

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

Volume 16 • № 2 • 2012

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
ST.PETERSBURG • 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 • № 2 • 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 02.04.2012. Подписан в печать 05.05.2012. 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 сестры 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

НАТОЧИН Ю.В.
Клиренс осмотически свободной и свободной от натрия воды: клиническое значение

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ЛОРА Ш., ФРЕМЮ-БАЧИ В.
Атипичный гемолитико-уремический синдром

РАМЕЕВ В.В., КОЗЛОВСКАЯ Л.В.
Аутовоспалительные заболевания: общее понятие, механизмы развития, клиническая картина, подходы к лечению

ШИШКИН А.Н., ФЕДОРОВА Ю.Ю.
Интрадиализная гипотония: факторы, ассоциированные с процедурой гемодиализа

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

СМИРНОВ А.В., НЕСТЕРОВА О.Б., ГОЛУБЕВ Р.В.,
КОРОСТЕЛЕВА Н.Ю., ДЕГТЕРЕВА О.А.,
БОРОВСКАЯ Е.А., ГАЛКИНА О.В., ВАСИЛЬЕВ А.Н.,
ВЕРБИЦКАЯ Е.В., СТАРОСЕЛЬСКИЙ К.Г., ЛАЗЕБА В.А.
Кардиопротективные эффекты сукцинатсодержащего
диализирующего раствора

ВОЛКОВ М.М., РАФРАФИ Х., СМИРНОВ А.В.
Значение сезонного фактора в оценке статуса
витамина D у пациентов с ранними стадиями
хронической болезни почек

АНИКОНОВА Л.И., РАДЧЕНКО В.Г.,
РЯСНЯНСКИЙ В.Ю., БОЛДУЕВА С.А., ГАЙКОВАЯ Л.Б.,
КЛЮСОВА С.Н., ВАВИЛОВА Т.В.
Цистатин С как ранний биомаркер контраст-
индуцированного острого почечного повреждения

КОРЕЛИНА А.С., ЖДАНОВА Т.В., НАЗАРОВ А.В.
Взаимосвязи лабораторных и эхокардиографических
показателей с параметрами зубца Р у пациентов
с терминальной почечной недостаточностью

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**Актуальные проблемы урологии**

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., КОРНЕЕВ И.А., ИЛЬИН Д.М.,
ШУЛЬТЕИС Д.
Заместительная уретропластика с применением сли-
зистой оболочки: опыт К.М.Сапезжко и И.А.Тырмоса

МЕТОДИЧЕСКИЕ СООБЩЕНИЯ

БОРИСОВ Ю.А., ЛЕБЕДЕВА Е.Б.,
СПИРИДОНОВ В.Н., СУГЛОБОВА Е.Д.
Анализ связей между показателями резистентности
эритроцитарной мембраны и клинко-лабораторными
показателями у больных, получающих лечение
регулярным гемодиализом

**ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПО НЕФРОЛОГИИ**

СМИРНОВА Н.Н., КУПРИЕНКО Н.Б.
Фетальное программирование патологии взрослых

LEADING ARTICLE

NATOCHIN Yu.V.
clearance of solute free and sodium free water:
clinical significance

REVIEWS AND LECTURES

LOIRAT C., FRÉMEAUX-BACCHI V.
Atypical hemolytic uremic syndrome

RAMEEV V.V., KOZLOVSKAYA L.V.
Autoinflammatory diseases: general idea,
development mechanisms, clinical presentation,
treatment

SHISHKIN A.N., FEDOROVA Y.Y.
Intradialysis hypotension: factors related
to hemodialysis procedure

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

SMIRNOV A.V., NESTEROVA O.B., GOLUBEV R.V.,
KOROSTELEVA N.Y., DEGTYAREVA O.A.,
BOROVSKAYA E.A., GALKINA O.V., VASILYEV A.N.,
VERBITSKAYA E.V., STAROSELSKY K.G., LAZEBA V.A.
Cardioprotective effects of dialysis fluid
with succinate

VOLKOV M.M., RAFRAFI H., SMIRNOV A.V.
Significance of seasonal factor in evaluation of vitamin
D status at patients with early stages of chronic
kidney disease

ANIKONOVA L.I., RADCHENKO V.G.,
RYASNYANSKY V.U., BOLDUEVA S.A., GAYKOVAYA L.B.,
KLUSOVA S.N., VAVILOVA T.V.
Cystatin C as early biomarker for contrast induced acyte
kidney injury

KORELINA A.S., ZHDANOVA T.V., NAZAROV A.V.
The influence of laboratory and echocardiography
parameters on wave P at patients with endstage kidney
disease

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

AL-SHUKRI S.H., KORNEEV I.A., ILYIN D.M.,
SHULTEIS D.
Substitutive urethroplasty with using of mucosa
membrane: test of K.M.Sapezhko and I.A.Tyrmos

METHODICAL REPORT

BORISOV Y.A., LEBEDEVA E.B., SPIRIDONOV V.N.,
SUGLOBOVA E.D.
Analysis of relations between erythrocytic
membrane resistance indicators and clinicolaboratory
indicators at patients who receive regular
hemodialysis

**PROGRAMME OF CONTINUOUS
POSTGRADUATE EDUCATION ON
NEPHROLOGY**

SMIRNOVA N.N., KUPRIENKO N.B.
Fetal programming of pathology in adults

© Ю.В.Наточин, 2012
УДК 616.014.462.1:546.33

Ю.В. Наточин¹

КЛИРЕНС ОСМОТИЧЕСКИ СВОБОДНОЙ И СВОБОДНОЙ ОТ НАТРИЯ ВОДЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Yu. V. Natochin

CLEARANCE OF SOLUTE FREE AND SODIUM FREE WATER: CLINICAL SIGNIFICANCE

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

РЕФЕРАТ

Приведены данные о заболеваниях, сопровождающихся изменением осмоляльности сыворотки крови, охарактеризованы состояния с сочетанием гипонатриемии с гиперосмией. Представлены способы оценки реакции почек на изменение объема крови и внеклеточной жидкости при изменении в ней осмоляльности и концентрации Na⁺. Показано клиническое значение расчета клиренса осмотически свободной воды и свободной Na⁺ от Na⁺ воды. Обсуждается вопрос о причинах отличия реакции регуляторных систем организма на гиперосмию, вызванную гипергликемией, уремией или гипернатриемией.

Ключевые слова: почка, осмотически свободная вода, клиренс, свободная от натрия вода, реабсорбция, ХБП, сахарный диабет.

ABSTRACT

Data of diseases accompanied by change of blood serum osmolality are presented, states with a combination of hyponatremia with hyperosmia are characterized. There are presented estimation varieties of renal response to a change of blood volume and extracellular fluid at a change of its osmolality and Na⁺ concentration. Clinical significance of clearance calculation of solute free water and of the sodium free water is shown. Factors of different reactions of body regulatory systems on hyperosmia caused by hyperglycemia, uremia, or hypernatremia are discussed.

Key words: kidney, solute free water, clearance, sodium free water, reabsorption, chronic kidney disease, diabetes mellitus.

Одной из важнейших функций почки человека является участие в осморегуляции организма [1–3]. Этот физиологический процесс способствует поддержанию постоянства осмотического давления крови, точнее – стабилизации концентрации осмотически активных веществ в плазме крови, а тем самым в жидкостях внутренней среды организма. К ним относятся внеклеточная жидкость, кровь, лимфа. Осмоляльность измеряют с помощью осмометров, физический принцип работы этих устройств в большинстве случаев основан на определении температуры замерзания раствора, криоскопической точки, реже в его основе лежит измерение давления пара. Температура замерзания и давление пара изменяются пропорционально количеству частиц растворенного вещества в 1 кг воды (растворителя). Концентрация осмотически активных веществ рассчитывается в миллиосмоль на 1 кг H₂O

в исследуемой жидкости (осмоляльность) или на 1 л раствора (осмолярность).

Задача настоящей работы заключается в описании клинически адекватных лабораторных тестов и расчетов для оценки реакции почек на состояние водного баланса и разработке принципов восстановления осмотического гомеостаза, обсуждении системы коррекции водного баланса при заболеваниях, сопровождающихся изменением осмоляльности сыворотки крови – и что особенно важно – зависимости практических действий клинициста от фактора, вызывающего повышение осмоляльности.

Осморегуляция

Строгая и эффективная регуляция осмоляльности внеклеточной жидкости у человека и животных (осморегуляция) связана с необходимостью стабилизировать осмотическое давление крови, чтобы удерживать константным объем каждой клетки, объем крови, внеклеточной жидкости. Причина в том, что вода постоянно теряется организмом при испарении, выделении почкой конечных

Наточин Ю.В. 194223, Санкт Петербург, пр. М. Тореца, д. 44, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН. Тел/факс: (812) 552-30-86; E-mail: natochin@iephb.ru

продуктов обмена, а её дефицит должен восполняться при потреблении воды и пищи. Поддержание водно-солевого баланса связано с необходимостью обеспечения стабильности основных физико-химических параметров плазмы крови, к которым относится её pH, концентрации отдельных ионов, объём внеклеточной и внутрисосудистой жидкости, осмоляльность. Объём внутриклеточной жидкости зависит от ряда факторов, которые будут обсуждены ниже.

Эволюция животных и человека происходила в условиях изменений состояния внешней среды и требовала адаптации к ним. В морях, реках, на суше живые существа приспосабливались к новым условиям этой среды, завоёвывали новые ареалы. Жизнь в любой внешней среде требует от организма в определенной степени контролируемых физико-химических условий околоклеточной среды у каждой особи, будь то одноклеточный или многоклеточные организмы. Жизнь существует в океане, пресных водоёмах, на суше, в воздухе, но качественные отличия характеристик каждой среды ставят живые организмы в разные условия, а они в процессе эволюции нашли способы приспособления к факторам внешней среды [4]. В приспособлении участвуют системы регуляции, а создание постоянной по составу внутренней среды (гемолимфа, кровь) предопределяет эффективность осуществления функций каждой клетки у особи, в конечном счете от этого зависит жизнь самого организма.

Осмоляльность жидкостей внутренней среды у человека контролируется осморегулирующей системой. Она включает осморецепторы, они передают сигналы в мозг, где происходит обработка получаемой от них информации, далее следует передача сигнала в гипоталамус, секреция аргинин-вазопрессина, он с током крови достигает почек. Увеличение осмоляльности крови или уменьшение её объёма приводят к повышению скорости секреции аргинин-вазопрессина нейрогипофизом и возрастанию антидиуретической реакции почек на этот гормон, иначе говоря, усилению реабсорбции осмотически свободной воды [1, 5].

Осмоляльность сыворотки крови у человека относится к числу наиболее строго контролируемых физико-химических параметров [6, 7]. С момента рождения и в течение всей жизни человека она составляет в сыворотке обычно 285–290 мосм/кг H_2O [8], эта величина уменьшается при питье воды и возрастает во время обезвоживания. Почки стремятся быстро обеспечить восстановление этого показателя, изменяя объём выделяемой (или реаб-

сорбируемой) осмотически свободной воды в собирательных трубках [1]. При некоторых заболеваниях у человека (сахарный диабет, хроническая болезнь почек (ХБП) требуются дополнительные меры врача для коррекции осмоляльности плазмы крови и поддержания этого параметра в строго заданном интервале при участии осморегулирующей системы. Слова дополнительные меры связаны с тем, что в клинике при коррекции осмоляльности крови часто не обращают внимания на фактор, вызывающий гиперосмию. Так, при сахарном диабете это будет глюкоза, а при ХБН – мочевина. При одинаковой молярной концентрации этих веществ в сыворотке крови их влияние на величину осмоляльности сыворотки крови будет одинаковым, а на клеточную осморегуляцию различным. Эта особенность осмотически активных веществ разной природы часто в клинике не принимается во внимание, но она имеет принципиальное значение, и ниже будет дано объяснение этого явления.

Ранее речь шла о том, что осмоляльность плазмы крови является одним из наиболее строго контролируемых в норме её физико-химических показателей у человека. Причина настройки систем регуляции на приоритетное внимание к этому параметру состоит в том, что от осмоляльности околоклеточной жидкости зависит объём каждой клетки организма. В условиях поддержания в узко заданном диапазоне общего содержания осмотически активных веществ внутри клетки под плазматической мембраной стабильность общей концентрации растворенных веществ в цитоплазме и в некоторых органеллах клетки зависит от осмоляльности плазмы крови. Она будет определять объём клетки, количество в ней воды. Таким образом, регуляция объёма клетки – клеточная волюморегуляция – зависит от трёх факторов: 1) осмоляльности околоклеточной жидкости, 2) осмотической проницаемости плазматической мембраны, 3) общего содержания осмотически активных веществ внутри клетки. Речь идет именно об осмотической проницаемости плазматической мембраны, а не об её диффузионной проницаемости для воды [9].

Рассмотрим смысловое значение перечисленных выше понятий. При уменьшении осмоляльности плазмы крови даже у здорового человека, когда он выпьет большой объём воды, это неизбежно приведет к уменьшению данного параметра, вода устремится внутрь клетки, так как осмоляльность её внутриклеточного содержимого будет в тот момент выше, чем осмоляльность внеклеточной жидкости. В итоге, в это мгновение разность осмотического давления внутри и вне клетки вызовет поток

воды через мембрану в цитоплазму. Результат – увеличение объёма воды в клетке, набухание клетки, которое будет зависеть от величины осмотического градиента через плазматическую мембрану, её проницаемости для воды, содержания осмотически активных веществ внутри клетки. Проницаемость мембраны клетки для воды обусловлена свойствами и числом в ней водных каналов (аквапоринов). Изменение осмоляльности сыворотки крови наблюдается при разных формах патологии и необходимо располагать методами оценки этого фактора в клинике.

Клинические состояния с измененной осмоляльностью крови

В клинике ряд форм патологии сопровождаются гипо- или гиперосмией, изменением концентрации в плазме крови ионов (натрия, калия, хлора и др.), ряда органических веществ (мочевина, глюкоза) [10]. Примерами заболеваний, сопровождающихся гиперосмией, служат ХБП и сахарный диабет. Высокие значения осмоляльности сыворотки крови наблюдаются при истинном несахарном диабете, в процессе лечения острого инсульта гипертоническими растворами для борьбы с отеком мозга. Напротив, такие состояния, как синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, потребление больших объёмов воды, повышенное чувство жажды, сбой настройки осмостата [2], могут сопровождаться гипоосмией. Это важные для клинициста понятия, поскольку в перечисленных выше случаях ведущий симптом заключается в повышенном потреблении воды, а осмоляльность плазмы крови будет иметь ключевое значение для дифференциальной диагностики несахарного диабета и психогенной полидипсии. В первом случае в исходном состоянии наблюдается гиперосмия, во втором – гипоосмия.

Клинически важным является сопоставление данных, касающихся концентрации ионов натрия в сыворотке крови и её осмоляльности. Обычно наблюдается идентичная тенденция изменения этих показателей, но далеко не всегда. Натрий в норме служит основным осмотически активным катионом внеклеточной жидкости и, казалось бы, изменение его концентрации в плазме крови и суммарной концентрации в ней осмотически активных веществ должны идти параллельно. Однако при ряде состояний этого не происходит, а высказанное выше суждение относится лишь к стандартной ситуации. Противоположная тенденция видна в отношении этих параметров при таком патологическом состоянии, например, как сахарный диабет, когда на фоне гиперосмии развивается гипонатриемия [11]. Проанализируем это состояние и

его физиологический механизм. Особенно важно рассмотреть реакцию почек и использовать их ответ как индикатор состояния систем регуляции на складывающуюся в организме ситуацию.

Осмотически свободная вода

Для измерения этого параметра потребуются разработка дополнительного способа расчетов и сопоставление нескольких подходов. Для количественной оценки осморегулирующей функции почек рассчитывают реабсорбцию осмотически свободной воды ($T_{H_2O}^c$):

$$T_{H_2O}^c = C_{Osm} - V$$

и экскрецию осмотически свободной воды (C_{H_2O})

$$C_{H_2O} = V - C_{Osm}$$

Тем самым ясно, что выделяемая моча представляет собой сумму этих величин [10, 12]:

$$V = C_{Osm} + C_{H_2O}$$

В приведенных выше формулах V – скорость мочеотделения в мл/мин, C_{Osm} – осмоляльное очищение, которое равно отношению осмоляльности мочи (U_{Osm}) к осмоляльности сыворотки крови (P_{Osm}), умноженному на диурез (V):

$$C_{Osm} = U_{Osm} \cdot V / P_{Osm}$$

Диурез, осмоляльное очищение, реабсорбция осмотически свободной воды и скорость клубочковой фильтрации рассчитывают у человека в мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ площади поверхности тела.

Несколько слов следует сказать о функциональном значении величин, рассчитываемых по этим формулам. Измерение реабсорбции и экскреции осмотически свободной воды имеет строго определенное значение [10] и представляет собой исключительно важный клинически показатель. Первое из упомянутых значений – реабсорбция осмотически свободной воды ($T_{H_2O}^c$) наблюдается в условиях секреции вазопрессина (антидиуретического гормона). Её максимальное значение у человека может быть измерено на фоне секреции вазопрессина в условиях осмотического диуреза [12], константная величина при наиболее интенсивной деятельности почек составляет около 5 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ площади поверхности тела. Экскреция осмотически свободной воды (C_{H_2O}) определяется в условиях водной нагрузки в объёме 2% к массе тела (это приводит к полному подавлению эндогенной секреции в кровь аргинин-вазопрессина) и составляет у мужчин на максимуме водного диуреза 14,7 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ площади поверхности тела [10].

Выделение почкой свободной от натрия воды

Диссонанс между состояниями с гиперосмией и гипонатриемией (табл. 1, 2) требует не только анализа, проникновения в механизм отличий, количе-

Таблица 1

Состояния с изменением осмоляльности сыворотки крови

<i>Гиперосмия</i>	<i>Гипоосмия</i>
Несахарный диабет Уремия Дегидратация Гиперосмолярная некетонемическая диабетическая кома Диабетический кетоацидоз Алкогольная интоксикация Сахарный диабет Поражение центра осморегуляции в мозгу	Психогенная полидипсия Секреция избытка вазопрессина Недостаточность коры надпочечников Водная интоксикация Передозировка десмопрессина, минирина

осмотически противостоит внутриклеточным осмотически активным веществам. Такую роль в клетке обычно играет калий, он определяет внутриклеточную осмоляльность.

Иное дело – мочевины. Она осмотически активна в плазме крови, но её особенность в том, что мем-

ственной оценки реакции почек в обоих случаях, но главное – он может помочь пониманию клинического значения тенденций изменения этих параметров, их устранению, лечению. При обследовании пациента необходимо сопоставить соотношение одновременно анализируемых значений концентрации в плазме крови натрия, мочевины, осмоляльности – P_{Na^+} , P_{Ur} и P_{Osm} . На это в клинике часто не обращается должного внимания, в то время как их сопоставление окажет помощь в диагностике и назначении терапии. Гипонатриемия может наблюдаться не только при гипоосмии, но и при нормоосмии и даже гиперосмии (например сахарный диабет), если увеличена реабсорбция не только осмотически свободной воды, но она происходит в сочетании с потерей натрия, иными словами, имеет место реабсорбция «безнатриевой» воды.

Чтобы объяснить значение этого нового понятия, несколько слов следует сказать о неодинаковой роли в осмоляльности плазмы крови отдельных осмотически активных веществ, таких как натрий, глюкоза, мочевины, калий. Эти вещества не только осмолиты, но они участники *внутри-* или *внеклеточной* осмоляльности. Натрий не просто служит основным катионом внеклеточной жидкости, но и

браны клеток в большинстве случаев проницаемы для неё, в результате она легко проникает в цитоплазму через мембрану. Даже при уремии на фоне равенства концентраций мочевины в клетке и вне неё мочевины не создает осмотического градиента между клеткой и внеклеточной жидкостью. Более того, мочевины не участвует в метаболизме, она является одним из конечных продуктов азотистого обмена у многих организмов, в том числе у человека.

Ситуация с изменением концентрации глюкозы отличается от таких веществ, как Na^+ и мочевины. Увеличение концентрации глюкозы в плазме крови, околоклеточной жидкости воспринимается клеткой как увеличение осмоляльности, глюкоза не проникает свободно через плазматическую мембрану, для её транспорта требуется участие натрий-зависимого котранспортера. Поэтому нормализация концентрации глюкозы в плазме крови достигается её временным депонированием в виде гликогена, который практически осмотически неактивен, а из депо глюкоза позднее может вернуться в цитоплазму клетки или в кровоток. Поэтому на гипергликемию организм реагирует снижением концентрации натрия, чтобы оптимизировать осмоляльность сыворотки крови. Другой функци-

Таблица 2

Состояния с изменением концентрации натрия в сыворотке крови

<i>Гипернатриемия</i>	<i>Гипонатриемия</i>
Гиперальдостеронизм Гипосекреция вазопрессина Дегидратация Избыточная потеря воды почкой Нарушение осморегуляции Нарушение функций осмостата Нефрогенный несахарный диабет Острая передозировка фуросемида Потребление избытка NaCl Синдром церебрального солевого аппетита	Введение вазопрессина или его аналогов Водная интоксикация Гиперсекреция вазопрессина Гипоальдостеронизм Диарея Инфузия маннитола Неукротимая рвота Нефротический синдром Отеки Полиурическая фаза ОПН Прием диуретиков (длительный) Прием избытка десмопрессина, минирина Псевдогипонатриемия (гиперпротеинемия, гиперлипидемия, гипергликемия) Сахарный диабет Синдром неадекватной секреции вазопрессина Сольтеряющая почка

ональной особенностью повышения концентрации глюкозы является то, что увеличение её поступления в клетку под влиянием инсулина сопровождается транспортом K^+ из плазмы крови в цитоплазму.

Для количественной оценки роли реабсорбции ионов натрия в канальцах почки в связи с осморегуляцией клеток в организме нами была предложена формула для расчета реабсорбции свободной от натрия воды ($C_{H_2O_{Na^+}}^0$) [13]:

$$C_{Na}^{H_2O} = V - C_{Na},$$

где C_{Na} – очищение от Na, оно равно отношению концентрации Na в моче (U_{Na}) к его концентрации в сыворотке крови (P_{Na}), умноженному на диурез –

$$C_{Na} = V \cdot U_{Na} / P_{Na},$$

$$C_{Na}^{H_2O} = V \cdot (U_{Na} - P_{Na}) / P_{Na} = V - C_{Na}.$$

Необходимо объяснить отличия физиологического и клинического значения двух показателей – клиренса натрия (C_{Na}) и клиренса свободной от натрия воды ($C_{Na}^{H_2O}$). Последний из упомянутых параметров обсуждался выше, а C_{Na} – является показателем, характеризующим участие почек в водноморегуляции, он позволяет оценить тенденцию сдвига систем регуляции по стабилизации объёма внеклеточной жидкости. В известном смысле слова клиренс натрия (C_{Na}) можно приравнять к удалению определенного объема внеклеточной жидкости. Примером клинических состояний с разными тенденциями изменения осмоляльности и концентрации натрия в плазме крови относятся сахарный диабет, ишемический инсульт у пациентов в состоянии комы, когда они не могут компенсировать осмоляльность крови питьем воды из-за отсутствия чувства жажды.

Различие клинических форм гиперосмии

Сопоставим данные лабораторных исследований двух пациентов с гиперосмией – одного с ХБП, другого с сахарным диабетом. В первом случае ведущий фактор изменения осмоляльности сыворотки крови уремия, во втором – гипергликемия. Одним из общих проявлений лабораторного анализа сыворотки крови будет гиперосмия (см. табл. 1). При ХБП в основе гиперосмии лежит повышение концентрации мочевины (табл. 3), при сахарном диабете – повышение концентрации глюкозы. Реакция различных клеток организма и систем регуляции будет качественно отличаться при этих состояниях.

Для начинающегося сахарного диабета характерна гиперфильтрация [14], которая затем постепенно снижается из-за нарастающей дисфункции гломерулярного аппарата. Точно охарактеризовать

этот параметр у пациента имеющимися методами нельзя, так как он обусловлен усилением фильтрации в отдельных нефронах и определяется числом функционирующих, сохранившихся нефронов. Для высокого уровня осмотического концентрирования мочи необходимо нормальное состояние интерстициальной ткани мозгового вещества почки, в то же время склероз мозгового вещества нарушает возможность создания высокого осмотического градиента в этой зоне почки. Количество нефронов и расстояние между ними обеспечивают реализацию множительного эффекта в деятельности противоточной системы благодаря оптимальному расстоянию между элементами мозгового вещества. Увеличение объема почки, характерное для диабета, в сочетании с начинающимся склерозированием этой зоны почки могут способствовать нарушению осморегулирующей функции. Поэтому в начальной фазе сахарного диабета гипергликемия благодаря гиперосмии приведёт к увеличению секреции аргинин-вазопрессина, что вызывает возрастание осмотической проницаемости мембран клеток эпителия собирательных трубок для воды и растет реабсорбция осмотически свободной воды в кровь. Это отражает физиологическое состояние почек и служит критерием адекватной реакции канальцев на вазопрессин, хотя реакция наблюдается в условиях гипергликемии, осмотического диуреза и повышенного мочеотделения. По мере прогрессирования сахарного диабета нарушается состояние почек, развивается их склероз, все это в конечном счете приводит к формированию дефектной реакции почек на вазопрессин, реабсорбция осмотически свободной воды снижается. Уровень гликемии, скорость реабсорбции глюкозы обуславливают саму возможность возникающего осмотического диуреза, однако последующая реакция дистального сегмента нефрона на эти изменения зависит от степени развития диабетической нефропатии. Скорость реабсорбции осмотически свободной воды ($T_{H_2O}^c$) оказывает влияние на состав крови, её осмоляльность, а в зависимости от количества реабсорбированных катионов, главным образом натрия и калия, определяется баланс внутри- и внеклеточных ионов, регуляция объёма клеток.

Диабетическая нефропатия, развивающаяся почечная недостаточность являются важнейшим фактором снижения концентрационной способности почки. Но при этом важно разграничить два явления – уменьшение осмотического концентрирования мочи в почке и развитие клеточной резистентности к вазопрессину. Авторы ряда публикаций полагают, что при сахарном диабете снижается реак-

Таблица 3

Состояния с изменением концентрации мочевины в сыворотке крови

Повышение	Снижение
ОПП	Терминальная стадия
ХБП	печеночной недостаточности
Острый панкреатит	Недостаток белков в питании
Эклампсия	Голодание
Интенсивная мышечная работа	
Инфекционные и воспалительные заболевания (распад белков)	
Сгущение крови	

Таблица 4

**Осмоляльность и концентрация осмолитов в сыворотке крови
при некоторых формах патологии**

Объект исследования	n	P_{Osm}	P_{Na}	P_K	P_{Ur}
Космонавты, до полета	27	287 ± 1	$143 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,04$	мг/л $2,7 \pm 0,04$
Сахарный диабет	29	$289 \pm 1,7$	$138 \pm 0,5$	$4,58 \pm 0,08$	–
Инсульт ишемический	19	$344 \pm 5,7$	$176 \pm 4,2$	$4,75 \pm 0,03$	–
Инфузия «Уроглюк», до 60 мин спустя	22	$291 \pm 2,5$ $312 \pm 7,5$	$143 \pm 1,3$ $141 \pm 1,3$	$4,5 \pm 1,5$ $4,5 \pm 1,7$	$4,3 \pm 0,05$ $24 \pm 1,5$
Эпилепсия	7	$291 \pm 4,5$	142 ± 2	$4,0 \pm 0,2$	–
ХБП до гемодиализа	8	317 ± 7	$137 \pm 0,9$	$5,7 \pm 0,4$	$23 \pm 3,1$
после гемодиализа	8	$303 \pm 4,6$	$142 \pm 1,9$	$5,4 \pm 0,4$	$12,8 \pm 1,6$

Примечание. В таблицу включены данные совместных исследований с Б.С.Виленским, А.И.Григорьевым, В.Л.Данскером, И.Г.Каюковым, В.Л.Эмануэлем. P_{osm} – мосм/кг H_2O , P_{Na} , P_K , P_{Ur} – моль/л.

ция почек на вазопрессин [15]. Исходя из полученных нами данных [16], в том числе и изменению осмоляльности мочи в зависимости от длительности заболевания сахарным диабетом, а также изменению реабсорбции осмотически свободной воды может быть дано следующее объяснение. У пациентов с сахарным диабетом выявлена положительная корреляция между скоростью мочеотделения и реабсорбцией осмотически свободной воды. При длительном течении заболевания, при развитии диабетической нефропатии эта зависимость ослабевает и можно предположить, что в основе наступающего дефекта осмотического концентрирования лежит не столько нарушение реакции клетки на вазопрессин, сколько затруднение реализации эффекта этого гормона в почке [16]. Такое развитие событий в почке может быть следствием структурных изменений в ней – уменьшения числа функционирующих нефронов, нарушения свойств мозгового вещества из-за развивающегося склероза.

Рассмотрим особенности вовлечения почек в поддержание оптимального уровня осмотической ситуации в организме по реакции почек на стимулы системы регуляции. При стандартной картине дегидратации организма из-за испарения воды происходит повышение осмоляльности крови, увеличение концентрации в ней ионов натрия, стимулируется секреция вазопрессина. В итоге почка обеспечивает восстановление осмоляльности крови, такой же результат достигается и благодаря возникающему чувству жажды и питью воды.

При сахарном диабете из-за гипергликемии наблюдается рост осмоляльности крови, что постепенно компенсируется возрастанием реабсорбции осмотически свободной и свободной от натрия воды. Цель систем регуляции – нормализовать водно-солевой баланс, обеспечить нормоосмию и нормоволемию, но эта цель при данном заболева-

нии не может быть достигнута до той поры, пока не будет устранена причина. Возникает конфликт систем регуляции, так как одна из них оценивает осмоляльность крови, другая – её объём, при одновременном изменении осмоляльности и концентрации Na^+ в плазме крови. Поэтому только реабсорбцией осмотически свободной воды не достичь нормы из-за нарастающей гиперволемии. Система регуляции ищет компромисс, удаляя часть ионов натрия с сопровождающими анионами, но реабсорбируя освобождающуюся при этом свободную от натрия воду. Благодаря этому в меньшей степени растёт объём внеклеточной жидкости, нормализуется осмоляльность, но снижается концентрация натрия в её плазме. Эта реакция систем регуляции у пациента позволяет понять, какой вариант компромисса между системами осморегуляции и волюморегуляции организм считает оптимальным в данной ситуации.

ХБП сопровождается гиперосмией из-за уремии, накопления в плазме крови мочевины (табл. 4). Мембраны клеток проницаемы для мочевины, не возникает реакции осморепцепторов и системы осморегуляции, менее выражены изменения концентрации ионов натрия в плазме крови. Восстановление осмоляльности определяется, преимущественно, удалением мочевины из внеклеточной жидкости, плазмы крови.

