду элиминации собственно материнских ауто-АТ. Это весьма важно для прогноза возможных изменений состояния здоровья ребенка [10]. Поэтому мы полагаем, что дети основной группы нуждаются в проведении повторного теста для определения уровня ауто-АТ к ткани почек с оценкой общей иммунореактивности (ретестирование) с целью подтверж-

Таблица 1

Сравнительная оценка иммунного статуса новорожденных от женщин с патологией (основная группа) и без патологии (контрольная группа) органов мочевой системы

Изменения	Основная группа (n=34)		Контрольная группа (n=12)		U, p
	Число	Доля (от целого)	Число	Доля (от целого)	
Повышение общей иммунореактивности	5	0,15	2	0,17	U=0,00 p=1,00
Иммунодепрессия	13	0,38	7	0,58	
Иммунонорма (условная норма)	3	0,42	3	0,25	
ААТ к ткани почек, достоверное отклонение	8	0,24	2	0,17	U=0,00 p=1,00
ААТ к ткани почек, относительное отклонение	6	0,18	3	0,28	
ААТ к ткани почек, условная норма	19	0,56	7	0,58	
Без нарушения соотношения уровней ААТ к различным органам (нервная система сердца и др.)	1(0,03) (при этом уровень общей иммунологической реактивности соответствовал оценке как выраженная иммунодепрессия)		1(0,08) (при этом уровень общей иммунологической реактивности соответствует показателям условной нормы)		

Примечание. U – коэффициент Манна–Уитни, p – показатель достоверности различий.

Таблица 2

Анализ диагностической информативности определения уровня естественных ауто-АТ по тестам «ЭЛИ-Висцеро-Тест-24» и «ЭЛИ-Нефро-Тест-6» у новорождённых от матерей с патологией органов мочевой системы (n=12, основная группа), индивидуальная оценка

Образец №	Показатели «ЭЛИ-Висцеро-Тест-24»	Значение	Показатели «ЭЛИ-Нефро-Тест-6»	Значение
1	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05, KiS-07	Изменения нефротропных АТ может указывать на развитие воспалительных и дистрофических изменений в почках инфекционного, токсического, аутоиммунного или иного генеза	Достоверное повышение ААТ к антигену dsDNA; относительное повышение ААТ к антигену KiM-05-300	Активный инфекционно-воспалительный процесс в ткани почек (вероятнее всего вирусной этиологии)
2	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05, KiS-07	Изменения нефротропных АТ может указывать на развитие воспалительных и дистрофических изменений в почках инфекционного, токсического, аутоиммунного или иного генеза	Достоверное повышение ААТ к антигену KiS-07-120; относительное повышение ААТ к антигену KiM-05-300; dsDNA	Активный инфекционно-воспалительный процесс в ткани почек (вероятнее всего вирусной этиологии)
3	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05, KiS-07	Изменения нефротропных АТ может указывать на развитие воспалительных и дистрофических изменений в почках инфекционного, токсического, аутоиммунного или иного генеза	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05-300; dsDNA; относительное повышение ААТ к антигену KiM-05-40; KiS-07-120; Collagen IV	Активный инфекционно-воспалительный процесс в ткани почек (вероятнее всего вирусной этиологии), возможен синдром Гудпасчера
4	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05, KiS-07	Изменения нефротропных АТ может указывать на развитие воспалительных и дистрофических изменений в почках инфекционного, токсического, аутоиммунного или иного генеза	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05-300; относительное повышение ААТ к антигену KiS-07-120; Collagen IV; dsDNA	Активный инфекционно-воспалительный процесс в ткани почек (вероятнее всего вирусной этиологии), возможен синдром Гудпасчера
5	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05, KiS-07	Изменения нефротропных АТ может указывать на развитие воспалительных и дистрофических изменений в почках инфекционного, токсического, аутоиммунного или иного генеза	Относительное повышение ААТ к антигену KiM-05-300; KiS-07-120	Вероятность воспалительного процесса в ткани почек неясной этиологии, в начальной стадии или в фазе ремиссии
6	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05, KiS-07	Изменения нефротропных АТ может указывать на развитие воспалительных и дистрофических изменений в почках инфекционного, токсического, аутоиммунного или иного генеза	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05-300; KiS-07-120; Collagen IV; dsDNA	Активный инфекционно-воспалительный процесс в ткани почек (вероятнее всего вирусной этиологии), возможен синдром Гудпасчера
7	Относительное повышение ААТ к антигену KiM-05, KiS-07	Изменения нефротропных АТ может указывать на развитие воспалительных и дистрофических изменений в почках инфекционного, токсического, аутоиммунного или иного генеза на начальной стадии или в фазе ремиссии	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05-300; dsDNA; относительное повышение ААТ к антигену KiM-05-40; KiS-07-120	Активный инфекционно-воспалительный процесс в ткани почек (вероятнее всего вирусной этиологии)
8	Относительное повышение ААТ к антигену KiM-05, KiS-07	Изменения нефротропных АТ может указывать на развитие воспалительных и дистрофических изменений в почках инфекционного, токсического, аутоиммунного или иного генеза на начальной стадии или в фазе ремиссии	Относительное повышение ААТ к антигену KiM-05-40; KiM-05-300; Collagen IV	Вероятность воспалительного процесса в ткани почек неясной этиологии, в начальной стадии или в фазе ремиссии, возможен синдром Гудпасчера
9	Относительное повышение ААТ к антигену KiM-05, KiS-07	Изменения нефротропных АТ может указывать на развитие воспалительных и дистрофических изменений в почках инфекционного, токсического, аутоиммунного или иного генеза на начальной стадии или в фазе ремиссии	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05-300; относительное повышение ААТ к антигену KiS-07-120	Воспалительный процесс в ткани почек неясной этиологии
10	Нормальный уровень ААТ к ткани почек	Нет патологии почек	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05-300; Collagen IV; относительное повышение ААТ к антигену KiM-05-40	Воспалительный процесс в ткани почек неясной этиологии, возможен синдром Гудпасчера
11	Нормальный уровень ААТ к ткани почек	Нет патологии почек	Достоверное повышение ААТ к антигену KiM-05-300; относительное повышение ААТ к антигену Collagen IV	Воспалительный процесс в ткани почек неясной этиологии, возможен синдром Гудпасчера
12	Нормальный уровень ААТ к ткани почек	Нет патологии почек	Относительное повышение ААТ к антигену dsDNA	Активный инфекционно-воспалительный процесс

*Набор «ЭЛИ-Нефро-Тест» предназначен для клинического использования в нефрологии с целью оценки интенсивности воспалительных, дистрофических и дегенеративных процессов в паренхиме почек. Антитела, определяемые с помощью набора «ЭЛИ-Нефро-Тест», отражают структурно-функциональное состояние почек. Стойкие изменения продукции ауто-АТ к нижеуказанным антигенам могут отражать наличие или формирование разных форм почечной патологии.

- Антиген KiM-05-300. Рост антител к нему сопровождается некоторыми формами воспалительных и дистрофических процессов в паренхиме почек;
- Антиген KiM-05-40. Рост антител к нему сопровождается некоторыми формами воспалительных и дистрофических процессов в паренхиме почек;
- Антиген KiS-07-120. Рост антител к нему сопровождается воспалительными процессами в почках (обычно без выраженных структурных изменений);
- Антиген Collagen IV3-chain. Рост антител к нему типичен для синдрома Гудпасчера;
- ANCA. Повышенное содержание антител ANCA (в сочетании с повышением антител к одному или нескольким выше указанным почечным антигенам) позволяет предполагать ANCA-ассоциированный васкулит с поражением почечной ткани;
- Избыток антител к ДНК указывает на неспецифическую иммуноактивацию, связанную (по большей части) с неспецифическим активным инфекционно-воспалительным процессом (чаще вирусным).

дения или исключения формирования патологии почек на основе механизмов иммунного импринтинга и назначения комплекса профилактических мероприятий. Сдвиги в продукции специфических ауто-АТ являются самым ранним признаком начинающихся патологических изменений. Это объясняется тем, что количество специализированных клеток любого органа многократно превышает тот минимум, который способен обеспечить специализированные функции органа. При этом патологический процесс, сопровождающийся активацией апоптоза (превышающего по интенсивности регенераторные процессы), лишь через несколько месяцев или даже лет может достигнуть стадии, на которой станут выявляться характерные биохимические изменения. Еще позже появятся первые клинические симптомы органной недостаточности. Таким образом, биохимические (более ранние) и клинические (более поздние) признаки отражают уже ощутимую функциональную неполноценность органа [11]. Y. Shoenfeld (2004), много лет занимаясь исследованиями аутоиммунитета, продемонстрировал, что патогенетические ауто-АТ могут появляться в сыворотке пациентов за многие годы до клинической манифестации болезни [12]. A. Notkins (2007) и другие ученые, приводя данные своих исследований в этой области, считают, что в ближайшем будущем появится возможность скринировать кровь здоровых людей на множество ауто-АТ и предсказывать вероятное развитие определенного заболевания (не только аутоиммунных) за месяцы и годы до этого [13–15]. Для некоторых заболеваний такие маркерные ауто-АТ предикторы уже найдены и применяются в комплексе диагностических методов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие патологии органов мочевой системы у женщины даже на стадии ремиссии является отягощающим фактором развития плода и оказывает непосредственное влияние на формирование патологии у ребенка с нарушением в показателях иммунологических реакций на этапе внутриутробного развития. Значимым методом ранней диагностики формирования и предрасположенности к возникновению патологии почек у новорожденного можно считать метод исследования аутоиммунитета с подсчетом количества ауто-АТ к ткани почек. Обращает на себя внимание наличие изменений иммунного статуса в обеих группах (основной и контрольной), что определяет дальнейшую необходимость в динамическом наблюдении за состоянием здоровья этих детей и матерей. Анома-

лии иммунного статуса матери стойко фиксируются иммунной системой её ребёнка. Учет и диагностика этих аномалий имеет существенное значение для оценки риска развития патологических изменений в почках у ребёнка в первые месяцы и годы жизни. Последнее даёт возможность составить программу наблюдения новорождённого с определением объёма лечебных и профилактических мероприятий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста: Руководство для врачей*. Левша-Санкт-Петербург, СПб., 2008; 600
2. Папаян АВ, Стяжкина ИС. *Неонатальная нефрология*. Питер, СПб., 2002; 448
3. Маковецкая ГА, Козлова ТВ. К вопросу о болезнях почек у новорождённых и детей первых месяцев жизни. *Нефрология и диализ* 2000; (1-2): 51-54
4. Мальцев СВ, Полетаев АВ, Мансурова ГШ. Диагностическое и прогностическое значение определения естественных аутоантител к почечным антигенам в развитии пиелонефрита у детей. *Педиатрия: журнал им. Г. Н. Сперанского* 2007; (6): 60-64
5. Полетаев АВ, Алиева Ф, Мальцева ЛИ. Иммунопатология беременности и здоровье ребенка. *Русский медицинский журнал: независимое издание для практикующих врачей* 2010; (4): 162-167
6. Мальцева ЛИ, Замалева РС, Полетаев АВ и др. Клиническое значение регуляторных аутоантител в развитии плацентарной недостаточности у женщин с отягощённым акушерским анамнезом. *Гинекология* 2005; (11): 5-27
7. Ключников СО, Полетаев АВ, Будыкина ТС, Туманова ВА. Новые иммунобиотехнологии в перинатологии и педиатрии. В: Демин ВФ, Ключников СО, ред. *Лекции по педиатрии. Патология новорожденного и детей раннего возраста. Том 1*. РГМУ, М., 2001; 510
8. Lemke H, Tanasa RI, Trad A, Lange H. Плюсы и минусы материнского иммунного импринтинга. *Имунофизиология: естественный аутоиммунитет в норме и патологии*. Материалы 2-й Московской международной конференции. МИЦ Иммунокулус, М., 2008; 76-82
9. Полетаев АВ. *Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины)*. МИКЛОШ, М., 2010; 220
10. Будыкина ТС, Полетаев АВ. Инфекция матери и патология нервной системы плода и новорождённого. *Иммунология и иммунопатология системы Мать–плод–новорождённый*. Материалы 1-го Московского международного симпозиума. Фирма МХК, М., 2001; 36-39
11. Полетаев АВ. Инфекция беременной и патология плода и новорождённого. *Практическая медицина* 2003; (3): 21-26
12. Shoenfeld Y. The idiotypic network in autoimmunity: antibodies that bind antibodies. *Nature Medicine* 2004; 10: 17-18
13. Notkins FL. New predictors of disease. *Sci Am* 2007; 296 (3): 72-79
14. Полетаев АВ. *Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека (иммунохимический скрининг как основа стратегии перехода от лечебной к профилактической медицине)*. Методические рекомендации для врачей. Изд. 2-е перераб. и доп. МИЦ «Иммунокулус», М., 2011; 64
15. Погодаева ТВ, Лучанинова ВН, Погорелова ГФ и др. Естественный аутоиммунитет – доклинический биомаркер патологии у новорожденных. *Материалы X Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»*. М., 2011; 177

Работа выполнена по теме НИР «Разработка методов неонатального скрининга морфофункциональных нарушений почек и кишечника», выполняемой в рамках государственного контракта № 16.512.11.2072 от 17 февраля 2011 года, шифр «2011-1.2-512-021-082» Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 годы».

ПРИЛОЖЕНИЕ

ПРОТОКОЛ ИММУНОБИОХИМИЧЕСКОГО СКРИНИНГА

*(определение сывороточного содержания естественных аутоантител)
для прогнозирования и выявления патологии почек у новорождённых*

Контингент для исследования:

1. новорождённые от женщин с патологией почек (воспалительного характера – впервые выявленной (гестационный пиелонефрит) или хронической (на стадии обострения, ремиссии), врожденные пороки развития почек;

2. новорождённые с высоким риском повреждения почек:

- новорожденные от женщин с отягощенным течением беременности (с оценкой по шкале Kainer менее 19 баллов);

- новорожденные с внутриутробной оценкой (кардиотокография) перед родами менее 8 баллов;

- новорожденные с установленными пороками развития желудочно-кишечного тракта;

- новорожденные, перенесшие острую гипоксию (асфиксию) и рожденные с оценкой по шкале Апгар менее 7 баллов;

- новорожденные с осложненным течением раннего неонатального периода: находящиеся на лечении в отделении реанимации и имеющие 2, 3, 4 степень тяжести по шкале NTISS;

- недоношенные и доношенные с низкой массой тела (ЗВУР).

Условия включения в протокол исследования:

1. Исследование может проводиться в течение всего периода новорождённости.

2. Исследованию подлежат новорождённые, не имевшие на протяжении последних 2–3 нед острых инфекционных или воспалительных заболеваний (только!). Это же условие относится и к матерям этих новорождённых. Перенесённая новорождённым внутриутробная инфекция не является противопоказанием к исследованию.

3. Исследуется 0,1 мл сыворотки образцов крови, взятой из подушечки пальца или из вены (при венозном доступе), или пуповинная кровь.

4. Исследование образца возможно:

а) свежеполученного (хранившегося до 1 сут при комнатной температуре),

б) хранившегося до 1 нед при +2...+4 °С (в бытовом холодильнике),

в) хранившегося до 4 мес при –20 °С или до 2 лет при –70 °С.

Этапы диагностики:

1. Комплексное обследование с определением аутоантител к основным органам и системам с использованием набора «ЭЛИ-Висцеро-Тест».

2. Обследование на предрасположенность или диагностику патологического процесса в ткани почек с использованием набора «ЭЛИ-Нефро-Тест».

3. Оценка проводится в соответствии с представленными в наборе нормативами.

Алгоритм расшифровки результатов «ЭЛИ-теста» по прилагаемой цветной аутоиммунограмме:

I. Оценка общего состояния (общей активности) иммунной системы обследуемого.

1. Провести количественное сравнение индивидуальной средней иммунореактивности сыворотки обследуемого (соответствует оси X) со средней популяционной нормой (красная пунктирная линия, имеет отклонение в положительную или отрицательную сторону, относительно оси X). Нормальные диапазоны колебаний индивидуальной средней должны находиться в пределах от –20 до +10 условных единиц. Значения индивидуальной средней ниже –20 У.Е. свидетельствуют об иммунодепрессивном состоянии, а при превышении +10 У.Е. – о поликлональной активации иммунной системы.

2. Длительная общая иммуносупрессия сопровождается нарушением клиренса, т.е. снижением эффективности удаления из организма продуктов апоптоза и других клеточных антигенов и ведет к хронической аутоинтоксикации продуктами обмена, повышает риск развития онкологических заболеваний.

3. Длительная общая иммуноактивация, типичная для гнойно-воспалительных и системных аутоиммунных процессов, сопровождается нарушениями регуляции разных звеньев молекулярно-клеточного гомеостаза. На фоне общей иммуноактивации противопоказаны назначения иммуностимулирующих препаратов и проведение профилактической вакцинации.

II. Оценка изменений ауто-иммунограммы при повышении уровней специфических ауто-АТ.

1. Определение характерных особенностей «профиля» ауто-иммунограммы, определяемые соотношениями между ауто-АТ разной специфичности (отражаются индивидуальными столбиками ауто-иммунограммы). Столбики ауто-иммунограммы, окрашенные в зеленый цвет (не выходящие за пределы нормы +10... –20), указывают на нормальные соотношения в содержании соответствующих ауто-АТ маркеров. В условиях нормального функционирования исследуемых органов могут наблюдаться не-

большие динамические колебания сывороточных концентраций органоспецифических АТ-маркеров в пределах «зеленой зоны» в положительную или отрицательную сторону от индивидуальной средней.

2. Важную прогностическую и/или клиническую значимость имеют столбики гистограммы-иммунограммы, выходящие за пределы нормы (в «желтый» и особенно в «красный» диапазон), указывающие на аномалии в содержании тех или иных маркерных ауто-АТ.

3. Столбики гистограммы, выходящие в положительную сторону от нулевой линии оси Х (от уровня индивидуальной средней иммунореактивности) и достигающие «желтой» (+11...+20%) и особенно «красной» зоны (свыше +20%), обычно свидетельствуют о наличии активного патологического процесса в том или ином органе, или системе.

4. Умеренное повышение количество АТ определенной органной специфичности (желтая зона) говорит о наличии в затронутом органе патологического процесса относительно небольшой интенсивности (однако даже небольшая интенсивность процесса может сопровождаться развитием того или иного заболевания).

5. Высокий титр ауто-АТ соответствующей специфичности (столбики достигают «красной зоны») говорит об активном патологическом процессе повышенной интенсивности и/или длительности.

6. Рано выявленные органные изменения, отражаемые в изменениях сывороточного содержания соответствующих АТ-маркеров, как правило, могут быть полностью обратимы.

III. Оценка изменений ауто-иммунограммы при снижении уровней специфических ауто-АТ.

Столбики ауто-иммунограммы, направленные книзу от нулевой линии оси Х (от уровня индивидуальной средней иммунореактивности) и достигающие «желтой» (–20...–30%) и, особенно «красной» зоны (–30% и более), могут указывать на:

1. патологически повышенное связывание соответствующих ауто-АТ в ситуациях:

(а) массивного (избыточного) выброса антигена (например, при интенсивном распаде ткани; рак, туберкулез и т.д.);

(б) избытка антиидиотипических антител (чаще всего это указывает на угасший к моменту исследования, имевшийся ранее активный патологический процесс, послуживший причиной избыточной продукции первичных ауто-АТ, в свою очередь индуцировавших избыточную продукцию вторичных антиидиотипических ауто-АТ).

2. нефизиологическое снижение (индивидуальные особенности реагирования иммунной системы) продукции ауто-АТ к соответствующим антигенам. При этом может наблюдаться:

а) ухудшение клиренса соответствующих органов от продуктов естественного катаболизма с развитием функциональных, а затем и структурных нарушений соответствующих органов;

б) нарушение функций соответствующих клеток.

IV. Оценка изменений уровней специфических ауто-АТ (ауто-иммунограммы) в динамике (во времени). Показатели отражают закономерные изменения интенсивности и выраженности патологического процесса, в том числе, изменения размеров очага поражения;

V. Оценка отсутствия патологических изменений на ауто-иммунограмме при подтвержденном наличии болезни (патологии органа).

1. Отражает наличие транзиторных «окон серонегативности», при которых повышенный выброс специфических антигенов находится в равновесии с повышенной продукцией соответствующих ауто-АТ (что создает ложное впечатление отсутствия повышенного содержания ауто-АТ). Необходимо проведение повторных тестов 3–4 нед спустя, особенно при наличии анамнестических указаний и определенной клинической симптоматики).

2. В отдельных, редко встречающихся ситуациях (при патологических процессах, характеризующихся очень узкой антигенной направленностью), для детекции патологических изменений в содержании строго определенных маркерных ауто-А может требоваться другой набор антигенов.

Поступила в редакцию 09.02.2012 г.

Принята в печать 24.02.2012 г.

© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.61-036.12-07-084-08(006.2)

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ СКРИНИНГА, ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Рабочая группа членов Правления Научного общества нефрологов России

Руководитель группы

А.В. Смирнов (Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова)

Члены группы

Е.М. Шилов (Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова)

В.А. Добронравов (Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова)

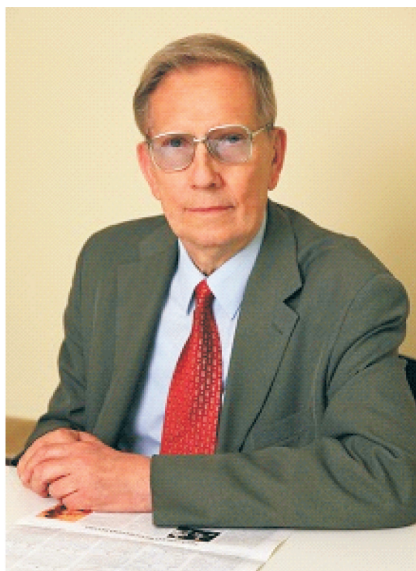
И.Г. Каюков (Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова)

И.Н. Бобкова (Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова)

М.Ю. Швецов (Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова)

А.Н. Цыгин (Научный центр здоровья детей Российской академии медицинских наук,
Москва)

А.М. Шутов (Ульяновский государственный университет)



Современный этап развития клинической медицины характеризуется большими достижениями в различных ее областях – существенно уточнены этиологические факторы, механизмы патогенеза многих заболеваний, успешно разрабатываются новые подходы к лечению.

Среди факторов, способствующих возникновению болезни, все большее внимание уделяют особенностям образа жизни и окружающей среды, которые в ряде случаев являются общими для многих из этих заболеваний, в том числе и по вкладу в механизмы их прогрессирования. Нефрологические аспекты этой общей проблемы особенно ярко демонстрируют её междисциплинарный характер, что получило четкое подтверждение в созданной несколько лет назад концепции хронической болезни почек (ХБП), основная цель которой, с одной стороны, раннее выявление и замедление прогрессирования заболеваний почек разной этиологии, а следовательно, отдаление развития хронической почечной недостаточности с последующей заместительной почечной терапией, с другой стороны, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных почечной дисфункцией. Концепция ХБП также позволяет сделать более реальной профилактическую работу врача в данном направлении.

Представленные рекомендации отражают принятые в мире подходы к решению важной проблемы клинической медицины и здравоохранения в целом, а также обобщают опыт отечественных нефрологов. Безусловно, следует приветствовать выход в свет этих рекомендаций, выразить большую благодарность группе ведущих специалистов, участвовавших в их составлении, и высказать уверенность в том, что они будут хорошим помощником врачам в их повседневной лечебно-профилактической работе.

*Президент Научного общества нефрологов России,
академик РАН и РАМН, профессор
Н.А. Мухин*

ВВЕДЕНИЕ

На рубеже XX и XXI веков мировое сообщество столкнулось с глобальной проблемой, имеющей не только медицинское, но и огромное социально-экономическое значение – пандемией хронических неинфекционных болезней, которые ежегодно уносят миллионы жизней, приводят к тяжелым осложнениям, связанным с потерей трудоспособности и необходимостью высокочрезвычайного лечения.

Среди них заболевания почек занимают важное место из-за значительной распространенности в популяции, резкого снижения качества жизни, высокой смертности пациентов и приводят к необходимости применения дорогостоящих методов заместительной терапии в терминальной стадии – диализа и пересадки почки.

В то же время, развитие медицинской науки и фармакологии в конце XX века заложило основы для разработки новых высокоэффективных и доступных методов профилактики, позволяющих существенно замедлить прогрессирование хронических заболеваний почек, снизить риск развития осложнений и затраты на лечение. Такие подходы оказались применимы к подавляющему большинству пациентов с почечной патологией, независимо от ее причины.

Данные обстоятельства требуют от систем здравоохранения новой стратегии в отношении дефиниции и стратификации тяжести хронической почечной патологии. Назрела необходимость выработки простых критериев и универсальной классификации, позволяющих оценивать степень нарушения функции почек, прогноз и четко планировать те или иные лечебные воздействия. Общеизвестная унифицированная трактовка тяжести поражения почек необходима также для решения медико-социальных и медико-экономических проблем. Только на основе универсальных подходов и единой терминологии можно проводить адекватную оценку заболеваемости и распространенности, составлять региональные и национальные регистры пациентов с нарушением функции почек и на этой основе рассчитывать потребность в соответствующих методах лечения, а также планировать необходимые финансовые затраты.

Исторически первая попытка решения этих вопросов была инициирована в начале XXI века Национальным Почечным Фондом США (National Kidney Foundation – NKF). Проведенный анализ многочисленных публикаций по вопросам диагностики и лечения заболеваний почек, прогностической роли ряда показателей, терминологических понятий лег в основу концепции *хронической болезни почек* (ХБП – chronic kidney disease – CKD) [National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 [Suppl 1]: S1–S266]. В дальнейшем в разработке данной модели принимали участие эксперты Европейской Почечной Ассоциации – Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации (ERA-EDTA) [European Best Practice, 2002] и KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [Levey AS и соавт., 2005; Levey AS и соавт., 2010].

К настоящему времени понятие ХБП и ее классификация получили мировое признание. Проблему ХБП, начиная с 2003 г., неоднократно обсуждали на различных форумах отечественных нефрологов, в связи с чем пленум Правления Научного общества нефрологов России (НОНР) (Москва, 17–18 октября 2007 г.), детально проанализировав данную проблему, счел необходимым разработать соответствующие Национальные Рекомендации.

РАЗДЕЛ I. ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК КАК ВАЖНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Рекомендация 1.1

Внедрение концепции ХБП в практическую работу системы национального здравоохранения следует рассматривать как важный стратегический подход к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности, увеличению продолжительности жизни населения, а также к снижению расходов на госпитальное лечение осложнений нарушения функции почек и проведение заместительной почечной терапии.

Комментарий

Распространенность ХБП сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь и сахарный диабет, а также ожирение и метаболический синдром. Признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации выявляют, как минимум, у каждого десятого представителя общей популяции. При этом сопоставимые цифры были получены как в индустриальных странах с высоким уровнем жизни, так и в развивающихся странах со средним и низким доходом населения (табл. 1).

Таблица 1

Распространенность ХБП в мире по данным популяционных исследований

Страна	Исследование	Распространенность ХБП	
		1–5 стадии, %	3–5 стадии, %
США	NHANES, 1999–2006	15	8,1
Нидерланды	PREVEND, 2005	17,6	–
Испания	EPIRCE, 2005	12,7	–
Китай	Beijing study, 2008	14	6,5
Япония	Imai и соавт., 2007	–	18,7
Австралия	AusDiab, 2008	13,4	7,7
Конго	Kinshasa study, 2009	12,4	8

Результаты проведенных эпидемиологических исследований в России показали, что проблема ХБП для нашей страны является не менее острой. Признаки хронической болезни почек отмечаются более чем у 1/3 больных с хронической сердечной недостаточностью; снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте старше 60 лет, у лиц трудоспособного возраста; снижение функции отмечается в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний его частота возрастает до 26% [Добронравов ВА и соавт., 2004; Смирнов АВ и соавт., 2004; Бикбов БТ, Томилина НА, 2009; Шалыгин ЮД и соавт., 2011]. Эти данные заставляют пересмотреть традиционное представление об относительной редкости болезней почек среди населения и требуют коренной перестройки системы оказания помощи этой категории больных.

По данным официальной статистики, почечная смертность относительно низка. Это связано с развитием методов заместительной терапии (диализ и трансплантация почки), а также с тем, что непосредственной причиной гибели пациентов с нарушенной функцией почек (на додиализном и диализном этапах лечения) являются сердечно-сосудистые осложнения. Поэтому в официальных отчетах случаи смерти больных с нарушенной функцией почек учитываются как обусловленные сердечно-сосудистыми причинами, а роль заболевания почек, как основного фактора сердечно-сосудистого риска, игнорируется.

Снижение функции почек, по современным представлениям, является самостоятельной и важной причиной ускоренного развития патологических изменений сердечно-сосудистой системы. Это обусловлено рядом метаболических и гемодинамических нарушений, которые развиваются у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, когда возникают и выходят на первый план нетрадиционные, «почечные» факторы сердечно-сосудистого риска: альбуминурия/протеинурия, системное воспаление, оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистеинемия и др. [Смирнов АВ и соавт., 2005].

Оказание помощи пациентам с ХБП требует высоких материальных затрат. [Смирнов АВ и соавт., 2006; Бикбов БТ, Томилина НА, 2009; Хуе JL и соавт., 2001; Bommer J, 2002; Schiepati A, Remuzzi G, 2005]. В первую очередь, это касается проведения заместительной почечной терапии – диализа и трансплантации почки, которая жизненно необходима пациентам с терминальной почечной недостаточностью, развивающейся в исходе нефропатий различной природы. По ориентировочным оценкам во всем мире на программы диализа в начале 2000-х годов ежегодно выделялось 70–75 млрд \$ [Хуе JL и соавт., 2001]. В США расходная часть бюджета системы Medicare, направляемая на обеспечение заместительной почечной терапии, достигает 5%, тогда как доля этих пациентов составляет всего 0,7% от общего числа больных, охваченных данной системой [U.S. Renal Data System, 2004].

В России, по данным Регистра Российского диализного общества, в 2007 году различные виды заместительной почечной терапии получали более 20 000 человек, ежегодный прирост числа этих больных в среднем составляет 10,5%. В нашей стране средний возраст больных, получающих заместительную почечную терапию, составляет 47 лет, т.е. в значительной мере страдает молодая, трудоспособная часть населения. На сегодняшний день, несмотря на определенный прогресс в развитии заместительной почечной терапии в России в течение последних 10 лет, обеспеченность населения РФ этими видами лечения остается в 2,5–7 раз ниже, чем в странах Евросоюза, в 12 раз ниже, чем в США [Бикбов БТ, Томилина НА, 2009]. В то же время, возможности нефропротективной терапии, которая позволяет затормозить прогрессирование ХБП и стабилизировать функцию почек, а затраты на которую в 100 раз ниже, чем на заместительную почечную терапию, используются неэффективно.

Таким образом, быстрый рост в популяции числа больных со сниженной функцией почек – не узкоспециальная, а общемедицинская междисциплинарная проблема, имеющая серьезные социально-экономические последствия [Смирнов АВ, 2005; Мухин НА, 2008; Remuzzi G и соавт., 2004; de Portu S и соавт., 2011]. Она требует, с одной стороны, перестройки и усиления нефрологической службы – не только за счет открытия новых диализных центров и развития трансплантологии, но и укрепления ее структур, направленных на проведение этиотропного, патогенетического и нефропротективного лечения с целью предотвращения терминальной почечной недостаточности. С другой стороны – необходима всемерная интеграция нефрологии и первичного звена здравоохранения, а также других специальностей с целью проведения широких профилактических мероприятий, ранней диагностики ХБП, обеспечения преемственности лечения и эффективного использования имеющихся ресурсов.

Концепция ХБП, обеспечивающая унификацию подходов как к профилактике, так и диагностике, и лечению нефропатий разной природы, создает предпосылки для решения этих важных задач здравоохранения.

РАЗДЕЛ II. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА И КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Рекомендация 2.1

Под ХБП следует понимать наличие любых маркеров, связанных с повреждением почек и персистирующих в течение более трех месяцев вне зависимости от нозологического диагноза.

Комментарий

Под маркерами повреждения почек следует понимать любые изменения, выявляющиеся при клинико-лабораторном обследовании, которые отражают наличие патологического процесса в почечной ткани (табл. 2).

Таблица 2

Основные признаки, позволяющие предполагать наличие хронической болезни почек

Маркер	Примечания
Повышенная альбуминурия/протеинурия	См. рекомендацию 2.4
Стойкие изменения в осадке мочи	Эритроцитурия (гематурия), цилиндрuria, лейкоцитурия (пиурия)
Изменения электролитного состава крови и мочи	Изменения сывороточной и мочевой концентрации электролитов, нарушения кислотно-щелочного равновесия и др. (в том числе характерные для «синдрома канальцевой дисфункции», синдром Фанкони, почечные тубулярные ацидозы, синдромы Барттера и Гительмана, нефрогенный несахарный диабет и т.д.)
Изменения почек по данным лучевых методов исследования	Аномалии развития почек, кисты, гидронефроз, изменение размеров почек и др.
Патоморфологические изменения в ткани почек, выявленные при прижизненной нефробиопсии	Признаки активного необратимого повреждения почечных структур, специфические для каждого хронического заболевания почек, и универсальные маркеры нефросклероза, указывающие на «хронизацию» процесса
Стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м ²	Указывает на наличие ХБП даже при отсутствии повышенной альбуминурии/протеинурии и других маркеров повреждения почек

Критерием снижения функции почек является уровень скорости клубочковой фильтрации, стандартизированной на поверхность тела, находящийся ниже нормальных значений, т.е. ниже 90 мл/мин/1,73 м².