Иная картина наблюдается у пациентов в коматозном состоянии с инсультом, нарастающей гиперосмией, когда потеря сознания не позволяет контролировать чувство жажды. В этих случаях наблюдается рост осмоляльности наряду с увеличением концентрации натрия в плазме крови. Адекватный способ нормализации состояния в этом случае состоит в инфузии изотонического раствора глюкозы, которая метаболизируется, при этом освобождается осмотически свободная вода и вос-

Таблица 5

Различие тенденций изменения концентрации Na и мочевины на фоне гиперосмии при некоторых формах патологии

Форма патологии	P _{Osm}	P _{Na}	P _{Ur}
Ишемический инсульт	↑	↑	-
Сахарный диабет	↑	↓	-
ХБП	↑	-	↑

становливаются осмоляльность плазмы крови [17]. Перечисленные выше варианты повышения осмоляльности сыворотки крови могут зависеть от увеличения концентрации глюкозы, мочевины, натрия. Однако сахарный диабет является примером гиперосмии с гипонатриемией (табл. 5) при нормальной концентрации мочевины. Такое разнообразие вариантов патогенетических механизмов гиперосмии диктует необходимость постоянного контроля этого показателя и применение патогенетически обоснованных путей терапии. Таким образом, использование физиологических методов с оценкой роли ионов натрия, глюкозы и мочевины в изменении осмоляльности плазмы крови при ряде патологических состояний (ХБП, сахарный диабет и др.) может быть применено для коррекции состава жидкостей внутренней среды пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ряд форм патологии характеризуются гипонатриемией и гиперосмией, возрастанием осмоляльности плазмы крови при нормонатриемии. Разработаны формулы для количественной оценки реакции почек на изменение объема крови и её состава по расчету клиренса осмотически свободной воды и свободной от Na⁺ воды. Принципиальное значение имеет причина гиперосмии – гипергликемия, уремия или гипернатриемия. Обсуждается вопрос о тактике клинициста в каждом из перечисленных случаев.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Наточин ЮВ. Механизм осмотического разведения и концентрирования мочи. В: *Физиология водно-солевого об-*

мена и почки. Наука, Л., 1993; 393–416

2. Шейман ДжА. *Патофизиология почки.* Бином, М., 1997; 11–36

3. Гайтон АК, Холл ДжЭ. *Медицинская физиология.* Логосфера, М., 2008; 385–403

4. Шмидт-Нильсен К. *Физиология животных: Приспособление и среда.* Мир, М., 1982; 2: 421–454

5. Финкинштейн ЯД. *Осморегулирующая система организма высших животных.* Наука, Новосибирск, 1983; 71–79

6. Наточин ЮВ, Рябов СИ, Каюков ИГ и др. Показатели водно-солевого гомеостаза и их вариабельность. *Физиология человека* 1980; 6 (4): 647–650

7. Leach Huntoon CS, Grigoriev AI, Natochin YuV. Fluid and electrolyte regulation in spaceflight. *Am Astronaut Soc Publ*, San Diego, 1998; 9–11

8. Кузнецова АА, Наточин ЮВ. Исследование развития функции почек и их регуляция у детей на фоне патологического процесса. *Журн эволюц биохимии и физиологии* 2005; 41 (3): 277–284

9. Наточин ЮВ, Чапек К. *Методы исследования транспорта ионов и воды. Почечные канальцы, кожа, мочевой пузырь.* Наука, Л., 1976; 130–144

10. Наточин ЮВ. *Почка. Справочник врача.* Изд-во СПбГУ, СПб., 1997; 133–138

11. Шуцкая ЖВ, Кузнецова АА, Кутина АВ и др. Роль почек в регуляции осмоляльности концентрации катионов в сыворотке крови при гипергликемии. *Физиология человека* 2008; 34 (5): 73–79

12. Smith HW. *Principles of renal physiology.* Oxford Univ Press, New York, 1956; 108–115

13. Наточин ЮВ, Скрибник ЭЯ. О физиологическом значении расчета клиренса натрия. В: *Регуляция функции почек и водно-солевого обмена.* Барнаул, 1969; 2: 136–140

14. Cortes P, Mogensen CE, eds. *Diabetic kidney.* Humana Press Totowa, New Jersey, 2006; 23

15. Agha A, Smith D, Finucane F et al. Attenuation of vasopressin-induced antidiuresis in poorly controlled type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287 (6): E1100–E1106

16. Наточин ЮВ, Шестакова МВ, Кузнецова АА и др. Сахарный диабет: состояние осморегулирующей функции почек. *Тер арх* 2010; (6): 9–14

17. Наточин ЮВ, Виленский БС, Шустин ВА и др. Осмоляльность и концентрация ионов в ликворе и сыворотке крови при эпилепсии и ишемическом инсульте. *Журн неврол и психиатр* 1996; 96 (5): 77–79

Благодарность. Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 11-04-001636), программы ОФФМ РАН и программы Ведущие научные школы (НШ-65100. 2010.4).

Поступила в редакцию 22.11.2011 г.

Принята в печать 04.04.2012 г.

© Ш.Лора, В.Фрему-Бачи, 2012
УДК 616.155.194.18+616.155.291+616.629

Ш. Лора¹, В. Фрему-Бачи²

АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

C. Loirat, V. Frémeaux-Bacchi

ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME

Chantal Loirat^{1*} и Véronique Frémeaux-Bacchi²

¹Служба общественного здравоохранения Парижа, госпиталь им. Роберта Дебре, университет Парижа VII, отделение детской нефрологии; ²Служба общественного здравоохранения Парижа, Европейский госпиталь им. Жоржа Помпиду, отделение биологической иммунологии; Париж, Франция

РЕФЕРАТ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) характеризуется триадой, представленной механической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и почечной недостаточностью. Атипичным ГУС (аГУС) считается ГУС, не связанный с действием Шига-токсина, и хотя ряд авторов выделяют вторичный аГУС, обусловленный *S. pneumoniae* или другими причинами, аГУС представляет собой первичное заболевание, обусловленное нарушением регуляции альтернативного пути активации комплемента. Среди случаев ГУС у детей только 5–10% можно отнести к атипичным, тогда как у взрослых атипичными являются подавляющее число случаев ГУС. Частота встречаемости комплемент-зависимого аГУС на сегодняшний день точно неизвестна. Тем не менее, сообщается более чем о 1000 пациентах с аГУС, обследованных на наличие нарушения системы комплемента. Развитие заболевания возможно от неонатального периода и до взрослого возраста. У большинства пациентов аГУС манифестирует гемолитической анемией, тромбоцитопенией и почечной недостаточностью, и у 20% отмечаются внепочечные проявления. От 2 до 10% больных умирают, у одной трети пациентов развивается терминальная почечная недостаточность при первой атаке. У половины пациентов отмечаются рецидивы заболевания. Обнаружено наличие мутаций генов, кодирующих регуляторные белки системы комплемента, фактора Н, мембранного кофакторного белка (МСР), фактора I и тромбомодулина, у 20–30, 5–15, 4–10 и 3–5% соответственно и мутации генов кодирующих белки С3-конвертазы, С3 и фактора В – у 2–10% и 1–4%. Кроме того, у 6–10% пациентов выявляются антитела к фактору Н. Критериями постановки диагноза аГУС являются: 1) отсутствие ассоциированного заболевания; 2) отсутствие критериев ГУС, связанного с Шига-токсином (посев кала и ПЦР на Шига-токсины; серология на антилиполисахаридные антитела); 3) отсутствие критериев тромботической тромбоцитопенической пурпуры (активность ADAMTS13 сыворотки больше 10%). Необходимо исследование системы комплемента (С3, С4, концентрации в плазме фактора Н и фактора I, экспрессии на лейкоцитах МСР и антител к фактору Н; генетический скрининг факторов риска). При анализе родословных, по крайней мере, у 20% заболевание имело наследственный характер с аутосомно-рецессивным или доминантным путем наследования. В связи с тем, что пенетрантность заболевания составляет 50%, генетическое консультирование крайне затруднено. До настоящего времени терапией первой линии является плазматерапия, при отсутствии бесспорных доказательств её эффективности. При трансплантации, за исключением случаев МСР-ГУС, существует высокий риск посттрансплантационных рецидивов. Описанные клинические случаи и два исследования второй фазы демонстрируют впечатляющую эффективность блокатора С5 компонента комплемента экулизумаба, предполагая, что он будет являться следующим стандартом терапии. За исключением пациентов, получающих интенсивную плазматерапию или терапию экулизумабом, наихудший прогноз отмечается у пациентов с Н-фактором – ГУС, при котором смертность может достигать 20%, а у 50% выживших пациентов функция почек не восстанавливается. Терминальная почечная недостаточность развивается у половины больных с I-фактором ГУС. У большинства пациентов с МСР-ГУС функция почек, напротив, остается сохранной. У пациентов с ГУС, обусловленным действием антител к фактору Н (анти-Н-ГУС) при раннем начале терапии отмечается благоприятный исход.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, С3, фактор Н, фактор I, фактор В, мембранный кофакторный белок, тромбомодулин, плазмоинфузия, плазмообмен, экулизумаб, трансплантация почки, комбинированная трансплантация почки и печени.

ABSTRACT

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is defined by the triad of mechanical hemolytic anemia, thrombocytopenia and renal impairment. Atypical HUS (aHUS) defines non Shiga-toxin-HUS and even if some authors include secondary aHUS due to *Streptococcus pneumoniae* or other causes, aHUS designates a primary disease due to a disorder in complement alternative pathway regulation. Atypical HUS represents 5–10% of HUS in children, but the majority of HUS in adults. The incidence of complement-aHUS is not known precisely. However, more than 1000 aHUS patients investigated for complement abnormalities have been reported. Onset is from the neonatal period to the adult age. Most patients present with hemolytic anemia, thrombocytopenia and renal failure and 20% have extra renal manifestations. Two to 10% die and one third progress to end-stage renal failure at first episode. Half

Chantal Loirat. Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Robert Debré; Université Paris VII; Pediatric Nephrology Department; Paris, France; chantal.loirat@rdp.aphp.fr

Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:60 doi:10.1186/1750-1172-6-60
Статья опубликована с разрешения авторов.

of patients have relapses. Mutations in the genes encoding complement regulatory proteins factor H, membrane cofactor protein (MCP), factor I or thrombomodulin have been demonstrated in 20–30%, 5–15%, 4–10% and 3–5% of patients respectively, and mutations in the genes of C3 convertase proteins, C3 and factor B, in 2–10% and 1–4%. In addition, 6–10% of patients have anti-factor H antibodies. Diagnosis of aHUS relies on 1) No associated disease 2) No criteria for Shiga-toxin-HUS (stool culture and PCR for Shiga-toxins; serology for anti-lipopolysaccharides antibodies) 3) No criteria for thrombotic thrombocytopenic purpura (serum ADAMTS 13 activity > 10%). Investigation of the complement system is required (C3, C4, factor H and factor I plasma concentration, MCP expression on leukocytes and anti-factor H antibodies; genetic screening to identify risk factors). The disease is familial in approximately 20% of pedigrees, with an autosomal recessive or dominant mode of transmission. As penetrance of the disease is 50%, genetic counseling is difficult. Plasmatherapy has been first line treatment until presently, without unquestionable demonstration of efficiency. There is a high risk of post-transplant recurrence, except in MCP-HUS. Case reports and two phase II trials show an impressive efficacy of the complement C5 blocker eculizumab, suggesting it will be the next standard of care. Except for patients treated by intensive plasmatherapy or eculizumab, the worst prognosis is in factor H-HUS, as mortality can reach 20% and 50% of survivors do not recover renal function. Half of factor I-HUS progress to end-stage renal failure. Conversely, most patients with MCP-HUS have preserved renal function. Anti-factor H antibodies-HUS has favourable outcome if treated early.

Key words: atypical hemolytic uremic syndrome, C3, factor H, factor I, factor B, membrane cofactor protein, thrombomodulin, plasma infusion, plasma exchange, eculizumab, kidney transplantation, combined liver-kidney transplantation.

НАЗВАНИЕ БОЛЕЗНИ И СИНОНИМЫ

Европейской педиатрической исследовательской группой по гемолитико-уремическому синдрому (ГУС) была предложена этиологическая классификация ГУС и тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) – двух основных вариантов тромботических микроангиопатий (ТМА) и ассоциированных с ними состояний [1]. В обычном медицинском языке термин типичный или пост-диарейный (D+) ГУС описывает наиболее частую форму ГУС у детей, обусловленную действием Шига-токсина (Stx), продуцируемого *E. coli* (STEC), в основном штаммами *E. coli* 0157:H7. Напротив, термин атипичный ГУС (аГУС) исторически использовался для описания любых случаев ГУС, не связанных с STEC, и, таким образом, включал: «вторичный» аГУС, обусловленный множеством причин, включая различные инфекционные агенты, отличные от STEC, главным образом *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) (в результате воздействия нейраминидазы *S. pneumoniae* и Т-антигена), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и грипп А H1N1; онкопатологию, химиотерапию и ионизирующее излучение, трансплантацию костного мозга и паренхиматозных органов, ингибиторы кальциневрина, сиролимус или препараты анти-VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста), беременность, HELLP-синдром (гемолитическая анемия, повышение уровня печеночных трансаминаз и тромбоцитопения), злокачественную гипертензию, гломерулопатии, системные заболевания (СКВ и антифосфолипидный синдром, склеродермия) или у детей метилмалоновую ацидурию с гомоцистинурией *cblC* типа – редкий наследственный дефект обмена кобаламина [1–14]. Примечательно, что на сегодняшний день признано неверным использование термина аГУС вместо

этиологически обоснованного варианта названия (например *S. pneumoniae* ГУС) [1].

аГУС классифицировался как первичный, по крайней мере, до 2000-х годов, при отсутствии идентифицированной экзогенной причины и неизвестного механизма развития. Тем не менее, уже около четырех десятилетий признавался тот факт, что ГУС может быть семейным, затрагивая членов семьи с разницей в несколько лет [15]. Именно поэтому он также описывается как наследственный ГУС. В течение последнего десятилетия было установлено, что эта форма аГУС является болезнью нарушения регуляции системы комплемента. Поэтому в настоящее время она описывается как «аГУС, ассоциированный с нарушением регуляции системы комплемента» или, в сокращенном варианте, комплемент-ГУС. Следует заметить, что большинство авторов, включая и нас самих в этой статье, используют термин аГУС для обозначения только комплемент-ГУС [16].

Другим обозначением аГУС до настоящего времени являлся не-пост-диарейный (D-) ГУС, поскольку наиболее характерный для STEC-ГУС предшествующий болезни понос с кровью, лишь в редких случаях является главным симптомом. Однако, учитывая тот факт, что гастроэнтерит часто является триггером эпизодов комплемент-ГУС [17,18], становится очевидной необходимость упразднения термина (D-) ГУС. На практике некоторые публикации, касающиеся (D-) ГУС/аГУС у детей, дополнительно включают *S. pneumoniae*-ГУС, часто встречаемый вариант у детей [19]. Кроме того, ряд публикаций о комплемент-ГУС включают и некоторые случаи вторичного аГУС [18, 20], тогда как другие не рассматривают указанные выше причины (за исключением беременности и пероральных контрацептивов) [17, 21–23]. Это мо-

жет объяснить различия в результатах. И, наконец, учитывая то, что и для ГУС, и для ТТП характерно сочетание гемолитической анемии и тромбоцитопении, с доминирующим поражением центральной нервной системы (ЦНС) в случае ТТП и преимущественной заинтересованностью почек в случае ГУС, оба эти заболевания зачастую объединяются под наименованием ТТП/ГУС. Это также возможно из-за перекреста симптомов – вовлечения ЦНС при ГУС и вовлечения почек при ТТП. ТТП и аГУС в настоящее время могут быть отдифференцированы в соответствии с их различной патофизиологией, т.е. недостаточностью протеазы, расщепляющей фактор фон Виллебранда ADAMTS (дезинтегрин и металлопротеиназа с последовательностью тромбоспондина типа 1, 13) при ТТП (обычно приобретенной из-за циркуляции антител у взрослых и реже наследуемой (синдром Упшоу–Шульмана) из-за рецессивной мутации ADAMTS-13 у новорожденных и маленьких детей) и нарушением регуляции комплемента при аГУС. Однако биологические методы исследования могут не подтвердить клинический диагноз, так как, по крайней мере, 10–25% пациентов с ТТП имеют нормальную активность ADAMTS-13, и у 30% пациентов с аГУС аномалии системы комплемента не выявляются, что позволяет предположить наличие других, пока ещё неизвестных патофизиологических механизмов [16, 24, 35].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ГУС представляет собой триаду, включающую механическую, неиммунного генеза (отрицательная реакция Кумбса, за исключением случаев ложноположительных результатов при *S. pneumoniae* ГУС, см. раздел Дифференциальный диагноз) гемолитическую анемию (гемоглобин <10 г/дл) с фрагментированными эритроцитами (шизоциты), тромбоцитопению (тромбоциты $<150,000/\text{mm}^3 \times 10^9$ л) и почечную дисфункцию (креатинин сыворотки выше нормальных значений для данного возраста). Повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), с одной стороны, и неопределяемый гаптоглобин – с другой стороны, подтверждают факт внутрисосудистого гемолиза. При гистологическом анализе пораженных сосудов выявляется ТМА, характеризующаяся утолщением стенок артериол и капилляров, с выраженным повреждением эндотелия (отек и отслойка), субэндотелиальным накоплением протеинов и клеточного детрита, и фибриновыми и тромбоцитарными тромбами, обтурирующими просвет сосуда. ТМА преимущественно поражает микрососуды почек, хотя в патологический процесс могут

вовлекаться микрососуды головного мозга, сердца, легких и желудочно-кишечного тракта. В тех случаях, когда ни один из рассмотренных в предыдущей главе этиологических факторов выявить не удастся, становится наиболее вероятным диагноз первичного аГУС, являющегося по современным данным заболеванием, связанным с дисрегуляцией системы комплемента. Целью этой работы является освещение огромного прогресса, сделанного за последнее десятилетие в понимании этой болезни, а также продемонстрировать, как эти новые знания открыли путь к разработке новых методов терапии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость аГУС в США составляет 2 чел. на 1 млн, что рассчитано исходя из встречаемости (D-)ГУС у детей, включая *S. pneumoniae* -ГУС [19]. В действительности, достоверная заболеваемость комплемент-аГУС точно неизвестна. Однако, по данным 5 европейских регистров или серийных наблюдений [17, 18, 20–22, 26–28] и одного реестра США [23], более чем у 1000 пациентов с аГУС отмечались аномалии системы комплемента.

Клиническая картина

Пол и возраст начала заболевания

При начале заболевания в детском возрасте аГУС встречается с одинаковой частотой у мальчиков и девочек [17], в то время как во взрослом возрасте аГУС превалирует у женщин [20]. аГУС может проявляться в любом возрасте, начиная с неонатального периода и до старческого возраста (крайние значения от 1 дня до 83 лет) [17, 18].

Дебют заболевания в детском возрасте (≤ 18 лет) отмечается несколько чаще, чем во взрослом (примерно 60 и 40% соответственно) [18, 21]. У 70% детей заболевание манифестирует в возрасте до 2 лет, и приблизительно у 25% – в возрасте до 6 мес [17]. Начало заболевания в возрасте до 6 мес с высокой вероятностью позволяет предполагать аГУС, поскольку у детей до 6 мес STEC-ГУС встречается лишь в 5% случаев [29, 30, и личные контакты LisaKing, Institute Veille Sanitaire, StMoris, France, с разрешения].

Провоцирующие факторы

Инфекции, главным образом, верхних дыхательных путей или диарея/гастроэнтерит вызывают развитие аГУС, по крайней мере, у половины пациентов [18], а в педиатрических когортах – у 80% пациентов [17, 31]. Интересно, что диарея предшествовала развитию аГУС у 23 и 28% пациентов детского возраста во Франции [17] и у детей и взрослых

в Италии [18] соответственно. Это показывает, что классификация ГУС на (D+) и (D-) может дезориентировать, и что начало заболевания после диареи не исключает диагноза аГУС. У пациентов с фульминантным течением заболевания, при семейных случаях и при наличии рецидивов, при обследовании на аГУС выявлялись и другие триггеры, такие как ветряная оспа [32], вирус гриппа H1N1 [6, 33–35] и, что интересно, STEC-диарея [17, 18, 36, 37]. Беременность является частым триггером у женщин [18, 38, 39], причем у 20% женщин с аГУС проявляется и, как правило, манифестирует во время беременности, а у 80% из них – в послеродовом периоде [39].

Указанные наблюдения подчеркивают всю сложность определения границы между аГУС, вызванного случайным фактором, и вторичным ГУС.

Клинические проявления

Начало заболевания, как правило, внезапное. Симптомами заболевания у детей раннего возраста являются бледность, общее недомогание, плохой аппетит, рвота, усталость, сонливость и иногда отеки. Взрослые жалуются на утомляемость и плохое общее самочувствие. У большинства пациентов при первом лабораторном исследовании выявляется полная диагностическая триада ГУС: гемоглобин <10 г/дл (не исключены и более низкие значения до 3–4 г/дл), тромбоциты $<150,000/\text{мм}^3 \times 10^9$ л (обычно между 30,000 и 60,000/ мм^3 , с отсутствием или с небольшим риском геморрагических осложнений) и почечная дисфункция (креатинин сыворотки выше нормальных значений для данного возраста), с наличием или отсутствием анурии или олигурии, протеинурии при сохраненном диурезе. Наличие шизоцитов, а также неопределяемый гаптоглобин, в сочетании с высоким уровнем ЛДГ подтверждают микроангиопатический внутрисосудистый генез гемолиза. В случае запоздалой диагностики могут наблюдаться опасные для жизни осложнения: гиперкалиемия (≥ 6 ммоль/л), ацидоз (сывороточный бикарбонат < 15 ммоль/л) и перегрузка объемом с развитием артериальной гипертензии и гипонатриемии (<125 ммоль/л). Артериальная гипертензия встречается часто, имеет тяжелое течение и связана как с перегрузкой объемом в случаях олигурии/анурии, так и с вторичной, по отношению к почечной ТМА, гиперренинемией. Возможно развитие сердечной недостаточности или неврологических осложнений (судороги) вследствие гипертензии. Большинство взрослых и половина всех пациентов детского возраста нуждаются в проведении гемодиализа при поступлении.

Внепочечные проявления заболевания наблюдаются у 20% пациентов [17, 18]. Наиболее частым из них является поражение ЦНС (10% пациентов), манифестирующее раздражительностью, сонливостью, судорогами, диплопией, корковой слепотой, гемипарезом или гемиплегией, ступором, комой. С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга возможно проведение дифференциальной диагностики поражений ЦНС, обусловленных артериальной гипертензией (синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии с задней гиперинтенсивностью белого вещества в теменно-затылочных областях) и поражениями, обусловленными церебральной ТМА (в режимах FLAIR и T2 выявляется двусторонняя симметричная гиперинтенсивность базальных ганглиев, ножек мозга, хвостатого ядра, скорлупы, таламуса, гиппокампа, островка и, возможно, ствола мозга) [40]. Сообщается об инфаркте миокарда вследствие микроангиопатии сосудов сердца примерно у 3% пациентов, что объясняет случаи внезапной смерти [18, 41]. Также может встречаться дистальная ишемическая гангрена, приводящая к ампутации пальцев рук и ног [42]. Примерно у 5% пациентов отмечается угрожающая жизни полиорганная недостаточность, связанная с диффузной ТМА с поражением ЦНС, ишемией миокарда, легочным кровотечением и дыхательной недостаточностью, панкреатитом, печеночным цитолитическим синдромом, желудочно-кишечным кровотечением [17, 18].

У ряда пациентов (около 20% детей [17] и примерно такой же процент взрослых) отмечается постепенное начало с субклинической анемией и колебаниями тромбоцитопении в течение недель или месяцев и сохранной функцией почек на момент постановки диагноза. У них может возникнуть ремиссия, а затем – острый рецидив заболевания, или же течение заболевания характеризуется прогрессирующей гипертензией, протеинурией, вплоть до развития нефротического синдрома, и повышением уровня креатинина сыворотки в течение нескольких недель или месяцев. У некоторых пациентов анемия или тромбоцитопения могут отсутствовать вовсе, и единственными проявлениями почечной ТМА в таком случае будут являться артериальная гипертензия, протеинурия и прогрессирующее нарастание креатинина сыворотки.

У детей возраст, клинические обстоятельства и симптомы заболевания в большинстве случаев позволяют дифференцировать ТП и ГУС, и в случае предполагаемого ГУС его вариантами могут быть: постдиарейный STEC-ГУС, инфекция

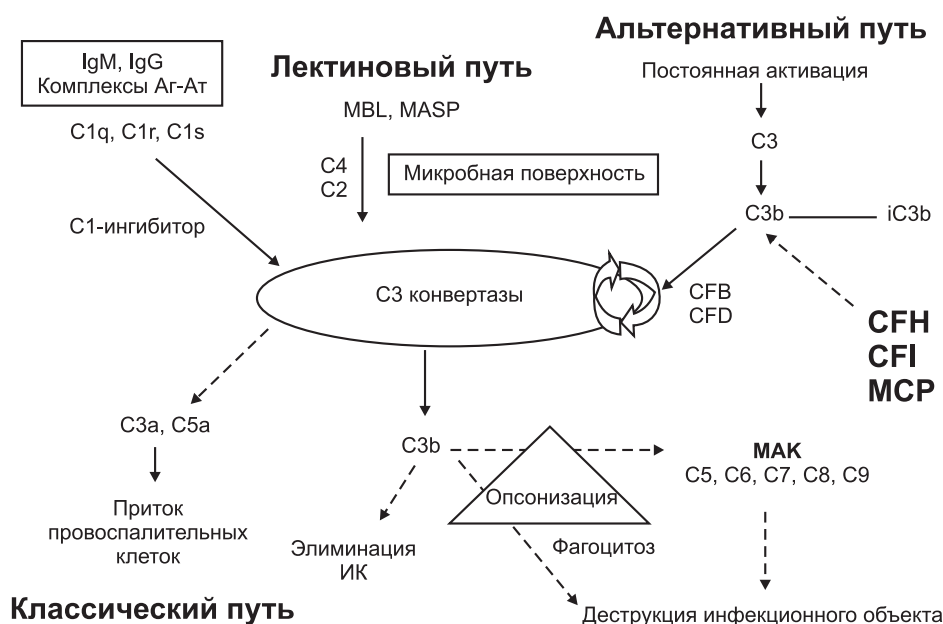


Рис. 1. Три пути активации комплемента. Классический, лектиновый и альтернативный пути сходятся в точке активации C3. Затем литический путь ведет к образованию мембраноатакующего комплекса, разрушающего инфекционный агент. Регуляторы альтернативного пути CFH, CFI и MCP кооперируют для инактивации C3b, связанного с эндотелиальной клеткой, защищая таким образом эндотелиальные клетки от атаки комплемента. CFA: фактор H, CFI: фактор I, CFB: фактор D, MCP: мембранный кофакторный протеин.

S. pneumoniae или комплемент-ГУС. У взрослых пациентов, напротив, анализ клинической картины затруднен и комплемент-ГУС следует подозревать всегда, независимо от клинических данных.

ΠΑΤΟΓΕΝΕΣ

Еще в 1970–1980 гг. было замечено, что ряд пациентов с аГУС имели низкий уровень СЗ плазмы

крови [43]. Впечатляющий прогресс был достигнут в течение последних 10 лет, продемонстрировавший, что 4 регуляторных белка альтернативного пути активации комплемента – фактор H (CFH), мембранный кофакторный белок (MCP или CD46), фактор I (CFI) и тромбомодулин (THBD), а также 2 протеина C3-конвертазы, C3 и фактор В (CFB) играют роль в патогенезе аГУС.

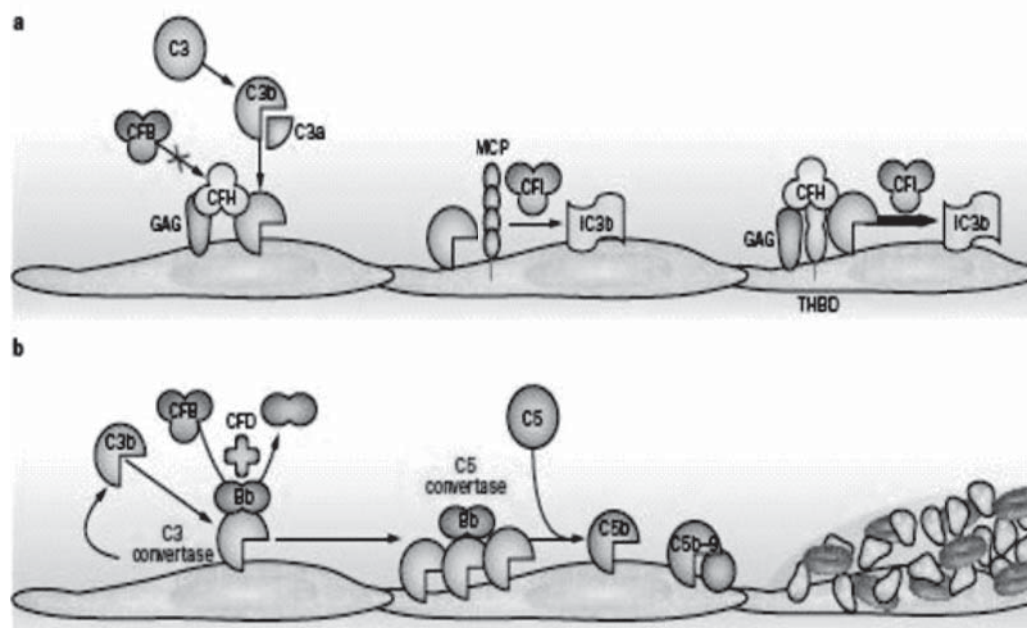


Рис.2 Регулируемая и нерулируемая активация альтернативного пути системы комплемента. Рисунок и пояснения воспроизведены из работы Zuber at al. [131]. а – CFH конкурирует с CFB за связывание C3b, что препятствует образованию C3 конвертазы. CFH связывается с гликозаминогликанами на поверхности эндотелиальных клеток, и такие как MCP факторы могут выступать как кофакторы для CFI-опосредованного расщепления C3b с образованием iC3b (инактивированного C3b). THBD связывается с C3 и CFH, может усиливать CFI-опосредованную инактивацию C3b. б – неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента приводит к образованию МАК (C5b-9) посредством действия CFB, CFD, а также через образование C3 конвертазы и C5 конвертазы. Повреждение и активация эндотелиальных клеток, как результат этого процесса, в свою очередь инициируют процесс тромботической микроангиопатии. CFH: фактор H, CFI: фактор I; CFB: фактор В, CFD: фактор D; MCP: мембранный кофакторный белок; THBD: тромбомодулин. C5. C3 convertase - C3, C5 конвертаза.

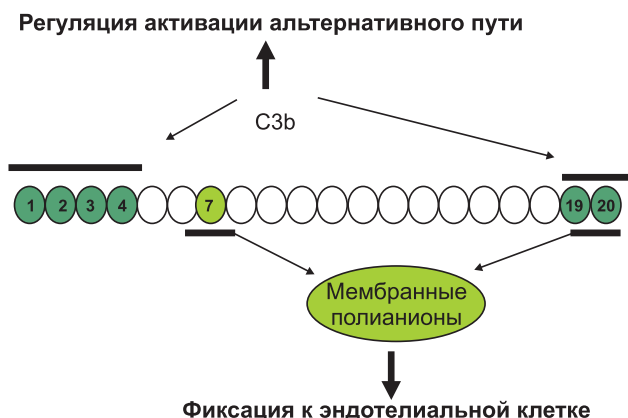


Рис. 3. Фактор Н. Фактор Н образован 20 короткими консенсусными повторами (SCR). Два связывающих участка для C3b находятся в SCR 1-4 и 19-20. Связывающие участки для полианионов клеточной поверхности (сосудистый эндотелий) находятся в SCR 7 и 19-20. SCR 1-4 участвуют в связывании CFH с циркулирующим C3b, т.е. в регуляцию активации альтернативного пути комплемента в жидкую фазу. SCR 7 и 19-20 участвуют в связывании CFH к связанному с полианионной поверхностью C3b, т.е. в регуляции активации альтернативного пути комплемента на эндотелиальной клеточной поверхности.