СКФ в пределах 60–89 мл/мин/1,73 м² расценивают как начальное или незначительное ее снижение. Для установления ХБП в этом случае необходимо наличие также и маркеров почечного повреждения. При их отсутствии ХБП не диагностируется. Для лиц 65 лет и старше это расценивают как вариант возрастной нормы. Лиц моложе этого возраста относят в группу высокого риска развития ХБП, им рекомендуют контроль состояния почек не реже 1 раза в год, активную профилактику ХБП.

Если СКФ ниже 60–89 мл/мин/1,73 м², наличие ХБП устанавливается даже при отсутствии каких-либо маркеров почечного повреждения.

3-месячное ограничение (критерий «стойкости») в качестве временного параметра определения ХБП было выбрано потому, что в данные сроки острые варианты развития дисфункции почек, как правило, завершаются выздоровлением или приводят к очевидным клинико-морфологическим признакам хронизации процесса.

ХБП – понятие наднозологическое и в тоже время не является формальным объединением хронических почечных заболеваний различной природы в одну большую аморфную группу, подменяя этиологический принцип. Понятие ХБП, с одной стороны, отражает наличие общих факторов риска развития и прогрессирования нефропатий, универсальных механизмов формирования нефросклероза и вытекающих отсюда способов первичной и вторичной профилактики, а также наличие общего исхода – терминальной почечной недостаточности.

Следует подчеркнуть, что понятие ХБП не отменяет нозологический подход к диагностике заболеваний почек. Необходимо добиваться идентификации конкретной причины (или причин) развития повреждения почек для того, чтобы установить нозологический диагноз и максимально рано назначить соответствующую этиотропную и патогенетическую терапию. В то же время, концепция ХБП при разных нозологических формах является универсальным инструментом для определения степени нарушения функции, расчета риска развития терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений, планирования и оценки эффективности нефропротективного лечения, подготовки и начала заместительной почечной терапии.

Рекомендация 2.2

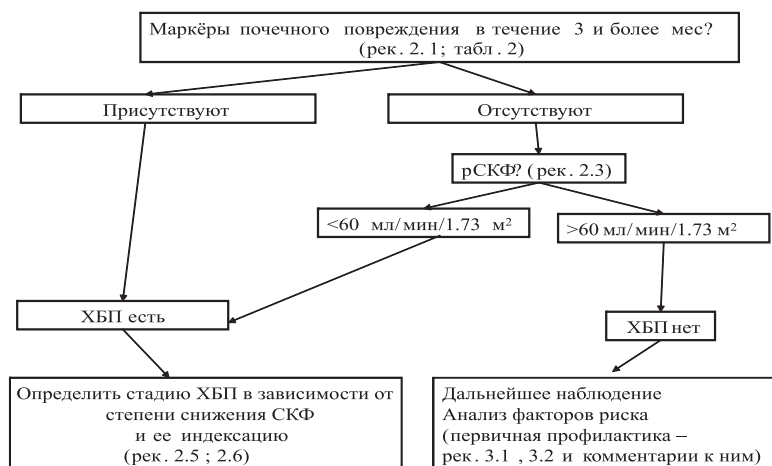
Диагноз ХБП следует устанавливать на основании следующих критериев:

- 1) выявление любых клинических маркеров повреждения почек, подтвержденных на протяжении периода длительно-стью не менее 3 месяцев;
- 2) наличие маркеров необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при его визуализации;
- 3) снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющееся в течение трех и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек.

Комментарий

Диагностика ХБП может базироваться на выявлении любых морфологических и клинических маркеров почечного повреждения в зависимости от клинической ситуации. Для постановки диагноза ХБП целесообразно руководствоваться следующим алгоритмом

В соответствии с определением, для диагностики ХБП необходимо подтверждение наличия маркеров повреждения почек при повторных исследованиях, как минимум, в течение 3 мес. Такой же интервал необходим для подтверждения снижения уровня СКФ < 60 мл/мин, в том случае, если СКФ < 60 мл/мин выступает в роли единственного маркера ХБП. Для диагностики ХБП может оказаться достаточным однократное исследование, если оно недвусмысленно указывает на *необратимые структурные изменения* органа (данные визуализирующих инструментальных методов или прижизненного морфологического исследования).



Алгоритм диагностики ХБП.

Рекомендация 2.3

Для оценки СКФ в широкой (амбулаторной) клинической практике целесообразно применять значения этого показателя, полученные на основании расчетных формул (pСКФ), включающих пол, возраст пациента и концентрацию креатинина в сыворотке крови; клиренсовые методы при необходимости наиболее точного определения СКФ предпочтительно использовать в условиях стационара.

Рекомендация 2.3.1

У больных ХБП недопустимо использование только концентрации креатинина в сыворотке крови с целью оценки функции почек; каждое определение концентрации креатинина в сыворотке крови или указание на него в медицинской документации должно сопровождаться расчетом СКФ.

Комментарий

До настоящего времени нет метода исследования СКФ, безупречного с точки зрения точности, доступности и удобства использования.

Наиболее точными являются клиренсовые методы оценки функции почек – по клиренсу экзогенных веществ: инулина, ^{51}Cr -ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ДТПА (диэтилентриаминопентауксусная кислота), ^{125}I -йоталамата или йогексола, которые вводятся в кровь. Они остаются «золотым стандартом» измерения СКФ, однако техническая сложность и трудоемкость, необходимость введения чужеродного вещества в кровь, высокая стоимость ограничивают их применение. В настоящее время они используются в научных исследованиях, а также в клинических ситуациях, когда требуется максимально точное определение СКФ, например, при оценке функции почек на фоне химиотерапии или у потенциального родственного донора. Радиоизотопные методы исследования СКФ позволяют разделить функциональное состояние правой и левой почки, что имеет значение при заболеваниях с односторонним поражением, некоторых аномалиях почек и т.д. Клиренсовые методы исследования СКФ с использованием экзогенных веществ являются стандартными для проверки точности всех других методов.

Оценка СКФ по клиренсу эндогенного вещества – креатинина, который поступает в кровь естественным образом в процессе самообновления мышечной ткани с примерно постоянной скоростью, более удобно, хотя и менее точно, чем по клиренсу экзогенных веществ. Проводится проба Реберга–Тареева, основанная на сборе мочи в течение 24 ч. Определяется объем суточной мочи, концентрация креатинина в суточной моче и в крови, взятой после завершения пробы. СКФ рассчитывается по приведенной формуле.

Формула для оценки СКФ по клиренсу креатинина (в пробе Реберга–Тареева):

$$СКФ = \frac{V}{1440} \times \frac{UCr}{SCr}, \text{ мл/мин, где}$$

V – объем мочи, собранной за сутки, мл; UCr – концентрация креатинина в суточной моче; SCr – концентрация креатинина в сыворотке крови, взятой в конце пробы.

Полученный результат необходимо стандартизировать на площадь поверхности тела пациента, которая может быть рассчитана по формулам Дюбуа или Хейкока.

Стандартизация СКФ на площадь поверхности тела пациента ($S_{\text{тела}}$):

$$СКФ_{\text{станд.}} = СКФ \times 1,73 / S_{\text{тела}}, \text{ мл/мин/1,73 м}^2$$

$S_{\text{тела}}$ рассчитывается по формуле Дюбуа:

$$S_{\text{тела}} = 0,007184 \times M_{\text{тела}}^{0,423} \times \text{Рост}^{0,725},$$

или
по формуле Хейкока:

$$S_{\text{тела}} = 0,02 \times M_{\text{тела}}^{0,54} \times \text{Рост}^{0,40}, \text{ где}$$

$M_{\text{тела}}$ – масса тела, кг; Рост – рост тела, см.

Сбор суточной мочи представляет определенные затруднения для пациентов, особенно амбулаторных. Кроме того, высока вероятность ошибки, связанной с неправильным сбором мочи или неточным измерением ее объема. Для точности пробы необходим достаточный суточный диурез (не менее 1000 мл).

В широкой практике, учитывая трудности, связанные с проведением пробы Реберга–Тареева, состояние функции почек было принято оценивать по уровню креатинина сыворотки крови, поскольку он находится в обратной, хотя и нелинейной зависимости от СКФ. Как показали многочисленные исследования, такой подход является грубым, неточным и поэтому некорректным. Он не учитывает различные факторы, помимо клубочковой фильтрации, оказывающие влияние на кинетику креатинина: величину мышечной массы, которая определяет скорость поступления креатинина в кровь и зависит от пола и возраста, а также канальцевую секрецию креатинина, которая у здоровых людей не превышает 10% от общего количества выводимого с мочой креатинина, а у больных с 3б-5 стадиями ХБП может превышать 40%. Таким образом, у пожилых людей, женщин, лиц с небольшой мышечной массой, при выраженных стадиях ХБП использование уровня креатинина в крови для оценки функции почек приводит к ошибке – завышению СКФ по сравнению с ее истинным значением, определяемым при помощи клиренсовых методов с использованием экзогенных веществ, а значит, недооценке тяжести ХБП.

Уровень креатинина, превышающий референсные значения, безусловно, свидетельствует о нарушении функции почек. Однако важно подчеркнуть, что во многих случаях и при значениях креатинина, укладывающихся в референсные пределы, СКФ может быть существенно снижена.

По современным представлениям, уровень сывороточного креатинина вследствие указанных погрешностей не может быть использован ни для оценки выраженности дисфункции почек, ни для решения вопроса о начале заместительной терапии.

С начала 70-х годов прошлого века делаются попытки разработать формулу, которая позволила бы, определив уровень креатинина сыворотки крови и несколько дополнительных показателей, влияющих на его образование в организме, получить расчетную СКФ, наиболее близкую по значению к истинной СКФ, измеренной по клиренсу инулина или другими точными методами.

Первой формулой, получившей широкое применение в нефрологии, клинической фармакологии и других областях медицины, стала формула *Кокрофта–Голта* [Cockcroft DW, Gault MH, 1976]. Она проста, однако полученное значение желательнее стандартизировать на поверхность тела пациента, что значительно усложняет расчеты.

В 90-е годы группой экспертов на основании данных исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [Levey AS и соавт., 1999] были предложены новые уравнения, более точные, чем формула Кокрофта–Голта, и не требующие дополнительной стандартизации на поверхность тела, а также знания антропометрических показателей, получившие название *формул MDRD*. Чтобы рассчитать СКФ при помощи сокращенного варианта формулы MDRD, достаточно знать уровень креатинина сыворотки крови, пол, возраст и расу пациента, что делает ее очень удобной для скрининговых исследований и амбулаторной практики. Однако формула MDRD имеет ряд существенных недостатков. На 3–5 стадиях ХБП она точнее отражает функцию, чем формула Cockcroft–Gault, однако при истинной СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м² она дает неточные (заниженные) результаты [Hallan S и соавт., 2004; Ma YC и соавт., 2006; Ibrahim S и соавт., 2008]. Уравнения MDRD, полученные при обследовании популяции Северной Америки, некорректно отражают уровень СКФ у представителей монголоидной расы и ряда этносов [Matsuo S и соавт., 2009], что актуально для многонационального населения России.

В 2009–2011 гг. той же группой исследователей был разработан наиболее универсальный и точный метод расчета СКФ, работающий на любой стадии ХБП и у представителей всех трех рас – уравнения CKD-EPI (табл. 3).

Таблица 3

Уравнения CKD-EPI, 2009 г., модификация 2011 г.

Раса	Пол	SCr*, мг/100 мл**	Формула
Чернокожие	Женский	≤0,7	$167 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,328}$
Чернокожие	Женский	>0,7	$167 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,210}$
Чернокожие	Мужской	≤0,9	$164 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,412}$
Чернокожие	Мужской	>0,9	$164 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,210}$
Азиаты	Женский	≤0,7	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,328}$
Азиаты	Женский	>0,7	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,210}$
Азиаты	Мужской	≤0,9	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,412}$
Азиаты	Мужской	>0,9	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,210}$
Испаноамериканцы и индейцы	Женский	≤0,7	$145 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,328}$
Испаноамериканцы и индейцы	Женский	>0,7	$145 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,210}$
Испаноамериканцы и индейцы	Мужской	≤0,9	$143 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,412}$
Испаноамериканцы и индейцы	Мужской	>0,9	$143 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,210}$
Белые и остальные	Женский	≤0,7	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,328}$
Белые и остальные	Женский	>0,7	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,210}$
Белые и остальные	Мужской	≤0,9	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,412}$
Белые и остальные	Мужской	>0,9	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,210}$

* SCr – концентрация креатинина в сыворотке крови.

** SCr, мг/100 мл = (SCr, мкмоль/л) × 0,0113.

Нужный вариант выбирается в зависимости от расы, пола и уровня креатинина сыворотки пациента.

Разработчикам удалось преодолеть обе причины искажений: влияние различий в мышечной массе лиц разного возраста и пола и ошибку, связанную с активацией канальцевой секреции креатинина на поздних стадиях ХБП. Формула создана на основании базы данных, включающей 8254 больных. Ее точность была проверена на 4014 пациентах из США и Европы и 1022 больных из Китая, Японии и Южной Африки (у японцев и южноафриканцев она давала значительную погрешность). Она является наиболее универсальной и точной из всех используемых на сегодня формул.

Результаты исследований, выполненных в Санкт-Петербургском Научно-исследовательском институте нефрологии, показали, что стратификация стадий ХБП на основе СКД-EPI-метода оценки СКФ довольно близко совпадает с данными, полученными с помощью референтного метода – плазматического клиренса $^{99m}\text{TcDTPA}$.

Полученные данные позволяют рекомендовать СКД-EPI-метод оценки рСКФ как наиболее оптимальный для амбулаторной клинической практики в настоящее время. Дополнительной стандартизации на поверхность тела, так же как при использовании формулы MDRD, не требуется.

Для удобства пользования формулой разработаны компьютерные программы и номограммы (см. Приложение). Для широкого внедрения расчетных методов оценки функции почек рекомендуется, чтобы каждое определение уровня креатинина сыворотки в биохимической лаборатории сопровождалось расчетом СКФ по уравнениям СКД-EPI, которые должны быть заложены в программное обеспечение лаборатории. В бланке лаборатории, помимо уровня креатинина сыворотки, должен обязательно указываться уровень СКФ, рассчитанный по формуле СКД-EPI для данного больного.

Формулы СКД-EPI, MDRD, Кокрофта–Голта разработаны для взрослых. Для оценки функции почек у детей используется формула Шварца (Schwartz):

$$СКФ = k \times \text{Рост} / \text{SCr}, \text{ где}$$

Рост, см; *SCr* – концентрация креатинина в сыворотке крови; *k* – возрастной коэффициент (табл. 4).

Таблица 4

Значения *k* для формулы Шварца

Возраст	<i>k</i> для <i>SCr</i> , мг/100 мл	<i>k</i> для <i>SCr</i> , мкмоль/л
< 1 года	0,33	29
> 1 года	0,45	40
2–12 лет	0,55	49
13–21 год М	0,70	62
Ж	0,55	49

Таким образом, на сегодняшний день в медицинской практике используются целый ряд формул для расчета СКФ. У взрослых наиболее безупречным, с точки зрения универсальности и точности, является метод СКД-EPI, который вытесняет устаревшие формулы MDRD и Кокрофта–Голта. С целью унификации подходов к диагностике ХБП НОНР рекомендует оценивать СКФ у взрослых методом СКД-EPI. У детей рекомендуется использовать формулу Шварца.

Существуют ряд ситуаций, в которых использование расчетных методов оценки СКФ некорректно:

- нестандартные размеры тела (пациенты с ампутацией конечностей, бодибилдеры);
- выраженные истощение и ожирение ($\text{ИМТ} < 15$ и $> 40 \text{ кг/м}^2$);
- беременность;
- заболевания скелетной мускулатуры (миодистрофии);
- паралич и квадриплегия;
- вегетарианская диета;
- быстрое снижение функции почек (острый и быстро прогрессирующий гломерулонефрит, острое почечное повреждение);
- необходимость назначения токсичных препаратов, выводимых почками (например химиотерапия) – для определения их безопасной дозы;
- при решении вопроса о начале заместительной почечной терапии;
- больные с почечным трансплантатом.

В таких обстоятельствах необходимо воспользоваться, как минимум, стандартным измерением клиренса эндогенного креатинина (проба Реберга–Тареева) или другими клиренсовыми методами (обычно плазматическими или почечными клиренсами комплексонов или рентгеновских контрастов – табл. 5).

Рекомендация 2.4

У каждого больного с ХБП следует выполнять исследование уровня альбуминурии/протеинурии, поскольку этот показатель имеет важное значение для диагностики ХБП, оценки прогноза ее течения, риска сердечно-сосудистых осложнений, а также выбора тактики лечения.

Рекомендация 2.4.1

Для оценки альбуминурии/протеинурии следует определять ее уровень в суточной моче или отношение альбумин/креатинин, или общий белок/креатинин в разовой, предпочтительно утренней порции мочи.

Рекомендация 2.4.2

Исследование экскреции альбумина с мочой следует проводить с целью диагностики и мониторинга ХБП при отсутствии протеинурии в разовых порциях мочи или уровне протеинурии $< 0,5 \text{ г/сут}$ (или ее эквивалента по определению отношения общий белок мочи/креатинин мочи).

Таблица 5

Сравнительная характеристика методов оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

Метод определения СКФ	Технические особенности	Достоинства	Ограничения	Область применения
По клиренсу экзогенных веществ (инулина, гломеруло-тропных радиофармацевтических препаратов и др.)	В кровь вводится вещество, обладающее следующими свойствами: полностью выводится путем клубочковой фильтрации, при этом не реабсорбируется, не секретировается и не разрушается в почечных канальцах и мочевых путях. Через определенный промежуток времени исследуется концентрация данного вещества в крови пациента и в объеме мочи, собранной за это время (или определяется только концентрация вещества в плазме крови через определенные промежутки времени), на основании чего рассчитывается клиренс. Проводится стандартизация на поверхность тела	Высокая точность	Дорогостоящие, технически сложные и инвазивные исследования, требующие введения в организм чужеродного вещества	Необходимость особого точного измерения СКФ (например, прогнозирование начала диализа, у потенциальных доноров, при подборе доз химиопрепаратов, научные исследования)
По клиренсу креатинина (проба Реберга–Тареева)	Определяется концентрация креатинина в сыворотке крови пациента и пробе мочи, собранной накануне за сутки. На основании концентраций креатинина, объема мочи и времени исследования (24 ч = 1440 мин) рассчитывается клиренс креатинина. Проводится стандартизация на поверхность тела	Приемлема точность. Может применяться у людей с нестандартными мышечной массой и скоростью поступления креатинина в кровь	Требуется сбор суточной мочи. Возможны погрешности вследствие неправильного сбора и измерения ее объема. У пациентов с 3б-5 стадиями ХБП может завышать значение СКФ	Обследование стационарных больных. Уточнение результатов, полученных при помощи формул, для решения принципиальных лечебно-диагностических и экспертных вопросов. Использование в случаях, когда формулы неприменимы
Расчет по формулам	Определяется концентрация креатинина в сыворотке крови. На основании ее значения с учетом пола и возраста пациента по специальным формулам (MDRD или CKD-EPI) рассчитывается уровень СКФ. При использовании формулы Кокрофта–Голта необходима дополнительная стандартизация на поверхность тела, более современные формулы этого не требуют	Не требуют сбора суточной мочи и исключают возможные связанные с ним ошибки. Учитывают усиливающую канальцевую секрецию креатинина у пациентов с 3б-5 стадиями ХБП, предотвращая завышение значения СКФ. Формулы учитывают антропометрические, гендерные и возрастные особенности, влияющие на кинетику креатинина	В ряде ситуаций недостаточно точны и не рекомендуются к применению у людей с нестандартными размерами тела и мышечной массой – см. Комментарий к Рекомендациям 2.3 и 2.3.1	Скрининг ХБП, амбулаторные обследования пациентов с ХБП и условно здорового населения. Динамический контроль амбулаторных и стационарных пациентов

Комментарий

Имеющиеся в настоящее время данные позволяют утверждать, что скрининг и диагностика ХБП, основанные только на расчете СКФ, не являются клинически и экономически эффективной стратегией предупреждения терминальной почечной недостаточности (ТПН) и сердечно-сосудистых заболеваний. Одновременная оценка двух основных показателей – СКФ и альбуминурии/протеинурии – занимает центральное место в первичной диагностике ХБП так же и потому, что эти показатели используются для определения прогноза, контроля течения и/или темпов прогрессирования на фоне терапии.

Следует иметь в виду, что для ранних стадий ХБП (1–2) характерно бессимптомное течение, а явные клинические проявления и изменения почек, по данным визуализирующих методов исследования, как правило, указывают на далеко зашедший процесс. В клинической практике при отсутствии любых других признаков хронического повреждения почек повышенный уровень альбуминурии может быть единственным показателем, отражающим субклиническое течение ХБП. В особенности это касается медленно развивающихся почечных процессов, таких как сосудистые поражения почек в результате артериальной гипертензии, диабета, ожирения, что является принципиально важным для осуществления мер по вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования ХБП.

Альбуминурия/протеинурия в концепции ХБП-K/DOQI рассматривается как маркер ренальной дисфункции. Однако физиологическое и клиническое значение этого показателя является более широким.

Данный признак отражает, по крайней мере, следующие патофизиологические сдвиги:

- повышение проницаемости клеточных мембран (размер-селективность, заряд-селективность);
- изменения транспортных процессов в проксимальных канальцах;
- повышение гемодинамической нагрузки на клубочек;
- наличие системной и ренальной эндотелиальной дисфункции.

Учитывая вышесказанное, альбуминурию можно и нужно считать кардинальной интегральной характеристикой ХБП, а не только ее «маркером» [Смирнов АВ и соавт., 2010].

Общепринятой считалась следующая градация выраженности экскреции альбумина с мочой: «нормоальбуминурия» – <30 мг/сут (30 мг/г креатинина мочи), «микроальбуминурия» – 30–299 мг/сут (30–299 мг/г креатинина мочи), «макроальбуми-

нурия/протеинурия» – >300 мг/сут (>300 мг/г креатинина мочи). Тем не менее, при использовании альбуминурии для диагностики и классификации ХБП существенным и пока дискутируемым моментом остается граница нормального значения этого показателя [Смирнов АВ и соавт., 2008; Смирнов АВ и соавт., 2010; Levey AS и соавт., 2005; Levey AS и соавт., 2010].

Длительное время «нормальным» уровнем альбуминурии считали его мочевою экскрецию <30 мг/сут. В «Рекомендациях Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова» в качестве нижней границы нормы был предложен более «строгий» показатель мочевою экскреции альбумина – 15 мг/сут (или 15 мг альбумина/г креатинина мочи) [Смирнов АВ и соавт., 2008]. Однако накопленные в настоящее время сведения делают более обоснованной верхнюю границу нормы экскреции альбумина почками 10 мг/сут (или 10 мг альбумина/г креатинина мочи), поскольку уровень экскреции альбумина в диапазоне 10–29 мг/сут отчетливо ассоциируется с повышением рисков общей и сердечно-сосудистой смертности [Brantsma AH и соавт., 2005; Forman JP, Brenner BM, 2005; Klausen KP и соавт., 2005; Schmieder RE и соавт., 2007; Levey AS и соавт., 2010].

Проблема градации альбуминурии/протеинурии стала предметом дискуссии на Лондонской конференции KDIGO 2009 г. Были оставлены прежние градации выраженности альбуминурии («стадии альбуминурии») – <30; 30–299; >300 мг альбумина/г креатинина мочи. Вместо традиционной терминологии «нормоальбуминурия-микроальбуминурия-макроальбуминурия/протеинурия» для описания выраженности мочевою экскреции альбумина (МЭА) предложено использовать определения «оптимальный» (<10 мг/г), «высоконормальный» (10–29 мг/г), «высокий» (30–299 мг/г), «очень высокий» (300–1999 мг/г) и «нефротический» (>2000 мг/г). Использование терминов «нормоальбуминурия», «микроальбуминурия», «макроальбуминурия» в настоящее время представляется нежелательным [Levey AS и соавт., 2010].

Рекомендация 2.5

В практической работе ХБП следует разделять на стадии в зависимости от значений скорости клубочковой фильтрации.

Комментарий

Суммарный анализ многочисленных публикаций, частично цитированных выше, показал, что почечный и кардиоваскулярный прогноз существенно зависит от величины СКФ. Поэтому уже в первом варианте классификации ХБП было предложено разделять ее на пять стадий [National Kidney Foundation KD: ... 2002].

Этот основной принцип стратификации тяжести ХБП сохраняется до настоящего времени. С другой стороны, накопление новых данных заставило несколько его модифицировать. Прежде всего, это касается третьей стадии ХБП.

Такое деление целесообразно, поскольку почечный и сердечно-сосудистый прогнозы неодинаковы в группах лиц с ХБП 3 ст. с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² и от 44 до 30 мл/мин/1,73 м². Если в подгруппе лиц с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² весьма высоки сердечно-сосудистые риски при умеренных темпах прогрессирования ХБП, то у пациентов с градацией СКФ в пределах от 44 до 30 мл/мин/1,73 м² риск развития ТПН оказывается выше, чем риск летальных сердечно-сосудистых осложнений [Go AS и соавт., 2004; Levey AS и соавт., 2005; Glynn LG и соавт., 2007; Levey AS и соавт., 2010].

Целесообразность градации 3 стадии ХБП на две подстадии (3а и 3б) была обоснована в «Рекомендациях Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых», опубликованных в 2008 г. [Смирнов АВ и соавт., 2008].

Позже необходимость такого подхода была поддержана другими отечественными специалистами [Шилов ЕМ и соавт., 2011]. Кроме того, на представительной конференции в октябре 2009 г. в Лондоне эксперты KDIGO также пришли к консенсусу по этому вопросу. Поэтому в настоящее время следует рекомендовать следующую стратификацию тяжести ХБП по уровню СКФ (табл. 6).

Таблица 6

Стратификация стадий ХБП по уровню СКФ

Стадии по СКФ, описание и границы (мл/мин/1,73 м ²)	Обозначение	Характеристика	Уровень СКФ
	C 1	Высокая или оптимальная	>90
	C 2	Незначительно сниженная	60–89
	C 3а	Умеренно сниженная	45–59
	C 3б	Существенно сниженная	30–44
	C 4	Резко сниженная	15–29
	C 5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Рекомендация 2.6

Каждую стадию ХБП следует индексировать в зависимости от выраженности альбуминурии/протеинурии; для случаев заместительной почечной терапии следует указывать ее вид – диализ (Д) и трансплантация (Т).

Комментарий

Имеющиеся к настоящему времени данные, включая и метаанализ более 1.5 млн наблюдений [Levey AS и соавт., 2010, 2011], определенно указывают на то, что риски общей и сердечно-сосудистой смертности, развития ТПН, острого повреждения почек и прогрессирования ХБП существенно отличаются в зависимости от уровня мочевою экскреции альбумина в любом диапазоне СКФ.

В табл. 7 представлена модификация стратификации мочевою экскреции альбумина, предложенная KDIGO [Levey AS и соавт., 2010].

Таблица 7

Индексация альбуминурии/протеинурии

Индексация, описание и границы (альбумин, мг / креатинин, г)				
A0	A1	A2	A3	A4
Оптимальная	Повышенная	Высокая	Очень высокая	Нефротическая
<10	10–29	30–299	300–1999*	≥2000**

* Соответствует суточной протеинурии ≥0,5 г.

** Соответствует суточной протеинурии ≥3,5 г.

У больных с A3–A4, что соответствует протеинурии ≥0,5 г/сут, для оценки тяжести поражения почек вместо исследования альбуминурии, с точки зрения экономии бюджета, можно использовать определение общего белка в суточной моче (суточная протеинурия) или отношения общий белок/креатинин в утренней порции мочи.

Очевидно, что у больных, получающих лечение постоянным гемодиализом или перитонеальным диализом, необходимости в индексации альбуминурии/протеинурии нет.

Рекомендация 2.7

В каждом случае ХБП следует стремиться к идентификации конкретной этиологической причины (или причин) развития повреждения почек (нозологизм). В исключительных случаях диагноз ХБП может быть установлен без детализации (диагностики) ее причины или до проведения окончательной диагностики, или когда диагноз почечного заболевания не удается установить, несмотря на тщательно проведенное обследование.

Рекомендация 2.7.1

В медицинской документации на первом месте следует указывать нозологический диагноз и основные проявления заболевания; термин ХБП с указанием стадии по СКФ, индекса альбуминурии/протеинурии и вид ЗПТ следует отмечать после описания нозологической формы.

Комментарий

Следует подчеркнуть, что понятие ХБП, в первую очередь, направлено на необходимость выявления факта персистирующего повреждения почек и оценки их глобальной функции. В то же время, оно ни в коей мере не отменяет этиологического подхода к диагностике и терапии конкретного заболевания почек.

Необходимость установления нозологического диагноза и включение первичной патологии почек в концепцию ХБП вновь были подчеркнуты в последних предложениях KDIGO [Levey AS и соавт., 2010], что так же соответствует и традициям отечественной медицины.

Термин ХБП должен указываться в диагнозе после описания нозологической формы и проявлений основного почечного заболевания.

Примеры формулировки диагноза:

- Сахарный диабет, тип 2. Диабетический гломерулосклероз. ХБП С3а А3
- Гипертоническая болезнь III ст. Риск 4. Гипертонический нефросклероз. ХБП С3а А1
- Фокально-сегментарный гломерулосклероз. Нефротический синдром. ХБП С3а А4
- IgA-нефропатия. Изолированный мочевого синдром. ХБП С3б А3.
- Мембранопролиферативный гломерулонефрит. Нефротический синдром. ХБП 5д (постоянный гемодиализ с 12.05.2010).
- IgA-нефропатия. Остронефритический синдром. Постоянный гемодиализ с 15.03.2008 по 17.04.2010. Аллотрансплантация почки от родственного донора от 18.04.2010. ХБП С1А3т.

При временной неопределенности конкретных причин повреждения почек, а также при невозможности уточнения этиологического диагноза, употребляется только термин «ХБП» с указанием стадии, что позволяет оценить текущий прогноз заболевания и объем лечебных мероприятий [Levey AS и соавт., 2005].

Следует отметить, что соответствующие изменения были внесены в МКБ-10 [<http://www.who.int/classifications/icd/ICD-10%20Updates%202007.pdf>], в которой устаревший термин «хроническая почечная недостаточность» был заменен на термин «хроническая болезнь почек» (код N18). Коды N18.1–N18.5 следует использовать для обозначения стадий ХБП (табл. 8). Это устраняет препятствия для широкого внедрения диагноза ХБП в отечественную практику медицинского статистического учета, использующую для кодирования заболеваний систему МКБ-10.

Таблица 8

Соответствие стадий ХБП кодировке МКБ-10 (с изменениями от октября 2007 г.) *

Стадии ХБП	Код МКБ-10**
С 1	N18.1
С 2	N18.2
С 3а	N18.3
С 3б	
С 4	N18.4
С 5	N18.5

* Для обозначения этиологии ХБП следует использовать соответствующие коды заболеваний.

** Кодом N18.9 обозначаются случаи ХБП с неуточненной стадией.

РАЗДЕЛ III. СКРИНИНГ И МОНИТОРИНГ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**Рекомендация 3.1.**

Под скринингом ХБП следует понимать раннюю диагностику как самой ХБП, так и факторов риска (ФР) ее развития.

Комментарий

Существенное влияние на развитие и прогрессирование хронических заболеваний почек в той или иной популяции может оказать целый ряд факторов. К ним относятся распространенность некоторых инфекций, прием ряда лекарственных препаратов, алкоголь и курение, состояние окружающей среды, климат, характер и традиции питания, генетические особенности популяции и др. [Смирнов АВ и соавт., 2002, 2004; Мухин НА и соавт., 2004; Hsu C-Y и соавт., 2003; McClellan WM и соавт., 2003].

Очень важно, что многие факторы, ассоциирующиеся с развитием дисфункции почек, одновременно являются и «традиционными» сердечно-сосудистыми факторами риска, среди которых артериальная гипертензия, сахарный диабет, возраст, мужской пол, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, табакокурение.

С другой стороны – результаты многочисленных исследований указывают на то, что кардиоваскулярные риски, которые в кардиологии принято относить к нетрадиционным (анемия, хроническое воспаление, гипергомоцистеинемия, увеличение синтеза асимметричного диметиларгинина, оксидативный стресс, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, стресс, гиперурикемия, натрийуретические факторы разного происхождения и др.), ассоциируются и, скорее всего, обусловлены прогрессирующей дисфункцией почек [Есаян АМ, 2002; Мухин НА и соавт., 2004; Смирнов АВ и соавт., 2005; Saito A и соавт. 2010].

В «концептуальной модели» хронической болезни почек NKF и KGIGO была предпринята попытка классифицировать факторы риска (ФР) [Levey AS и соавт., 2005]. Выделялись группы ФР: 1) повышающие восприимчивость почечной паренхимы к повреждающим агентам; 2) инициирующие повреждение почечной ткани; 3) способствующие прогрессированию почечного повреждения; 4) факторы терминальной почечной недостаточности, имеющие значение для решения вопросов профилактики у больных, получающих заместительную почечную терапию. Однако провести четкую грань между рядом факторов ХБП (например, инициации и прогрессирования) не представляется возможным, в этой связи предложена градация ФР, основанная на данных эпидемиологических исследований. Выделяют факторы риска развития ХБП и факторы ее прогрессирования (которые во многом повторяют факторы риска развития, но также включают ряд клинических характеристик ХБП), каждую группу которых разделяют на модифицируемые и немодифицируемые (табл. 9–10).