Система комплемента и её регуляция

Система комплемента является основным механизмом антибактериальной защиты. Существуют три пути активации системы комплемента: классический, лектиновый и альтернативный [44] (рис. 1). Все эти три пути сходятся в точке расщепления C3 фракции комплемента. В то время как активация классического и лектинового путей начинается после связывания с иммунными комплексами или микроорганизмами соответственно, альтернативный путь активируется постоянно с образованием C3b, который беспорядочно связывается с патогенами и клетками хозяина. На чужеродной поверхности, например бактериальной, C3b связывает CFB, который затем расщепляется фактором D с формированием C3-конвертазы C3bBb. C3bBb в геометрической прогрессии расщепляет C3 (петля усиления) и формирует C5-конвертазу (C3bBb (C3b)n). Компонент C5b, получаемый в результате расщепления C5, принимает участие в образовании мембраноатакующего комплекса (МАК) C5b9, который вызывает опсонизацию, фагоцитоз и лизис бактерий (см. рис. 1). Указанная реакция в норме строго контролируется на поверхности клеток хозяина, которые защищены от локальной амплификации депозитов C3b рядом контролирующей систему комплемента протеинов: CFH (гликопротеин плазмы, кофактор для CFI), CFI (сериновая протеаза плазмы, которая расщепляет и инактивирует C3b с формированием iC3b в присутствии кофакторов, включающих MCP (нециркулирующий гликопротеин, встроенный в мембраны всех клеток, кро-

ме эритроцитов) и, возможно, THBD. THBD – эндотелиальный гликопротеин, обладающий антикоагулянтными, противовоспалительными и цитопротективными свойствами, также являющийся регуляторным белком системы комплемента [45]. В присутствии CFH отмечается конкуренция CFH и CFB за связывание C3b, что ограничивает образование C3-конвертазы. Когда CFH связан с C3b, закрепленным на поверхности клетки, CFB более не имеет возможности принимать участие в формировании C3-конвертазы (рис. 2).

CFH является наиболее важным протеином в системе регуляции альтернативного пути активации комплемента. CFH состоит из 20 коротких консенсусных повторов (SCRs) (рис. 3) и содержит не менее двух C3b-связывающих участков. Первый участок, связывающийся с C3b, регулирующий жидкую фазу амплификации альтернативного пути, располагается в N-терминальном конце SCR1–4. Второй C3b-связывающий участок расположен в SCR19–20 С-терминального домена. CFH также содержит два полианионных связывающих участка в SCR7 и SCR19–20. Эндотелиальные клетки богаты полианионными молекулами, в частности, гликозаминогликанами. Защита клеток хозяина зависит от инактивации поверхностно-связанного C3b, вторичной по отношению к связыванию CFH с поверхностно-связанным C3b. Все последние научные исследования наглядно продемонстрируют роль SCR19–20 в защите эндотелиальных клеток [46–48]. Четыре протеина – CFH, CFI, MCP и THBD локально взаимодействуют для расщепления C3b до неактивной молекулы (iC3b). Предполагается, что мутации в генах CFH, MCP, CFI и THBD, обнаруженные у пациентов с аГУС, приводят к образованию дефекта защиты эндотелиальных клеток от активации системы комплемента [46, 49–51]. В целом, все идентифицированные генетические дефекты приводят к усилению образования C3-конвертазы, а следовательно, и C5-конвертазы, и расщеплению C5. Вследствие этого усиливается высвобождение C5a и МАК на поверхности клеток эндотелия, вызывающее дополнительное их повреждение с обнажением субэндотелиального матрикса и образованием тромбов. Это приводит к потреблению тромбоцитов и повреждению эритроцитов (см. рис. 2). Любое повреждение эндотелиальных клеток (воспаление, апоптоз) может участвовать в этом процессе. Кроме того, продемонстрирована значительная роль CFH в регуляции структуры и функции тромбоцитов [52, 53]. При наличии С-концевых мутаций способность CFH связываться с тромбоцитами снижается, что приводит к

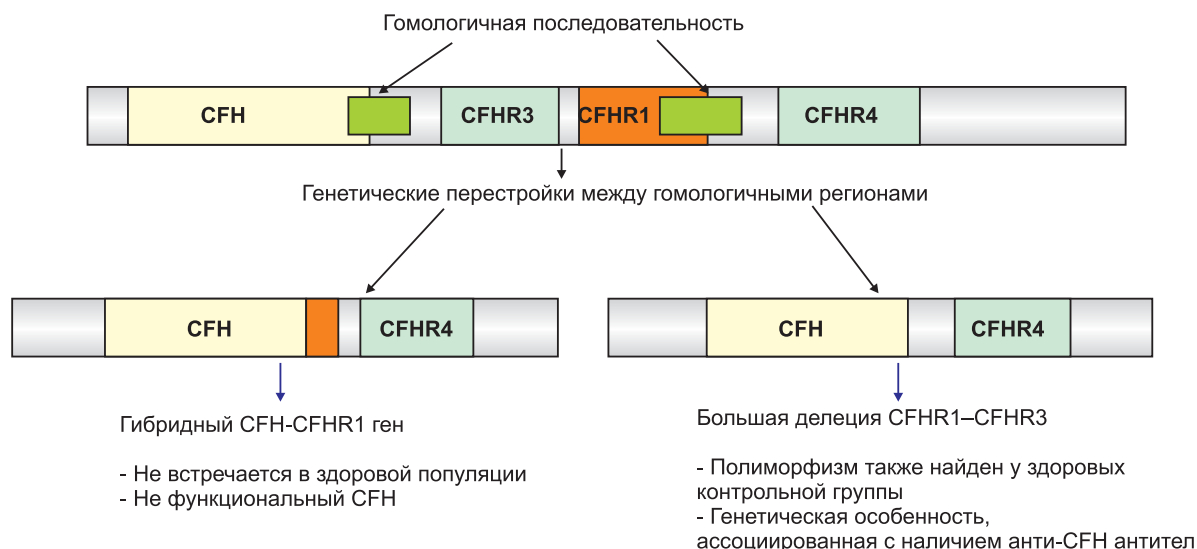


Рис. 4. Гены, относящиеся к фактору H комплемента (CFH), и их аномалии при аГУС: генетические перестройки между CFH и смежными генами CFHR1 и CFHR3 или делеция CFHR1-CFHR3.

активации комплемента на поверхности тромбоцитов. Это, в свою очередь, вызывает активацию тромбоцитов, их агрегацию, высвобождение тканевого фактора, экспрессирующего микрочастицы, и содействует образованию тромбов в микроциркуляторном русле [52].

Данная патофизиологическая модель подтверждается моделями на трансгенных животных. У мышей, экспрессирующих вариант CFH с недостатком С-концевых 16–20 доменов, развивается ГУС, подобный ГУС у людей, включая гломерулярное повреждение по типу ТМА [54]. В этой модели на мышах CFH регулирует активацию С3 в плазме, но не может связываться с эндотелиальными клетками, так же как и мутантный CFH у пациентов с аГУС. Знаменательно, что эта модель на мышах позволила продемонстрировать ключевую роль С5 компонента комплемента в развитии ГУС. Когда эти мыши были скрещены с мышами с дефицитом С5, наблюдалась полная защита от гломерулярного повреждения и ГУС [55]. Это показывает, что активация С5, вероятно через неконтролируемую продукцию С5 конвертазы, является краеугольным камнем в развитии аГУС.

Нарушение регуляции системы комплемента при аГУС

Мутации CFH

Мутации CFH были первыми выявленными мутациями. Снижение уровня С3 плазмы впервые было обнаружено в 1973 г. у 5 пациентов с тяжелым ГУС [43]. В 1981 г. была продемонстрирована связь аГУС с низким уровнем CFH плазмы [56]. Тем не менее, лишь в 1998 г. Р. Warwicker и соавт.,

проведя генетическое обследование трёх семей, смогли установить связь между аГУС и локусом RCA (регуляторы активации комплемента) хромосомы 1q32, где расположены гены CFH и MCP. Первым исследованным кандидатным геном был CFH, и впервые была продемонстрирована гетерозиготная мутация в SCR20 [57]. Позже несколько исследовательских групп показали, что у ряда пациентов с аГУС, несмотря на нормальные уровни CFH плазмы, имелись мутации в гене CFH, в основном в SCR19 и 20 [18, 21, 31, 46]. В настоящее время известно более 100 различных мутаций гена CFH у взрослых и детей со спорадическим или семейным ГУС [58]. Более 50% мутаций CFH располагаются в SCR20 [38]. Функциональные исследования, анализирующие взаимодействие между CFH и его лигандами (С3b, гликозаминогликаны, гепарин и эндотелиальные клетки), часто выявляют нарушения этой связи при мутациях CFH19–20 [50, 59–61]. Ряд мутаций (именуемые мутациями 1-го типа) ассоциированы с количественным дефицитом CFH (низкий уровень CFH в плазме крови), но многие, в том числе большинство мутаций SCR19 и 20, ассоциированы с нормальными уровнями CFH плазмы, в этом случае имеется функциональный дефицит CFH (мутация 2-го типа). Наконец, CFH находится в близком родстве с генами CFHR1–5, кодирующими пять CFH-связанных протеинов (рис. 4). CFH и CFH-RS имеют высокую степень идентичности в последовательности цепочки, которая предрасполагает к сложным перестройкам, ведущим к нефункциональному CFH, как, например, гибридный CFH, утративший SCR19 и 20 из-за комбинации первых 21 N-концевых экзонов CFH (ко-

Таблица 1

Процент пациентов со сниженной концентрацией С3 плазмы в различных подгруппах атипичного гемолитико-уремического синдрома

	Мутация CFH	Мутация CFI	Мутация MCP	Мутация C3	Мутация CFB	Мутация THBD	Анти-CFH Ат	Без мутаций
Снижение концентрации С3 (<2SD) (% пациентов)	30–50%	20–30%	0–27%	70–80%	100%	50%	40–60%	До 20%

Примечание. Нормальная концентрация С3 плазмы не исключает мутации системы комплемента или наличия анти-CFH антител. Сниженный уровень С3, напротив, напрямую свидетельствует о наличии аномалии системы комплемента. CFH: фактор H, CFI: фактор I; MCP: мембранный кофакторный протеин; CFB: фактор В; THBD: тромбомодулин; Ab, антитела.

Таблица 2

Концентрации С3, С4, CFH, CFI и CFB плазмы и экспрессия MCP в различных подгруппах атипичного гемолитико-уремического синдрома

	Уровень протеина или его экспрессия					
	C4	C3	CFH	CFI	CFB	MCP
Мутация CFH	N	Норма (снижение)	Норма (снижение)	Норма	Норма (снижение)	Норма
Мутация CFI	N	Норма (снижение)	Норма	Норма (снижение)	Норма (снижение)	Норма
Мутация MCP	N	Норма (снижение)	Норма	Норма	Норма	Снижение (норма)
Мутация CFB	N	Снижение	Норма	Норма	Норма (снижение)	Норма
Мутация C3	N	Снижение	Норма	Норма	Норма (снижение)	Норма
Мутация THBD	N	Норма или снижение	НД	НД	НД	Норма
Анти-CFH Ат	N	Снижение (норма)	Норма (снижение)	Норма	Норма (снижение)	Норма

Примечание. Очень низкие уровни С3 отмечаются у пациентов с гомозиготной мутацией CFH (абсолютная недостаточность CFH) или в случае сложной гетерозиготной мутации CFH, а также у пациентов с мутациями CFB или C3 с приобретением ими новых аномальных функций. У большинства остальных пациентов концентрация С3 снижена умеренно или находится в пределах нормальных значений. Неопределяемые концентрации CFH наблюдаются только у пациентов с гомозиготной CFH мутацией. Сниженная концентрация CFH может наблюдаться у пациентов с гетерозиготной мутацией CFH первого типа, а так же и при обострении ГУС, обусловленного антителами к CFH. Низкие уровни С4 плазмы были зарегистрированы от нуля до очень небольшого процента у пациентов из различных подгрупп [18]. «Норма» и «снижение» без скобок означает – «чаще всего» норма или снижение, те же слова в скобках означают – возможно, но нечасто. «Норма или снижение» без скобок означает – норма или снижение одинаково часто. CFH: фактор H, CFI: фактор I; MCP: мембранный кофакторный протеин; CFB: фактор В; THBD: тромбомодулин; Ab: антитела. НД: не документированы.

Таблица 3

Основные клинические характеристики пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом в зависимости от аномалии системы комплемента

Ген или подгруппа	Частота при аГУС	Минимальный возраст начала		Риск смерти или ТПН при 1-м эпизоде или в течение <1 года	Риск рецидивов	Риск рецидива после трансплантации почки	Показана плазматерапия
		Дети	Взрослые				
CFH	20–30%	При рождении	Любой возраст	50–70%	50%	75–90%	Да
CFI	4–10%	При рождении	Любой возраст	50%	10–30%	45–80%	Да
MCP	5–15%	> 1 года	Любой возраст	0–6%	70–90%	<20%	Сомнительный
C3	2–10%	7 мес	Любой возраст	60%	50%	40–70%	Да
CFB	1–4%	1 мес	Любой возраст	50%	3 / 3 не в ТПН	100%	Да
THBD	3–5%	6 мес	Редко	50%	30%	1 пациент	Да
Анти-CFHAb	6%	В большинстве случаев в 7–11 лет		30–40%	40–60%	Да, если высокий титр АТ	Да (+ IS)

Примечание. CFH: фактор H, CFI: фактор I; MCP: мембранный кофакторный протеин; CFB: фактор В; THBD: тромбомодулин; Ab: антитела; ТПН: терминальная стадия почечной недостаточности; IS: иммуносупрессивная терапия.

дирующих SCR1–18) и двух С-концевых экзонов CFH-R1 [62, 63] (см. рис. 4). Могут наблюдаться гомозиготные мутации. У этих пациентов отмечаются очень низкие концентрации С3 и CFH плазмы. Но большинство мутаций являются гетерозиготными. У 30–50% гетерозиготных пациентов с мутациями CFH отмечается снижение уровня С3 плазмы, причем чаще при мутациях первого, а не

второго типа. Уровень С3 плазмы может быть снижен, в то время как уровень CFH не изменен и наоборот [18, 31, 64] (табл. 1, 2). Мутации CFH являются наиболее частой генетической аномалией у пациентов с аГУС, и на их долю приходится от 20 до 30% случаев (табл. 3) [18, 23, 31, 50]. Частота встречаемости гибридной CFH составляет примерно 1–3% при скрининге пациентов с аГУС, ис-

пользуя CFH MLPA (мультиплексная амплификация с лиганд-зависимой пробой – см. раздел Диагностические методы) [18].

Анти-CFH аутоантитела

Впервые приобретенная дисфункция CFH, связанная с наличием анти-CFH антител, была описана в 2005 г. [65]. Анти-CFH IgG связываются с CFH SCR19 и 20 и таким образом ингибируют связывание CFH с C3b и с поверхностью клеток [66–68]. У 90% пациентов с анти-CFH антителами отмечается тотальный дефицит CFHR1 и CFHR3, ассоциированный с гомозиготной делецией CFHR1 и CFHR3 (см. рис. 4), что предполагает патогенетическую роль указанной делеции в формировании анти-CFH аутоантител [27, 37, 69, 79]. У пациентов с анти-CFH антителами также могут иметь место мутации [18, 71]: из 13 пациентов с анти-CFH антителами у 5 отмечались мутации CFH, CFI, MCP или C3 [71]. Концентрация C3 плазмы снижена у 40–60% пациентов с анти-CFH антителами [18, 37], и у пациентов с высокими титрами анти CFH IgG она ниже по сравнению с пациентами с умеренными титрами [37]. Концентрация CFH плазмы была снижена в дебюте заболевания у 22% пациентов, исследованных M.A. Dragon-Durey и соавт., и не коррелировала с титрами анти-CFH IgG [37] (см. табл. 1, 2). В целом, анти-CFH антитела ответственны примерно за 6% случаев аГУС, преимущественно у детей (10–12% аГУС у детей) (см. табл. 3) [18, 37, 71, 72].

Мутации MCP

Впервые о наличии мутации MCP у семи пациентов с аГУС из 3 семей сообщили в 2003 г. A. Richards и соавт. [73]. В настоящее время идентифицировано более 40 различных мутаций MCP у пациентов с аГУС [38, 50, 58, 74]. В случае мутации MCP характеризуется низкой C3b-связывающей и кофакторной активностью [21, 75]. Большинство мутаций – гетерозиготные, некоторые – гомозиготные или сложные гетерозиготные. У большинства пациентов наблюдается снижение экспрессии MCP на периферических лейкоцитах (гранулоцитах или мононуклеарных клетках), что является важным диагностическим тестом. В более редких случаях экспрессия MCP в норме, однако, нарушена функция протеина. Следует отметить, что мы наблюдали, что экспрессия MCP может транзиторно снижаться в острую фазу при любом типе ГУС, что не является полным тождественным MCP-ГУС, за исключением тех случаев, когда снижение экспрессии MCP персистирует и после

разрешения острой фазы (неопубликованные данные В. Frémeaux -Bacchi). У пациентов с мутациями MCP уровень C3 чаще всего оказывается нормальным, что представляется логичным, так как считается, что мутации MCP не активируют комплемент в жидкую фазу. Тем не менее, до 27% пациентов из Регистра Италии имеют снижение концентрации C3 [18] (см. табл. 1, 2). Вероятно, что у пациентов с мутацией MCP и низким уровнем C3 имеется другая мутация, ответственная за активацию комплемента в жидкую фазу. Мутации MCP чаще встречаются у детей, чем у взрослых [18], и встречаются у 5–15% пациентов с аГУС (см. табл. 3) [17, 18, 20, 23].

Мутации CFI

Мутации CFI были впервые описаны в 2004 г. у 3 пациентов с аГУС [76]. У пациентов с аГУС зарегистрировано около 40 мутаций CFI, все они являются гетерозиготными [28, 58, 77–79]. CFI мутации приводят либо к снижению секреции белка или к нарушению его кофакторной активности, с изменением степени деградации C3b/C4b в жидкую фазу или на поверхности клеток [28, 78, 79]. Концентрация C3 плазмы снижена у 20–30% пациентов, а концентрация CFI – примерно у одной трети пациентов. Уровень C3 может быть снижен при нормальном уровне CFI и наоборот [18, 28, 31, 76] (см. табл. 1, 2). Частота встречаемости мутации CFI у пациентов с аГУС колеблется от 4 до 10%, в зависимости от серий наблюдений. У 30% пациентов с мутациями CFI имеется, по крайней мере, один дополнительный известный генетический фактор риска развития аГУС [28].

Мутации CFB

В 2007 и 2009 г. E. GoicoecheadeJorge и соавт. [80] и L.T. Roumenina и соавт. [81] сообщили о наличии четырёх гетерозиготных мутаций CFB у пациентов с аГУС. При этих мутациях, усиливающих функцию конечного продукта, белковый продукт экспрессии мутантного гена избыточно связывается с C3b, увеличивая стабильность и повышенную активность C3-конвертазы, устойчивой к расщеплению CFH, что приводит к усилению формирования комплексов C5b-9 и отложению C3-фрагментов на поверхности клеток эндотелия [81]. У пациентов с мутацией CFB отмечается постоянная активация альтернативного пути с очень низким уровнем C3. Плазменные уровни CFB могут быть нормальными или низкими (см. табл. 1, 2). Мутации CFB являются редкими, и отмечаются только у 1–4% пациентов с аГУС [18, 23, 31, 81, 82].

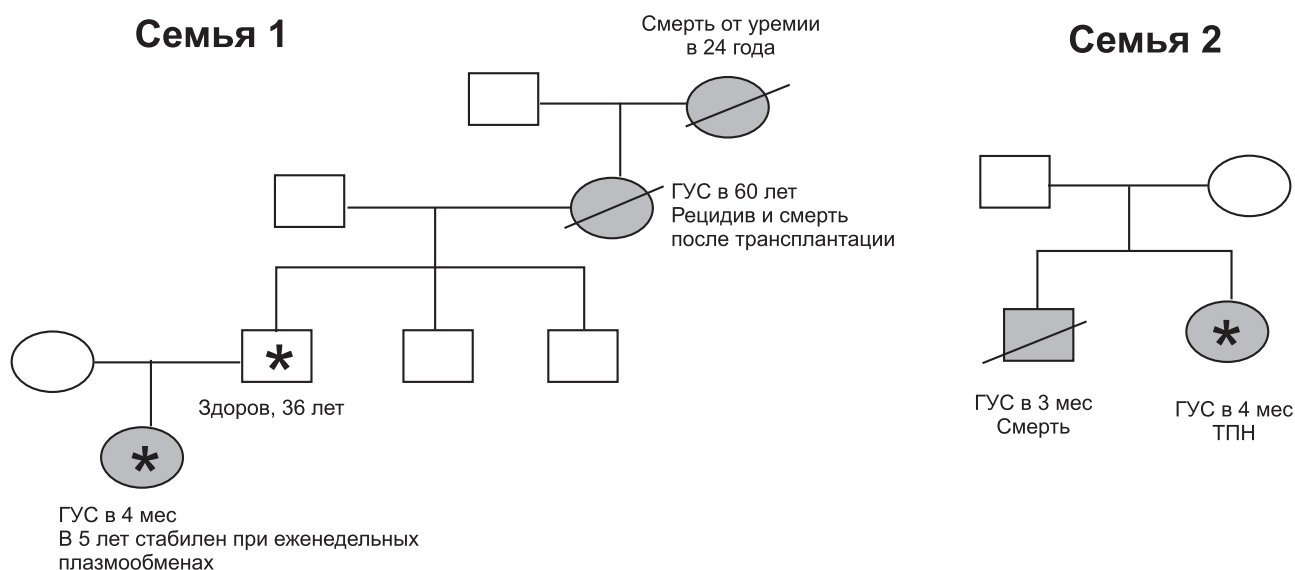


Рис. 5. Принцип наследования и вариабельность фенотипа аГУС внутри семьи: пример из двух семей с гетерозиготной мутацией CFH. Мутация CFH: W1183R, SCR 20 (семья 1); W1183L, SCR 20 (семья 2). Обращает внимание: 1) аутосомно-доминантный (семья 1) или рецессивный (семья 2) тип наследования заболевания, 2) вариабельность фенотипа внутри семьи и неполная пенетрантность в семье 1. Больные лица отмечены закрашенными символами. Умершие отмечены перекрещенными символами. Носители мутации CFH отмечены звездочкой. Любезное разрешение проф. G. Deschene (Hôpital Robert Debre, Paris).

Мутации C3

Впервые гетерозиготные мутации C3 были описаны в 2008 г. у 13 пациентов из 11 семей [83]. Большинство мутаций C3 приводят к нарушению способности C3 связываться с регуляторным протеином MCP и являются непрямыми мутациями, приводящими к усилению способности CFB связываться с C3b и к усилению образования C3 конвертазы. У 70–80% пациентов уровни C3 плазмы низкие (см. табл. 1, 2) [18, 83, 84].

Мутации C3 составляют 2–10% у пациентов с аГУС (см. табл. 3) [18, 23, 83].

Мутации тромбомодулина

Недавно наличие гетерозиготных мутаций THBD было продемонстрировано у 13 пациентов из итальянской когорты [18, 45]. In vitro THBD связывается с C3b и CFH и отрицательно регулирует систему комплемента, ускоряя CFI-зависимую инактивацию C3b в присутствии кофакторов CFH или C4b-связывающего протеина. Авторам удалось продемонстрировать, что варианты THBD были менее эффективны, чем немутантные типы THBD в отношении усиления CFI-зависимой инактивации C3b. Клетки, экспрессирующие мутантный THBD, имеют сниженную способность к деградации C3b и к образованию активируемого тромбином ингибитора фибринолиза, который расщепляет C3a и C5a. Уровень C3 снижен у половины пациентов с мутантным THBD (см. табл. 1).

Мутации THBD встречаются у 3 и 5% пациентов с аГУС в регистрах США [23] и Италии [18, 45] соответственно.

Комбинированные мутации

До 12% пациентов с аГУС имеют различные комбинации двух и более мутаций CFH, CFI, MCP, C3, CFB или THBD [18, 23, 28, 31].

Заключение

В настоящее время у 70% пациентов с аГУС, как взрослых, так и детей, выявляется одна или несколько аномалий системы комплемента, у 30% пациентов с аГУС этиология остаётся неясной. Вполне ожидаемо, что процент пациентов в различных подгруппах варьирует от года к году в зависимости от стран и регистров.

Наследственный аГУС, неполная пенетрантность и генетическая изменчивость

При анализе родословных, приблизительно в 20%, наблюдаются семейные случаи заболевания [17, 18]. В случае семейного аГУС заболевание имеет аутосомно-рецессивный или доминантный тип наследования. Отсутствие семейной истории ГУС не исключает возможность генетической передачи заболевания. Случаи семейного аГУС наблюдаются у пациентов с мутациями системы комплемента, а также в группе неясной этиологии.

У пациентов с аГУС большинство мутаций являются гетерозиготными. Мутации de novo являются исключением, и та же мутация практически постоянно присутствует у одного из родителей, обычно здорового, пробанда [18]. Установлено, что пенетрантность комплемент-аГУС составляет примерно 50%, поскольку у половины членов семьи, не-

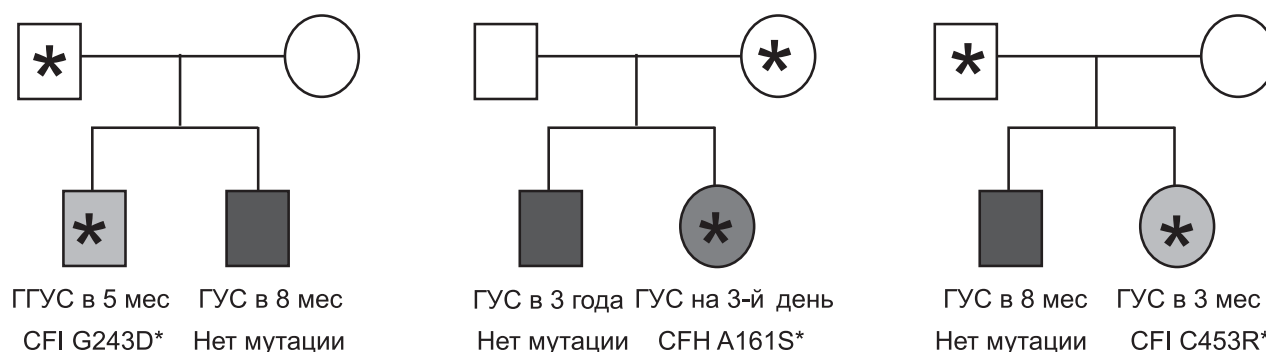


Рис.6. Неизвестные факторы риска развития аГУС могут быть связаны с идентифицированными мутациями: пример из трех семей. В 3 семьях у одного ребенка с аГУС имеет место мутации CFH или CFI, тогда как у сиблинга, также с аГУС, мутация не обнаружена. Таким образом, у двух сиблингов в каждой семье имеется, по крайней мере, один неустановленный фактор риска. Больные лица обозначены закрашенными символами. Носители мутации обозначены звездочкой. С любезного разрешения профессора R. Salomon (Hôpital Necker, Paris), E. Berard (Hôpital de l'Archet, Nice) и Г. Deschenes (Hôpital Robert Debre, Paris).

сущих мутацию, заболевание не манифестирует до 45 лет [20, 50]. Данная особенность наблюдается у всех мутаций, т.е. CFH, MCP, CFI [18, 38, 46, 85], CFB [80], C3 [18, 83, 84] и THBD [18, 45]. Таким образом, обнаружение мутации является скорее фактором риска заболевания, чем его непосредственной и единственной причиной. Кроме того, возраст начала заболевания и его тяжесть могут варьировать у членов семьи с одной и той же мутацией (рис. 5). Роль разнообразных полиморфизмов, как независимых или дополнительных факторов предрасположенности к аГУС, была продемонстрирована для генов, кодирующих CFH [18, 26, 85–87], MCP [26, 86], CFHR1 [88] или C4b-BP [89]. Эти вариации последовательности в человеческом геноме являются в основном результатом изменения одного азотистого основания (SNP), что может быть связано с изменением в белке аминокислоты, индуцируя частичное усиление или ослабление функции. Более 30 SNP локализованы в локусе RCA. К примеру, частота встречаемости гаплотипа CFH (CFH gtgt), определяемая четырьмя SNP, локализованными в SCR 1, 7, 11 и 16, и одного гаплотипа MCP (MCP ggag), определяемого пятью SNP, локализованных в гене промоторе и интронном гене MCP, была значительным образом увеличена у пациентов по сравнению со здоровым контролем. Оказалось, что в некоторых семьях пробанд наследовал мутацию системы комплемента от одного родителя, а аллель, несущий полиморфизм CFH и/или MCP, – от другого родителя, в то время как здоровые носители мутации не наследовали полиморфизмы CFH и MCP, ассоциированные с аГУС [26, 85, 86]. Однако даже в тех случаях, когда происходит сочетание вместе неблагоприятных факторов риска, заболевание может не манифестировать вплоть до среднего возраста, что предполагает наличие триггера (такого как инфекция или бере-

менность), вызывающего, вероятно, повреждение эндотелиальной клетки, что необходимо для инициирования заболевания у лиц, неспособных контролировать активацию комплемента. Атипичный ГУС, таким образом, представляет мультифакториальное заболевание, возникающее в результате воздействия факторов внешней среды, инициирующих повреждение эндотелия, и генетических факторов (мутации и представляющие риск полиморфизмы), определяющих прогрессию заболевания.

На практике невозможно предсказать риск возникновения ГУС у членов семьи, имеющих ту же мутацию, что и пробанд. Еще одной проблемой является то, что в одной семье может отмечаться несколько генетических аномалий, ряд из которых неизвестны. Например, у трех семей из Педиатрического Регистра Франции у одного ребенка с аГУС имелась CFH или CFI-мутация соответственно, в то время как у его сиблинга, также страдающего аГУС, не было выявлено мутаций [17 + неопубликованные данные] (рис. 6). Это свидетельствует о том, что у пациентов и здоровых членов их семей могут иметь место не идентифицированные генетические факторы риска.

Корреляции генотип–фенотип

Вне зависимости от типа аномалии комплемента возраст начала заболевания у взрослых одинаков. У детей, напротив, возраст начала варьирует в зависимости от аномалии комплемента [17, 18]. Во французской педиатрической когорте начало заболевания в очень раннем возрасте отмечалось преимущественно у пациентов с мутациями CFH (в среднем 6 мес, от 3 дней до 3,6 года) или CFI (в среднем 2 мес, от 1 дня до 3,8 года), тогда как у детей с мутациями MCP не отмечалось начала заболевания до годовалого возраста (в среднем 4,6 года, от 1,6 до 11,3 года [17]). У пациентов из итальян-

Таблица 4

**Методы определения протеинов системы комплемента плазмы и мембран,
скрининг антител к фактору Н**

Белки компле-мента плазмы или мембраны	Концентрация в плазме (мг/л) (–2 до + 2 SD) или экспрессия на мембране	Методика	Лаборатория	Интерпретация
C3	660–1250	Нефелометрия	Начальный базовый скрининг комплемента	Активное потребление компонентов комплемента при его активации по альтернативному пути, о чем говорят низкие уровни C3 и CFB плазмы. Часто наблюдается умеренное изолирование снижения уровня C3 при нормальном уровне CFB
CFB	93–380	Нефелометрия	Специализированная диагностика	Уровни CFH или CFI менее 60% от нормы соответствуют их количественной недостаточности
CFH	330–680 (международного стандарта нет)	Elisa (иммуноферментный анализ)	Специализированная диагностика	
CFI	40–80 (международного стандарта нет)	Elisa (иммуноферментный анализ)	Специализированная диагностика	
Анти-CFHAb	Скрининг	Elisa (иммуноферментный анализ)	Специализированная диагностика	Титр выражен в условных единицах (у.е.)
MCP	Средняя интенсивность флуоресценции (MFI)	FACS ^(a) с анти-MCP фикоэритрин конъюгированными антителами	Специализированная диагностика	У пациентов с гомозиготным дефицитом MCP экспрессия MCP не выявляется. MFI у пациентов с гетерозиготным дефицитом MCP – около 50% от нормального уровня

Примечание. (a) Обычно осуществляется с использованием периферических гранулоцитов или мононуклеарных клеток в образце крови с ЭДТА. Elisa – иммуноферментный анализ, ЭДТА – этилен-диамин тетра-уксусная кислота; FACS – клеточный сортер активации флуоресценции.