Таблица 9

Факторы риска развития ХБП

Немодифицируемые	Модифицируемые
Пожилой возраст Мужской пол Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении) Расовые и этнические особенности Наследственные факторы (в том числе семейный анамнез по ХБП)	Диабет Артериальная гипертензия Аутоиммунные болезни Хроническое воспаление/системные инфекции Инфекции и конкременты мочевых путей Обструкция нижних мочевых путей Лекарственная токсичность Высокое потребление белка Дислипидемия Табакокурение Ожирение/метаболический синдром Гипергомоцистеинемия Беременность

Таблица 10

Факторы прогрессирования ХБП

Немодифицируемые	Модифицируемые
Пожилой возраст Мужской пол Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении) Расовые и этнические особенности	Персистирующая активность основного патологического процесса Высокие уровни: - системного АД - протеинурии Плохой метаболический контроль СД Ожирение/метаболический синдром Дислипидемия Табакокурение Анемия Метаболический ацидоз Беременность Нарушения кальций-фосфорного обмена (гиперпаратиреоз) Высокобелковая диета и повышенное потребление натрия с пищей

Рекомендация 3.2

Всем лицам с наличием хотя бы одного из факторов риска ХБП следует проводить регулярные обследования с определением рСКФ и уровня альбуминурии/протеинурии не реже 1 раза в год.

Комментарий

Проблема скрининга хронической болезни почек, учитывая ее высокую распространенность и трудности ранней диагностики, очень серьезна. Решение данной задачи возможно только при тесном сотрудничестве нефрологов и врачей общей практики, кардиологов, эндокринологов-диабетологов, урологов, других специалистов. Объем и частота исследований, подходы к скринингу ХБП у представителей тех или иных групп риска должны включаться в соответствующие Национальные Рекомендации, как это сделано в отношении скрининга диабетической нефропатии [Дедов ИИ, Шестакова МВ, 2006].

Рекомендация 3.3

Больным с впервые выявленными снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², альбуминурией/протеинурией А3-А4, неконтролируемой артериальной гипертензией показана первичная консультация нефролога.

Пациенты с выявленной ХБП должны подвергаться регулярному медицинскому наблюдению с участием нефролога; частота наблюдения определяется тяжестью ХБП (стадией и индексом); больные с С4-С5 стадиями ХБП должны находиться под наблюдением в диализном центре по месту жительства для подготовки к заместительной терапии и ее планового начала.

Комментарий

Несмотря на то, что большую часть случаев ХБП в популяции представляют вторичные нефропатии (при сахарном диабете, артериальной гипертензии, атеросклерозе, системных заболеваниях соединительной ткани и др.), данные пациенты нуждаются в совместном ведении соответствующим специалистом (эндокринологом, кардиологом, ревматологом и т.д.) и нефрологом. К ведению пациентов с урологическими заболеваниями также должен привлекаться нефролог, если имеются даже начальные признаки ухудшения функции.

Основные показания к амбулаторной консультации нефролога.

Впервые выявленные и *подтвержденные* при повторном исследовании:

- Протеинурия.
- Альбуминурия ≥ 30 мг/сут (мг/г).
- Гематурия.
- Снижение СКФ до уровня менее 60 мл/мин/1,73 м².
- Повышение креатинина или мочевины крови.
- Артериальная гипертензия, впервые выявленная в возрасте моложе 40 лет или старше 60 лет. Резистентная к лечению артериальная гипертензия.
- Нарушение концентрационной функции почек, канальцевые нарушения (никтурия, полиурия, стойкая депрессия удельного веса мочи, глюкозурия при нормальном уровне сахара в крови).
- Признаки синдрома Фанкони, других тубулопатий, резистентного рахита у ребенка, особенно в сочетании с нарушением физического развития.

Основные показания к специализированному нефрологическому стационарному обследованию.

- Олигурия (диурез менее 500 мл/сут), анурия.
- Быстро прогрессирующее снижение функции почек (удвоение уровня креатинина крови менее чем за 2 месяца).
- Впервые выявленное снижение СКФ до уровня ниже 30 мл/мин или уровень креатинина крови ≥ 250 мкмоль/л для мужчин и ≥ 200 мкмоль/л для женщин.
- Нефротический синдром (протеинурия более 3 г/сут, гипоальбуминемия).
- Впервые выявленный выраженный мочевого синдром (протеинурия более 1 г/сут).

Основные задачи нефрологического обследования.

- Установить нозологический диагноз.
- Уточнить стадию ХБП.
- Выявить осложнения ХБП.
- Выявить сопутствующие заболевания.
- Исследовать возможные факторы риска прогрессирования ХБП.
- Оценить общий и почечный прогноз, скорость дальнейшего прогрессирования ХБП и риск сердечно-сосудистых осложнений.
- Выявить больных с ближайшей угрозой ТПН для постановки на учет в диализном центре.
- Разработать тактику этиотропной, патогенетической и нефропротективной терапии.
- Предоставить больному рекомендации по диете и образу жизни с целью снижения риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистого риска.
- Определить тактику и частоту дальнейших обследований нефрологом (табл. 11).

Таблица 11

Ориентировочная частота обследований пациентов с ХБП в зависимости от ее стадии и индекса альбуминурии*

Стадия ХБП	Индекс альбуминурии				
	A0	A1	A2	A3	A4
1–2	Ежегодно	Ежегодно	Ежегодно	Каждые 6 мес	Каждые 3 мес
3a – 3б	Каждые 6 мес	Каждые 6 мес	Каждые 6 мес	Каждые 3 мес	Каждые 3 мес
4**	Каждые 3 мес	Каждые 3 мес	Каждые 3 мес	Каждые 6 нед	Каждые 6 нед
5**	Каждые 6 нед	Каждые 6 нед	Каждые 6 нед	Каждые 6 нед	Каждые 6 нед

* При необходимости – чаще.

* Обязательна постановка на учет в диализном центре.

Рекомендация 3.3

Каждый визит к нефрологу или другому специалисту, наблюдающему пациента с ХБП, должен сопровождаться регистрацией текущей стадии ХБП и индекса альбуминурии в медицинской документации.

Комментарий

Такой подход позволяет по мере накопления данных о течении ХБП более точно оценивать темпы ее прогрессирования и планировать соответствующую коррекцию характера и объема лечебно-диагностических мероприятий, а также прогнозировать потребность в заместительной почечной терапии.

РАЗДЕЛ IV. ПРОФИЛАКТИКА И ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**Рекомендация 4.1**

Основой первичной профилактики ХБП является устранение или минимизация факторов риска ее развития в соответствии с принципами доказательной медицины.

Комментарий

Подходы к первичной профилактике ХБП неотделимы от мероприятий по ее скринингу и выявлению факторов риска (см. табл. 9). Основой первичной профилактики ХБП являются диспансерное наблюдение представителей групп риска, разработка индивидуальных медицинских рекомендаций по контролю модифицируемых факторов риска и контроль за их выполнением.

Рекомендация 4.2

Наличие ХБП следует считать важным независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты с отсутствием традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, но страдающие ХБП стадий C1-C2 и альбуминурией A1 относятся к группе среднего риска; пациенты с ХБП стадий C1-C2 и альбуминурией A2-A3 или ХБП стадии C3a, независимо от уровня альбуминурии/протеинурии, относятся к группе высокого риска; пациенты с ХБП стадий C3б – C5 независимо от уровня альбуминурии/протеинурии и традиционных факторов риска принадлежат к группе очень высокого риска.

Комментарий

Выраженность нарушения функции почек тесно связана с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. При этом даже умеренное снижение СКФ [Henry RM и соавт., 2002; Majunath G и соавт., 2003; Segura J и соавт., 2004; Mann JFE, 2005; Vanholder R и соавт., 2005; Nitsch D и соавт., 2006; Levey AS и соавт., 2010] или появление сравнительно небольшой протеинурии/альбуминурии связано с нарастанием риска развития кардиоваскулярных заболеваний и сопровождается повышением уровня общей смертности [Brantsma AH и соавт., 2005; Forman JP, Brenner BM., 2005; Klausen KP и соавт., 2005; Schmieder RE и соавт., 2007]. Все это дает основания рассматривать пациентов с ХБП как самостоятельную важную группу сердечно-сосудистого риска и требует тщательной стратификации таких больных. При этом при оценке степени сердечно-сосудистых рисков следует пользоваться общепринятыми градациями [Рекомендации НИИ нефрологии, 2008].

Рекомендация 4.3

Вторичная профилактика ХБП должна быть одновременно направлена на замедление темпов прогрессирования ХБП (ренопротекция) и предупреждение развития сердечно-сосудистой патологии (кардиопротекция).

Комментарий

Рено- и кардиопротекция представляет собой двуединую задачу, требующую комплексного подхода, поскольку прогрессирующее снижение функции почек и развитие сердечно-сосудистых осложнений тесно взаимосвязаны, и каждый из этих факторов имеет решающее значение для общего прогноза. Сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной гибели пациентов с ХБП, в то же время почечная дисфункция и альбуминурия – важнейшие факторы сердечно-сосудистого риска.

Общность причин (артериальная гипертензия, нарушения углеводного, жирового, пуринового, фосфорно-кальциевого обмена и др.) и механизмов прогрессирования (например, гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы,

экспрессия медиаторов воспаления и факторов фиброгенеза) поражения почек и сердечно-сосудистой системы дает основание особо выделять методы профилактики, нелекарственного и лекарственного лечения с *двойным положительным эффектом: рено- и кардиопротективным*, что имеет большое значение для пациентов с ХБП. К ним относятся низкосолевая диета, борьба с ожирением и курением, коррекция нарушений углеводного обмена, лечение препаратами, подавляющими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы ренина), статинами, некоторыми антагонистами кальция и препаратами, улучшающими микроциркуляцию. Эффективность новых методов лечения пациентов с ХБП следует оценивать, в первую очередь, по их влиянию на *комбинированный* исход, включающий развитие ТПН и сердечно-сосудистых осложнений.

Общие принципы снижения сердечно-сосудистого риска, закрепленные в соответствующих национальных рекомендациях, сохраняют силу и для пациентов с ХБП, поскольку снижение функции почек способствует усугублению или появлению *de novo* целого ряда традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертония, гиперлипидемия, инсулинорезистентность, гиперурикемия, воспаление) и значительно потенцирует их негативное влияние на прогноз. В то же время, проводя кардиопротективные мероприятия, необходимо учитывать особенности пациентов с ХБП на 3-5 стадиях: опасность диеты, богатой калием, повышенный риск осложнений ингибиторов АПФ и других препаратов, подавляющих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, низкую эффективность и риск нежелательных явлений тиазидных мочегонных и др.

Однако решающее значение имеет торможение прогрессирования дисфункции почек – не только с точки зрения отдаления неблагоприятного исхода в виде ТПН, но и как важнейшая мера кардиопротекции, специфическая для пациентов с ХБП, поскольку риск сердечно-сосудистых осложнений резко повышается на каждой стадии ХБП и задолго до ТПН. При выборе доз и тактики применения препаратов с двойным рено- и кардиопротективным действием задачи ренопротекции (максимальное снижение альбуминурии/протеинурии и стабилизация функции) являются первостепенными.

Рекомендация 4.4

Объем и направленность лечебно-диагностических мероприятий у больных с ХБП определяется выраженностью снижения функции почек (стадией ХБП).

Комментарий

Общие подходы к первичной и вторичной профилактике ХБП, основные лечебно-диагностические мероприятия представлены в табл. 12.

Таблица 12

Направленность практических мероприятий по профилактике и ведению хронической болезни почек в зависимости от ее стадии

Стадия	Рекомендуемые мероприятия
Наличие факторов риска развития ХБП	Регулярный скрининг ХБП, мероприятия по снижению риска ее развития
C1	Диагностика и этиотропное лечение основного заболевания почек Коррекция общих патогенетических факторов риска ХБП с целью замедления темпов ее прогрессирования Диагностика состояния сердечно-сосудистой системы и коррекция терапии Контроль факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений
C2	Мероприятия по стадии 1 + Оценка скорости прогрессирования и коррекция терапии
C3a – 3б	Мероприятия по стадии 2 + Выявление, профилактика и лечение системных осложнений дисфункции почек (анемия, дисэлектролитемия, ацидоз, гиперпаратиреоз, гипергомоцистеинемия, белково-энергетической недостаточности и др.)
C4	Мероприятия по стадии 3 + Подготовка к заместительной почечной терапии
C5	Заместительная почечная терапия + Выявление, профилактика и лечение системных осложнений почечной недостаточности (анемии, нарушений водно-электролитного, кальций-фосфатного баланса, ацидоза, гипергомоцистеинемии, белково-энергетической недостаточности)

Рекомендация 4.5

Пациентам с ХБП или наличием ее факторов риска при необходимости следует давать рекомендации по терапевтическому изменению стиля жизни

Комментарий

Важным направлением профилактики и лечения ХБП является коррекция образа жизни и характера питания с целью наиболее полного воздействия на модифицируемые (изменяемые) факторы риска развития и прогрессирования ХБП. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что значения индекса массы тела (ИМТ) >25 кг/м² у молодых людей,

даже при отсутствии у них специфической почечной патологии, артериальной гипертензии и сахарного диабета, ассоциируются с нарастанием риска развития ТПН [Hsu CY и соавт., 2006]. Показано, что гемодинамические изменения в почках (нарастание СКФ и фильтрационной фракции) отмечаются у молодых здоровых людей с ИМТ $25 \geq \text{кг/м}^2$ при высоком потреблении соли [Krikken JA и соавт., 2007]. Поэтому пациентам с ХБП и(или) лицам с факторами риска ХБП, имеющим избыточную массу тела, должны быть даны рекомендации по *коррекции массы тела* (поддержание индекса массы тела в пределах $20\text{--}25 \text{ кг/м}^2$ за счет коррекции калорийности рациона и *достаточной физической активности* – при отсутствии противопоказаний 30 мин аэробных нагрузок, например, быстрая ходьба, не менее 4–5 дней в неделю) и *ограничению поваренной соли в пище*. Не менее значимыми в профилактике ХБП является *ограничение потребления алкоголя*.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что *курение* является дозозависимым фактором риска снижения СКФ и появления микроальбуминурии [Pinto-Siersma SJ и соавт. 2000]. При этом негативное влияние курения на состояние почек имеет место как у мужчин, так и женщин [Haroun NK и соавт., 2003]. Наиболее ярко этот эффект проявляется у курящих гипертоников [Warmoth L и соавт., 2005]. Результаты исследования, выполненного в России, также показали, что у пациентов с коронарной болезнью сердца без явных признаков «первичной почечной патологии» величины рСКФ оказываются достоверно ниже, чем у никогда не куривших больных [Смирнов АВ и соавт., 2006].

Хорошо известно, что высокий уровень поступления хлорида натрия с пищей четко ассоциирован с развитием и прогрессированием артериальной гипертензии, которая, в свою очередь, служит важной детерминантой повреждения почек и сердца. На фоне высокого потребления соли усиливаются эффекты ангиотензина II и альдостерона. Однако повреждающее действие высокосолевого питания на органы-мишени не исчерпывается влиянием хлорида натрия на системную и внутрипочечную гемодинамику, оно может реализовываться механизмами, не связанными напрямую с ростом артериального давления (АД) [Burnier M и соавт., 2007; Krikken JA и соавт., 2007]. В частности, было показано, что при значительном содержании в рационе хлорида натрия в эндотелии почек и аорты возрастает экспрессия важного профиброгенного цитокина – трансформирующего фактора роста- β [Ritz E, 2006; Ritz E и соавт., 2006].

Имеющиеся в настоящее время данные дают основания рекомендовать пациентам с ХБП и лицам, относящимся к группе риска по ХБП, суточное потребление натрия $<2,4 \text{ г}$ (что соответствует $<6,0 \text{ г}$ поваренной соли).

В настоящее время одним из важных факторов инициации и прогрессирования ХБП становится *лекарственная нефротоксичность* [López-Novoa JM и соавт., 2011]. К потенциально опасным для почек препаратам относятся многочисленные *обезболивающие и противовоспалительные средства*, широко применяемые в неврологии, ревматологии, хирургии, *рентгеноконтрастные вещества, ряд антибиотиков, мочегонные*. Многие из этих препаратов свободно доступны в аптеках, рекламируются в средствах массовой информации, поэтому принимаются бесконтрольно. У больных с нарушенной функцией почек резко повышается риск нежелательных явлений лечения и непредсказуемых лекарственных взаимодействий. Особенно значимы в данном плане последствия непрерывного нарастания числа рентгеноконтрастных процедур. Имеющиеся данные однозначно свидетельствуют о том, что даже кратковременное транзитное ухудшение функции почек после введения рентгеновского контраста ассоциируется с ухудшением почечного и сердечно-сосудистых прогнозов и нарастанием уровня общей смертности [Волгина ГВ, 2006; Каюков ИГ и соавт., 2007]. Неблагоприятно на состоянии почек сказываются некоторые *пищевые добавки* (тайские травы, «сжигатели жиров», питательные смеси для наращивания мышечной массы). У больных пожилого возраста с выраженным атеросклерозом резкое снижение функции почек могут вызвать *лекарства из группы иАПФ*, широко назначаемые по поводу артериальной гипертензии, сердечной недостаточности. Особенно высок риск данного осложнения у людей, резко ограничивающих потребление воды или бесконтрольно принимающих мочегонные препараты.