Таблица 5

Генетический скрининг системы комплемента

Ген	Локус	Метод выбора для скрининга мутаций	Количество экзонов
CFH	RCA, Chr 1q32	Метод прямого секвенирования	22
CFI	Chr 4q25	Метод прямого секвенирования	13
MCP	RCA, Chr 1q32	Метод прямого секвенирования	14
C3	Chr 19p13.3	Метод прямого секвенирования	42
CFB	Chr 6p21.3	Метод прямого секвенирования	18
THBD	Chr 20p11.2	Метод прямого секвенирования	1

Примечание. Chr, хромосома; CFH, фактор Н; CFHR1, фактор Н-связанный протеин 1; CFI, фактор I, MCP, мембранный кофакторный протеин; CFB, фактор В; THBD, тромбомодулин.

ского регистра наиболее раннее начало (от рождения до 1 года) отмечено у детей с мутациями CFH, C3 или THBD [18]. Таким образом, у большинства детей с мутациями CFH, CFI, C3 и THBD заболевание начинается до пятилетнего возраста. Напротив, у большинства детей с анти-CFH антителами (средний возраст 8,5 лет, от 8 мес до 14 лет, чаще всего от 7 до 11 лет) или мутациями MCP и у небольшого числа детей с мутациями THBD заболевание начиналось в позднем детском или подростковом возрасте (см. табл. 3) [17, 18, 37]. Исходы и прогноз в зависимости от аномалии системы комплемента указаны в разделе исходы и прогнозы.

Диагностические методы

Методы исследования системы комплемента приведены в табл. 4 и 5. За исключением определения плазменной концентрации C3 и C4 исследования системы комплемента требуют наличия специализированных лабораторий [61]. Список лабораторий,

выполняющих специализированные исследования системы комплемента, доступен в ссылках [38, 90]. Кроме случаев исследования экспрессии MCP на периферических лейкоцитах и скрининга мутаций, образцы крови необходимо взять до инфузии плазмы (ПИ) или плазмообмена (ПО). Нормальный диапазон значений для каждого белка должен быть определен для каждой методики в каждой лаборатории с использованием 100 здоровых доноров той же этнической принадлежности, что и пациенты. Основной проблемой является отсутствие международных стандартов для CFH и CFI. В дополнение к физиологической вариабельности концентрации CFH плазмы доза CFH представляет особую проблему, что объясняет различия результатов в разных лабораториях [61]. Определение уровней C3, C4, CFH, CFI и CFB плазмы, экспрессии MCP на мембранах лейкоцитов крови и скрининг анти-CFH антител являются обязательными и получение результатов необходимо в кратчайшие сроки.

Таблица 6

Атипичный гемолитико- уремический синдром у детей: возраст начала заболевания и концентрация С3 плазмы, как индикаторы аномалии комплемента, используемые при первичном скрининге

Возраст в дебюте	Аномалия комплемента, подлежащая скринингу в первую очередь
От рождения до <12 мес ± сниженный уровень С3	CFH, CFI, С3 мутации
> 1 года + нормальный уровень С3	Снижение экспрессии / мутация MCP
> 1 года + сниженный уровень С3	CFH, CFI, С3 мутации
7–11 лет ± сниженный уровень С3	Анти-CFH антитела

Примечание. CFH: фактор H, CFI: фактор I; MCP: мембранный кофакторный протеин.

У детей возраст начала указывает на необходимость выполнения конкретных генетических исследований (табл. 6): у пациентов с началом заболевания в возрасте до одного года в первую очередь необходимо производить скрининг CF, CFI и С3, вне зависимости от того, снижена концентрация С3 плазмы или нет. В случае начала заболевания в возрасте старше одного года и нормальной концентрации С3 требуется в первую очередь исключение мутации MCP. Учитывая тот факт, что анти-CFH-ГУС встречается, как правило, после семилетнего возраста и в раннем подростковом и подростковом периодах, приоритетным в этих возрастных группах является скрининг анти-CFH антител, особенно если снижена концентрация С3. Скрининг мутаций CFB и THBD необходим, если не выявлено мутаций CFH, CFI, MCP и С3, независимо от возраста начала заболевания. На рис. 7 отражена стратегия при генетическом скрининге

в зависимости от уровня С3, CFH и CFI плазмы и экспрессии MCP. Данная стратегия теоретически обоснована, хотя на практике выполнение её довольно затруднительно.

Несколько важных тезисов: 1). Нормальный уровень С3 и низкий уровень С4 плазмы указывают на активацию альтернативного пути в жидкую фазу. Очень низкие уровни С3 и CFB являются показателями чрезмерной активации альтернативного пути, умеренно сниженный уровень С3, при нормальном уровне CFB, отражает умеренную активацию в жидкую фазу. 2). Нормальные уровни С3 и CFB не исключают аномалию системы комплемента с нарушением регуляции его активации на поверхности клетки. 3). Определения уровня концентрации белков системы комплемента в плазме недостаточно, и у любого пациента с аГУС необходимо выполнение генетического анализа, даже при нормальных уровнях С3, CFH, CFI

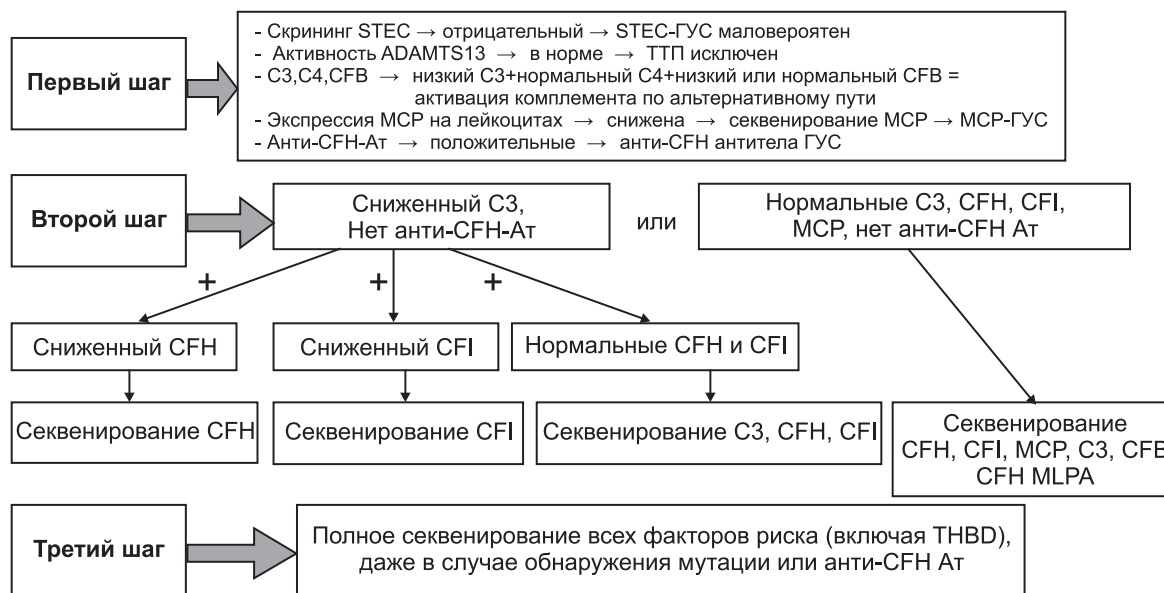


Рис. 7. Стратегия скрининга аномалий системы комплемента при аГУС. Данные о концентрации протеинов системы комплемента в плазме указывают ген, подлежащий исследованию в первую очередь, и объективизируют генетический скрининг. Важно: 1). Уровень С3 может быть низким, несмотря на нормальные уровни CFH или CFI у пациентов с мутациями CFH или CFI соответственно. 2). У пациентов с выявленным посредством MLPA гибридным CFH уровни С3 и CFH плазмы находятся в норме. STEC: Шига-токсин, продуцирующая E.coli; ADAMTS 13: Дезинтегрин и металлопротеиназа с последовательностью тромбоспондина типа 13 (A Desintegrin And Metalloproteinase with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13); CFH: фактор H; CFI: фактор I; CFB: фактор В; MCP: мембранный кофакторный протеин; THBD: тромбомодулин. MLPA – multiplex ligation dependent probe amplification.

и CFB плазмы и экспрессии MCP. 4). Однако информация об уровне в плазме белков системы комплемента показывает исследователю, на какой ген проводить скрининг в первую очередь (см. рис. 7), и помогает ему подтвердить достоверность генетического скрининга. Например, в случае низкого уровня CFI и не обнаруженной мутации CFI результаты секвенирования анализируются повторно, а при необходимости осуществляется повторное секвенирование с целью поиска пропущенной мутации; если уровень C3 низкий, а уровни CFH и CFI нормальные и антитела к CFH не обнаружены, необходимо производить поиск мутаций C3, а затем CFB; если у пациента имеется мутация MCP в сочетании с низким уровнем C3, необходимо производить поиск другой мутации, помимо MCP. 5). Уровни C3 и CFH плазмы не изменены у пациентов с гибридным CFH, выявляемым только посредством MLPA, методом, показанным в наше время всем пациентам с аГУС неясной этиологии. 6). Так как мутации обнаружены в разных участках различных генов, оправдан скрининг всех экзонов. 7). Учитывая, что, по крайней мере, 10% пациентов имеют мутации двух и более регуляторов системы комплемента, а у некоторых имеется мутация в дополнение к наличию анти-CFH антител, обнаружение одной му-

тации или анти-CFH антител не исключает необходимости исследования всех генов, хотя специфическая роль каждой аномалии системы комплемента в исходе заболевания до конца не ясна. 8). Скрининг мутаций и анти-CFH антител является обязательным перед трансплантацией, в особенности у пациентов, наблюдаемых в течение длительного времени и планируемых на трансплантацию (см. раздел Трансплантация). 9). Функциональное последствие каждой генетической аномалии должно быть определено *in vitro* путем мутагенеза, если оно уже не определено [61]. Взаимодействие между практикующим врачом и исследователем, работающим в специализированной лаборатории, касательно патогенности мутаций (доказано/возможно/маловероятно/неизвестно), является плодотворным и должно быть настоятельно рекомендовано.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Комплемент-аГУС необходимо дифференцировать от других форм ГУС и от ТТП. Возраст начала заболевания (рис. 8), семейный анамнез, обстоятельства и клиническая картина являются особенно информативными у детей, в то время как у взрослых клинические проявления могут быть менее очевидными (табл. 7). В настоящее время для

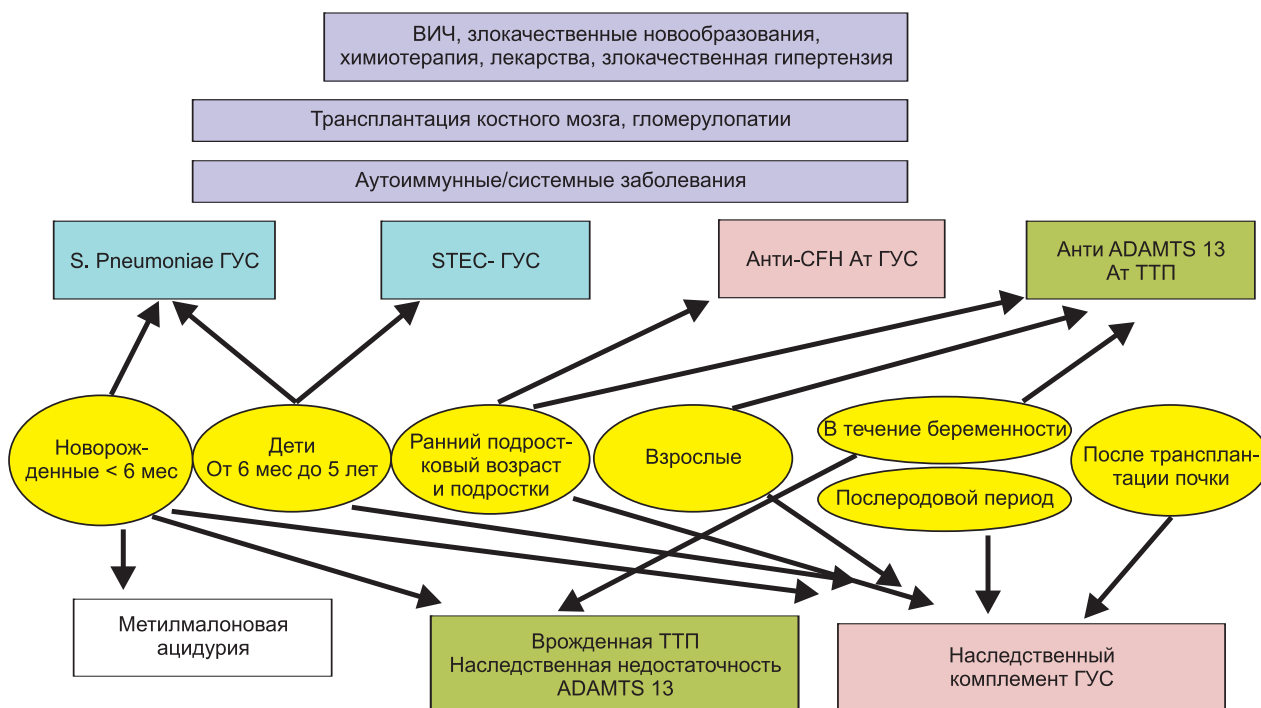


Рис. 8. Различные подгруппы ГУС и ТТП в соответствии с возрастом начала заболевания. Розовые стрелки и ячейки: комплемент ГУС; зеленые стрелки и ячейки: ТТП; верхняя линия: иммунные ГУС и ТТП; нижняя линия: наследственные ГУС и ТТП. На рисунке также отражены два основных индуцированных инфекцией ГУС (голубые стрелки и ячейки) и различные причины вторичного атипичного ГУС (фиолетовые ячейки) в зависимости от возраста. ГУС: гемолитико-уремический синдром; ТТП: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ВИЧ: вирус иммунодефицита человека; STEC: *E. coli*, продуцирующая шига-токсин; ADAMTS 13, дезинтегрин и металлопротеиназа с последовательностью тромбоспондина типа 1, 13.

Таблица 7

Клинические проявления различных подгрупп гемолитико-уремического синдрома и тромботической тромбоцитопенической пурпуры, исследования, используемые для подтверждения диагноза

Возраст дебюта и клинические проявления	Вероятный диагноз	Исследования для подтверждения диагноза
Неонатальный период Тяжелая желтуха Моча цвета портвейна без макрогематурии Генетически родственные семьи или схожие симптомы, или неонатальная смерть у сибсов/сиблингов	Врожденная ТТР (синдром Апшоу–Шульмана)	Дефицит ADAMTS 13 (<10%) без анти-ADAMTS 13 антител. Мутация <i>ADAMTS13</i> (аутосомно-рецессивная)
Неонатальный период <6 мес Недостаточная прибавка массы тела, трудности с кормлением, гипотония ± задержка развития. Генетически родственные семьи	ГУС ассоциированный с метилмалоновой ацидурией	Гипергомоцистеинемия, гипометионинемия, метил-малоновая ацидурия. Мутация <i>MMACHC</i> (аутосомно-рецессивная)
<2 лет Лихорадка Инвазивная инфекция <i>S.pneumoniae</i> (доказанная или подозреваемая): пневмония, менингит, септицемия, в особенности в случае эмпиемы или субдурального абсцесса	ГУС связанный с <i>S.pneumoniae</i>	Ложноположительный тест Кумбса. Положительный рост культуры (кровь, ликвор) или ПЦР. Положительная реакция активации Т-лимфоцитов (экспозиция антигенов Томсен–Фриденрейха на красных клетках крови) подтверждают диагноз
> 6 месяцев до 5 лет Диарея ± мелена в течение последних 2 нед. Эндемичные регионы по STEC или <i>Shigella dysenteriae</i>	STEC-ГУС (<i>Shigella dysenteriae</i> ГУС в эндемичных регионах)	Анализ кала или ректальных отпечатков: посев на STEC (MacConkey для штаммов 0157:H7); ПЦР сыворотки на Stx: анти-ЛПС антитела против наиболее распространенных серотипов в данном регионе
Подростки и взрослые Лихорадка Признаки поражения центральной нервной системы Отсутствие или умеренное поражение почек. Аутоиммунные состояния (СКВ, АФС, тиреоидит)	Иммунная ТТП	Дефицит ADAMTS 13 (<10%) с анти-ADAMTS13 антителами
От рождения до подросткового и взрослого возраста Отсутствие диареи в продромальном периоде или продромальная диарея при отсутствии следующих симптомов: - возраст <6 мес или > 5 лет - скрытое начало - рецидив ГУС - подозрение на предшествующий ГУС - предшествующий неуточненный ГУС - посттрансплантационный ГУС - ГУС, связанный с беременностью (послеродовой) - несинхронный наследственный ГУС	Комплемент-аГУС	Полное исследование системы комплемента

Примечание. ГУС: гемолитико-уремический синдром; ТТП: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ADAMTS13: А Де-зинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондином типа 1 13; MMACHC: метилмалоновая ацидурия и гомоцистинурия; ПЦР: полимеразная цепная реакция; STEC: *E. coli*, продуцирующая Шига-токсин; STX: шигаподобный токсин; LPS: липополисахарид.

большинства пациентов доступно биологическое подтверждение диагноза [90, 91].

У новорожденных и детей в возрасте до 6 мес, комплемент-ГУС является диагнозом первой очереди, однако пневмококк-индуцированный ГУС также требует незамедлительной диагностики и лечения [92–94], тогда как врожденные наследственные ТТР и метилмалоновая ацидурия – оба – чрезвычайно редкие заболевания – являются альтернативными диагнозами и требуют специальных методов диагностики и лечения. У детей в возрасте от 6 мес до 5 лет также необходима незамедлительная диагностика пневмококк-индуцированного ГУС. Постдиарейный STEC-ГУС значительно преобладает в этой возрастной группе, но за ним по частоте следует комплемент-ГУС. У детей подросткового возраста и у подростков в боль-

шинстве случаев встречается комплемент-ГУС, преимущественно МСР-ГУС и с анти- CFH ГУС. Интересно, что для этого возраста также типично развитие приобретенной ТТР, обусловленной анти-ADAMTS13 антителами [95] (рис. 8). У взрослых вторичный аГУС или иммунная ТТР могут иметь общие причины, такие как аутоиммунные заболевания [системная красная волчанка (СКВ) или антифосфолипидный синдром (АФС)]. (см. рис. 8). Беременность может являться триггером как ГУС, так и ТТР, хотя ТТР, обусловленная беременностью, проявляется в основном во втором и третьем триместрах, а ГУС, связанный с беременностью, развивается в основном в послеродовом периоде [39]. ТТР и ГУС, как правило, имеют различную клиническую картину, с превалированием неврологической симптоматики в случае ТТР

Таблица 8

**Обследования, рекомендованные у пациентов с верифицированным аГУС,
адаптировано из [90]**

	Обследования
1. STEC-инфекция	Анализ кала и ректальных мазков: посев на STEC (MacConkey для 0157:H7); ПЦР наStx. Сы- воротка: анти-ЛПС антитела к наиболее распространенным серотипам в данной местности
2. Нарушения регуляции си- стемы комплемента	C3, C4 (плазма / сыворотка) Фактор H, фактор I, фактор В (плазма / сыворотка) Антитела к фактору H MCP (экспрессия на поверхности полинуклеарных или моноклеарных лейкоцитов, выявлен- ных с помощью FACS) Анализ мутаций генов фактора H, фактора I, MCP, C3, фактора В
3. Классификация наслед- ственной или приобретенной недостаточности ADAMTS13	Активность или количество ADAMTS13 плазмы (ИФА) $\pm$ ингибитор
4. Метаболизм кобаламина: метилмалоновая ацидурия	Хроматография аминокислот плазмы (высокий уровень гомоцистеина, низкий метионина); хроматография органических кислот мочи (метилмалоновая ацидурия) $\pm$ анализ мутаций в гене <i>MMACHC</i>
5. ВИЧ	Серология
6. Беременность, HELLP- синдром	Тест на беременность, ферменты печени, обследование как в пункте 2 и 3
7. Другие причины	Антинуклеарные антитела, волчаночный антикоагулянт, антифосфолипидные антитела

STEC: Шига-токсин, продуцирующая *E.coli*; STX: шигаподобный токсин; ПЦР: полимеразная цепная реакция; ADAMTS13: А де-
зинтегрин и металлопротеиназа с последовательностью тромбоспондина типа 1, 13; ВИЧ: вирус иммунодефицита человека;
HELLP: гемолиз, повышенный уровень печеночных ферментов, низкий уровень тромбоцитов; MCP: мембранный кофакторный
протеин; FACS: клеточный сортер активации флюоресценции; MMACHC: метилмалоновая ацидурия и гомоцистинурия; ИФА:
иммуносорбентный ферментный анализ.

и с преимущественным поражением почек в слу-
чае ГУС, хотя может отмечаться перекрест сим-
птомов, и во всех случаях ТТР с неподтвержден-
ной недостаточностью ADAMTS13 необходимо
подразумевать комплемент-ГУС.

**Пациенты с установленным аГУС нужда-
ются в полном биологическом обследовании
(табл. 8).**

1). Исследование на STEC-инфекцию в дебюте
ГУС необходимо у всех пациентов, в том числе у
пациентов с аГУС, так как возможна нетипичная
клиническая картина STEC-ГУС (необычный воз-
раст начала или отсутствие диареи).

2). У всех пациентов с подозрением на аГУС не-
обходимо определение активности ADAMTS13, по-
скольку проявления аГУС и ТТР могут быть схо-
жими. Кроме того, имеются данные о сочетании
мутации CFH и полной наследственной недоста-
точности ADAMTS13 [96]. Образцы крови необхо-
димо забирать до ПИ и ПО. При диагностике ТТР
значимой является только снижение активности
ADAMTS13 ниже 10% от нормы. В настоящее вре-
мя с помощью методики Elisa возможно определе-
ние концентрации ADAMTS13 в плазме в течение
менее чем 24 ч [97]. Список лабораторий, опреде-
ляющих ADAMTS13, указан в [38, 90].

3). Скрининг нарушения метаболизма кобала-
мина (гомоцистинурия с метилмалоновой ациду-
рией) является обязательным у всех детей с аГУС.

У пациентов с неонатальной формой этой внутри-
клеточной аномалии метаболизма витамина В₁₂,
при развитии ГУС отмечается чрезвычайно высо-
кий уровень смертности, обусловленный полиор-
ганной недостаточностью [12, 14]. Рекомендация
выполнять диагностические тесты на это заболева-
ние у всех детей с аГУС является результатом со-
общения о нескольких случаях умеренной метил-
малоновой ацидурии без неврологической симпто-
матики, выявленной у пациентов с аГУС в позднем
детском периоде. Исход подобных случаев как в от-
ношении ГУС, так и в отношении метаболическо-
го заболевания, при постоянной терапии В₁₂ пред-
ставляется благоприятным [13]. Следует отметить
также, что сообщается о сочетании метилмалоно-
вой ацидурии с мутацией MCP [98] или CFH [99],
что еще раз подчеркивает мультифакториальную
природу аГУС.

4). Взрослых с аГУС необходимо систематиче-
ски обследовать на ВИЧ-инфекцию и аутоиммун-
ные заболевания (см. табл. 8).

5). Женщины с HELLP-синдромом или послеро-
довым ГУС, а также пациенты с пост транспланта-
ционным ГУС требуют обследования системы ком-
племента. У пациентов с ВИЧ-аГУС или ГУС по-
сле трансплантации костного мозга не выявлялось
дисфункции комплемента, в то время как у 36%
женщин с HELLP-синдромом [100], у 86% жен-
щин с ГУС, ассоциированным с беременностью
[39], и у 29% пациентов, с de novo диагностиро-

ванным ГУС после трансплантации почки [101], были обнаружены мутации системы комплемента. Примечательно, что мутации системы комплемента также были выявлены у 18% пациентов с СКВ и/или АФС, у которых развивалась преэклампсия, а также у 8,5% пациентов с преэклампсией и отсутствием данных в пользу аутоиммунного заболевания [102]. Частота встречаемости предсуществующих аномалий системы комплемента в случаях аГУС, осложняющего течение злокачественной гипертензии, не исследовалась.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Выявление мутации *de novo* чаще является исключением, и при обследовании одного из родителей пробанда, как правило, выявляется мутация. Вероятность наследования мутации сиблингами и детьми пробанда составляет 50%. Однако, учитывая тот факт, что пенетрантность заболевания составляет примерно 50%, а возраст начала и клиническая картина заболевания зачастую варьируют у пациентов из одной семьи с одинаковой мутацией, определение риска развития заболевания и его исходов у представителей группы риска представляется несоизмеримо трудной задачей. При генетическом консультировании необходимо также принимать во внимание и то, что ГУС может являться результатом множества генетических факторов, некоторые из которых известны, а некоторые нет. Выявление одного фактора не исключает этиологической роли другого, на сегодняшний день ещё неизвестного. Другими словами, также трудно быть уверенным в том, что индивидуум не имеет риска развития ГУС, как и быть уверенным, что он этот риск имеет.

Несмотря на эти оговорки, будущим родителям и взрослым, страдающим этим заболеванием или находящимся в группе риска, необходимо рекомендовать генетическое консультирование. Возможна пренатальная диагностика. Пренатальной диагностике должно предшествовать определение мутации(й). Кроме того, необходимо определение функциональных последствий мутации для того, чтобы быть уверенным, что данная мутация действительно представляет высокий риск развития заболевания. Однако то, что справедливо для здоровых членов семьи с мутацией, справедливо и для плода, и прогнозирование риска развития аГУС у плода после рождения является чрезвычайно трудной задачей, даже в случае высокопатогенных мутаций. Методом выбора может быть предимплантационная генетическая диагностика.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ, ВКЛЮЧАЯ ЛЕЧЕНИЕ

Поддерживающая терапия

Произошедший прогресс в методах интенсивной терапии и диализа объясняет снижение смертности, особенно у маленьких детей. На практике любой пациент с подозрением на аГУС должен быть переведен в специализированный центр (нефрологический или, если это необходимо, интенсивной терапии), где лечение острой почечной недостаточности в сочетании с артериальной гипертензией, различные техники диализа и плазмообмена (ПО) являются повседневной практикой.

Несмотря на то, что целью данного обзора не является рассмотрение тактики ведения острой почечной недостаточности, некоторые особенности следует упомянуть:

1). Инфузия тромбоцитарной массы противопоказана, поскольку может значительно ухудшать течение ТМА, за исключением пациентов с кровотечением (что нехарактерно) или в случае планирования хирургического вмешательства при высоком риске кровотечения у пациента с тяжелой тромбоцитопенией (тромбоциты $<30\,000/\text{mm}^3 \times 10^9/\text{л}$). 2). Сосудистый доступ осуществляется в большинстве случаев посредством постановки центрального катетера, позволяющего проведение гемодиализа и ПО: выбор вены (бедренной, подключичной или внутренней яремной) зависит от возраста пациента и практики конкретного учреждения. Постановка двухходового катетера должна выполняться опытным врачом. Бережное отношение к периферическим и центральным венам (не использовать лигатуры) является чрезвычайно важным у этих пациентов, учитывая высокую вероятность необходимости длительного сосудистого доступа для гемодиализа и ПО.

Учитывая частоту рецидивов, провоцируемых инфекциями, клиницисты должны иметь настороженность в отношении симптомов инфекций и при необходимости лечить их. Данные о провоцировании ГУС вакцинацией неубедительны. Положительные стороны вакцинации, в особенности против гриппа (сезонный и H1N1, с использованием вакцины без адьюванта), скорее всего, перевешивают возможный риск.

Плазмотерапия

Плазмотерапия оставалась лечением первой очереди пациентов с аГУС до 2010 г., и основывалась в большей степени на мнении экспертов, чем на результатах клинических исследований [31, 90, 91, 103]. На сегодняшний день не выполнялось проспективных исследований. При ретроспективном

анализе данных [17, 18] неблагоприятный исход в отношении почек может быть обусловлен запоздалой, недостаточной или слишком непродолжительной плазмотерапией. В вирус-инактивированной свежезамороженной плазме (СЗП) содержится нормальное количество CFH, CFI, CFB и C3. ПО удаляет мутантные CFH, CFI, CFB и C3, анти-CFH антитела и другие триггеры дисфункции эндотелия и гиперагрегации тромбоцитов, а возмещение объема посредством СЗП привносит функционально полноценные белки. Кроме того, ПО предотвращает перегрузку объемом и сердечную недостаточность в случаях инфузии большого количества СЗП. Он также предотвращает гиперпротеинемию, развивающуюся при инфузии больших количеств плазмы несколько раз в неделю.

Плазмотерапия у пациентов с мутацией CFH

В целом, у 63% пациентов с мутацией CFH, получавших плазмотерапию в какой-либо форме (инфузии плазмы или плазмообмен), по данным Регистра Италии, отмечался положительный ответ на плазмотерапию (полный или частичный – гематологическая ремиссия и последствия со стороны почек). Однако процент случаев полного выздоровления на фоне плазмотерапии составил только 5%, тогда как процент случаев прогрессирования заболевания до терминальной почечной недостаточности или смертельного исхода составил 37% [18]. Двенадцать наблюдений, в основном у детей, показывают, что раннее начало интенсивной плазмотерапии может вылечить ГУС, а продолжительная плазмотерапия предотвращает рецидивы и прогрессирование до терминальной почечной недостаточности (ТПН) у пациентов с мутацией CFH [17, 103–115]. Эти пациенты получали ПО (40–60 мл/кг с замещением СЗП) или ПИ (10–15 мл/кг) в острую фазу, большинство из них ежедневно в течение, по крайней мере, 5 дней, а в ряде случаев до 2 нед, с постепенным урежением до длительной поддерживающей плазмотерапии (ПО или ПИ еженедельно или каждые 2–4 нед). У большинства пациентов отмечались рецидивы, связанные с инфекциями, с которыми удалось справиться интенсификацией плазмотерапии. У десяти из двенадцати пациентов функция почек была сохранна через 1–6 лет наблюдения после плазмотерапии, но у двух после 4 лет [107] и 7 лет [115] развилась ТПН, что демонстрирует неопределенность в отношении того, может ли благоприятный эффект плазмотерапии поддерживаться на протяжении десятилетий. С другой стороны – у большинства пациентов, получавших плазмотерапию, только в период обострения забо-

левания отмечалось развитие ТПН или смерти в течение менее одного года [103, 113, 116–118]. Эффект, оказываемый плазмотерапией, может различаться в зависимости от генотипа. Ряд наблюдений позволяют предположить, что использование ПО может оказаться предпочтительнее, чем ПИ, у пациентов с нарушением функции мутантного CFH (мутации 2-го типа), возможно потому, что в ходе ПО происходит удаление нефункционирующего CFH [113, 114].