В этой связи важное значение в профилактике развития и прогрессирования ХБП приобретает комплекс мер по предупреждению лекарственной нефротоксичности – широкое информирование пациентов о вреде самолечения, отказ от бесконтрольного приема анальгетиков, антибиотиков, пищевых добавок и др., тщательный выбор врачом лекарственных препаратов, назначаемых пациентам с ХБП и в группах ее риска, мониторинг показателей функции почек при необходимости проведения у данной категории лиц рентгеноконтрастных исследований и т.д.

О важности составляющих здорового образа жизни, имеющих прямое отношение к здоровью почек, необходимо информировать не только пациентов, но и все население, используя различные средства и ресурсы (Центры здоровья, лекции и семинары для населения, популярные печатные издания, радио, телевидение, интернет).

Рекомендация 4.6

Целевыми уровнями АД у пациентов с ХБП и артериальной гипертензией следует считать: у больных с оптимальной степенью альбуминурии (менее 10 мг/г) – систолическое АД менее 140 и диастолическое менее 90 мм рт. ст.; при более высокой степени альбуминурии или наличии протеинурии – систолическое АД менее 130 и диастолическое менее 80 мм рт. ст.: антигипертензивная терапия должна быть индивидуализирована, а снижения систолического АД менее 120 мм рт. ст. следует избегать.

Рекомендация 4.7

У пациентов с ХБП и артериальной гипертензией, нуждающихся в фармакологической коррекции, для достижения целевых уровней артериального давления, в качестве препаратов первой линии или основного компонента комбинированного лечения следует назначать ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы AT1-рецепторов ангиотензина II (БРА), если их применение не противопоказано.

Рекомендация 4.8

Пациентам с ХБП с индексами альбуминурии/протеинурии A2-A3 и отсутствием артериальной гипертензии также следует назначать иАПФ или БРА с целью достижения антипротеинурического эффекта.

Комментарий

Повышение АД и ХБП тесно взаимосвязаны по принципу «порочного круга». Артериальная гипертензия, как эссенциальная, так и вторичная почечная, обладает доказанным в ходе проспективных исследований неблагоприятным влиянием не только на риск сердечно-сосудистых осложнений, но и на скорость прогрессирования ХБП. В то же время, эффективная антигипертензивная терапия достоверно отодвигает время наступления ТПН, является важным средством кардиопротекции [Maki DD и соавт., 1995; He J, Whelton PK, 1999; Jafar TH и соавт., 2003; Casas JP и соавт., 2005; Ritz E, 2010; Segura J, Ruilope LM, 2011]

Необходимость снижения АД до общепопуляционной нормы (ниже 140/90 мм рт. ст.) при ХБП не вызывает сомнения. В середине 90-х годов прошлого века появились данные, свидетельствующие о пользе, с точки зрения «почечного» прогноза, снижения АД при ХБП до уровня *значительно ниже общепопуляционной нормы* – <125/75 мм рт. ст., в особенности у пациентов с выраженной и массивной протеинурией (более 1 г/сут) [Peterson JC и соавт., 1995]. Однако доказательная база для рекомендации жесткого контроля АД у больных с выраженной протеинурией до настоящего времени остается недостаточной. В крупных исследованиях, включающих больных с сахарным диабетом и альбуминурией более 30–300 мг/сут, с высокой степенью доказательности была установлена польза более мягкого контроля АД – до уровня ниже 130/80 мм рт. ст., но также ниже общепопуляционной нормы. В то же время, при оптимальной степени альбуминурии преимуществ более строгого контроля АД, чем <140/90 мм рт. ст., не установлено. Таким образом, на сегодняшний день при оптимальной альбуминурии АД рекомендуется контролировать на уровне ниже 140/90 мм рт. ст., при более выраженной альбуминурии и протеинурии – на уровне ниже 130/80 мм рт. ст. (табл. 13). При протеинурии более 1 г/сут возможна попытка еще более выраженного снижения АД, однако решение об этом должно приниматься после тщательного анализа клинических особенностей пациента и с большой осторожностью.

На сегодняшний день имеются веские аргументы [Jafar TH и соавт., 2003], свидетельствующие о неблагоприятном влиянии низкого уровня АД (систолическое АД ниже 110 мм рт. ст.) на скорость прогрессирования ХБП. Авторы связывают полученные результаты с острым и хроническим ишемическим повреждением почек в условиях гипотонии. Для риска сердечно-сосудистых осложнений при ХБП тоже была показана J-образная зависимость от уровня АД – он повышался как при систолическом АД выше 130, так и ниже 120 мм рт. ст. [Weiner DE и соавт., 2007].

Строгий контроль АД может быть опасен у пожилых пациентов, при распространенном атеросклерозе. Контроль АД в пределах узкого коридора (систолическое АД 120–129 мм рт. ст.) представляет значительные трудности. Для исключения эпизодов гипотонии рекомендуется обязательный мониторинг уровня АД методом самоизмерений (с обучением пациента и периодическим врачебным контролем) и, по возможности, использование суточного автоматического мониторинга АД. У больных пожилого и старческого возраста со склонностью к развитию эпизодов гипотонии, приводящих к ухудшению самочувствия и появлению жалоб, характерных для нарушения коронарного и церебрального кровотока, коррекцию артериальной гипертензии следует проводить с повышенной осторожностью. У этих больных приемлемым уровнем систолического АД следует считать 140–160 мм рт. ст.

Для контроля АД у детей следует использовать номограммы, отражающие перцентильные параметры с учетом пола и возраста больных, корригируя целевой уровень АД по мере роста ребенка; целевым уровнем снижения АД следует считать 75-й перцентиль для данного пола и возраста.

У больных пожилого и старческого возраста при выраженном атеросклерозе, склонности к развитию эпизодов гипотонии коррекцию артериальной гипертензии следует проводить с повышенной осторожностью с максимальной индивидуализацией лечения.

Доказательная база для определения целевого АД у диализных больных и пациентов с трансплантированной почкой еще более ограничена. На сегодняшний день для этих категорий лиц с ХБП оптимальными считаются также цифры АД ниже 130/80 мм рт. ст. Однако следует принимать во внимание, что опасность эпизодов гипотонии на фоне антигипертензивной терапии у больных с ТПН значительно выше, чем на других стадиях ХБП, в особенности у получающих лечение гемодиализом.

Таблица 13

Целевой уровень АД и препараты выбора для коррекции АГ у больных с ХБП

Альбуминурия, мг/сут	Целевое АД, мм рт. ст.	Препараты выбора
Менее 30	120–139 / <90	Нет
30–300	120–129 / <80	иАПФ или БРА
Более 300	120–129 / <80	иАПФ или БРА*

* При протеинурии более 1 г/сут, не снижающейся при монотерапии иАПФ или БРА, оправдано комбинированное лечение несколькими препаратами, подавляющими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, под строгим контролем СКФ и уровня калия крови.

Для достижения целевого АД при ХБП большое значение имеют не лекарственные методы лечения, включающие ограничение потребления соли, поддержание индекса массы тела в пределах 20–25 кг/м², достаточную физическую активность, отказ от курения, ограничение потребления алкоголя (рекомендация 4.5).

Среди препаратов, снижающих АД, при альбуминурии выше 30 мг/сут и протеинурии средствами первого выбора являются иАПФ или БРА. Преимущества данных препаратов, в первую очередь, определяются их способностью уменьшать альбуминурию/протеинурию. По данным проспективных контролируемых исследований (REIN, RENAAL, IDNT и др.) у больных с диабетической и недиабетическими нефропатиями они достоверно снижают риск развития ТПН. У больных с альбуминурией выше 30 мг/сут и протеинурией они могут применяться с антипротеинурической целью даже при нормальном уровне АД. Антипротеинурические и ренопротективные свойства иАПФ и БРА проявляются на разных стадиях

ХБП, однако по мере снижения функции повышается риск их побочных действий – гиперкалиемии и снижения СКФ. Резкое падение СКФ при назначении данных средств нередко развивается у пожилых пациентов на фоне гиповолемии и может быть первым признаком скрытого гемодинамически значимого билатерального стеноза почечной артерии, который является противопоказанием для их дальнейшего применения. Для выявления возможного стеноза почечной артерии у больных с падением СКФ от исходного уровня более чем на 30% после назначения иАПФ или других средств используют методы лучевой диагностики – ультразвуковую доплерографию, МРТ-томографию и др.

При А0 и А1 степени альбуминурии препараты, подавляющие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, не обладают преимуществами по сравнению с другими группами средств, снижающих АД.

Большинству пациентов с ХБП требуется комбинация нескольких препаратов, снижающих АД из разных групп для достижения его целевого уровня. Ингибиторы АПФ и БРА хорошо сочетаются с мочегонными и антагонистами кальция. Следует учитывать, что на 3б стадии ХБП резко снижается эффективность тиазидных мочегонных, и растет риск их нежелательных явлений (гиперурикемия, уратный криз). На этой и более поздних стадиях ХБП предпочтительнее петлевые диуретики. Некоторые антагонисты кальция (недигидропиридинового ряда) оказывают дополнительный антипротеинурический эффект, в то время как нифедипин может усиливать протеинурию.

В педиатрической практике целевых уровней АД в 80% случаев удается достигнуть при использовании сочетания иАПФ с антагонистами кальция.

Комбинация препаратов, подавляющих ренин-ангиотензиновую систему на разных уровнях (ингибитор ренина + БРА, ингибитор ренина + иАПФ, иАПФ + БРА) с целью достижения более полного антипротеинурического эффекта, представляется оправданной с патогенетической точки зрения. Однако данные клинических исследований противоречивы. Результаты недавно проведенного исследования ONTARGET показали, что широкое применение комбинации иАПФ и БРА при ХБП не оправдано – при отсутствии выраженной протеинурии она может оказывать негативное влияние на функцию почек [Mann JF и соавт., 2008]. Поэтому комбинированное лечение иАПФ и БРА в настоящее время рекомендуется только при А3-А4 степени альбуминурии в случае, если монотерапия не дала ожидаемого эффекта. В последние годы были получены данные о благоприятном сочетании ингибитора ренина и БРА с точки зрения снижения альбуминурии, улучшения почечного прогноза и хорошей переносимости у больных с диабетической нефропатией.

Рекомендация 4.9

У пациентов с ХБП необходима ранняя коррекция метаболических и гомеостатических нарушений, связанных с renal дисфункцией.

Комментарий

Дислипотеидемия, ожирение и метаболический синдром. Гиперлипидемия ухудшает прогноз любого почечного заболевания, а гиполипидемическая терапия способствует сохранению функции почек [Fried ZF и соавт., 2001]. Однако лишь в последнее время внимание исследователей было обращено на изучение связи между дислипотеидемией и функциональным состоянием почек у лиц без первичной патологии этого органа. В эпидемиологических исследованиях было установлено, что гиперхолестеринемия [Schaeffner ES и соавт., 2003], гипертриглицеридемия [Muntner P и соавт., 2000], и низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности [Schaeffner ES и соавт., 2003], являются независимыми предикторами снижения функции почек в общей популяции условно здоровых людей.

Избыточная масса тела и ожирение ассоциированы со многими гемодинамическими и структурными изменениями почек, которым предшествуют ряд метаболических расстройств. У людей с данными нарушениями более высокий, чем в общей популяции, риск развития ХБП и терминальной почечной недостаточности. У пациентов с избыточной массой тела и ожирением чаще выявляется микроальбуминурия, и у данной категории лиц при уже имеющемся каком-либо заболевании почек темпы роста альбуминурии и прогрессирования почечной дисфункции опережают таковые в группе пациентов без ожирения. Диабетическая нефропатия, гипертонический нефросклероз, фокальный и сегментарный гломерулосклероз, рак почек, уратный и оксалатный нефролитиаз – наиболее часто встречающиеся нефрологические и урологические заболевания в популяции людей с ожирением. Появились данные, указывающие на возможность обратного развития ассоциированных с ожирением патологических, в том числе почечных, изменений, что достигается в результате коррекции ожирения путем уменьшения калорийности питания, хирургических вмешательств, приема снижающих гастроинтестинальную абсорбцию энергосодержащих веществ [Korpple JD, Feroze U, 2001].

Вероятность развития ХБП возрастает при сочетании нескольких факторов риска. Данное положение находит яркое подтверждение при метаболическом синдроме. Оказалось, что распространенность ХБП в общей популяции при наличии одного фактора риска (СКФ < 60 мл/мин) увеличивалась с 0,9 до 9,2%, если присутствовали все пять признаков метаболического синдрома. Соответственно этому распространенность микроальбуминурии возрастала с 4,9 до 20,1% [Chen J и соавт., 2004].

С другой стороны имеются данные, свидетельствующие о том, что значение метаболического синдрома, как одного из потенциальных условий появления ХБП – наиболее существенно у сравнительно молодых (моложе 60 лет) людей [Tanaka H и соавт., 2006].

Целесообразность применения гиполипидемических препаратов у больных с ХБП определяется необходимостью замедления атерогенеза и прогрессирования почечного фиброза. В этих случаях вопрос о назначении гиполипидемической терапии и, в частности, статинов, как наиболее эффективных и безопасных препаратов, должен решаться положительно [Смирнов АВ, 2002]. Как показали результаты одного из метаанализов, включившего 50 исследований (30 144 пациента с различными стадиями ХБП), статины по сравнению с плацебо достоверно уменьшают уровень общего холестерина в сыворотке крови, холестерина липопротеидов низкой плотности и величину суточной протеинурии. Однако существенного

влияния на СКФ зарегистрировано не было. Под воздействием статинов также отмечалось значимое уменьшение частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. Тем не менее, значимого эффекта в отношении общей смертности зарегистрировано не было. При этом позитивные последствия применения статинов существенно не зависели от стадии ХБП. Побочные эффекты препаратов отмечались редко, и их частота достоверно не отличалась от таковой в группах пациентов, получающих плацебо [Strippoli GF и соавт. 2008].

В любом случае дислипидемия у больных с ХБП C1-C3а стадий следует лечить в соответствии с текущими рекомендациями, разработанными для общей популяции [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр)].

Анемия. Анемия, как предиктор развития гипертрофии левого желудочка [Locatelli F. и соавт., 2003] и ИБС [Muntner P. и соавт., 2005], ассоциируется с ухудшением качества жизни, ростом кардиоваскулярных осложнений и увеличением частоты госпитализаций у пациентов с ХБП [Locatelli F. и соавт., 2003]. Развивающаяся вследствие недостаточной продукции эндогенного эритропоэтина и ухудшения снабжения костного мозга железом анемия способствует повышению нагрузки на сердце за счет тахикардии и увеличения ударного объема, что, в свою очередь, вызывает почечную вазоконстрикцию и задержку жидкости. В конечном итоге, формируется замкнутый порочный патогенетический круг, описанный как «кардиоренальный анемический синдром», в котором ЗЧН, ХБП и анемия взаимно усугубляют друг друга [Silverberg DS и соавт., 2004].

Коррекция анемии при ХБП C5д стадии на основе применения эритропоэстимулирующих агентов и препаратов железа в настоящее время является одним из основных принципов ведения таких больных. Более сложно оценить подходы к коррекции анемии на додиализных стадиях ХБП. Можно было ожидать, что раннее лечение анемии должно замедлять прогрессирование как почечных, так и кардиоваскулярных повреждений. При этом следует иметь в виду, что с учетом так называемых «плеотропных» эффектов эритропоэтина можно рассчитывать на его рено- и кардиопротекторные эффекты, независимо от влияния данного гормона на эритропоэз [Шутов АМ и соавт., 2006].

Однако результаты масштабных разработок (CHOIR, CREATE, TREAT и ряда других) привели к неоднозначным заключениям [Drueke TB и соавт., 2006; Singh AK и соавт., 2006; Macdougall IC и соавт., 2007; Locatelli F. и соавт., 2010]. В любом случае коррекция анемии требует осторожности, поскольку даже сравнительно невысокие уровни гемоглобина (более 120 г/л), которые могут быть достигнуты в процессе такого лечения, сопровождаются ухудшением почечного и кардиоваскулярного прогноза. Основные положения ряда имеющихся рекомендаций по данному вопросу суммированы в работе F. Locatelli и соавт. (2009). В настоящее время идет доработка международных рекомендаций по лечению анемии у больных с ХБП.

Лечебное питание. Хорошо известно, что высокое потребление белка (в первую очередь животного) ассоциируется со своеобразными гемодинамическими сдвигами в почках, которые выражаются в снижении почечного сосудистого сопротивления, нарастании почечного кровотока и гломерулярной ультрафильтрации. На этом фоне уменьшается коэффициент гломерулярной ультрафильтрации (Kf). Снижение Kf в данных условиях рассматривается в качестве реакции, призванной ограничить неконтролируемый рост СКФ в отдельном нефроне. Понятно, что в такой ситуации уменьшение величины Kf должно приводить к усугублению интрагломерулярной гипертензии. Очевидно, такие изменения могут способствовать акцелерации почечных повреждений по гемодинамическому механизму [Кучер АГ и соавт., 2004; Кучер АГ и соавт., 2007].