Плазмотерапия у пациентов с мутацией CFI

Только у 25% пациентов с мутацией CFI, получавших плазмотерапию, по данным Регистра Италии, отмечался положительный эффект, а у 75% заболевание прогрессировало с развитием ТПН или смерти [18]. У пяти пациентов с мутацией CFI (три из них – с ассоциированными факторами риска), получавших ПО или ПИ [36, 77, 103, 119], в острую фазу отмечалась полная или частичная ремиссия. У всех пациентов возникли рецидивы и у всех, за исключением одного, в течение нескольких недель или месяцев развилась ТПН. Для того, чтобы подтвердить эффект плазмотерапии у пациентов с мутацией CFI, а также роль ассоциированных мутаций в ответе на плазмотерапию, необходимо большее число пациентов.

Плазмотерапия у пациентов с мутацией MCP

Так как MCP не является циркулирующим протеином, у пациентов с MCP не приходится ожидать положительного эффекта плазмотерапии. По крайней мере у 90% пациентов отмечают ремиссии после развития обострений, независимо от того, получали они плазмотерапию или нет [17, 18, 21]. Тем не менее, при обострениях ГУС процедура ПО применяется самым активным образом для удаления токсичных факторов, таких как факторы агрегации/триггеры эндотелиального повреждения. Долговременные ПО, как представляется, не имеют преимуществ у пациентов с MCP-ГУС [120].

Плазмотерапия у пациентов с мутациями C3, CFB или THBD

Данные о пользе плазмотерапии у пациентов этих подгрупп мало документированы. У 57% пациентов с мутацией C3 и у 88% с мутацией THBD, получавших плазмотерапию, по данным Регистра Италии, отмечен ответ на терапию (полная или частичная ремиссия, гематологическая ремиссия с осложнениями со стороны почек), и у 43% и 13% пациентов соответственно отмечалось прогрессирование с развитием ТПН или летального исхода

[18]. Сообщается о развитии ремиссии у 2 пациентов с мутацией С3 [84, 121] и у 3 пациентов с мутацией CFB [80–82] на фоне терапии ПО или ПИ.

Плазмотерапия и иммуносупрессивная терапия у пациентов с аГУС с анти-CFH антителами.

Плазмообмен с удалением антител является терапией первой линии у пациентов с ГУС, индуцированным анти- CFH антителами. Однако после прекращения сеансов ПО часто вновь происходит нарастание титра антител, и часто развивается рецидив ГУС. В связи с этим рекомендуется комбинация с иммуносупрессивной терапией и с использованием глюкокортикостероидов и азатиоприна, микофенолат мофетила, внутривенных циклофосфамида или анти-CD20 [37, 68, 72, 122–124]. Длительность плазмотерапии и выбор иммуносупрессивного препарата в настоящее время не регламентированы. В обоих случаях следует руководствоваться динамикой титра анти-CFH антител. Высокий титр антител коррелирует с риском рецидивов, которые, в свою очередь, увеличивают риск почечных осложнений [37].

Практические рекомендации

Так как на момент манифестации аГУС информация о системе комплемента и ADAMTS13 обычно отсутствует, по мнению экспертов, рекомендуется эмпирическое начало плазмотерапии в максимально ранние сроки, желательно в первые 24 ч [90, 91, 125]. Терапией первой линии должен являться ПО, с обменом до 1,5 л плазмы (60–75 мл/кг) за сеанс с замещением СЗП. В случае невозможности выполнения ПО в первые 24 ч госпитализации, при отсутствии у пациента перегрузки объемом и/или гипертензии, а также симптомов сердечной недостаточности, целесообразно выполнение ПИ (10–20 мл/кг).

ПО должен выполняться ежедневно до нормализации уровня тромбоцитов, ЛДГ, гемоглобина и отчетливого улучшения функции почек в течение нескольких дней. Персистирование гемолиза или отсутствие значимого улучшения функции почек после 3–5 ежедневных сеансов ПО должно быть расценено как критерий неконтролируемой ТМА, даже в случае нормализации уровня тромбоцитов (тем более, если тромбоцитопения сохраняется) и является показанием к продолжению ежедневных сеансов ПО или, по последним данным, переходу на терапию экулизимабом (см. раздел Ингибиторы системы комплемента: новые методы лечения в 2010–2011 гг.). В случае успеш-

ного контроля заболевания ежедневными ПО последующая рекомендованная частота проведения ПО/ПИ составляет пять раз в неделю в течение 2 нед и три сеанса в неделю в течение последующих 2 нед. В дальнейшем частота проведения сеансов плазмотерапии определяется индивидуально, в соответствии с характером течения заболевания, характером и динамикой выявленного фактора риска. Выявление мутации MCP позволяет отказаться от плазмотерапии. Для пациентов с мутациями CFH, CFI, С3 или CFB выбор конкретного метода лечения (ПО/ПИ), а также интервал между сеансами определяются в индивидуальном порядке. У пациентов с мутацией CFH, а также, возможно, и у пациентов с мутацией CFI в комбинации с другими аномалиями системы комплемента, а также с мутациями С3 или CFB, плазмотерапию, с высокой долей вероятности, необходимо будет продолжать постоянно. Тем не менее, у пациентов с отсутствием проявлений ГУС на фоне постепенно, в течение нескольких месяцев или лет, уменьшения частоты сеансов ПО/ПИ до одного или менее раз в месяц, как правило, обсуждается попытка отмены плазмотерапии. В случае присоединения инфекции необходим тщательный биологический контроль для ранней диагностики и лечения возможного рецидива интенсификацией плазмотерапии с проведением ежедневных сеансов.

Ограничения в плазмотерапии

Ряд трудностей, касающихся материально-технического обеспечения, может ограничить возможность выполнения ПО в течение длительного времени. Для выполнения ПО необходимо наличие квалифицированного персонала, особенно при проведении плазмотерапии у детей [126, 127]. В случае отсутствия у пациента артериовенозной фистулы, необходима постановка центрального венозного катетера, схожего с тем, который используется для проведения гемодиализа, что увеличивает риск центрального венозного тромбоза, особенно у детей, и инфекционных осложнений. У ряда пациентов развиваются анафилактические реакции на СЗП, что может потребовать прекращения любой формы плазмотерапии.

Трансплантация почки: показания, риски и новые проблемы и решения

Риск рецидива аГУС после трансплантации в зависимости от аномалии комплемента

Теоретически любой пациент с аГУС, течение которого осложнилось ТПН, является потенциальным кандидатом на трансплантацию почки. Одна-

ко общий риск рецидива аГУС после трансплантации почки составляет 50%, а риск отторжения трансплантата у пациентов с рецидивом составляет 80–90% [18, 128–131] (см. табл. 3). У детей сообщается также о высоком риске отторжения трансплантата вследствие артериального тромбоза [17]. Риск посттрансплантационного рецидива аГУС у пациентов с мутацией CFH составляет 75–90%, у пациентов с мутацией CFI – 45–80% и у пациентов с мутацией C3 – 40–70% [83, 131]. Три пациента с мутацией CFB [80, 81] и один с мутацией THBD [45] после трансплантации почки – потеряли трансплантат в связи с рецидивом. Напротив, низкий риск рецидива (от 0% [18] до 15–20% [131]) отмечается у пациентов с мутацией MCP, поскольку, с логической точки зрения, трансплантат несёт MCP белок без мутации. Вариабельность риска посттрансплантационного рецидива, например, у пациентов с мутациями CFI, C3 или MCP, должна интерпретироваться в соответствии с современными представлениями о широком распространении ассоциированных генетических факторов риска. Так как более чем у половины носителей мутации CFI, как показано, имеются дополнительные факторы предрасположенности к аГУС, то риск рецидива у пациентов с изолированными мутациями CFI должен быть пересмотрен [28]. С этой же точки зрения, несколько пациентов с мутацией MCP, у которых сообщается о посттрансплантационном рецидиве, должны были бы быть обследованы на наличие аномалий системы комплемента, ответственных за рецидив.

Посттрансплантационный рецидив у пациентов с CFH мутациями обычно отмечается в очень ранние сроки – в течение первых дней или первого месяца в половине случаев и между вторым и шестым месяцем у остальных больных (данные, полученные из ссылок в [129]). Однако у ряда пациентов рецидив развивается лишь через несколько лет. Наиболее вариабелен период времени до рецидива, как представляется, у пациентов с мутацией CFI – он возникает или в течение первых дней после трансплантации, или после нескольких месяцев или даже лет [129, 132]. Клиническая картина рецидива иногда не соответствует развернутой классической картине ГУС, а проявляется массивной протеинурией и прогрессирующей потерей функции трансплантата без гемолиза и тромбоцитопении, с признаками ТМА при биопсии трансплантата. В большинстве случаев нелеченый рецидив приводит к утрате функции трансплантата, что обычно происходит в течение первого года после трансплантации.

Риск посттрансплантационного рецидива у пациентов с анти-CFH антителами в достаточной

мере не документирован, но можно ожидать развитие рецидива при наличии высокого титра антител на момент трансплантации. Снижение уровня анти-CFH антител с использованием ПО и терапии ритуксимабом позволили успешно произвести трансплантацию у двух пациентов [37, 122, 133]. Имеются публикации о выполнении трансплантации без последующих рецидивов у пациентов с анти-CFH антителами в отсутствии специфической терапии [71, 134]. Однако претрансплантационный скрининг анти-CFH антител или определение их титра не были представлены в этих наблюдениях. Определение риска посттрансплантационного рецидива осложняется тем, что у пациентов с анти-CFH антителами также могут выявляться мутации CFH, CFI, MCP или C3 [71].

Риск рецидива также существует у пациентов без мутаций и анти-CFH антител, хотя он достоверно не установлен.

Трансплантация от живых родственников не рекомендуется

Принимая во внимание тот факт, что существует риск развития отторжения трансплантата в связи с рецидивом ГУС, родственную трансплантацию почки следует считать противопоказанной у пациентов с мутациями CFH, CFI, CFB, C3 или THBD, неоднозначной – у пациентов с необъяснимыми случаями аГУС и спорной – для пациентов с мутацией MCP. Также необходимо принимать во внимание риск развития аГУС после трансплантации у донора. Есть сообщение о развитии ГУС у четырёх доноров в сроки от 3 нед до 10 мес после операции [129]. Впоследствии у одного из доноров и его реципиента была обнаружена мутация CFH. Учитывая неполную пенетрантность мутации, роль полиморфизма генов системы комплемента, а также генетическую вариабельность членов одной семьи, невозможно со стопроцентной уверенностью заявить об отсутствии риска аГУС у родственных доноров.

Профилактика/лечение рецидивов аГУС после трансплантации почек

Часто до трансплантации, в связи с гипертензией или продолжающимся гемолизом и тромбоцитопенией, выполняется билатеральная нефрэктомия. К сожалению, это не уменьшает риск посттрансплантационного рецидива аГУС [17].

Отказ от ингибиторов кальциневрина

Ряд исследователей предположили, что отказ от применения ингибиторов кальциневрина, обладающих эндотелиальной токсичностью, может оказать

ся полезным [135], в то время как результаты других – оказываются противоречивы [128, 129, 131]. Одним из объяснений этого может являться то, что схемы лечения, не включающие кальциневрин, часто используют сиролимус, который, как показано в настоящее время, оказывает токсическое действие на эндотелий, через подавление VEGF [7–11]. Учитывая эти данные, а также повышение риска отторжения при использовании схем, не включающих ингибиторы кальциневрина, аГУС сам по себе не является противопоказанием к использованию ингибиторов кальциневрина [125].

Плазмотерапия для профилактики или лечения рецидива аГУС после трансплантации почки

При анализе длительных наблюдений большое количество пациентов во время рецидивов получали ту или иную форму плазмотерапии [17, 128–131]. Однако так как время начала плазмотерапии, её вариант (ПО или ПИ), введенный или замененный объем СЗП, частота и продолжительность сеансов значительно различались, оценить эффект плазмотерапии сложно. Тем не менее, по данным большинства исследований, плазмотерапия во время рецидива часто не способна спасти функцию почки и предотвратить потерю трансплантата [128–131]. Поэтому в настоящее время рекомендуется превентивная плазмотерапия [125]. Как и для плазмотерапии, рекомендованной для пациентов с аГУС и нативными почками, следует провести один сеанс ПО непосредственно перед трансплантацией, инфузию СЗП во время трансплантации и продолжить сеансы ПО ежедневно в течение, по крайней мере, 5 дней, с последующим уменьшением количества сеансов до 5 в неделю в течение 2 нед, затем до 3 сеансов в неделю в течение 2 нед, и последующим постепенным уменьшением их числа в зависимости от особенностей течения данного клинического случая (рис. 9). Насколько нам известно, превентивная плаз-

терапия оказалась успешной для профилактики рецидивов у десяти реципиентов почки, в том числе у 5 с мутацией гена CFH [113, 131, 136, 138], у трех с мутацией CFI [131, 139] и у двух с мутацией C3 [121, 131]. Эффективность профилактической плазмотерапии, предшествующей трансплантации почки, может быть продемонстрирована на примере одной семьи [113, 137]. У трех сиблингов, включая двух однояйцевых близнецов, был аГУС с мутацией CFH S1191L, SCR20. У старшего ребенка имела место потеря первого трансплантата вследствие рецидива ГУС. У одной из однояйцевых близнецов отмечалась сохранная функция нативных почек на фоне профилактических сеансов ПО на протяжении 6 лет наблюдения. Второй из близнецов была успешно выполнена трансплантация почки с началом сеансов ПО непосредственно перед вмешательством и с продолжением их в последующем, с уровнем креатинина сыворотки 127 мкмоль/л в течение 5 лет после трансплантации. У самой старшей сестры произошла потеря второго трансплантата несмотря на профилактические сеансы ПО, развившаяся при уменьшении их числа от 1 в неделю до 1 в две недели [113]. Третья трансплантация была успешной на фоне двух сеансов ПО в неделю, однако у ребенка развилась иммунная реакция на плазму, в связи с чем она была переведена на терапию экулизумабом [137]. Примечательно, что у двух других пациентов с мутацией CFH R1210C в SCR20, получавших сеансы ПО/ПИ до, во время и после оперативного вмешательства в течение лишь 2,5 и 3 мес соответственно, не отмечалось рецидивов в течение 1 года и 3 лет соответственно [136, 138]. Эти наблюдения подтверждают положительный эффект превентивной плазмотерапии, проводимой до хирургического вмешательства, и интенсивно продолжаемой в течение первых месяцев после трансплантации. Эти исследования также показывают, что программа плазмотерапии после трансплантации может быть только эмпирической.

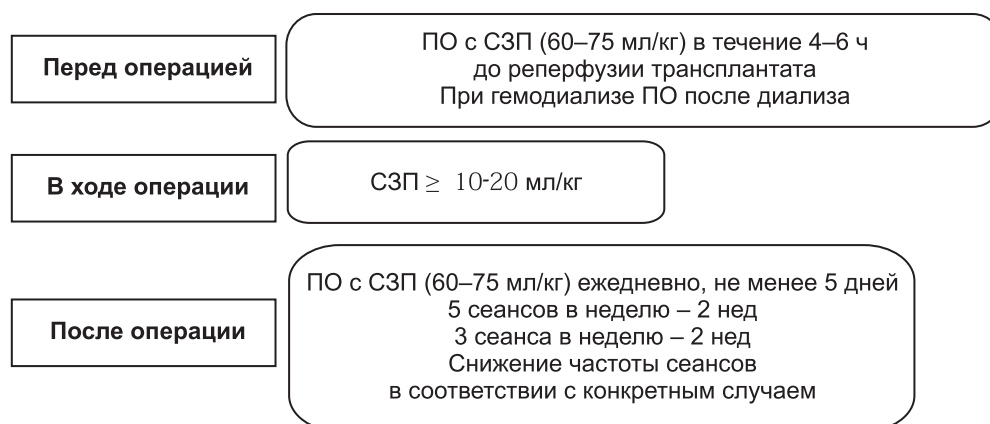


Рис. 9. Рекомендации к проведению плазмотерапии для предотвращения рецидивов ГУС после трансплантации почки в соответствии с Consensus Study Group [125]. Следует подчеркнуть, что в настоящее время для пациентов с очень высоким риском рецидива должна обсуждаться превентивная терапия экулизумабом (начатая до трансплантации). ПО: плазмообмен; СЗП: свежезамороженная плазма.

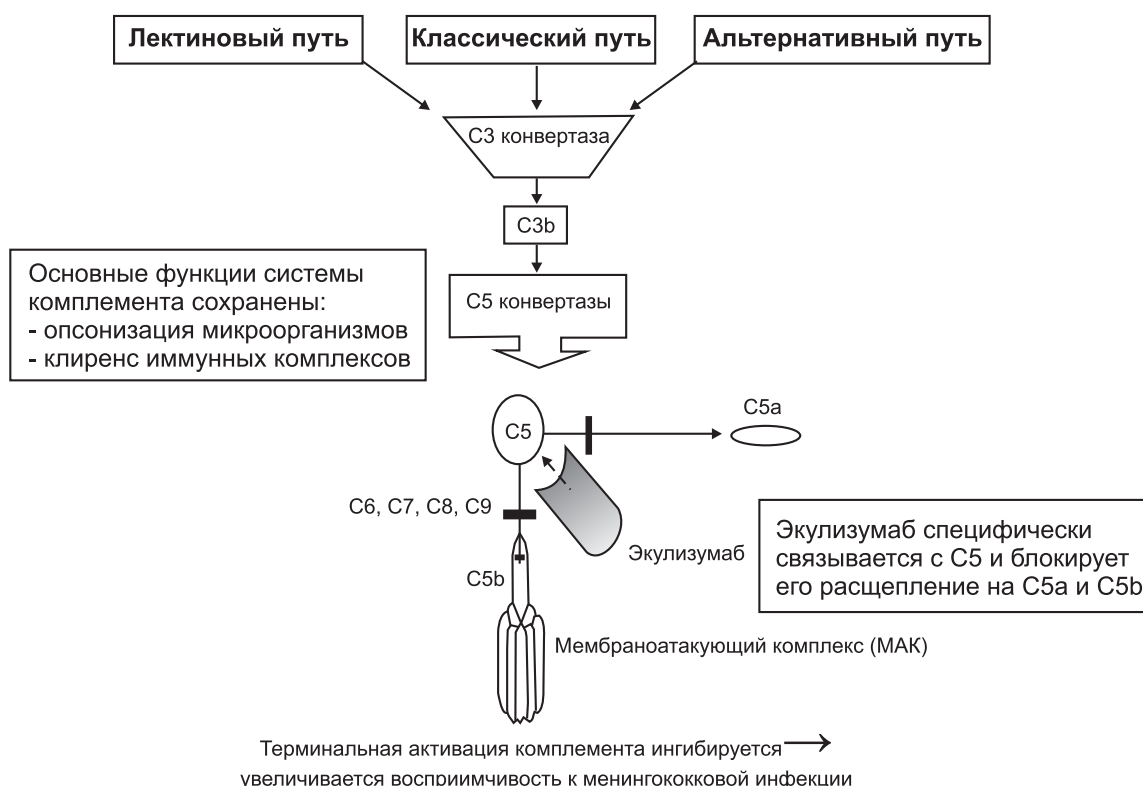


Рис. 10. Блокада заключительных этапов активации системы комплемента, адаптировано из [149]. Экулизумаб связывается с C5 и предотвращает формирование мембраноатакующего комплекса путём уменьшения расщепления C5 на C5a и C5b.

Комбинированная трансплантация печени и почки в лечении аГУС

Так как CFH, CFI, CFB и C3 синтезируются в печени, логически обоснованной является трансплантация печени или комбинированная трансплантация печени – почки. По нашим сведениям было выполнено 20 таких трансплантаций (19 у пациентов с мутацией CFH, 1с мутацией CFB) [51, 125, 140–147] (10 неопубликованных случаев). У большинства (18) пациентов имелась ТПН, в связи с чем была выполнена комбинированная трансплантация печени и почки. Первый опыт трансплантации у 3 детей с мутацией CFH был неудачным, так у 2 пациентов отмечалось первичное отсутствие функции трансплантата печени с обширным микрососудистым тромбозом и отложением комплемента [140, 141]. У одного из них после повторной трансплантации печени отмечалась ремиссия с отсутствием симптомов ГУС в течение 3 лет, подтвердив, что трансплантация печени действительно вылечивает ГУС, но, конечном итоге, пациент скончался от неврологических осложнений, обусловленных печеночной энцефалопатией [125, 140]. Другой ребенок умер в раннем посттрансплантационном периоде [141]. У третьего ребенка в течение приблизительно одного года после изолированной трансплантации печени также от-

мечалось отсутствие симптомов ГУС, вновь подтверждая эффективность процедуры, однако, пациент также умер от посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания [142]. Первые два наблюдения подсказали необходимость использования больших количеств CFH непосредственно перед реперфузией печени, с тем, чтобы ограничить массивную активацию комплемента, ассоциированную с реперфузией, и её тромбогенные осложнения. Поэтому четырём последующим комбинированным трансплантациям печень – почки, также выполненным у детей с мутацией CFH, предшествовала интенсивная предоперационная плазматерапия (ПО со СЗП 50–100 мл/кг непосредственно до операции, инфузия СЗП (20–35 мл/кг во время операции или ПО в промежутке между трансплантациями печени и почки), ассоциированная с послеоперационной антикоагуляцией. В настоящее время, по прошествии более чем года, отмечается нормальная функция обоих трансплантатов, ГУС был вылечен [143–145]. Учитывая этот успешный опыт, были опубликованы рекомендации по интенсивной пред- и операционной плазматерапии, с целью уменьшения активации комплемента при реперфузии печени [125]. Из 14 комбинированных трансплантаций, выполненных с предварительным ПО и инфузиями плазмы, 12 были успешны-

ми. Тем не менее, 2 ребенка умерли вследствие интраоперационных сосудистых осложнений (тромбоз печеночной артерии в одном случае, ишемия головного мозга вследствие синдрома верхней полой вены при манипуляции на нижней полой вене в другом) [личные контакты с Дж. Саланд, с разрешения]. Это свидетельствует о 14% смертности во время операции среди пациентов с комбинированной трансплантацией печени – почки на фоне плазмотерапии. Таким образом, решение о комбинированной трансплантации для лечения этого заболевания требует точной оценки рисков/преимуществ в каждом отдельном случае.

ИНГИБИТОРЫ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА: НОВОЕ ЛЕЧЕНИЕ В 2010–2011 гг.

Экулизумаб (Eculizumab)

Для развития аГУС необходима активация C5 фракции компонента [55, 148]. Экулизумаб (Soliris®, Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT, USA) представляет собой рекомбинантное гуманизированное иммуноглобулин G антитело к C5 компоненту комплемента. Экулизумаб блокирует расщепление C5 до C5b, предотвращая, в конечном итоге, образование провоспалительного пептида C5b и цитотоксического мембраноатакующего комплекса C5b-9 (рис. 10).

Экулизумаб одобрен по всему миру для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (НПГ), и его эффективность и хорошая переносимость были доказаны на примере сотен пациентов с этим заболеванием, некоторые из которых получали терапию с десятилетнего возраста [149–151]. Экулизумаб получил одобрение Управления по контролю за продуктами и лекарствами, США (U.S. Food and Drug Administration) для лечения аГУС, как лекарственное средство, эффективное при редких, угрожающих жизни или инвалидизирующих заболеваниях (Orphan Medicinal Product) в мае 2009 г., а в августе 2009 г. – Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency). В течение последних лет этот новый препарат был объектом напряженного ожидания со стороны пациентов и врачей [115, 152, 153]. Впервые экулизумаб был использован для лечения пациентов с аГУС в 2009 и 2010 г.

Блокада терминальных путей активации комплемента вызывает повышенный риск развития инфекции *Neisseria meningitis* [154]. В связи с этим, перед началом терапии экулизумабом требуется проводить вакцинацию пациентов против *Neisseria meningitis*. Однако, учитывая, что в настоящее время не существует вакцины против серотипа В, па-

циенты и врачи должны знать о возможности появления симптомов, которые потребуют срочного начала диагностических мероприятий и антибиотикотерапии. В некоторых странах (таких как Франция) всем пациентам, получающим терапию экулизумабом, наряду с вакцинацией, назначается антибиотикопрофилактика.

Рекомендованные дозы экулизумаба для лечения пациентов с аГУС превышают дозы, используемые в лечении НПГ на 30%, с тем, чтобы полностью блокировать терминальные пути активации комплемента. Схема назначения такая же, как для НПГ: для взрослых 900 мг (внутривенно в течение 30 мин), еженедельно в течение 4 нед (суммарно 4 инъекции с недельным интервалом), затем пятая инъекция 1200 мг и затем в течение длительного периода времени по одной инъекции каждые 14 дней в качестве поддерживающей терапии. Указанные дозы позволяют поддерживать минимальный уровень циркулирующего экулизумаба > 35 мкг/мл, что вызывает постоянную блокаду терминальных путей активации комплемента. У детей дозы рассчитываются в соответствии с массой тела. Так как опыт применения экулизумаба у детей ограничен, контроль фармакокинетики и фармакодинамики препарата, а также степени блокады комплемента (CH50 <10% от ожидаемого) будет важным в этой возрастной группе.

Клинический опыт применения экулизумаба у пациентов с аГУС

В настоящее время опубликованы и представлены на конгрессах (рефераты, доступные в сети Интернет) данные о применении экулизумаба у 17 пациентов с аГУС с нативными почками [155–161] (табл. 9) или для профилактики [167–169], или лечения [121, 131, 137, 162–166] посттрансплантационных рецидивов (табл. 10). Из 17 пациентов 8 были детьми (в возрасте от 19 мес до 18 лет), у 6 пациентов имела место мутация CFH, у 2 – мутация C3, у 1 – мутация CFI, у 4 пациентов мутации выявлены не были, у 2 данные генетического исследования не были документированы. У 7 пациентов с нативными почками, получавших терапию по поводу аГУС (см. табл. 9), отмечалось повышение уровня тромбоцитов, прекращение гемолиза и улучшение функции почек в течение лишь нескольких дней после начала терапии экулизумабом. У всех пяти пациентов, длительное время получавших поддерживающую терапию экулизумабом, при наблюдении в динамике от 10 нед до 2 лет 4 мес отмечалась сохранная функция почек. У двух пациентов, получивших однократную дозу

Таблица 9

Описание клинических случаев аГУС у пациентов с нативными почками, получавших терапию экулизумабом

Библиографическая ссылка	Мутация	Возраст начала ГУС, его развитие, ответ на плазмотерапию	Возраст начала терапии экулизумабом	Ответ на плазмотерапию экулизумабом	Screat на момент начала терапии экулизумабом	Период времени до появления положительной гематологической и почечной динамики после начала терапии экулизумабом	Период времени до появления полной ремиссии ГУС после начала терапии экулизумабом	Протокол	Динамика ГУС. Последняя Screat (наблюдение на фоне терапии экулизумабом)
Gruppo <i>et al.</i> 2009 [155] R. Gruppo PC	NI	<8 дней 3 рецидива за 11 мес, чувствительность к ПИ	19 мес.	Резистентны к ПО	265 мкмоль/л	2 дня	10 дней	Полный курс терапии	Ремиссия 35 мкмоль/л (2 года 4 мес)
Fremont <i>et al.</i> 2009 [156]	CFH	4 года	4 года	Частично чувствительны к ПО	80 мкмоль/л	ND	2 нед	Полный курс терапии	Ремиссия 26 мкмоль/л (10 нед)
Mache <i>et al.</i> 2009 [157]	NI	17,8 года чувствит. к ПО, 3 рецидива при уменьшении частоты ПО	17,11 года	Резистентны к ПО	690 мкмоль/л	~3 дня (увеличение уровня тромбозов)	5 дней (гематологическая ремиссия)	Однократная доза	Рецидив через 2 нед ТПН
Kose <i>et al.</i> 2010 [158]	NI	18 лет	18 лет	Резистентны к ПО	~310 мкмоль/л	1 день	~7 дня	Однократная доза	Рецидив через 2 мес ТПН
Lapeyrague <i>et al.</i> 2010 [159] AL. Lapeyrague PC	CFH S1191L V1197A	7 мес 11 рецидивов за 5,4 года, чувствительность к ПО/ПИ	6 лет	Резистентны к ПИ	108 мкмоль/л	Несколько дней	1 нед	Полный курс терапии	Ремиссия 44 мкмоль/л (1 год 3 мес)
Prescott <i>et al.</i> 2010 [160] HC. Prescott PC	CFI p.A258T	47 лет чувствит. к ПО, рецидив через 2 нед после отмены ПО	47 лет	Резистентны к ПО	610 мкмоль/л	-7 дней (снижение Screat) -49 дней (нормализация уровня тромбоцитов)	~1,5 мес	Полный курс терапии	Ремиссия 230 мкмоль/л (7 мес)
Ohanian <i>et al.</i> 2011 [161]	ND	50 лет	50 лет	Без плазмотерапии	600 мкмоль/л	-4 дня (снижение ЛДГ - 10 дней (снижение Screat))	~1,5 мес	Полный курс терапии	Ремиссия 198 мкмоль/л (2,5 мес)

Примечание. ЛК: личные контакты, с разрешения; Screat – креатинин сыворотки; CFH: фактор Н; CFI: фактор I; NI: не обнаружено; ND: не документировано; ТПН: терминальная почечная недостаточность; ПО: плазмообмен; ПИ: инфузия плазмы; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

экулизумаба, после рецидива ГУС после отмены препарата через 1 мес [157] и 2 мес [158] отмечалось прогрессирование заболевания до ТПН. Необходимо отметить также, что один из них получал терапию на поздних стадиях заболевания, после приблизительно пятидесяти дней на гемодиализе [157]. Из 10 пациентов, получавших терапию с целью профилактики или лечения посттрансплантационных рецидивов, у 6 ранее была потеря одного или двух трансплантатов вследствие рецидивов (табл.10). Ремиссии были достигнуты в течение нескольких дней, и у трех пациентов, леченных профилактически, рецидивов не было. У всех 8 пациентов, находящиеся на длительной поддерживающей терапии экулизумабом, была сохранная функция трансплантата и ремиссия ГУС в течение периода наблюдения от 4 мес до 2 лет 5 мес. У двух пациентов, получивших разовую дозу, впоследствии, через 11 мес и 21 мес, развились рецидивы ГУС, сопровождавшиеся, в конечном итоге, потерей трансплантата [162, 165].

Международные многоцентровые проспективные исследования второй фазы были проведены в 2009–2010 гг. среди взрослых и подростков (≥ 12 лет) с аГУС (первичное заболевание или посттрансплантационный рецидив) как у пациентов, резистентных к плазмотерапии (17 человек), так

Таблица 10

Описание клинических случаев посттрансплантационного рецидива аГУС у пациентов получавших терапию экулизумабом

Библиографическая ссылка	Ген	Предыдущие трансплантации	Возраст и посттрансплантационное течение до начала терапии экулизумабом	Период времени от рецидива до начала терапии экулизумабом	Scrgat на начало терапии экулизумабом мкмоль/л	Период времени до повышения уровня тромбоцитов, прекращения гемолиза, снижения Scrgat на фоне терапии экулизумабом	Протокол	Время рецидива после прекращения терапии экулизумабом	Изменение Scrgat на фоне терапии экулизумабом
Nurnberger, 2009 [162] J.Nurnberger PC	CFH Y475S	1 TX: рецидив через 5 нед, резистентность к ПО, потеря трансплантата	37 лет, 2-я TX Рецидив через 6 нед Резистентность к ПО	5 дней	132	2 дня/ 6 дней/24 ч	Однократная доза	Вероятно, но не доказано биопсией (21 мес) Потеря трансплантата	–
Chatelet, 2009 [121] 2010 [163] V.Chatelet PC	C3 R570Q	1 TX: рецидив через 5 мес, потеря трансплантата через 2 года	43 года, 2-я TX Рецидив через 3 года Резистентность к ПО Чувствительность/зависимость от ПО	14 мес	320	Несколько дней/несколько дней/~1 мес	Полный курс терапии	NA	2 рецидива гемолитической анемии при выполнении инъекций на 6–8 дней позже 230 мкмоль/л (2 г 5 мес)
Legault, 2009 [164]	ND	Нет	34 года, 1-я TX Рецидив через 1 и 5 мес Чувствительность к ПО в начале, затем резистентность	9 мес	323	ND/ND/ 4 нед	Полный курс терапии	NA	Ремиссия 238 мкмоль/л (6 мес)
Davin, 2010 [137] JC. Davin PC	CFH S119L	1 TX: рецидив через 3 дня, потеря трансплантата 2 TX на фоне профилактического ПО: рецидив через 10 нед, потеря трансплантата	17 лет, 3-я TX Превентивный ПО Рецидив через 4 мес, купированный интенсификацией ПО, отсутствие толерантности к плазме через 10 мес	10 мес	131	NA (ремиссия при начале терапии экулизумабом)	Полный курс терапии	NA	Ремиссия 130 мкмоль/л (1 год 10 мес)
Larrea, 2010 [165] M.Lozano PC	NI	Нет	22 года, 1-я TX Рецидив через 12 дней Резистентность к ПО	9 дней	415	36 ч/36 ч/3 дня	Однократная доза	Да (11,5 мес) Экулизумаб возобновлен	Ремиссия. 177 мкмоль (5 мес) Потеря трансплантата после второй отмены экулизумаба (гуморальное отторжение)
Zuber, 2010 [131] J. Zuber PC	CFH	1 TX: рецидив, потеря трансплантата	24 года, 2-я TX Превентивная ИП/ПО Рецидив через 1 день Резистентность к ПО	4 дня	500	24 ч/24 ч/3 дня	Полный курс терапии	NA	Ремиссия 62 мкмоль/л (9 мес)
Al-Akash, 2010 [166] Si. Al-Akash PC	C3 R570W	1 TX: рецидив через 3 года, потеря трансплантата 2 TX: рецидив через 10 мес, потеря трансплантата	15 лет, 3-я TX Превентивный ПО Рецидив через 2 мес Частичная чувствительность к ПО	Около 20 дней	220	Несколько дней	Полный курс терапии	NA	Ремиссия 115 мкмоль/л (1 год 5 мес)
Zimmerhaki, 2010 [167] M.Riedl PC	CFH W1183C	Нет	10 лет, 1-я TX Превентивный ПО	Экулизумаб превентивно	~ 45	NA	Полный курс терапии	NA	Нет рецидива 44 мкмоль/л (2 года 1 мес)
Weitz, 2011 [168]	CFH E1198 Stop	Нет	7 лет, 1-я TX	Экулизумаб превентивно	NA (диализ)	NA	Полный курс терапии	NA	Нет рецидива Нормальный Scrgat (7 мес)
Nester, 2011 [169]	Hybrid CFH	Нет	12 лет, 1-я TX Превентивный ПО	Экулизумаб превентивно	NA (диализ)	NA	Полный курс терапии	NA	Нет рецидива 8 мкмоль/л (4 мес)

Примечание. Превентивный: начатый до трансплантации или до рецидива; Scrgat – креатинин сыворотки; PC: личные контакты, с разрешения; CFH: фактор H; TX: трансплантация; NI: не идентифицировано; ND: не документировано; NA: не установлено; ПО: плазмаобмен.

и чувствительных к ней (хроническая плазмотерапия) (20 человек), которых переключили с плазмотерапии на экулизумаб [170, 171]. Эти исследования подтвердили, что экулизумаб ингибирует развитие ТМА у пациентов с аГУС, с обратным развитием тромбоцитопении, прекращением гемолиза и улучшением функции почек, вне зависимости от того, были они резистентны к плазмотерапии или получали её постоянно перед началом терапии экулизумабом. Ответ на терапию экулизумабом наблюдался уже после введения первой дозы, а улучшение функции почек продолжалось при продолжении терапии. У обеих групп пациентов не требовалась терапия по поводу ТМА (плазмотерапия или очередной сеанс гемодиализа) при их нахождении на терапии экулизумабом. Переносимость экулизумаба была хорошая. Подобный положительный ответ на терапию наблюдался как у пациентов с идентифицированной мутацией системы комплемента, так и без неё. Проспективное исследование у детей в возрасте от 1 мес до 18 лет, а также новое исследование у взрослых были начаты в конце 2010 г., включающее пациентов с первичным ГУС или с посттрансплантационным рецидивом, получавших плазмотерапию или без неё [172].

В целом, эти результаты свидетельствуют о перспективе экулизумаба, как препарата, являющегося новым стандартом лечения пациентов с аГУС. 2011 г., возможно, станет переломным годом. Многие врачи, особенно педиатры, вследствие трудностей в проведении ПО у детей, считают, что экулизумаб может назначаться без предварительной плазмотерапии. Вне зависимости от возраста пациента, резистентности или неполного ответа на плазмотерапию (определяемого по наличию стойкой тромбоцитопении и/или гемолитической анемии и/или отсутствию улучшения функции почек после 3–5 дней ежедневного ПО) возникновение рецидива при снижении или полной отмене плазмотерапии, непереносимость плазмы или трудности в обеспечении сосудистого доступа уже являются или будут являться, при его доступности, показаниями к смене плазмотерапии на экулизумаб.

Этот новый терапевтический подход также меняет стратегию трансплантации почки. Трансплантологи в настоящее время должны понимать, что в случае рецидива ГУС, несмотря на превентивную плазмотерапию, необходимо переходить на терапию экулизумабом. В случае особенно высокого риска рецидива (утрата функции предыдущего трансплантата ввиду рецидива, наличие члена семьи или пациента с такой же мутацией в списках и реестрах) вопрос о превентивном назначении эку-

лизумаба с целью профилактики рецидива вряд ли вызывает сомнение. Наконец, показания к комбинированной трансплантации печень – почки под прикрытием плазмотерапии или экулизумаба, блокирующего активацию системы комплемента при реперфузии печени, сегодня являются ограниченными, хотя возможность подобного лечения необходимо принимать во внимание.

Новые методы лечения на ближайшее будущее

В ближайшем будущем станут доступны другие блокаторы системы комплемента, блокирующие активацию комплемента на эндотелиальной поверхности, без его блокады в жидкую фазу [173]. Человеческий плазменный концентрат CFH, полученный исследователями из Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies, получил европейский знак Orphan Drug («офранное» или «сиротское» лекарственное средство для лечения редкого заболевания») в январе 2007 г. и в скором времени будет доступен для клинических испытаний. Действие концентрата CFH было исследовано на нокаутных по Cfh-гену мышах, у которых развивались недостаточность С3 плазмы и массивные отложения С3 на гломерулярной базальной мембране. В результате действия CFH-концентрата отмечалась быстрая нормализация уровня С3 плазмы и растворение депозитов С3 на гломерулярной базальной мембране [174]. Возможно, в будущем также будет доступен рекомбинантный CFH [175, 176].

ИСХОДЫ

Данные относительно прогнозов и исходов основываются, главным образом, на временных сериях, включающих пациентов, которые либо не получали плазмотерапию, или получали варианты плазмотерапии, которые в настоящее время признаны неадекватными [слишком позднее начало, недостаточно агрессивное лечение (ПИ вместо ПО), слишком раннее прекращение плазмотерапии]. Тем не менее, эти данные отражают естественный исход заболевания или лучший вариант его эволюции, возможно достигнутый при помощи различных вариантов плазмотерапии, наиболее часто используемых и доступных.

Среди французской педиатрической когорты пациентов смертность в острую фазу ГУС составила 8,6%, а у 24% выживших пациентов развивалась терминальная почечная недостаточность (ТПН) при первом эпизоде ГУС [17]. В итальянской когорте смертность при первом эпизоде составила 8,4%, с колебаниями от 12% у детей до 2% у взрослых; у

32% выживших пациентов после первого эпизода функция почек не восстановилась [18]. Рецидивы ГУС наблюдаются в основном у пациентов с мутациями МСР (70–90% больных имеют рецидивы) [17, 18], CFH (50%) [17,18], C3 (50%) [18,83,84] и анти-CFH антителами (40–60%) [18, 37]. У пациентов с мутацией МСР временные интервалы появления рецидивов непредсказуемы и варьируют от нескольких месяцев до нескольких лет и чаще всего провоцируются инфекциями. Рецидивы с полным выздоровлением наиболее характерны для МСР-ГУС у детей [17,18] (см. табл. 3).

Было замечено, что у пациентов с аГУС рецидивы осложняются сердечно-сосудистыми ишемическими явлениями [18, 41]. У 10-летнего мальчика с аГУС и мутацией CFB были выявлены стенозы интра-и экстракраниальных артерий, крупных ветвей грудной и брюшной аорты, легочных и коронарных артерий [177], у 15-летнего пациента с мутацией CFH был выявлен стеноз церебральной артерии [178]. Эти наблюдения позволяют предположить, что аГУС с нарушением регуляции системы комплемента может также поражать крупные сосуды, что подтверждает логику ингибирования системы комплемента анти-C5 антителами.

ПРОГНОЗ

Данная статья представляет данные из двух основных когорт пациентов: французской педиатрической когорты [17] и итальянской когорты, включающей как детей, так и взрослых [18]. Обе когорты включали как ретроспективно проанализированных, так и пациентов текущего времени, но ни один из них не получал лечение экулизумабом. В целом, среднесрочный прогноз при аГУС неблагоприятный, причем более серьезный у взрослых по сравнению с детьми. Через 3–5 лет после начала заболевания у 44 [17] – 48% [18] детей и у 67% взрослых [18] развились либо ТПН, либо летальный исход.

Прогноз меняется в зависимости от генотипа (см. табл. 3). Худший прогноз отмечается у пациентов с мутацией CFH, тогда как наиболее благоприятный – у пациентов с мутацией МСР. При мутации CFH смертность при первом эпизоде ГУС составила 20–30% у детей (эти цифры сейчас имеют историческое значение) и 4% у взрослых, у выживших заболевание прогрессировало до ТПН при первом эпизоде у 20–40% детей и у 48% взрослых [17,18]. Для сравнения ни один пациент с мутацией МСР ни из одной когорты не умер при первом эпизоде, ТПН развивалась лишь у 25% взрослых пациентов

с мутацией МСР, у пациентов детского возраста с мутацией МСР ТПН не развивалась вовсе.

Среди пациентов с мутациями CFI при первом эпизоде или в течение первого года от начала заболевания у 50–60% развилась ТПН, тогда как у другой половины в основном при отсутствии последующих рецидивов отмечалось сохранение функции почек [17,18]. Через 3–5 лет наблюдения процент умерших или достигших ТПН пациентов составил примерно 75% пациентов с мутацией CFH и 50–60% пациентов с мутацией CFI как взрослых, так и детей [17, 18]. В то время как 38% пациентов детского возраста с мутацией МСР из французской педиатрической когорты в течение 5 лет наблюдения достигли ТПН после ряда рецидивов, только 6% пациентов с мутацией МСР из итальянского регистра достигли ТПН на этой стадии, варьируя от 0% у детей до 25% у взрослых [18]. Прогноз ГУС у пациентов с мутацией C3 [18, 83] или CFB [18, 80, 81] такой же плохой, как и у пациентов с CFH-ГУС, независимо от возраста начала заболевания. У пациентов с TNBD-мутациями также отмечается неблагоприятный исход, с прогрессией заболевания до ТПН у 46% пациентов в течение 1 года и у 54% в течение 3 лет наблюдения [18]. Среди пациентов с анти-CFH антителами у 35 [37] – 60% [18] в течение 3 лет наблюдения развивалась ТПН.

Достигнутый за последнее время прогресс в диагностике (к примеру, раннее выявление анти-CFH антител), а также терапевтические возможности, включающие раннюю агрессивную и пролонгированную плазмотерапию и использование экулизумаба, скорее всего, приведут к более благоприятным исходам заболевания. Вполне реалистичным является предположение, что неблагоприятный прогноз, показанный в представленных когортах, в скором времени будет казаться достижением истории.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогресс в понимании патофизиологии аГУС в течение последних 10 лет открыл пути к новым видам терапии, которые, следует надеяться, смогут предотвратить прогрессирование заболевания до ТПН у пациентов, входящих в группу риска, а также обеспечат успешные трансплантации у пациентов, уже находящихся на диализе. Недавние исследования и клинические данные подтверждают эффективность блокатора системы комплемента экулизумаба. В настоящее время необходимо решить проблему выбора наилучшего для каждого пациента индивидуального вида терапии, основываясь на выявленной аномалии/аномалиях ком-

племента и фазе заболевания, проводя выбор между плазматерапией, экулизумабом, трансплантацией печени или комбинированной трансплантацией печени и почки и в ближайшем будущем использованием концентрата CFH или рекомбинантного CFH. Таким образом, благодаря прогрессу в понимании этого заболевания и накоплению знаний за последние вступило в новую эру.

Сокращения

ADAMTS 13: дезинтегрин и металлопротеиназа с последовательностью тромбоспондина типа 1, 13; аГУС: атипичный гемолитико-уремический синдром; АФЛ: антифосфолипидный; CFH: фактор H системы комплемента, CFI: фактор I системы комплемента; CFB: фактор B системы комплемента; ЦНС: центральная нервная система; D+ГУС: постдиарейный гемолитико-уремический синдром; D-ГУС: не постдиарейный гемолитико-уремический синдром; Elisa: энзим-зависимое иммуноферментное исследование; ТПН: терминальная почечная недостаточность; СЗП: свежзамороженная плазма; HELLP-синдром: гемолитическая анемия, повышение уровня печеночных энзимов, а также низкий уровень тромбоцитов; HLA: человеческий лейкоцитарный антиген; ГУС: гемолитико-уремический синдром; ЛДГ: лактатдегидрогеназа; МАК: мембраноатакующий комплекс; МСР: мембранный кофакторный протеин; MLPA: мультиплексная амплификация с лиганд-зависимой пробой; МРТ: магнитно-резонансная томография; ПЦР: полимеразно-цепная реакция, ПИ: инфузии плазмы; ПО: плазмообмен; RCA: регуляторы активации комплемента; SCR: короткие консенсусные повторы; СКВ: системная красная волчанка; SNP: полиморфизм одного нуклеотида; STX: шига-подобный токсин; STEC: E.coli, продуцирующая шига-токсин; THBD: тромбомодулин; ТМА: тромботическая микроангиопатия; ТТП: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; VEGF: эндотелиальный сосудистый фактор роста.

Благодарности

Dr Fadi Fakhouri, Dr Julien Zuber and the Groupe d'Etude du SHU et des Glomérulonéphrites membranoprolifératives за плодотворные обсуждения; the Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies rénales Génétiques (AIRG) за финансовую поддержку и, за помощь и поддержку пациентов и их семей; пациентов и их семьи за сотрудничество и поддержку

Вклад авторов

CL и VFB обсудили содержание статьи, написали оригинал, редактировали его и утвердили окончательный вариант. VFB выполнил исследование системы комплемента и генетический скрининг.

Конфликт интересов

C. Loirat была координатором французского исследования «Безопасность и эффективность экулизумаба у взрослых пациентов с аГУС, резистентных/чувствительных к плазматерапии

«C08-002A и C08-003A», является координатором французских исследований «Применение экулизумаба у взрослых и детей с аГУС «C10-004 и C10-003», а также является членом научно-консультативного совета при Alexion Pharmaceuticals and LFB Biotechnologies. B. Frémeaux-Bacchi является членом научно-консультативного совета при Alexion Pharmaceuticals.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, Rizzoni G, Taylor CM, Van de Kar N, Zimmerhackl LB. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006;70:423–431
2. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1035–1050. doi: 10.1681/ASN.2004100861
3. Johnson S, Taylor CM. What's new in haemolytic uraemic syndrome? *Eur J Pediatr* 2008;167:965–971
4. Scheiring J, Rosales A, Zimmerhackl LB. Clinical practice. Today's understanding of the haemolytic uraemic syndrome. *Eur J Pediatr* 2010;169:7–13
5. Keir L, Coward RJ. Advances in our understanding of the pathogenesis of glomerular thrombotic microangiopathy. *Pediatr Nephrol* 2011;26:523–533
6. Allen U, Licht C. Pandemic H1N1 influenza A infection and (atypical) HUS-more than just another trigger? *Pediatr Nephrol* 2011;26:3–5
7. Sartelet H, Toupance O, Lorenzato M, Fadel F, Noel LH, Lagonotte E, Birembaut P, Chanard J, Rieu P. Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy is associated with decreased expression of vascular endothelial growth factor in kidneys. *J Transplant* 2005;5:2441–2447
8. Rodriguez R, Nakamura R, Palmer JM, Parker P, Shayani S, Nademanee A, Snyder D, Pullarkat V, Kogut N, Rosenthal J, Smith E, Karanes C, O'Donnell M, Krishnan AY, Senitzer D, Forman SJ. A phase II pilot study of tacrolimus/sirolimus GVHD prophylaxis for sibling donor hematopoietic stem cell transplantation using 3 conditioning regimens. *Blood* 2010;115:1098–1105
9. Izzedine H, Rixe O, Billefont B, Baumelou A, Deray G. Angiogenesis inhibitor therapies: focus on kidney toxicity and hypertension. *Am J Kidney Dis* 2007;5:203–218
10. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, Richardson C, Kopp JB, Kabir MG, Backx PH, Gerber HP, Ferrara N, Barisoni L, Alpers CE, Quaggin SE. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129–1136
11. Bollée G, Patey N, Cazajous G, Robert C, Goujon JM, Fakhouri F, Bruneval P, Noël LH, Knebelmann B. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:682–685
12. Sharma AP, Greenberg CR, Prasad AN, Prasad C. Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cblC) disorder. *Pediatr Nephrol* 2002;22:2097–2103
13. Van Hove JL, Van Damme-Lombaerts R, Grünwald S, Peters H, Van Damme B, Fryns JP, Arnout J, Wevers R, Baumgartner ER, Fowler B. Cobalamin disorder Cbl-C presenting with late-onset thrombotic microangiopathy. *Am J Med Genet* 2002;111:195–201
14. Adams D, Venditti CP. In: Disorders of Intracellular Cobalamin Metabolism. Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editor. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993; 2008 [updated 2009 Aug 11]
15. Kaplan BS, Chesney RW, Drummond KN. Hemolytic uremic syndrome in families. *N Engl J Med* 1975;292:1090–1093
16. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocytopenic purpura? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:679–687

17. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Macher MA, Niaudet P, Guest G, Boudailliez B, Bouissou F, Deschenes G, Gie S, Tsimaratos M, Fishbach M, Morin D, Nivet H, Alberti C, Loirat C. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2392–2400
18. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway EM, Zipfel PF, Goodship TH, Remuzzi G. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1844–1859
19. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, Trachtman H. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis* 2004;43:976–982
20. Sullivan M, Erlic Z, Hoffmann MM, Arbeiter K, Patzer L, Budde K, Hoppe B, Zeier M, Lhotka K, Rybicki LA, Bock A, Berisha G, Neumann HP. Epidemiological approach to identifying genetic predispositions for atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hum Genet* 2010;74:17–26
21. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, Mele C, Bresin E, Cassis L, Gamba S, Porzati F, Bucchioni S, Monteferrante G, Fang CJ, Liszewski MK, Kavanagh D, Atkinson JP, Remuzzi G. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108:1267–1279
22. Westra D, Volokhina E, van der Heijden E, Vos A, Huigen M, Jansen J, van Kaauwen E, van der Velden T, van de Kar N, van den Heuvel L. Genetic disorders in complement (regulating) genes in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2195–2202
23. Maga TK, Nishimura CJ, Weaver AE, Frees KL, Smith RJ. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat* 2010;31:E1445–1460
24. Coppo P, Schwarzwinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, Poullin P, Malot S, Vanhille P, Azoulay E, Galicier L, Lemiale V, Mira JP, Ridel C, Rondeau E, Pourrat J, Girault S, Bordessoule D, Saheb S, Ramakers M, Hamidou M, Vernant JP, Guidet B, Wolf M, Veyradier A. French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* 2010;5:e10208
25. Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010;115:1500–1511
26. Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Buil A, Carreras Berges L, López-Trascasa M, Sánchez-Corral P, Rodríguez de Córdoba S. Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. *Hum Mol Genet* 2005;14:703–712
27. Dragon-Durey MA, Blanc C, Marliot F, Loirat C, Blouin J, Sautes-Fridman C, Fridman WH, Frémeaux-Bacchi V. The high frequency of Complement Factor H-Related CFHR1 Gene deletion is restricted to specific subgroups of patients with atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *J Med Genet* 2009;46:447–450
28. Bienaimé F, Dragon-Durey M-A, Regnier CH, Nillson SC, Kwan WH, Blouin J, Jablonski M, Renault N, Rameix-Welti M-A, Loirat C, Sautés-Fridman C, Villoutreix BO, Blom AM, Frémeaux-Bacchi V. Mutations in components of complement influences the outcome of Factor I associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2009;77:339–349
29. Milford DV, Taylor CM, Guttridge B, Hall SM, Rowe B, Kleanthous H. Haemolytic uraemic syndromes in the British Isles 1985–8: association with verocytotoxin producing *Escherichia coli*. Part 1: Clinical and epidemiological aspects. *Arch Dis Child* 1990;65:716–721
30. Surveillance of post-diarrheal hemolytic uremic syndrome in children less than 15 years of age in France. Institut de Veille Sanitaire, Ministère de la Santé, France; <http://www.invs.sante.fr>
31. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1957–1972
32. Kwon T, Belot A, Ranchin B, Baudouin V, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Cochat P, Loirat C. Varicella as a trigger of atypical haemolytic uraemic syndrome associated with complement dysfunction: two cases. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2752–2754
33. Bento D, Mapril J, Rocha C, Marchbank KJ, Kavanagh D, Barge D, Strain L, Goodship TH, Meneses-Oliveira C. Triggering of atypical hemolytic uremic syndrome by influenza A (H1N1). *Ren Fail* 2010;32:753–756
34. Trachtman H, Sethna C, Epstein R, D'Souza M, Rubin LG, Ginocchio CC. Atypical hemolytic uremic syndrome associated with H1N1 influenza A virus infection. *Pediatr Nephrol* 2011;26:145–146
35. Caltik A, Akyüz SG, Erdogan O, Demircin G. Hemolytic uremic syndrome triggered with a new pandemic virus: influenza A (H1N1). *Pediatr Nephrol* 2011;26:147–148
36. Fang CJ, Fremeaux-Bacchi V, Liszewski MK, Pianetti G, Noris M, Goodship TH, Atkinson JP. Membrane cofactor protein mutations in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), fatal Stx-HUS, C3 glomerulonephritis and the HELLP syndrome. *Blood* 2007;111:624–632
37. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B, André JL, Takagi N, Cheong H, Hari P, Le Quintrec M, Niaudet P, Loirat C, Fridman WH, Frémeaux-Bacchi V. Clinical features of anti-factor h autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:2180–2187
38. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361:1676–1687
39. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, Essig M, Ribes D, Dragon-Durey MA, Bridoux F, Rondeau E, Frémeaux-Bacchi V. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:859–867
40. Koehl B, Boyer O, Biebuyck-Gougé N, Kossorotoff M, Frémeaux-Bacchi V, Boddaert N, Niaudet P. Neurological involvement in a child with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:2539–2542
41. Sallée M, Daniel L, Piercecchi MD, Jaubert D, Frémeaux-Bacchi V, Berland Y, Burtsey S. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2028–2032
42. Kaplan BS, Garcia CD, Chesney RW, Segar WE, Giugno K, Chem R. Peripheral gangrene complicating idiopathic and recessive hemolytic uremic syndromes. *Pediatr Nephrol* 2000;14:985–989
43. Cameron JS, Vick R. Letter: Plasma-C3 in haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1973;2:975
44. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1058–1066
45. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, Del-Favero J, Plaisance S, Claes B, Lambrechts D, Zoja C, Remuzzi G, Conway EM. Thrombomodulin mutations in atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 2009;361:345–357
46. Rodrigues de Cordoba SR, de Jorge EG. Translational mini-review series on complement factor H: genetics and disease associations of human complement factor H. *Clin Exp Immunol* 2008;151:1–13
47. Kajander T, Lehtinen MJ, Hyvärinen S, Bhattacharjee A, Leung E, Isenman DE, Meri S, Goldman A, Jokiranta TS. Dual interaction of factor H with C3d and glycosaminoglycans in host-nonhost discrimination by complement. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:2897–2902
48. Morgan HP, Schmidt CQ, Guariento M, Blaum BS, Gillespie D, Herbert AP, Kavanagh D, Mertens HD, Svergun DI, Johansson CM, Uhrin D, Barlow PN, Hannan JP. Structural basis for engagement by complement factor H of C3b on a self surface. *Nat Struct Mol Biol* 2011;18:463–470
49. Kavanagh D, Richards A, Atkinson J. Complement regu-

- latory genes and haemolytic uremic syndromes. *Annu Rev Med* 2008;59:293–309
50. Kavanagh D, Goodship T. Genetics and complement in atypical HUS. *Pediatr Nephrol* 2010;25:2431–2442
 51. Sánchez-Corral P, Melgosa M. Advances in understanding the aetiology of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Br J Haematol* 2010;150:529–542
 52. Stahl AL, Vaziri-Sani F, Heinen S, Kristoffersson AC, Gydell KH, Raafat R, Gutierrez A, Beringer O, Zipfel PF, Karpman D. Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation. *Blood* 2008;111:5307–5315
 53. Licht C, Pluthero FG, Li L, Christensen H, Habbig S, Hoppe B, Geary DF, Zipfel PF, Kahr WH. Platelet-associated complement factor H in normal individuals and patients with atypical HUS. *Blood* 2009;114:4538–4545
 54. Pickering MC, de Jorge EG, Martinez-Barricarte R, Recalde S, Garcia-Layana A, Rose KL, Moss J, Walport MJ, Cook HT, de Córdoba SR, Botto M. Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains. *J Exp Med* 2007;204:1249–1256
 55. Goicoechea de Jorge E, Paixao-Cavalcante D, Rose KL, Tedesco F, Cook HT, Botto M, Pickering MC. The development of atypical haemolytic uremic syndrome depends on complement C5. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:137–145
 56. Thompson RA, Winterborn MH. Hypocomplementaemia due to a genetic deficiency of beta 1H globulin. *Clin Exp Immunol* 1981;46:110–119
 57. Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM, Turnpenny P, Goodship JA. Genetic studies into inherited and sporadic haemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1998;53:836–844
 58. Saunders RE, Abarrategui-Garrido C, Fremaux-Bacchi V, Goicoechea de Jorge E, Goodship TH, López Trascasa M, Noris M, Ponce Castro IM, Remuzzi G, Rodríguez de Córdoba S, Sánchez-Corral P, Skerka C, Zipfel PF, Perkins SJ, et al. The interactive Factor H-atypical hemolytic uremic syndrome mutation database and website: update and integration of membrane cofactor protein and Factor I mutations with structural models. *Hum Mutat* 2007;28:222–234
 59. Ferreira VP, Herbert AP, Cortes C, McKee KA, Blaum BS, Esswein ST, Uhrin D, Barlow PN, Pangburn MK, Kavanagh D. The binding of factor H to a complex physiological polyanions and C3b on cells is impaired in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Immunol* 2009;182:7009–7018
 60. Lehtinen MJ, Rops AL, Isenman DE, van der Vlag J, Jokiranta TS. Mutations in factor H impair regulation of surface-bound C3b by three mechanisms in atypical hemolytic uremic syndrome. *Biol Chem* 2009;284:15650–15658
 61. Roumenina LT, Loirat C, Dragon-Durey MA, Halbwachs-Mecarelli L, Santes-Fridman C, Fremaux-Bacchi V. Alternative complement pathway assessment in patients with atypical HUS. *J Immunol Methods* 2011;365:8–26
 62. Heinen S, Sanchez-Corral P, Jackson MS, Strain L, Goodship JA, Kemp EJ, Skerka C, Jokiranta TS, Meyers K, Wagner E, Robitaille P, Esparza-Gordillo J, Rodriguez de Cordoba S, Zipfel PF, Goodship TH. De novo gene conversion in the RCA gene cluster (1q32) causes mutations in complement factor H associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat* 2006;27:292–293
 63. Venables JP, Strain L, Routledge D, Bourn D, Powell HM, Warwicker P, Diaz-Torres ML, Sampson A, Mead P, Webb M, Pirson Y, Jackson MS, Hughes A, Wood KM, Goodship JA, Goodship TH. Atypical haemolytic uraemic syndrome associated with a hybrid complement gene. *PLoS Med* 2006;3:e431
 64. Neumann HP, Salzmann M, Bohnert-Iwan B, Mannuelian T, Skerka C, Lenk D, Bender BU, Cybulla M, Riegler P, Königsrainer A, Neyer U, Bock A, Widmer U, Male DA, Franke G, Zipfel PF. Haemolytic uraemic syndrome and mutations of the factor H gene: a registry-based study of German speaking countries. *J Med Genet* 2003;40:676–681
 65. Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, Weiss L, Fridman WH, Fremaux-Bacchi V. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:555–563
 66. Józsi M, Strobel S, Dahse HM, Liu WS, Hoyer PF, Oppermann M, Skerka C, Zipfel PF. Anti factor H autoantibodies block C-terminal recognition function of factor H in hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2007;110:1516–1518
 67. Skerka C, Józsi M, Zipfel PF, Dragon-Durey MA, Fremaux-Bacchi V. Autoantibodies in haemolytic uraemic syndrome (HUS) *Thromb Haemost* 2009;101:227–232
 68. Strobel S, Hoyer PF, Mache CJ, Sulyok E, Liu WS, Richter H, Oppermann M, Zipfel PF, Józsi M. Functional analyses indicate a pathogenic role of factor H autoantibodies in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:136–144
 69. Zipfel PF, Edey M, Heinen S, Józsi M, Richter H, Misselwitz J, Hoppe B, Routledge D, Strain L, Hughes AE, Goodship JA, Licht C, Goodship TH, Skerka C. Deletion of Complement Factor H-related genes *CFHR1* and *CFHR3* is associated with atypical haemolytic uremic syndrome. *PLoS Genetics* 2007;3:e41
 70. Józsi M, Licht C, Strobel S, Zipfel SL, Richter H, Heinen S, Zipfel PF, Skerka C. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with *CFHR1/CFHR3* deficiency. *Blood* 2008;111:1512–1514
 71. Moore I, Strain L, Pappworth I, Kavanagh D, Barlow PN, Herbert AP, Schmidt CQ, Staniforth SJ, Holmes LV, Ward R, Morgan L, Goodship TH, Marchbank KJ. Association of factor H autoantibodies with deletions of *CFHR1*, *CFHR3*, *CFHR4* and with mutations in *CFH*, *CFI*, *CD46*, and *C3* in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Blood* 2010;115:379–387
 72. Lee BH, Kwak SH, Shin JI, Lee SH, Choi HJ, Kang HG, Ha IS, Lee JS, Dragon-Durey MA, Choi Y, Cheong HI. Atypical hemolytic uremic syndrome associated with complement factor H autoantibodies and *CFHR1/CFHR3* deficiency. *Pediatr Res* 2009;66:336–340
 73. Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, Goodship JA, Lampe AK, Decorte R, Müslümanoğlu MH, Kavukcu S, Filler G, Pirson Y, Wen LS, Atkinson JP, Goodship TH. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:12966–12971
 74. Noris M, Brioschi S, Caprioli J, Todeschini M, Bresin E, Porrati F, Gamba S, Remuzzi G. Familial hemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet* 2003;362:1542–1547
 75. Fremaux-Bacchi V, Moulton EA, Kavanagh D, Dragon-Durey MA, Blouin J, Caudy A, Arzouk N, Cleper R, Francois M, Guest G, Pourrat J, Seligman R, Fridman WH, Loirat C, Atkinson JP. Genetic and functional analyses of membrane cofactor protein (CD46) mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2017–2025
 76. Fremaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Blouin J, Vigneau C, Kuypers D, Boudailliez B, Loirat C, Rondeau E, Fridman WH. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2004;41:e84
 77. Kavanagh D, Kemp EJ, Mayland E, Winney RJ, Duffield JS, Warwick G, Richards A, Ward R, Goodship JA, Goodship TH. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2150–2155
 78. Kavanagh D, Richards A, Noris M, Hauhart R, Liszewski MK, Karpman D, Goodship JA, Fremaux-Bacchi V, Remuzzi G, Goodship TH, Atkinson JP. Characterization of mutations in complement factor I (CFI) associated with hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2008;45:95–105
 79. Nilsson SC, Nilsson SC, Kalchishkova N, Trouw LA, Fremaux-Bacchi V, Villoutreix BO, Blom AM. Mutations in complement factor I as found in atypical hemolytic uremic syndrome lead either to altered secretion or altered function of factor I. *Eur J Immunol* 2010;40:172–185
 80. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, Carreras L, Arranz EA, Garrido CA, López-Trascasa M, Sánchez-Corral P, Morgan BP, Rodríguez de Córdoba S. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with

atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:240–245

81. Roumenina LT, Jablonski M, Hue C, Blouin J, Dimitrov JD, Dragon-Durey MA, Cayla M, Fridman WH, Macher MA, Ribes D, Moulonguet L, Rostaing L, Satchell SC, Mathieson PW, Sautes-Fridman C, Loirat C, Regnier CH, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009;114:2837–2845