Однако влияние значительного количества протеинов в рационе на состояние почек не исчерпывается только гемодинамическими эффектами. Например, на фоне повышенного потребления белка наблюдается нарастание конечных продуктов гликирования, которые запускают сложный каскад реакций, включающий генерацию активных форм кислорода. Последнее, в свою очередь, активируют сигнальные пути митоген-активируемых протеинкиназ, протенкиназы C и активаторов транскрипции. Это сопровождается нарастанием экспрессии провоспалительных (NF-κB, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, фактора некроза опухолей-α) и профибротических (трансформирующего фактора роста-β, фактора роста соединительной ткани, фактора роста тромбоцитарного происхождения) субстанций. В такой ситуации происходит трансформация канальцевых клеток в миофибробласты, что, в конечном итоге, приводит к тубулярной атрофии и фиброзу интерстиция. Свой вклад в формирование почечных повреждений в условиях высокого потребления белка вносит усугубление ацидоза и активация эндотелина-1 [Uribarri J и соавт., 2006; Wesson DE и соавт., 2007].

Необходимо отметить, что вопрос о взаимоотношениях между потреблением белков и состоянием почек крайне сложен [Lentine K и соавт., 2004; Pecoits-Filho R, 2007].

По-видимому, такие взаимосвязи определяются не только количеством, но и качеством пищевого протеина. Есть основания считать, что растительные белки оказывают меньшую нагрузку на почки, чем животные. При этом, протеины сои (даже при высоком потреблении белка) оказывают, возможно, не только меньшее негативное влияние на почечную гемодинамику, но и обладают кардиопротективным, нефропротективным и антисклеротическим действием [Кучер АГ и соавт., 2007; Uribarri J и соавт., 2006; Sacks FM и соавт., 2006].

В практике лечения больных на додиализных стадиях ХБП используется довольно много вариантов диетических предписаний, связанных с ограничением поступления белка, хотя результаты применения малобелковых диет (0,6–0,8–1,0 г белка/кг массы тела/сут) в плане замедления прогрессирования ХБП оказались неоднозначными [Klahr S и соавт., 1994; Hansen HP и соавт., 2002; Meloni C и соавт., 2002; Pijls LT и соавт., 2002; Meloni C и соавт., 2004]. Тем не менее, последние накопленные данные позволяют полагать, что ограничение белка в рационе действительно приводит к умеренному позитивному эффекту в плане почечного прогноза при ХБП [Fouque D, Laville M, 2009].

У детей с ХБП содержание белка в рационе должно соответствовать возрастной норме, поскольку его дефицит отрицательно сказывается на росте и развитии. Исключения могут составлять ситуации с крайней степенью выраженности гиперфосфатемии и гиперпаратиреоидизма.

Включение в МБД смеси эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов приводит к замедлению прогрессирования ХБП [Teschan PE и соавт., 1998; Prakash S и соавт., 2004; Mitch WE, 2005]. При использовании препарата эссенциальных аминокис-

лот и их кетоаналогов длительное применение малобелковой диеты в додиализном периоде не вызывает нарушения белкового обмена, что благоприятно отражается на результатах последующей заместительной терапии [Chauveau P и соавт., 2009].

Наконец, опыт многолетнего использования МБД с включением соевого изолята SUPRO 760 (0,3-0,4 г белка/ кг/ИМТ/сут на основе обычных продуктов питания плюс соевый изолят из расчета 0,3–0,2 г белка/кг/ИМТ/сут) свидетельствует о том, что такие рационы, действительно, могут замедлить прогрессирование ХБП, по крайней мере, у части больных [Кучер АГ и соавт., 2007].

При формировании рационов у пациентов с ХБП можно руководствоваться рекомендациями JNC 7, модифицированных для ХБП (табл. 14) [Смирнов АВ и соавт., 2009].

Таблица 14

Содержание макронутриентов и минералов в диете для пациентов с гипертензией, согласно рекомендациям JNC 7 и модифицированное для ХБП

Нутриент	Стадия ХБП	
	Стадии C1-C4	
Натрий, г/сут*	<2,4	
Общее количество жиров, % энергообеспечения	<30%	
Насыщенные жиры, % энергообеспечения	<10%	
Холестерин, мг/сут	<200	
Углеводы, % энергообеспечения**	50–60%	
	Стадии C1–C2	Стадии C3a–C4
Белок, г/кг/сут, % энергообеспечения***	1,0 / 13%	0,6–0,8 / 10%
Фосфор, г/сут	1,7	0,8–1,0
Калий, г/сут	>4	2–4

* Не рекомендовано при «солевом истощении».

** Исходя из того, что энергообеспеченность за счет белков, жиров и углеводов составляет 100%.

*** Потребление белка 1,3–1,4 г/кг/сут соответствует обычной западной диете [Fouque D и соавт., 2011]. Такой уровень потребления белка для пациентов с ХБП представляется завышенным. При ХБП 1–2 стадий содержание протеина в рационе не должно превышать 1,0 г/кг/сут.

Нарушения минерального обмена. Нарушения гомеостаза кальция и фосфора и проявления вторичного гиперпаратиреоза прогрессируют по мере снижения СКФ. При этом критическим значением рСКФ, при котором начинает наблюдаться подавление активности 1 α -гидроксилазы в почках, повышение сывороточной концентрации неорганического фосфора, уменьшение концентрации кальция в сыворотке крови и нарастание уровня ПТГ считается 60 мл/мин/1,73 м². Эти изменения не только вызывают развитие остеодистрофии, но и способствуют кальцификации сосудов и мягких тканей и увеличивают уровень кардиоваскулярной заболеваемости и смертности на более поздних стадиях ХБП [Goodman WG и соавт., 2004].

За последние два десятилетия существенно расширены представления о кальций-фосфорном гомеостазе, его нарушениях при ХБП и подходах к коррекции этих расстройств [Добронравов ВА, 2011]. К наиболее крупным достижениям в физиологии и патофизиологии гомеостаза кальция и фосфора следует отнести открытие фосфатурических гормонов (прежде всего, фактора роста фибробластов 23) и расшифровку механизмов его действия на клеточно-молекулярном уровне с участием вспомогательного белка *klotho*. Пересмотрены представления о роли внепочечной экспрессии 1 α -гидроксилазы и возможном участии этого фактора в развитии внекостной (в том числе, сосудистой) кальцификации. Наконец, появилась и начала внедряться целая серия принципиально новых классов фармакологических препаратов, воздействующих на разные стороны гомеостаза кальция и фосфора или минеральный обмен в костной ткани: бифосфонаты, кальцимиметики, активаторы рецепторов витамина D, севеламер, лантана карбонат и др. В нефрологии все это послужило причиной для создания новых концепций, например, «chronic kidney disease and mineral and bone disorders – CKD-MBD» (отечественный эквивалент: «минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек – МКН-ХБП») и существенному пересмотру действующих рекомендаций по диагностике, профилактике, контролю и лечению таких расстройств [Практические рекомендации KDIGO..., 2011].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За 10 лет, прошедшие с момента создания концепции ХБП, во всем мире накоплен огромный объем данных, показывающих высокую распространенность заболеваний почек и большой социально-экономический ущерб, связанный с развитием терминальной почечной недостаточности. Не вызывает сомнения, что важная задача предупреждения дальнейшего прироста больных с почечной недостаточностью, снижения расходов на высокотратную заместительную почечную терапию и уменьшения сердечно-сосудистого риска в популяции, обусловленного почечной дисфункцией, выходит за рамки одной медицинской специальности. Концепция ХБП создает универсальную платформу для широкого и эффективного взаимодействия всего медицинского сообщества с целью профилактики, раннего выявления и торможения прогрессирования хронических заболеваний почек разной этиологии, без чего сегодня невозможна реализация масштабных задач отечественного здравоохранения по сбережению работоспособного населения и оздоровлению нации.

Представленные рекомендации не только обобщают принятые в мире подходы к решению данной проблемы, но и используют результаты отечественных исследований и накопленный на сегодняшний день опыт адаптации иностранных и международных рекомендаций по ХБП к российским условиям. Очевидно, что дальнейшие перспективы внедрения концепции ХБП в практику отечественного здравоохранения связаны не только с совершенствованием основных ее положений, но и с разработкой более детальных рекомендаций по отдельным направлениям ведения больных с дисфункцией почек.

Приложение

Номограмма для расчета скорости клубочковой фильтрации на основании уровня креатинина крови, с учетом пола, возраста и расы (по формуле CKD-EPI, 2011 г.)

<i>Женщины, европеоидная раса</i>								
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Возраст, лет							Стадия ХБП
	20	30	40	50	60	70	80	
40	144	135	125	117	109	102	95	1
50	134	125	117	109	101	94	88	2
60	126	118	110	102	95	89	83	
70	108	100	94	87	81	76	71	
80	92	85	80	74	69	65	60	
90	80	74	69	64	60	56	52	3а
100	70	65	61	57	53	49	46	3б
110	62	58	54	51	47	44	41	
120	56	52	49	45	42	40	37	
130	51	48	44	41	38	36	33	
140	47	43	40	38	35	33	31	4
150	43	40	37	35	32	30	28	
160	40	37	34	32	30	28	26	
170	37	34	32	30	28	26	24	
180	34	32	30	28	26	24	23	
190	32	30	28	26	24	23	21	
200	30	28	26	25	23	21	20	
210	29	27	25	23	22	20	19	
220	27	25	23	22	20	19	18	
230	26	24	22	21	19	18	17	
240	24	23	21	20	18	17	16	
250	23	22	20	19	17	16	15	5
260	22	21	19	18	17	16	14	
270	21	20	18	17	16	15	14	
280	20	19	18	16	15	14	13	
290	19	18	17	16	15	14	13	
300	19	17	16	15	14	13	12	
310	18	17	15	14	13	13	12	
320	17	16	15	14	13	12	11	
330	17	15	14	13	12	12	11	
340	16	15	14	13	12	11	10	
350	15	14	13	12	12	11	10	
360	15	14	13	12	11	10	10	
370	14	13	12	12	11	10	9	
380	14	13	12	11	11	10	9	
390	13	13	12	11	10	9	9	
400	13	12	11	11	10	9	9	
410	13	12	11	10	10	9	8	
420	12	11	11	10	9	9	8	
430	12	11	10	10	9	8	8	

<i>Мужчины, европеоидная раса</i>								
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Возраст, лет							Стадия ХБП
	20	30	40	50	60	70	80	
40	163	152	141	132	123	114	107	1
50	148	138	129	120	112	104	97	
60	138	128	120	111	104	97	90	
70	129	120	112	105	98	91	85	2
80	122	114	106	99	92	86	80	
90	106	98	92	85	80	74	69	
100	93	87	81	75	70	65	61	
110	83	77	72	67	63	58	54	3а
120	75	69	65	60	56	52	49	
130	68	63	59	55	51	48	44	3б
140	62	58	54	50	47	44	41	
150	57	53	49	46	43	40	37	
160	53	49	46	43	40	37	35	
170	49	46	42	40	37	34	32	
180	46	43	40	37	34	32	30	
190	43	40	37	35	32	30	28	
200	40	37	35	33	30	28	26	4
210	38	35	33	31	29	27	25	
220	36	33	31	29	27	25	23	
230	34	32	29	27	26	24	22	
240	32	30	28	26	24	23	21	
250	31	29	27	25	23	22	20	
260	29	27	25	24	22	21	19	
270	28	26	24	23	21	20	18	
280	27	25	23	22	20	19	18	
290	26	24	22	21	19	18	17	
300	25	23	21	20	19	17	16	
310	24	22	21	19	18	17	16	
320	23	21	20	18	17	16	15	
330	22	20	19	18	17	15	14	5
340	21	20	18	17	16	15	14	
350	20	19	18	17	15	14	13	
360	20	18	17	16	15	14	13	
370	19	18	17	15	14	13	13	
380	18	17	16	15	14	13	12	
390	18	17	16	14	14	13	12	
400	17	16	15	14	13	12	11	
410	17	16	15	14	13	12	11	
420	16	15	14	13	12	12	11	
430	16	15	14	13	12	11	10	
440	15	14	13	13	12	11	10	
450	15	14	13	12	11	11	10	
460	15	14	13	12	11	10	10	
470	14	13	12	12	11	10	9	
480	14	13	12	11	11	10	9	
490	14	13	12	11	10	10	9	
500	13	12	12	11	10	9	9	

<i>Женщины, монголоидная раса</i>								
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Возраст, лет							Стадия ХБП
	20	30	40	50	60	70	80	
40	151	141	132	123	114	107	99	1
50	141	131	122	114	106	99	92	
60	133	124	115	107	100	93	87	2
70	113	105	98	92	85	80	74	
80	96	90	84	78	73	68	63	
90	83	78	72	68	63	59	55	3а
100	73	68	64	59	55	52	48	
110	65	61	57	53	49	46	43	3б
120	59	55	51	48	44	41	39	
130	53	50	46	43	40	38	35	
140	49	46	42	40	37	34	32	
150	45	42	39	36	34	32	29	4
160	42	39	36	34	31	29	27	
170	39	36	34	31	29	27	25	
180	36	34	31	29	27	25	24	
190	34	31	29	27	25	24	22	
200	32	30	28	26	24	22	21	
210	30	28	26	24	23	21	20	
220	28	26	25	23	21	20	19	
230	27	25	23	22	20	19	18	
240	25	24	22	21	19	18	17	
250	24	23	21	20	18	17	16	
260	23	22	20	19	17	16	15	
270	22	21	19	18	17	16	14	5
280	21	20	18	17	16	15	14	
290	20	19	18	16	15	14	13	
300	19	18	17	16	15	14	13	
310	19	17	16	15	14	13	12	
320	18	17	16	15	14	13	12	
330	17	16	15	14	13	12	11	
340	17	16	15	14	13	12	11	
350	16	15	14	13	12	11	11	
360	16	15	14	13	12	11	10	
370	15	14	13	12	11	11	10	
380	15	14	13	12	11	10	10	
390	14	13	12	11	11	10	9	
400	14	13	12	11	10	10	9	
410	13	12	12	11	10	9	9	
420	13	12	11	10	10	9	8	
430	13	12	11	10	9	9	8	

Мужчины, монголоидная раса

Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Возраст, лет							Стадия ХБП
	20	30	40	50	60	70	80	
40	172	160	149	139	130	121	113	1
50	157	146	136	127	118	110	103	
60	145	136	126	118	110	102	95	
70	136	127	119	111	103	96	90	
80	129	120	112	105	98	91	85	2
90	112	104	97	90	84	78	73	
100	98	92	85	80	74	69	64	
110	87	82	76	71	66	62	57	3а
120	79	73	68	64	59	55	52	
130	71	67	62	58	54	50	47	
140	65	61	57	53	49	46	43	3б
150	60	56	52	49	45	42	39	
160	56	52	48	45	42	39	36	
170	52	48	45	42	39	36	34	
180	48	45	42	39	36	34	32	
190	45	42	39	37	34	32	30	
200	42	40	37	34	32	30	28	
210	40	37	35	32	30	28	26	4
220	38	35	33	31	29	27	25	
230	36	33	31	29	27	25	24	
240	34	32	30	28	26	24	22	
250	32	30	28	26	24	23	21	
260	31	29	27	25	23	22	20	
270	30	28	26	24	22	21	19	
280	28	26	25	23	21	20	19	
290	27	25	24	22	20	19	18	
300	26	24	23	21	20	18	17	
310	25	23	22	20	19	18	16	
320	24	22	21	19	18	17	16	
330	23	22	20	19	17	16	15	
340	22	21	19	18	17	16	15	
350	22	20	19	17	16	15	14	5
360	21	19	18	17	16	15	14	
370	20	19	18	16	15	14	13	
380	20	18	17	16	15	14	13	
390	19	18	16	15	14	13	12	
400	18	17	16	15	14	13	12	
410	18	17	15	14	13	13	12	
420	17	16	15	14	13	12	11	
430	17	16	15	14	13	12	11	
440	16	15	14	13	12	12	11	
450	16	15	14	13	12	11	10	
460	15	14	13	13	12	11	10	
470	15	14	13	12	11	11	10	
480	15	14	13	12	11	10	10	
490	14	13	12	12	11	10	9	
500	14	13	12	11	11	10	9	