82. Tawadrous H, Maga T, Sharma J, Kupferman J, Smith RJ, Schoeneman M. A novel mutation in the complement factor B gene (CFB) and atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:947–951

83. Fremeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, Strain L, Blouin J, Brown AL, Moghal N, Kaplan BS, Weiss RA, Lhotta K, Kapur G, Mattoo T, Nivet H, Wong W, Gie S, Hurault de Ligny B, Fischbach M, Gupta R, Hauhart R, Meunier V, Loirat C, Dragon-Durey MA, Fridman WH, Janssen BJ, Goodship TH, Atkinson JP. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008;112:4948–4952

84. Lhotta K, Janecke AR, Scheiring J, Petzlberger B, Giner T, Fally V, Würzner R, Zimmerhackl LB, Mayer G, Fremeaux-Bacchi V. A large family with a gain-of-function mutation of complement C3 predisposing to atypical hemolytic uremic syndrome, microhematuria, hypertension and chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1356–1362

85. Esparza-Gordillo J, Jorge EG, Garrido CA, Carreras L, López-Trascasa M, Sánchez-Corral P, de Córdoba SR. Insights into hemolytic uremic syndrome: Segregation of three independent predisposition factors in a large, multiple affected pedigree. *Mol Immunol* 2006;43:1769–1775

86. Fremeaux-Bacchi V, Kemp EJ, Goodship JA, Dragon-Durey MA, Strain L, Loirat C, Deng HW, Goodship TH. The development of atypical HUS is influenced by susceptibility factors in factor H and membrane cofactor protein-evidence from two independent cohorts. *J Med Genet* 2005;42:852–856

87. Caprioli J, Castelletti F, Bucchioni S, Bettinaglio P, Bresin E, Pianetti G, Gamba S, Brioschi S, Daina E, Remuzzi G, Noris M. International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uraemic syndrome: the C-257T, the A2089G and the G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. *Hum Mol Genet* 2003;12:3385–3395

88. Abarrategui-Garrido C, Martínez-Barricarte R, López-Trascasa M, de Córdoba SR, Sánchez-Corral P. Characterization of complement factor H-related (CFHR) proteins in plasma reveals novel genetic variations of CFHR1 associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009;114:4261–4271

89. Blom AM, Bergström F, Edey M, Diaz-Torres M, Kavanagh D, Lampe A, Goodship JA, Strain L, Moghal N, McHugh M, Inward C, Tomson C, Fremeaux-Bacchi V, Villoutreix BO, Goodship TH. A novel non-synonymous polymorphism (p.Arg240His) in C4b-binding protein is associated with atypical hemolytic uremic syndrome and leads to impaired alternative pathway cofactor activity. *J Immunol* 2008;180:6385–6391

90. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, Pecoraro C, Tylor C, Van De Kar N, Van De Wall J, Zimmerhackl L. Guidelines for the investigation and initial therapy of diarrhea negative haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:687–696

91. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH. Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2010;148:37–47

92. Huang DT, Chi H, Lee HC, Chiu NC, Huang FY. T-antigen activation for prediction of pneumococcus-induced hemolytic uremic syndrome and hemolytic anemia. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:608–610

93. Waters AM, Kerecuk L, Luk D, Haq MR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD, Inward C, Jones C, Pichon B, Reid C, Slack MP, Van't Hoff W, Dillon MJ, Taylor CM, Tullus K. Hemolytic uremic syndrome

associated with invasive pneumococcal disease: the United Kingdom experience. *J Pediatr* 2007;151:140–144

94. Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1951–1956

95. Loirat C, Girma JP, Desconclois C, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:19–29

96. Noris M, Bucchioni S, Galbusera M, Donadelli R, Bresin E, Castelletti F, Caprioli J, Brioschi S, Scheiflinger F, Remuzzi G. International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Complement factor H mutation in familial thrombotic thrombocytopenic purpura with ADAMTS13 deficiency and renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1177–1183

97. Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T. FRET-S-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol* 2005;129:93–100

98. Bouts AH, Roofthoof MT, Salomons GS, Davin JC. CD46-associated atypical hemolytic uremic syndrome with uncommon course caused by cblC deficiency. *Pediatr Nephrol* 2010;25:2547–2548

99. Guignon V, Fremeaux-Bacchi V, Giraudier S, Favier R, Borderie D, Massy Z, Mougnot B, Rosenblatt DS, Deschênes G. Late-onset thrombotic microangiopathy caused by cblC disease: association with a factor H mutation. *Am J Kidney Dis* 2005;45:588–595

100. Fakhouri F, Jablonski M, Lepercq J, Blouin J, Benachi A, Hourmant M, Pirson Y, Dürrbach A, Grünfeld JP, Knebelmann B, Fremeaux-Bacchi V. Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Blood* 2008;112:4542–4545

101. Le Quintrec M, Lionet A, Kamar N, Karras A, Barbier S, Buchler M, Fakhouri F, Provost F, Fridman WH, Thervet E, Legendre C, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V. Complement mutation associated de novo thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:1694–1701

102. Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M, Liszewski MK, Kavanagh D, Roumenina L, Branch DW, Goodship T, Fremeaux-Bacchi V, Atkinson JP. Mutations in Complement Regulatory Proteins Predispose to Preeclampsia: A Genetic Analysis of the PROMISSE Cohort. *PLoS Med* 2011;8:e1001013

103. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasma therapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:673–681

104. Pichette V, Quérin S, Schürch W, Brun G, Lehner-Netsch G, Delège JM. Familial hemolytic uremic syndrome and homozygous factor H deficiency 1994;24:936–941

105. Landau D, Shalev H, Levy-Finer G, Polonsky A, Segev Y, Katchko L. Familial hemolytic uremic syndrome associated with complement factor H deficiency. *J Pediatr* 2001;138:412–417

106. Nathanson S, Fremeaux-Bacchi V, Deschênes G. Successful plasma therapy in hemolytic uremic syndrome with factor H deficiency. *Pediatr Nephrol* 2001;16:554–556

107. Nathanson S, Ulinski T, Fremeaux-Bacchi V, Deschênes G. Secondary failure of plasma therapy in factor H deficiency. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1769–1771

108. Licht C, Weyersberg A, Heinen S, Stapenhorst L, Devenge J, Beck B, Waldherr R, Kirschfink M, Zipfel PF, Hoppe B. Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15. *Am J Kidney Dis* 2005;45:415–421

109. Cho HY, Lee BS, Moon KC, Ha IS, Cheong HI, Choi Y. Complete factor H deficiency associated atypical hemolytic uremic syndrome in a neonate. *Pediatr Nephrol* 2007;22:874–880

110. Stratton JD, Warwicker P. Successful treatment of factor H-related haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:684–685

111. Gerber A, Kirchhoff-Moradpour AH, Obieglo S, Brandis M, Kirschfink M, Zipfel PF, Goodship JA, Zimmerhackl LB. Successful (?) therapy of hemolytic-uremic syndrome with factor H abnormality. *Pediatr Nephrol* 2003;18:952–955

112. Filler G, Radhakrishnan S, Strain L, Hill A, Knoll G, Good-

- ship TH. Challenges in the management of infantile factor H associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:908
113. Davin JC, Strain L, Goodship THJ. Plasma therapy in atypical haemolytic uremic syndrome: lessons from a family with a factor H mutation. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1517–1521
114. Lapeyraque AL, Wagner E, Phan V, Clermont MJ, Merouani A, Frémeaux-Bacchi V, Goodship TH, Robitaille P. Efficacy of plasma therapy in atypical hemolytic uremic syndrome with complement factor H mutations. *Pediatr Nephrol* 2008;8:1363–1366
115. De S, Waters AM, Segal AO, Trautmann A, Harvey EA, Licht C. Severe atypical HUS caused by CFH S1191L-case presentation and review of treatment options. *Pediatr Nephrol* 2010;25:97–104
116. Ohali M, Shalev H, Schlesinger M, Katz Y, Kachko L, Carmi R, Sofer S, Landau D. Hypocomplementemic autosomal recessive hemolytic uremic syndrome with decreased factor H. *Pediatr Nephrol* 1998;12:619–624
117. Abarrategui-Garrido C, Melgosa M, Peña-Carrión A, de Jorge EG, de Córdoba SR, López-Trascasa M, Sánchez-Corral P. Mutations in proteins of the alternative pathway of complement and the pathogenesis of atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2008;52:171–180
118. Sethi SK, Dragon-Durey MA, Thaker N, Hari P, Bagga A. Hemolytic uremic syndrome due to homozygous factor H deficiency. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:526–530
119. Nilsson SC, Karpman D, Vaziri-Sani F, Kristoffersson AC, Salomon R, Provot F, Frémeaux-Bacchi V, Trouw LA, Blom AM. A mutation in factor I that is associated with atypical hemolytic uremic syndrome does not affect the function of factor I in complement regulation. *Mol Immunol* 2007;44:1835–1844
120. Davin JC, Buter N, Groothoff J, van Wijk J, Bouts A, Strain L, Goodship T. Prophylactic plasma exchange in CD46-associated atypical haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1757–1760
121. Chatelet V, Frémeaux-Bacchi V, Lobbedez T, Fichoux M, de Ligny BH. Safety and long-term efficacy of eculizumab in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome. *Am J Transplant* 2009;9:2644–2645
122. Kwon T, Dragon-Durey MA, Macher MA, Baudouin V, Maisin A, Peuchmaur M, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Successful pre-transplant management of a patient with anti-factor H autoantibodies-associated haemolytic uremic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2088–2090
123. Lionet A, Provot F, Glowacki F, Veronique Frémeaux-Bacchi V, Hazzan M. A case of adult atypical haemolytic uremic syndrome related to anti-factor H autoantibodies successfully treated by plasma exchange, corticosteroids and rituximab. *NDT Plus* 2009;2:458–460
124. Boyer O, Balzamo E, Charbit M, Biebuyck-Gougé N, Salomon R, Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V, Niaudet P. Pulse cyclophosphamide therapy and clinical remission in atypical hemolytic uremic syndrome with anti-complement factor H autoantibodies. *Am J Kidney Dis* 2010;55:923–927
125. Saland JM, Ruggenenti P, Remuzzi G. Consensus Study Group. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:940–949
126. Michon B, Moghrabi A, Winikoff R, Barrette S, Bernstein ML, Champagne J, David M, Duval M, Hume HA, Robitaille N, Bélisle A, Champagne MA. Complications of apheresis in children. *Transfusion* 2007;47:1837–1842
127. Witt V, Stegmayr B, Ptak J, Wikström B, Berlin G, Axelson CG, Griskevicius A, Centoni PE, Liumbruno GM, Molfettini P, Audzijonienė J, Mokvist K, Sojka BN, Norda R, Ramlow W, Blaha M, Evergren M, Tomaz J. World apheresis registry data from 2003 to 2007, the pediatric and adolescent side of the registry. *Transfus Apher Sci* 2008;39:255–260
128. Bresin E, Daina E, Noris M, Castelletti F, Stefanov R, Hill P, Goodship HT, Remuzzi G. Outcome of renal transplantation in patients with Non-Shiga-Toxin associated hemolytic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:88–99
129. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transpl* 2008;12:619–629
130. Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:1517–1523
131. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V, Legendre C. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:23–35
132. Chan MR, Thomas CP, Torrealba JR, Djamali A, Fernandez LA, Nishimura CJ, Smith RJ, Samaniego MD. Recurrent atypical hemolytic uremic syndrome associated with factor I mutation in a living related renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 2009;53:321–326
133. Le Quintrec M, Zuber J, Noel LH, Thervet E, Frémeaux-Bacchi V, Niaudet P, Fridman WH, Legendre C, Dragon-Durey MA. Anti-Factor H autoantibodies in a fifth renal transplant recipient with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant* 2009;9:1223–1229
134. Waters AM, Pappworth I, Marchbank K, Bockenbauer D, Tullus K, Pickering MC, Strain L, Sebire N, Shroff R, Marks SD, Goodship TH, Rees L. Successful renal transplantation in factor H autoantibody associated HUS with CFHR1 and 3 deficiency and CFH variant G2850T. *Am J Transplant* 2010;10:168–172
135. Oyen O, Strøm EH, Midtvedt K, Bentdal O, Hartmann A, Bergan S, Pfeffer P, Brekke IB. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression in renal allograft recipients with thrombotic microangiopathy/hemolytic uremic syndrome. *Am J Transplant* 2006;6:412–418
136. Hirt-Minkowski P, Schaub S, Mayr M, Schifferli JA, Dickenmann M, Frémeaux-Bacchi V, Steiger J. Haemolytic uremic syndrome caused by factor H mutation: is single kidney transplantation under intensive plasmatherapy an option? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3548–3551
137. Davin JC, Gracchi V, Bouts A, Groothoff J, Strain L, Goodship T. Maintenance of Kidney Function Following Treatment With Eculizumab and Discontinuation of Plasma Exchange After a Third Kidney Transplant for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Associated With a CFH Mutation. *Am J Kidney Dis* 2010;55:708–711
138. Albertazzi V, Bonucchi D, De Amicis S, Americo C, Ghiandai G, Cappelli G. A favorable 3-year outcome of kidney transplantation in atypical hemolytic uremic syndrome associated with a factor H mutation: case report. *Transplant Proc* 2010;42:1352–1354
139. Cruzado JM, de Córdoba SR, Melilli E, Bestard O, Rama I, Sánchez-Corral P, López-Trascasa M, Navarro I, Torras J, Gomà M, Grinyó JM. Successful renal transplantation in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome carrying mutations in both factor I and MCP. *Am J Transplant* 2009;9:1477–1483
140. Remuzzi G, Ruggenenti P, Codazzi D, Noris M, Caprioli J, Locatelli G, Gridelli B. Combined kidney and liver transplantation for familial haemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2002;359:1671–1672
141. Remuzzi G, Ruggenenti P, Colledan M, Gridelli B, Bertani A, Bettinaglio P, Bucchioni S, Sonzogno A, Bonanomi E, Sonzogno V, Platt JL, Perico N, Noris M. Hemolytic uremic syndrome: a fatal outcome after kidney and liver transplantation performed to correct factor h gene mutation. *Am J Transplant* 2005;5:1146–1150
142. Cheong HI, Lee BS, Kang HG, Hahn H, Suh KS, Ha IS, Choi Y. Attempted treatment of factor H deficiency by liver transplantation. *Pediatr Nephrol* 2004;19:454–458
143. Saland JM, Emre SH, Shneider BL, Benchimol C, Ames S, Bromberg JS, Remuzzi G, Strain L, Goodship TH. Favorable long-term outcome after liver-kidney transplant for recurrent hemolytic uremic syndrome associated with a factor H mutation. *Am J Transplant* 2006;6:1948–1952
144. Jalanko H, Peltonen S, Koskinen A, Puntila J, Isoniemi H, Holmberg C, Pinomäki A, Armstrong E, Koivusalo A, Tukiainen E, Mäkisalo H, Saland J, Remuzzi G, de Córdoba S, Lassila R, Meri S, Jokiranta TS. Successful liver-kidney transplantation in two children with aHUS caused by a mutation in complement factor H. *Am J Transplant* 2008;8:216–221
145. Saland JM, Shneider BL, Bromberg JS, Shi PA, Ward

- SC, Magid MS, Benchimol C, Seikaly MG, Emre SH, Bresin E, Remuzzi G. Successful split liver-kidney transplant for factor H associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:201–206
146. Haller W, Milford DV, Goodship TH, Sharif K, Mirza DF, McKiernan PJ. Successful Isolated Liver Transplantation in a Child with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and a Mutation in Complement Factor H. *Am J Transplant* 2010;10:2142–2147
147. Wilson C, Torpey N, Jaques B, Strain L, Talbot D, Manas D, Goodship T. Successful simultaneous liver-kidney transplant in an adult with atypical hemolytic uremic syndrome associated with a mutation in complement factor H. *Am J Kidney Dis* 2011;58:109–112
148. Salant DJ. Targeting Complement C5 in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:7–9
149. Brodsky RA. Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Rev* 2008;22:65–74
150. Parker C. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet* 2009;373:759–767
151. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, Mitchell LD, Cohen DR, Gregory WM, Hillmen P. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011;117:6786–6792
152. Rosales A, Riedl M, Zimmerhackl LB. Thrombotic microangiopathy: atypical HUS: current diagnostic and therapeutic approaches. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:504–506
153. Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 2011;26:41–57
154. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:740–780
155. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:544–546
156. Fremont OT, Gordon CA, Hand MM. Eculizumab treatment for aHUS in a child with positive family history. PUB715, 42nd Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Diego, California, USA. 2009
157. Mache CJ, Acham-Roschitz B, Frémeaux-Bacchi V, Kirschfink M, Zipfel PF, Roedel S, Vester U, Ring E. Complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1312–1316
158. Köse O, Zimmerhackl LB, Jungraithmayr T, Mache C, Nürnberger J. New treatment options for atypical hemolytic uremic syndrome with the complement inhibitor eculizumab. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:669–672
159. Lapeyraque AL, Frémeaux-Bacchi V, Robitaille P. Efficacy of eculizumab in a patient with factor-H-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011;26:621–624
160. Prescott HC, Wu HM, Cataland SR, Baiocchi RA. Eculizumab therapy in an adult with plasma exchange-refractory atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hematol* 2010;5:976–977
161. Ohanian M, Cable C, Halka K. Eculizumab safely reverses neurologic impairment and eliminates need for dialysis in severe atypical haemolytic uremic syndrome. *Clin Pharmacology: Advances and Applications* 2011;3:5–12
162. Nürnberger J, Philipp T, Witzke O, Opazo Saez A, Vester U, Baba HA, Kribben A, Zimmerhackl LB, Janecke AR, Nagel M, Kirschfink M. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:542–544
163. Châtelet V, Lobbedez T, Frémeaux-Bacchi V, Ficheux M, Ryckelynck JP, Hurault de Ligny B. Eculizumab: safety and efficacy after 17 months of treatment in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome: case report. *Transplant Proc* 2010;42:4353–4355
164. Legault DJ, Boelkins MR. Successful treatment of aHUS recurrence and arrest of plasma exchange resistant TMA post-renal transplantation with the terminal complement inhibitor eculizumab. Poster 2421, 51st Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, LA, USA. 2009
165. Larrea CF, Cofan F, Oppenheimer F, Campistol JM, Escolar G, Lozano M. Efficacy of eculizumab in the treatment of recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome after renal transplantation. *Transplantation* 2010;89:903–904
166. Al-Akash SI, Almond PS, Savell VH Jr, Gharaybeh SI, Hogue C. Eculizumab induces longterm remission in recurrent post-transplant HUS associated with C3 gene mutation. *Pediatr Nephrol* 2011;26:613–619
167. Zimmerhackl LB, Hofer J, Cortina G, Mark W, Wurzner R, Jungraithmayr TC, Khursigara G, Kliche KO, Radauer W. Prophylactic eculizumab after renal transplantation in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2010;362:1746–1748
168. Weitz M, Amon O, Bassler D, Koenigsrainer A, Nadalin S. Prophylactic eculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1325–1329
169. Nester C, Stewart Z, Myers D, Jetton J, Nair R, Reed A, Thomas C, Smith R, Brophy P. Pre-emptive Eculizumab and Plasmapheresis for Renal Transplant in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1488–1494
170. Legendre C, Babu S, Furman RR, Sheerin NS, Cohen DJ, Gaber AO, Eitner F, Delmas Y, Loirat C, Greenbaum LA, Zimmerhackl LB. Safety and efficacy of Eculizumab in aHUS resistant to plasma Therapy: interim analysis from a Phase II trial. FC 406, 43rd Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, CO, USA. 2010. pp. 16–21
171. Muus P, Legendre C, Douglas K, Hourmant M, Delmas Y, Herthelius BM, Trivelli A, Loirat C, Goodship TH, Licht C. Safety and efficacy of eculizumab in aHUS patients on chronic plasma therapy: Interim analysis of a phase II trial. Poster 1274, 43rd Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, CO, USA. 2010. pp. 16–21
172. List of the various Open Label Multicenter Trials of Eculizumab In Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. <http://clinicaltrials.gov>
173. Emlen W, Li W, Kirschfink M. Therapeutic complement inhibition: new developments. 2010;36:660–668
174. Fakhouri F, de Jorge EG, Brune F, Azam P, Cook HT, Pickering MC. Treatment with human complement factor H rapidly reverses renal complement deposition in factor H-deficient mice. *Kidney Int* 2010;78:279–286
175. Schmidt CQ, Slingsby FC, Richards A, Barlow PN. Production of biologically active recombinant human factor H in therapeutically useful quantities. *Protein Expr Purif* 2011;76:254–263
176. Büttner-Mainik A, Parsons J, Jérôme H, Hartmann A, Lamer S, Schaaf A, Schlosser A, Zipfel PF, Reski R, Decker EL. Production of biologically active recombinant human factor H in *Physcomitrella*. *Plant Biotechnol J* 2011;9:373–383
177. Loirat C, Macher MA, Elmaleh-Berges M, Kwon T, Deschênes G, Goodship TH, Majoie C, Davin JC, Blanc R, Savatovsky J, Moret J, Frémeaux-Bacchi V. Non-atheromatous arterial stenoses in atypical haemolytic uraemic syndrome associated with complement dysregulation. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3421–3425
178. Davin JC, Majoie C, Groothoff J, Gracchi V, Bouts A, Goodship TH, Loirat C. Prevention of large-vessel stenoses in atypical hemolytic uremic syndrome associated with complement dysregulation. *Pediatr Nephrol* 2011;26:155–157

Перевод с английского Воронковой Е.В.

Поступила в редакцию 15.03.2012 г.
Принята в печать 04.04.2012 г.

© В.В.Рамеев, Л.В.Козловская, 2012
УДК 616-002-02-08

В.В. Рамеев¹, Л.В. Козловская¹

АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ОБЩЕЕ ПОНЯТИЕ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

V.V. Rameev, L.V. Kozlovskaya

AUTOINFLAMMATORY DISEASES: GENERAL IDEA, DEVELOPMENT MECHANISMS, CLINICAL PRESENTATION, TREATMENT

¹Кафедра нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им.Е.М.Тареева Первого МГМУ им.И.М.Сеченова, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

В последние годы в медицинской научной литературе появилось новое понятие «системные аутовоспалительные заболевания». В отличие от аутоиммунных заболеваний в инициации аутовоспалительных болезней играют роль, главным образом, генетически детерминированные реакции иммунитета и воспаления, а не механизмы, связанные с антиген-индуцированным синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов. Группа аутовоспалительных заболеваний включает в себя семейные периодические лихорадки (периодическую болезнь, синдром Макла–Уэллса и др.), наиболее частым осложнением которых является вторичный АА-амилоидоз. Молекулярно-генетические исследования показали, что важнейшим механизмом аутовоспаления является нейтрофильное воспаление, ассоциированное с гиперпродукцией интерлейкина-1. Ведущим пусковым механизмом нейтрофильного воспаления является образование макромолекулярного комплекса – криопириновой инфламмосомы, которая имеет важное значение в инициации воспаления не только при семейных периодических лихорадках, но и при ряде широко распространенных воспалительных заболеваний (подагра, ХОБЛ и др.). В этой связи криопириновая инфламмосома может рассматриваться как один из универсальных механизмов нейтрофильного воспаления. Хронические аутовоспалительные заболевания создают персистирующий воспалительный фон и способствуют активации иммунных реакций с возможным развитием классических аутоиммунных заболеваний, что наглядно показывают представленные клинические наблюдения.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания, семейные периодические лихорадки, периодическая болезнь, ген MEFV, синдром Макла–Уэллса, семейная холодовая крапивница, синдром NOMID/CINCA, криопиринопатии, криопириновая инфламмосома, TRAPS-синдром, рецепторы к ФНО-α, гипериммуноглобулинемия D, мевалоновая кислота, болезнь Бехчета, синдром Стилла, АА-амилоидоз.

ABSTRACT

During last years in medical literature appeared new term “systemic autoinflammatory diseases”. In contrast to autoimmune diseases in autoinflammatory diseases initiation the main role belongs not to mechanisms associated with antigen-induced synthesis of antibodies or T-cells activation but allelically determined reactions of immunity and inflammatory. The group of autoinflammatory diseases includes familial periodic fevers (Mediterranean fever, Muckle–Wells syndrome etc.) which most frequent complication is recurrent AA-amyloidosis. DNA testing showed that the most important mechanism of autoinflammation is neutrophilic inflammation associated with interleukin-1 hyper production. The main releaser of neutrophilic inflammation is development of macromolecular complex – NLRP3 inflammasome which is very important in inflammation initiation not only at familial periodic fevers but also at a number of widespread inflammatory diseases (gout, COPD etc.). In this regard NLRP3 inflammasome can be considered as one of universal mechanisms of neutrophilic inflammation. Chronic inflammatory diseases make persistent background and promote activation of immune reactions with possible development of classical autoimmune diseases that presented clinical studies demonstrate.

Key words: autoinflammatory diseases, familial periodic fevers, Mediterranean fever, gene MEFV, Muckle–Wells syndrome, familial cold urticaria, NOMID/CINCA, cryopyrinopathy, NLRP3 inflammasome, TRAPS-syndrome, receptors for TNF-α, hyperimmunoglobulinemia D, Mevalonic acid, Behcet’s syndrome, Still’s disease, AA-amyloidosis.

Хроническое воспаление является универсальным патологическим процессом, признаки которого выявляют у большинства больных с хроническими заболеваниями различной природы. В наиболее

авторитетных руководствах по патологии, среди которых «Роббинс и Котран. Патология болезни»¹, обсуждаются 3 основные причины хронических вос-

Рамеев В.В. Тел.: 89104936138, e-mail: vvrameev@mtu-net.ru

¹ Память о Stanley L.Robbins (1915–2003) и Ramzi S.Cotran (1932–2000), авторах предыдущих изданий этого руководства, запечатлена в названии 7-го издания.

палительных заболеваний – инфекции, аутоиммунные реакции и продолжительное воздействие потенциально токсичных агентов экзогенной и эндогенной природы. В последние годы в медицинской научной литературе появилось новое понятие «системные аутовоспалительные заболевания». В отличие от аутоиммунных заболеваний в инициации аутовоспалительных болезней играют роль, главным образом, генетически детерминированные реакции иммунитета и воспаления, а не механизмы, связанные с антиген-индуцированным синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов.

Группа аутовоспалительных заболеваний включает в себя семейные периодические лихорадки (СПЛ, табл. 1) – периодическую болезнь (средиземноморская лихорадка), так называемые криопиринопатии (синдром Макла–Уэллса, семейная холодовая крапивница), TRAPS-синдром (TNF- α receptor associated periodic syndrome, семейная периодическая лихорадка, ассоциированная с патологией рецептора к ФНО- α), гипериммуноглобулинемию D.

СПЛ характеризуются циклическим течением: приступы лихорадки и местного воспаления (чаще серозиты, синовиты и воспаление кожи) возникают внезапно без видимой причины, длятся несколько дней и бесследно исчезают. В период приступа отмечают общие признаки воспаления, обусловленные активацией цитокинового каскада (наблюдают гиперпродукцию ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6), выявляются лейкоцитоз, увеличение СОЭ, гиперпродукция белков острой фазы воспаления, в том числе сывороточного амилоидного А-белка (SAA). Следствием хронической массивной про-

дукции SAA является частое осложнение СПЛ вторичным АА-амилоидозом.

Ранее других СПЛ была изучена периодическая болезнь (ПБ). В дальнейшем, когда были описаны и другие формы СПЛ, для обозначения этой болезни в англоязычной литературе стали более широко применять термин средиземноморская лихорадка, который четко характеризует этническую ассоциированность периодической болезни с народами Средиземноморья.

Подробное описание клинических проявлений средиземноморской лихорадки связано с именами S. Siegal (1945г. [1]), О.М.Виноградовой и соавт. (1964, 1973 [2]). Клиническая диагностика средиземноморской лихорадки в настоящее время основывается на критериях Tel-Hashomer (табл. 2 [3]). Среди них выделяют большие критерии, к которым относят стереотипные приступы распространенного перитонита, одностороннего плеврита или перикардита, а также моноартрита голеностопного, коленного или тазобедренного суставов.

Неопределенные болевые приступы в животе, грудной клетке, суставах, боли в ногах или эффективность колхицина рассматривают в качестве малых критериев. Семейный характер болезни, в особенности у представителей народов Средиземноморского региона, и дебют болезни до 20 лет имеют вспомогательное значение. Для установления диагноза ПБ по клиническим критериям достаточно 1 большого, 2 малых критериев или сочетания 1 малого с 4–5 вспомогательными критериями. Объективный диагноз ПБ в настоящее время предполагает проведение молекулярно-генетического исследования для обнаружения мутаций в гене MEFLV.

Таблица 1

Семейные периодические лихорадки, основные этапы изучения

Средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь), H.Reimann, 1948	1997 г. – выявлен ген MEFLV
Синдром Muckle-Wells (1962)	1999–2001 гг. – выявлен ген криопиринопатий NLRP3
Семейная ирландская лихорадка (TRAPS), L.M.Williamson и соавт., 1982	1999 г. – выявлен ген TNFRSF1A
Голландская лихорадка (гипериммуноглобулинемия D), J.M.van der Meer и соавт., 1984	1999 г. – выявлена связь голландской лихорадки с мутациями в гене мевалонаткиназы

Таблица 2

Критерии диагноза периодической болезни по Tel-Hashomer

Большие критерии стереотипные приступы: • перитонита; • плеврита; • моноартрита крупных суставов ног	Малые критерии приступы неясных болей в: • животе, грудной клетке, суставах; • боли в ногах; • эффективность колхицина
Вспомогательные критерии случаи ПБ в семье, национальность, дебют болезни до 20 лет, тяжелые приступы, спонтанная ремиссия, отсутствие симптомов в межприступный период, признаки транзиторного воспаления в крови, эпизодическая протеинурия/гематурия, неоправданная аппендэктомия	
Критерии диагноза ПБ > 1 большой критерий / > 2 малых / 1 малый + 5 вспомогательных	

Таблица 3

Критерии тяжести ПБ по Tel-Hashomer

Степень тяжести	Число признаков	Признаки
<i>Пациенты, не принимающие колхицин</i>		
Тяжелая	2 и более	1. 2 и более приступов в месяц. 2. Смена основной локализации серозита в >25% приступов. 3. Охват более 2 зон серозных оболочек при типичном приступе
Умеренная	1 и более	1. 18–24 приступа в год. 2. Длительность приступа более 4 сут.
Легкая	Нет признаков, характерных для тяжелой и умеренной степеней тяжести	
<i>Пациенты, принимающие колхицин</i>		
Тяжелая	3 и более	1. Смена основной локализации серозита в >25% приступов.
Умеренная	2	2. Охват более 2 зон серозных оболочек при типичном приступе.
Легкая	0–1	3. Суточная доза колхицина 2 мг и более. 4. 2 и более торакальных приступа за время болезни. 5. 2 и более эпизода рожеподобной эритемы за время болезни. 6. Возраст начала ПБ менее 10 лет

Для оценки тяжести периодической болезни используют критерии Tel-Hashomer 2-го пересмотра [3], учитывающие распространенность болевого синдрома, частоту и длительность приступов, дозу колхицина, необходимую для эффективного подавления приступов, возраст начала периодической болезни, наличие и особенности суставного синдрома (табл. 3).