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бикбов БТ, Томилина НА. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ* 2009; 11 (3): 144-233
2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, ред. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом*. Издание второе. М., 2006
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр). Российские рекомендации. М., 2009
4. Добронравов ВА. Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы. *Нефрология* 2002; 6(1):16-22
5. Добронравов ВА. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза. Роль фактора роста фибробластов 23 и klotho. *Нефрология* 2011; 15(4): 11-20
6. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Вологодской области. *Нефрология* 2004; 8(1): 36-41
7. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др. Эпидемиология хронической почечной недостаточности в Северо-Западном регионе России: на пути к созданию регистра хронической почечной болезни. *Тер арх* 2004; 76(9): 57-61
8. Есаян АМ. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия нефропротекции. *Нефрология* 2008; 6(3): 8-16
9. Каюков ИГ, Смирнов АВ, Добронравов ВА. Рентгеноконтрастная нефропатия. *Нефрология* 2007; 11(3): 93-101
10. Кучер АГ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Ермаков ЮА. Влияние количества и качества белка в рационе на деятельность почек. *Нефрология* 2004; 8(2): 14-34
11. Кучер АГ, Каюков ИГ, Григорьева НД, Васильев АН. Лечебное питание на различных стадиях хронической болезни почек. *Нефрология и диализ* 2007; 9(2):118-136
12. Мухин НА, Балкаров ИМ, Моисеев ВС и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. *Тер арх* 2004; 76(9): 5-10
13. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер арх* 2004; (6):39-46
14. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. М., 2008
15. Нефрология. Национальное руководство. Под ред. НА Мухина. ГЭОТАР-Медиа, М., 2009, 720 с
16. Практические рекомендации KDIGO по диагностике, профилактике и лечению минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (ХБП-МKN). Краткое изложение рекомендаций. *Нефрология* 2011; 15(1): 88-95
17. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17
18. Смирнов АВ. Дислипидемии и проблемы нефропротекции. *Нефрология* 2002; 6(2): 8-14
19. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
20. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер арх* 2005; (6): 20-27
21. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Распространенность и заболеваемость поздними стадиями хронической болезни почек в Республике Тыва. *Нефрология* 2005; 9(4): 25-29
22. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
23. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор – цистатин С. *Нефрология* 2005; 9(3): 16-27
24. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. *Нефрология* 2006; 10(1): 7-13
25. Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхаахуу Од-Эрдэнэ, Каюков ИГ и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10(4): 7-17
26. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Рекомендации Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых. Левша, СПб, 2008; 51
27. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Проблема модификации классификации хронической болезни почек. *Нефрология* 2010; 15(2): 7-15
28. Смирнов АВ, Кучер АГ, Каюков ИГ, Есаян АМ. Руководство по лечебному питанию для больных хронической болезнью почек. Триада, СПб.-Тверь, 2009; 240
29. Шилов Е.М. Хроническая болезнь почек и программа народосохранения России. Саратов, 2011
30. Швецов МЮ, Бобкова ИН, Колина ИБ, Камышова ЕС. *Современные принципы диагностики и лечения хронической болезни почек: методическое руководство для врачей*. Шилов ЕМ, ред. Саратов, 2011
31. Шутков АМ, Саенко ЮВ. Плеотропные кардиопротективные эффекты эритропоэтина. *Нефрология* 2006; 10(4): 18-22
32. Perthoux F, Jones E, Gellert R et al. Epidemiological data of treated end-stage renal failure in the European Union (EU) during the year 1995; Report of European Renal Association Registry and the National Registries. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2332-2342
33. Bommer J. Prevalence and socio-economic aspects of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17[Suppl]: 11; 8-12
34. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL et al. Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(10): 2525-2530
35. Burnier M, Phan O, Wang Q. High salt intake: a cause of blood pressure-independent left ventricular hypertrophy? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9):2426-2429
36. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366 (9502): 2026-2233
37. Chauveau P, Couzi L, Vendrely B et al. Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously received a keto acid-supplemented very-low-protein diet. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(4):969-974
38. Chen J, Munter P, Hamm LZ et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-174
39. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19):2560-2572
40. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31-41
41. Delanaye P, Cavalier E, Mariat C et al. MDRD or CKD-EPI study equations for estimating prevalence of stage 3 CKD in epidemiological studies: which difference? Is this difference relevant? *BMC Nephrol* 2010; 11: 8. Published online 2010 June 1. doi: 10.1186/1471-2369-11-8]
42. de Portu S, Citarella A, Cammarota S, Menditto E, Mantovani LG. Pharmacoeconomic Consequences of Losartan Therapy in Patients Undergoing Diabetic End Stage Renal Disease in EU and USA. *Clin Exp Hypertens* 2011; 33(3):174-178
43. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N et al. CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355(20): 2071-2084
44. European Best Practice Guidelines, Expert Group

- on Hemodialysis, European Renal Association. Section I. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [suppl 7]: 7-15
45. Foley RN, Wang C, Snyder JJ, Collins AJ. Cystatin C levels in U.S. adults, 1988-1994 versus 1999-2002: NHANES. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(5):965-972
 46. Forman JP, Brenner BM. «Hypertension» and «microalbuminuria»: The bell tolls for thee. *Kidney Int* 2006; 69: 22-28
 47. Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8(3): CD001892
 48. Fouque D, Pelletier S, Mafra D, Chauveau P. Nutrition and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 80(4):348-357
 49. Fried ZF, Orchard TJ, Kasiske BZ. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-269
 50. roissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(3):763-773
 51. Glynn LG, Reddan D, Newell J et al. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9):2586-2594
 52. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13):1296-305
 53. Goodman WG, London G, Amann K et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3): 572-579
 54. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(1): 84-93
 55. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002; 62(1): 220-228
 56. Haroun NK, Jaar BG, Hoffman SC et al. Risk factors for chronic Kidney disease: a prospective study of 23.534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2934-2941
 57. He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials. *Am Heart J* 1999; 138(3 Pt 2): 211-219
 58. Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-1407
 59. Hsu C-Y, Lin F, Vittinghoff E, Shlipac MG. Racial differences in the progression from chronic renal insufficiency to end-stage renal disease in the United State. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2902-2907
 60. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006 3;144(1):21-28
 61. Ibrahim S, Rashid L, Darai M. Modification of diet in renal disease equation underestimates glomerular filtration rate in egyptian kidney donors. *Exp Clin Transplant* 2008;6(2):144-148
 62. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131):837-853
 63. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139(4): 244-252
 64. Joint Speciality Committee on Renal Medicine of the Royal College of Physicians and the Renal Association atRCoGP. Chronic Kidney Disease in adults: UK guidelines for management and referral. Royal College of Physicians, London: 2006
 65. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: S1-S290
 66. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330(13):877-884
 67. Klausen KP Scharling H, Jensen G, Jensen JS. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension* 2005; 46(1):33-37
 68. Kopple JD, Feroze U. The effect of obesity on chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2011; 1(1):66-71
 69. Krikken JA, Lely AT, Bakker SJ, Navis G. The effect of a shift in sodium intake on renal hemodynamics is determined by body mass index in healthy young men. *Kidney Int* 2007; 71(3):260-265
 70. Lentine K, Wrone EM. New insights into protein intake and progression of renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13(3):333-336
 71. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine; a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130(8): 461-470
 72. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A0828
 73. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67(6): 2089-20100
 74. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150: 604-612
 75. Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2010; <http://www.kidney-international.org>
 76. Locatelli F, Aljama P, Canaud B et al. Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(9): 2846-2850
 77. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU et al. ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:348-354
 78. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: Possible therapeutical approaches. *J Nephrol* 2003; 16: 1-10
 79. López-Novoa JM, Rodríguez-Peña AB, Ortiz A et al. Etiopathology of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathies: clinical implications. *J Transl Med* 2011; 9:13. Published online 2011 Jan 20. doi: 10.1186/1479-5876-9-13
 80. Ma YC, Zuo L, Chen JH et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(10): 2937-2944
 81. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995;155(10):1073-1080
 82. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(1): 8-12
 83. Mann JFE. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: implication for the use of ACE inhibitors. *La Presse Medicale* 2005; 34(18): 1303-1308
 84. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET®) Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET® study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372:547-553
 85. Matsuo S, Imai E, Horio M et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53(6):982-992
 86. McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S65-S70

87. Meloni C, Morosetti M, Suraci C et al. Severe dietary protein restriction in overt diabetic nephropathy: benefits or risks? *J Ren Nutr* 2002;12(2): 96-101
88. Meloni C, Tatangelo P, Cipriani S, Rossi V, Suraci C, Tozzo C, Rossini B, Cecilia A, Di Franco D, Straccialano E, Casciani CU. Adequate protein dietary restriction in diabetic and nondiabetic patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2004; 14(4):208-213
89. Mitch WE. Dietary therapy in CKD patients – the current status. *Am J Nephrol* 2005; 25[suppl.1]: 7-8
90. Muntner P, He J, Astor BC et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:529-538
91. Majunath G, Tighionart H, Ibrahim H et al. Level of kidney function as a risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 47-55
92. Macdougall IC, Temple RM, Kwan JT. Is early treatment of anaemia with epoetin-alpha beneficial to pre-dialysis chronic kidney disease patients? Results of a multicentre, open-label, prospective, randomized, comparative group trial. *Nephrol Dial Transplant* 2007 22(3):784-793
93. Muntner P, Coresh J, Smith JC et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000; 58: 293-301
94. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 [Suppl 1]: S1-S266
95. Nitsch D, Dietrich DF, von Eckardstein A et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(4): 935-944
96. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(2): 103-117
97. Pecoits-Filho R. Dietary protein intake and kidney disease in Western diet. *Contrib Nephrol* 2007;155:102-112
98. Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995 123(10):754-762
99. Pijls LT, de Vries H, van Eijk JT, Donker AJ. Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(12):1200-1207
100. Pinto-Siersma SJ, Mulder J, Janssen WM et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 2000; 133:585- 591
101. Prakash S, Pande DP, Sharma S et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of keto-diet in predialytic chronic renal failure. *Ren Nut* 2004; 14(2):89-96
102. Remuzzi G, Ruggenti P, Perna A et al. RENAAL Study Group Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(12): 3117-3125
103. Riccioni G. Aliskiren in the treatment of hypertension and organ damage. *Cardiovasc Ther* 2011; 29(1):77-87
104. Ritz E. Hypertension and kidney disease. *Clin Nephrol* 2010;74 [Suppl 1]: S39-43
105. Ritz E. Salt-friend or foe? *Nephrol Dial Transplant* 2006 21(8):2052-2056
106. Ritz E, Dikow R, Morath C, Schwenger V. Salt-a potential, uremic toxin? *Blood Purif* 2006;24(1):63-66
107. Rodger RSC, Williams B. Consensus conference on early chronic kidney disease. Foreword. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 [suppl 9]: ix:1
108. Rodrigo E и соавт. Measurement of renal function in pre-ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61[Suppl 80]: S11-S17]
109. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141: 929-937
110. Rutkowski B. Changing pattern of end-stage renal failure in Central and Eastern Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 15: 156-160
111. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: a summary of a statement for professionals from the american heart association nutrition committee. *Arterioscler Thromb Biol* 2006;26(8):1689-1692
112. Saito A, Kaseda R, Hosojima M, Sato H. Proximal tubule cell hypothesis for cardiorenal syndrome in diabetes. *Int J Nephrol* 2010 Dec 9;2011:957164
113. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2084- 2091
114. Schmieder RE Schrader J, Zidek W et al. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk: what is the evidence? *Clin Res Cardiol* 2007; 96(5):247-257
115. Schiepati A, Remuzzi G. Chronic renal disease as a public health problem: Epidemiology, social and economic implications. *Kidney Int* 2005; 68[Suppl 98]: S7-S10
116. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension. *Kidney Int* 2004; [Suppl 92]:S45-S49
117. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol* 2004;17(6):749-761
118. Singh AK, Szczech L, Tang KL et al. CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355(20):2085-2098
119. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 2008; 336(7645):645-651
120. Teschan PE, Beck GJ, Dwyer JT et al. Effect of a ketoacid-aminoacid-supplemented very low protein diet on the progression of advanced renal disease: a reanalysis of the MDRD feasibility study. *Clin Nephrol* 1998 50(5):273-283
121. Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2006; 69(2):369-374
122. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977-986
123. U.S. Renal Data System. USRDR 2004 Annual Data Report, Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2004
124. Uribarri J, Tuttle KR. Advanced glycation end products and nephrotoxicity of high-protein diets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 1(6):1293-1299
125. Vanholder R и соавт. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(6):1048-1056
126. Warmoth L, Regalado MM, Simoni J et al. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension. *Am J Med Sci* 2005; 330(3): 111-119
127. Weiner DE, Tighiouart H, Levey AS et al. Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18 (3):960-966
128. Wesson DE, Nathan T, Rose T, Simoni J, Tran RM. Dietary protein induces endothelin-mediated kidney injury through enhanced intrinsic acid production. *Kidney Int* 2007 71(3):210-221
129. Williams B, Poulter NR, Brown MJ et al. British Hypertension Society. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004;18(3): 139-185
130. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2753-2758

Поступила в редакцию 20.02.2012 г.

Принята в печать 24.02.2012 г.

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях, методы эфферентной терапии и т.д.). Кроме того, в каждом номере представлен раздел «Журнал в журнале», в котором публикуются сообщения по актуальным проблемам урологии, вопросам педиатрической нефрологии и нефропатической 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 ссылкой 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 указываются производитель и страна.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением

показателей, традиционно измеряемых в других единицах.

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приведенные в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например «Результаты и обсуждение») недопустимо!

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей может быть произвольной.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографию не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Таблицы. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах (фотографии – на глянцевой бумаге). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации желательно продублировать в электронном виде в форматах *PCX, *TIF, *BMP, *JPG.

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов.* Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с редакцией.

Подписи к иллюстрациям печатаются через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

Библиографический список печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. *В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов.* Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия (и) и инициалы автора (ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»). Точки между и после инициалов авторов (за исключением последнего) не ставятся.

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую), после точки с запятой – номера страниц, на которые конкретно ссылается автор. Если ссылка дается на главу из книги, сначала

упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее. Название книги выделяется курсивом.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно.

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 pulmonary disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456-460
3. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2-5

ДИССЕРТАЦИИ И АВТОРЕФЕРАТЫ

1. Данилова ЕИ. *Клинико-микробиологическое обоснование применения пре- и пробиотиков в комплексной терапии хронического пиелонефрита у детей*. Дис. ...канд. мед. наук. Оренбург, 2006; 27-29
2. Дзеранов НК. *Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни*. Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М., 1994; 57-59

СБОРНИКИ ТРУДОВ НАУЧНЫХ ФОРУМОВ

1. Трапезникова МФ, Дутов ВВ, Базаев ВВ и др. «Идеальное» дренирование верхних мочевых путей при лечении мочекаменной болезни. *Материалы Первого Российского конгресса по эндоурологии* (Москва, 4-6 июня 2008). М., 2008; 265-266

Сведения об авторах включают: фамилию, имя, отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, полный почтовый адрес, номер телефона (с указанием кода города и, если статья представляется не из России, то и страны) каждого автора. Следует указать, с кем из авторов редакция и читатели могут вести

переписку и по возможности указать номер его факса и, в **обязательном порядке, E-mail**. Поскольку информация о контактном лице размещается в журнале, не рекомендуется указывать домашние адреса.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Редакция, если сочтет необходимым, может потребовать копию разрешения соответствующего этического комитета на проведение работы, результаты которой стали основой для статьи.

При направлении статьи только по электронной почте страницы, требующие подписей, печатей, разрешительных виз, должны быть сканированы с оригинала и в таком виде представлены в Редакцию.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10-15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6-8 страниц, лекций и обзоров – 20-25 страниц.

Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. **При прочих равных условиях подписчики имеют право на первоочередное размещение материалов.** В последнем случае к статье должна быть приложена копия квитанции о подписке на журнал.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Авторские гонорары журнал не выплачивает.

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.

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	45861	индекс издания
	НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:
	наименование издания		
	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12		
	Куда почтовый индекс	адрес	
Кому	фамилия, инициалы		
	Доставочная на газету журнал	45861	индекс издания
	карточка		
	НЕФРОЛОГИЯ		
	наименование издания		
	Стоимость подписки руб. коп.	Количество комплектов	
на 20__ год по месяцам			
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12			
Куда почтовый индекс	адрес		
Кому	фамилия, инициалы		
Телефон:			

	Абонемент на газету журнал	45860	индекс издания
	НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:
	наименование издания		
	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12		
	Куда почтовый индекс	адрес	
Кому	фамилия, инициалы		
	Доставочная на газету журнал	45860	индекс издания
	карточка		
	НЕФРОЛОГИЯ		
	наименование издания		
	Стоимость подписки руб. коп.	Количество комплектов	
на 20__ год по месяцам			
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12			
Куда почтовый индекс	адрес		
Кому	фамилия, инициалы		
Телефон:			

	Абонемент на газету журнал		47959										
			индекс издания										
	НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:										
	наименование издания												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	Куда почтовый индекс		адрес										
	Кому		фамилия, инициалы										

	Доставочная на газету журнал		47959										
	карточка		индекс издания										
	НЕФРОЛОГИЯ												
	наименование издания												
	Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов										
	на 20__ год по месяцам												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	Куда почтовый индекс		адрес										
Кому		фамилия, инициалы											
		Телефон:											