Анализ собственных данных, основанный на 170 наблюдениях, показал, что периодическая болезнь у абсолютного большинства пациентов (79%) манифестировала в первые 5–10 лет жизни. У остальных 21% больных отмечалось более позднее начало ПБ с прогрессивным уменьшением вероятности первых проявлений заболевания с каждым годом жизни. Кривая первых проявлений ПБ в зависимости от возраста достоверно соответствует экспоненциальному закону, который, как известно, оценивает вероятность редких событий, т.е. ПБ демонстрирует закономерности, присущие и другим наследственным заболеваниям, – у подавляющего большинства больных болезнь проявляется в раннем детстве. В то же время, многие больные не знают о наличии заболевания в семье, что, по-видимому, обусловлено аутосомно-рецессивным механизмом передачи болезни, при котором болезнь развивается лишь у гомозиготных носителей гена.

Несмотря на раннее начало заболевания, диагноз ПБ устанавливают в среднем через 20 ± 9 лет после начала болезни. Из-за отсутствия диагноза

в течение всего периода раннего детства и школьного возраста пациенты не получают эффективно-го лечения, что существенно ограничивает их социальные возможности.

Более чем у половины наблюдаемых нами пациентов лихорадка, обычно фебрильная, сочеталась с распространенными приступами полисерозита с вовлечением брюшины и плевры. Полисерозит характеризуется рецидивирующим доброкачественным воспалением серозной оболочки с преобладанием экссудативной реакции над пролиферативной с выраженной инфильтрацией нейтрофилами. При перитоните в воспалительный процесс вовлекаются брыжейка, серозная оболочка кишки, печени, селезенки, диафрагмы. Абдоминалгии обычно сопровождаются симптомами раздражения брюшины и вялой перистальтикой, что, наряду с лихорадкой и лейкоцитозом периферической крови, создает существенные дифференциально-диагностические сложности, многим больным выполняют необоснованные хирургические вмешательства. Обычно доброкачественный перитонит у больных группы исследования сочетался с сухим асептическим плевритом, однако у трети больных торакалгии отсутствовали и диагностировали изолированную абдоминальную форму ПБ. Изолированные торакальные приступы развивались крайне редко.

У 76% больных отмечался также суставной синдром, обусловленный асептическим синовитом. Как правило, поражались крупные суставы ног, артрит характеризовался острым началом, выраженной экссудацией со значительной гиперемией и увеличением объема сустава. Острый рецидивирующий артрит отличался доброкачественным течением, без тенденции к формированию деформаций и нарушению функции суставов. Однако у 7% выявляли хронический прогрессирующий артрит с развитием тяжелых деструкций, чаще деструктивный анкилозирующий сакроилеит по типу болезни Бехтерева. Редким проявлением заболевания является рожеподобная эритема в виде болезненных плотноватых пятен диаметром 10–15 см обычно в области голеностопных суставов.

В период между приступами болезненные проявления отсутствуют, но и во время приступа болезни многие пациенты сохраняют работоспособность. Длительность приступа может составлять от 12 ч до 3 сут, межприступный период у одного и того же пациента – от нескольких дней до нескольких месяцев. Иногда приступы следуют один за другим с промежутками в 1–3 дня, но возможны и длительные ремиссии до нескольких лет. Характерным признаком болезни, имеющим диагно-

стическое значение, является стереотипность приступов, и пациент, как правило, без труда отличает боль и лихорадку, вызванные приступом болезни, от подобных симптомов другого генеза.

У наших больных приступы развивались ежемесячно или более двух раз в месяц. Известно, что период полужизни острофазовых белков воспаления составляет около 10 дней, приблизительно столько же циркулируют в крови и основные провоспалительные цитокины. Поскольку средняя продолжительность приступа ПБ составляет 2–3 дня, то при частоте приступа 2 и более раз в месяц создаются условия для практически постоянной циркуляции в крови высоких концентраций белков воспаления. Из этого следует, что в организме пациентов реализуется хроническое персистирующее воспаление с диффузным охватом серозных оболочек на большом протяжении. Именно с этим связывают возможные осложнения ПБ.

Наиболее частым осложнением ПБ является вторичный АА-амилоидоз, который развился у 60% пациентов группы собственного наблюдения (по данным литературы амилоидоз регистрируют у 20–40% больных [2,4], высокая частота амилоидоза в группе собственного наблюдения обусловлена нефрологическим профилем клиники и, соответственно, аккумуляцией больных с амилоидозом почек), проявлялся нефропатией прогрессирующего течения. У большинства больных сформировалась почечная недостаточность, в том числе терминальная. Таким образом, амилоидоз являлся ведущим фактором прогноза больных с ПБ.

В 1997 г. был обнаружен ген периодической болезни (MEFV), локализованный в коротком плече 16-й хромосомы (16p13.3) [4, 5]: периодическая болезнь развивается у гомозигот MEFV. К 2000 г. было обнаружено более 15 мутаций MEFV, а в 2005 г. D.L. Kastner сообщил уже о 55 обнаруженных мутациях MEFV [19]. У подавляющего большинства больных с ПБ причиной болезни становится носительство M694V-мутации, нами эта мутация была выявлена у 62,1% больных. Носительство M694V-мутации считают фактором тяжелого течения ПБ (по критериям Tel-Hashomer), при этом отмечают раннее начало болезни, частые приступы, высокий риск суставных деструкций и развития рожеподобной эритемы.

Молекулярно-генетические исследования показали, что ген MEFV экспрессируется в гранулоцитах, моноцитах, дендритных клетках, а также фибробластах кожи, брюшины и синовиальной оболочки, продуктом экспрессии является белок пирин (или маренострин от лат. Mare Nostrum – Сред-

иземное море), состоящий из 781 аминокислотного остатка. Во всех клеточных линиях, кроме моноцитов, пирин является исключительно внутриядерным белком, только в моноцитах его обнаруживают в цитоплазме по ходу микрофиламентов и микротубулярного аппарата [5]. Вторичная структура пирина содержит 4 домена, причем специфические функции пирина обеспечиваются доменом B30.2 (рис. 1).

Именно в этом домене наблюдают структурные изменения при наиболее распространенных мутациях, ассоциированных с ПБ. Причем многочисленность мутаций, затрагивающих домен B30.2, указывает на важное эволюционное значение этого домена, «...подлежащего действию естественного отбора в родовой истории всех приматов» [6]. Показано, что у гетерозигот по гену периодической болезни также отмечается воспалительная активация гранулоцитов [7]. Но воспаление при этом носит субклинический характер, что, по-видимому, могло обеспечивать эволюционные преимущества носителей MEFV.

Кроме домена B30.2, во вторичной структуре пирина следует особо выделить фрагмент NLS1-Vzip, который оказался частым в структуре большого числа ядерных белков. По наличию этого фрагмента в настоящее время выделяют белковое семейство PYRIN, получившее свое название от белка пирина, который был идентифицирован ранее других белков этого семейства. В составе белкового семейства PYRIN известно 20 белков, участвующих в регуляции воспаления и апоптоза [8–11]. Белки PYRIN, являющиеся частью большого белкового семейства DDF (death domain fold), воздействуют на каспазы, цистеиновые протеазы, а также киназы, активирующие регуляторы транскрипции системы NF-κB, которые непосредственно контролируют экспрессию большого числа генов, вовлеченных в воспаление. Влиянием на NF-κB возможно объяснить нарушение процессов клеточного апоптоза при СПЛ. Так, с подавлением клеточного апоптоза в настоящее время связывают часто сопутствующие СПЛ стигмы дисэмбриогенеза, характеризующиеся избыточным ростом хрящей – выпуклые лобные кости, седловидный нос, широко расставленные глаза и др. В определенных условиях активированные каспазы самостоятельно могут участвовать в клеточном апоптозе.

Существуют 2 ведущие гипотезы механизма активации пирина. Согласно одной из них, так называемой секвестрационной гипотезе, пирин связывается с белком ASC через домен PYRIN и προκαспазой через домен B30.2 и препятствует их объ-

единению в криопириновую инфламмасому, что оказывает противовоспалительный эффект за счет торможения процесса превращения проIL-1 β в IL-1 β (рис. 2).

Согласно другой теории – теории пириновой инфламмасы – пирин принимает участие в формировании собственной инфламмасы путем связывания с белком ASC и другими, пока еще не известными белками. Пириновая инфламмаза, в свою очередь, опосредует превращение проIL-1 β в IL-1 β , оказывая провоспалительный эффект [12]. В эксперименте было показано, что перенос из клеточных ядер в цитоплазму моноцитов мутантного пирина, ассоциированного с ПБ, сопровождался повышенным высвобождением IL-1 β [13]. J.J. Chae и соавт. (2006) продемонстрировали снижение концентрации белков острой фазы воспаления SAA и «С»-реактивного белка у больного с ПБ, осложненной амилоидозом, под влиянием антагониста рецептора к IL-1 – препарата анакинры [12]. Наблюдался длительный многомесячный эффект препарата, концентрация белков острой фазы воспаления у этого больного вновь увеличилась только при отмене препарата в связи с ОРЗ.

Сходные механизмы аутовоспаления наблюдают также при криопиринопатиях (термин введен лишь в 1999 г.), среди которых наиболее известен синдром Макла–Уэллса. T.Muckle и M.Wells в 1962 г. описали вариант СПЛ с аутосомно-доминантным механизмом передачи, проявляющийся сочетанием эпизодической лихорадки с уртикарной сыпью и нейросенсорной тугоухостью [14]. Элементы сыпи обусловлены инфильтрацией кожи лимфоцитами и нейтрофилами, при этом содержание тучных клеток в инфильтрате незначительно, что отличает сыпь при синдроме Макла–Уэллса от истинной крапивницы. Сыпь и лихорадка обычно сочетаются с недомоганием, болями в суставах ног и рук, нередко наблюдают боли в животе, конъюнктивит, болезнь осложняется развитием АА-амилоидоза. К 1998 г. в мире было описано не более 100 наблюдений синдрома Макла–Уэллса, наш собственный опыт к тому времени составил наблюдение 4 семей, клинические описания которых были опубликованы в 2002 г. [15].

В 2001 г. H.M.Hoffman и соавт. обнаружили, что синдром Макла–Уэллса развивается вследствие мутаций в гене CIAS1, который локализуется в хромосоме 1 (локус 1q44) и кодирует синтез белка криопирин в гранулоцитах. Оказалось, что мутации этого гена ассоциированы с возникновением преимущественно двух вариантов СПЛ – синдрома Макла–Уэллса и семейной холодовой крапивницы [16].

Несколько позднее была обнаружена ассоциация этого гена еще с одной нозологической формой – мультисистемным воспалительным заболеванием неонатального возраста (**Neonatal Onset Multisystemic Inflammatory Disease – NOMID**), иначе называемым хроническим нейрокожно-суставным синдромом у детей (**Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome – CINCA**) [17, 18].

Среди криопиринопатий наиболее легким течением характеризуется семейная холодовая крапивница, проявляющаяся приступами лихорадки, «крапивницы» и полиартралгий, возникающими в течение 12 ч после воздействия холода. Наиболее тяжелым течением отличается синдром NOMID/CINCA [19]. При этом варианте криопиринопатии наблюдают практически постоянную воспалительную активность. Подобно синдрому Макла–Уэллса при синдроме NOMID/CINCA наблюдают сыпь, лихорадку, артралгии и потерю слуха, но также поражение центральной нервной системы – хронический асептический менингит, нарушения в интеллектуальной сфере, потерю зрения. В основе воспаления менингеальных оболочек при этом заболевании лежит инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами. Неврологические расстройства у больных возникают уже в детском возрасте, прогрессирующее снижение зрения и потеря слуха присоединяются в более старшем возрасте. Артропатии нередко сопровождаются выраженными деформациями, обусловленными избыточным разрастанием хрящей и костных эпифизов. Укорочение ног и рук, задержка в росте создают внешнее сходство между больными. У больных с NOMID/CINCA могут наблюдаться эозинофилия и коагулопатии [18].

В настоящее время известно более 40 мутаций, ассоциированных с криопиринопатиями, наследуемых аутосомно-доминантным путем [19]. Мутации, проявляющиеся семейной холодовой крапивницей, обычно отличаются от мутаций при синдроме NOMID/CINCA, в то же время мутации, наблюдаемые у больных с синдромом Макла–Уэллса, могут отмечаться и при других криопиринопатиях. По мнению D.L. Kastner (2005), клинические проявления криопиринопатии чаще не зависят от генетических особенностей криопиринина [19].

Приводим клиническое наблюдение больной с синдромом Макла–Уэллса, подтвержденным выявлением новой мутации криопиринина, ранее не описанной в литературе.

Клиническое наблюдение №1. Пациентка, 31 год, по профессии бухгалтер, в течение последних 3 лет не работает. В детстве росла и развивалась в соответствии с возрастом и полом, занималась спортом.

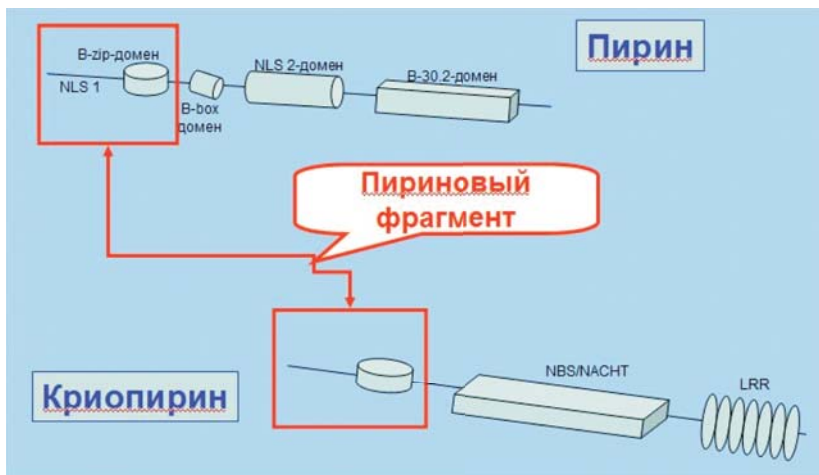


Рис. 1. Вторичные структуры пирина и криопирин.

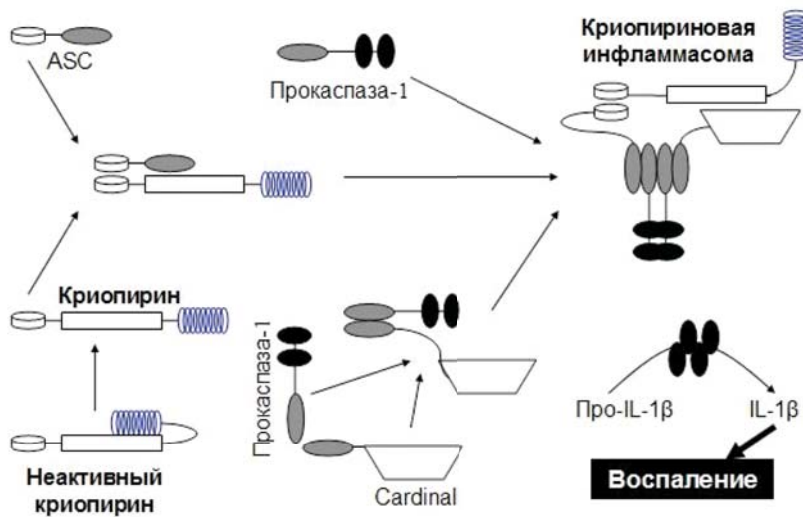


Рис. 2. Каскад образования криопириновой инфламмасы.

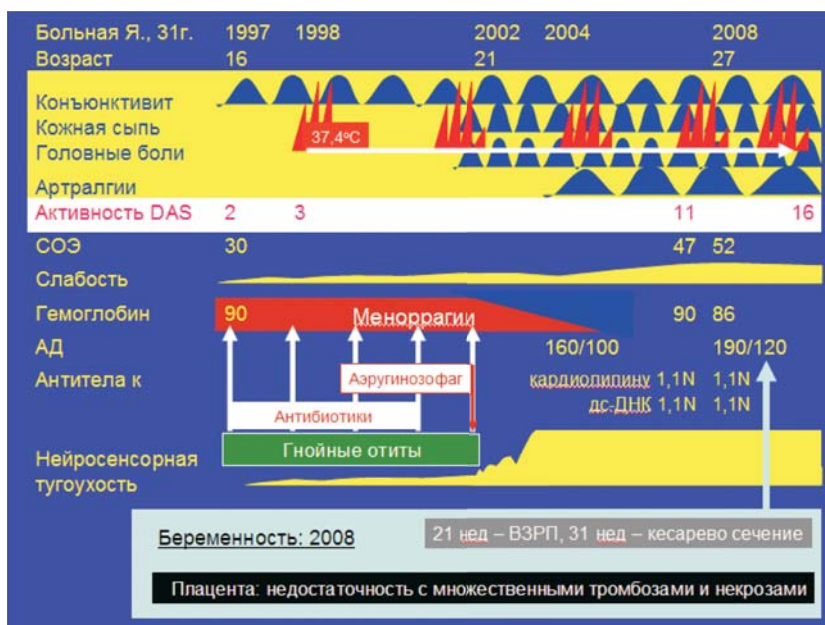


Рис. 3. Клиническое наблюдение №1 (начало).

С раннего возраста (рис. 3) отмечает сухость и покраснение глаз. С 16 лет беспокоят меноррагии, анемия.

Относительная стабилизация менструального цикла наметилась лишь после начала лечения низкодозными эстроген-гестагенными препаратами, которые принимала до 23 лет. Тогда же появилась постоянная слабость, сохранялась анемия, выявлено увеличение СОЭ до 30 мм/ч. С 17 лет беспокоят частые рецидивирующие гнойные отиты, примерно с того же времени – эпизоды субфебрилитета до 37,4 °С, не связанные с обострениями хронического отита. В связи с отитами проводились неоднократные курсы антибактериальной терапии без существенного эффекта. Рецидивы отитов прекратились после лечения азурофилоцитозом, назначенного в связи с выявлением синегнойной палочки в отделяемом из уха. В возрасте 21 года из-за прогрессирующего снижения слуха диагностирована нейросенсорная тугоухость II степени, однако пациентка подозревала снижение слуха и ранее – с подросткового возраста. Приблизительно с 21 года появились эпизоды распространенной уртикарной, но незудящей, сыпи летучего характера, охватывающей верхнюю половину туловища. Высыпания чаще возникали в холодное время года. Примерно в том же возрасте появились головные боли, сопровождающиеся шумом в ушах. В 23 года впервые зафиксировано повышение АД до 160/100 мм рт. ст, получала лечение конкором в минимальной дозировке с положительным эффектом. Приблизительно с этого же времени стали беспокоить боли в правом тазобедренном суставе, выявлены антитела к кардиолипину, двуспиральной ДНК в небольшом титре, антинуклеарные антитела. Подозревали системную красную волчанку с развитием цереброваскулита.

В 2008 г., в возрасте 27 лет, на ранних сроках наступившей беременности отмечено усиление артериальной гипертензии до 190/120, что потребовало усиления антигипертензивной терапии. На 21-й неделе беременности выявлена внутриутробная задержка развития плода. Проводилось лечение фраксипарином. Сохранялась анемия, повышение СОЭ до 52 мм/ч. Антитела к кардиолипину, ДНК и антинуклеарные оставались в пределах нормы. На сроке 31 нед выполнено кесарево сечение, ребенок погиб на 8-е сутки. При гистологи-

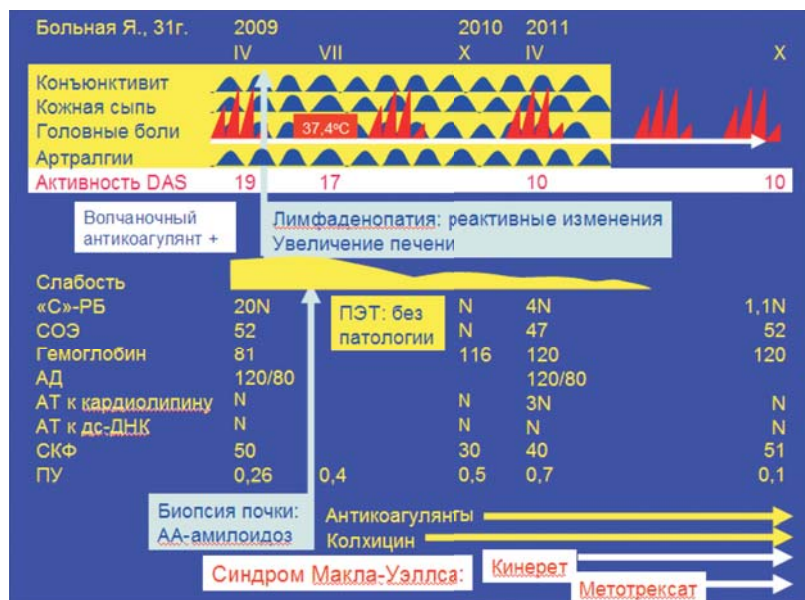


Рис. 4. Клиническое наблюдение №1 (продолжение).

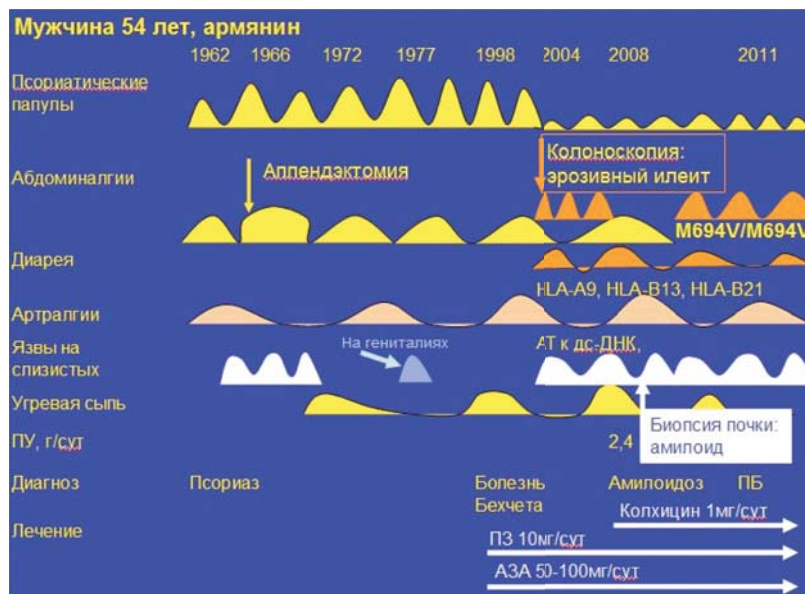


Рис. 5. Клиническое наблюдение №2.



Рис. 6. Факторы патогенеза болезни Бехчета (адаптировано по D.H. Verity и соавт. [34]).

ческом исследовании плаценты – признаки плацентарной недостаточности с множественными тромбозами и единичными некрозами, в связи с чем пациентке было рекомендовано исследование на полиморфизм генов тромбофилии.

Выявлены гомозиготная мутация гена ингибитора активации плазминогена, а также гетерозиготные мутации генов фибриногена, тромбоцитарного рецептора фибриногена, метилентетрагидрофолатредуктазы, метионин-синтазы редуктазы, метионин-синтазы, антикоагулянты не назначали.

Состояние больной стало ухудшаться через 1 год (рис. 4), в апреле 2009 г., когда появились ощущение тяжести в грудной клетке, одышка, эпизодические перебои в сердце, при осмотре обнаружены генерализованная болезненная лимфаденопатия, гепатомегалия, сохранялось увеличение СОЭ до 52 мм/ч, анемия, выявлено повышение уровня С-реактивного белка до 20 норм, а также незначительная протеинурия. Иммунологические показатели оставались в пределах нормы, однако выявлялся волчаночный антикоагулянт. В биоптате лимфатического узла реактивные изменения. В июле 2009 г. пациентка обследовалась в ГКБ №52 г. Москвы, была проведена пункционная биопсия почки.

Препарат представлен небольшим участком коры, 4 клубочка, интермедиарной зоной и мозговым слоем почки. 2 клубочка полностью загружены склеротическими и амилоидными массами. В остальных двух клубочках амилоид определяется в слабопротянутом мезангии и стенке приносящей артериолы. Амилоидные массы обнаруживаются также в утолщенных, иногда, вплоть до закрытия просвета, стенках мелких сосудов интерстиция и очагово – в интерстициальном пространстве. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии и очаговой атрофии. В интерстиции диффузный склероз с образованием полей. В некоторых из них обнаруживается плотная клеточная инфильтрация. После обработки срезов методом щелочного гуанидина с последующей окраской конго красным и изучением в двойном и поляризованном свете обнаружено, что конгофилия амилоидных масс и их свойство двойного лучепреломления исчезают полностью через 1 мин после инкубации, что характерно для AA-типа амилоида.

Генез амилоидоза оставался неясным, в качестве причины обсуждался паранеопластический синдром или системный васкулит. В марте 2010 г. проведе-

на позитронно-эмиссионная томография, очаги активного воспаления или опухоли не были выявлены. Осенью 2010 г. впервые госпитализирована в клинику им. Е.М.Тареева. При обследовании выявлены нормальные уровни гемоглобина, СОЭ, С-реактивного белка, тромбоцитов, однако функция почек ухудшилась – СКФ составила 30 мл/мин. Выявленные ранее антифосфолипидный синдром и маркеры полигенной тромбофилии позволили обсуждать смешанный генез нефропатии – сочетание амилоидоза почек с тромботической микроангиопатией. В этой связи были назначены терапия низкомолекулярными гепаринами и антиагрегантом плавиксом с эффектом – исчезли головные боли, одышка, тяжесть в грудной клетке, перебои в сердце. Сочетание АА-амилоидоза с лихорадкой, снижением слуха и сыпью по типу крапивницы позволили заподозрить синдром Макла–Уэллса, несмотря на спорадический характер заболевания, без указаний на аутосомно-доминантное наследование. Следует также отметить, что у пациентки отмечались множественные стигмы дисэмбриогенеза – низкий рост, гиперостоз лобных бугров, открытое овальное окно, дополнительная хорда левого желудочка.

Было рекомендовано генетическое исследование, в январе 2011 года подтвердившее диагноз: выявлена миссенс-мутация 3-го экзона гена криопиринина, приведшая к замене фенилаланина на лейцин в 311-м положении аминокислотной последовательности белка.

В апреле 2011 г. повторно госпитализирована в клинику им. Е.М.Тареева. При обследовании вновь выявлено повышение СОЭ, С-реактивного белка, антитела к кардиолипину, тромбоцитоз, а также снижение СКФ до 40 мл/мин и незначительная протеинурия. Назначена терапия колхицином, продолжено лечение низкомолекулярными гепаринами в комбинации с плавиксом, лозартаном. Кроме того, к проводимой терапии было решено добавить блокатор интерлейкина-1 – кинерет, более известный как анакинра. После начала лечения препаратом «Анакинр» впервые за многие годы исчезли проявления конъюнктивита, кожные высыпания и артралгии, значительно уменьшилась слабость. Однако сохранялись эпизодические подъемы температуры тела до 37,3 °С с частотой 1–2 раза в неделю. При очередной госпитализации в клинику в октябре 2011 г. выявлена отчетливая положительная динамика объективных данных – нормализовался уровень СОЭ, С-реактивного белка, тромбоцитов, несколько улучшилась функция почек (СКФ 51 мл/мин). Продолжена терапия колхицином и кинеретом, в связи с улучшением почечной функции доза кинерета увеличена, для профилактики образования антител к биологическому препарату назначен метотрексат в дозе 5 мг в неделю. Антикоагулянтная терапия включала весел-дуэф и плавикс.

Таким образом, у пациентки выявлялись все клинические критерии синдрома Макла–Уэллса – варианта наследственной криопиринопатии (табл. 4).

Заболевание сочеталось с множественными стигмами дисэмбриогенеза, при этом низкий рост и гиперостоз лобных бугров можно рассматривать как косвенные признаки тяжелого течения болезни, так как эти проявления более типичны для наи-

Таблица 4

Критерии синдрома Макла–Уэллса

Крапивница, артралгии и лихорадка, обусловленные общим переохлаждением (непосредственный контакт кожи с холодным объектом не является провокатором), стрессом или физическим напряжением
Нейросенсорная постлингвальная тугоухость
Конъюнктивит
Вторичный АА-амилоидоз

Таблица 5

Клинические проявления синдрома Макла–Уэллса, n=12 (по J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт., 2011)

Симптом	Частота, абс. число(%)
Лихорадка	6 (50)
Головная боль	10 (83)
Глазные симптомы	12 (100)
Конъюнктивит	11 (92)
Увеит	2 (17)
Тугоухость	10 (83)
Язвенный стоматит	10 (83)
Абдоминалгия	6 (50)
Нефропатия	9 (75)
Протеинурия	7 (58)
Гематурия	2 (17)
Гиперкреатининемия	1 (8)
Суставно-мышечные проявления	12 (100)
Артралгия	12 (100)
Артрит	8 (67)
Миалгия	6 (50)
Поражение кожи	8 (67)
Эритематозная сыпь	8 (67)
Холодовая сыпь	1 (8)
DAS (среднее±ст. откл.)	12,8±2,2
Амилоидоз	2 (17)

более тяжелого фенотипа криопиринопатии – синдрома NOMID/CINCA.

Подробный анализ клинической картины криопиринопатий на примере 12 больных из 4 немецких семей провели J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт. (табл. 5) [20].

У всех больных отмечалось поражение суставов и глаз, несколько реже выявлялись нейросенсорная тугоухость, головные боли, язвенный стоматит и поражение почек. Нефропатия у 17% больных была обусловлена вторичным АА-амилоидозом, причины гематурии и протеинурии у остальных больных J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт. не обсуждают. Следует отметить, что у нашей пациентки нефропатия, по-видимому, имела смешанный характер – диагноз АА-амилоидоза был подтвержден при морфологическом исследовании почки, но в то же время быстрая нормализация креатинина после назначения лечения, в том числе антикоагулянтами, у больной с доказанной полигенной тром-

Таблица 6

Эффективность анакинры при синдроме Макла–Уэллса (по J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт., 2011)

Симптом	Частота до лечения, абс. (%)	Частота после лечения, абс. (%)
Лихорадка	6 (50)	1 (8)
Головная боль	10 (83)	1 (8)
Глазные симптомы	12 (100)	4 (33)
Конъюнктивит	11 (92)	4 (33)
Язвенный стоматит	10 (83)	1 (8)
Суставно-мышечные проявления:	12 (100)	3 (25)
артралгия	12 (100)	3 (25)
артрит	8 (67)	0 (0)
миалгия	6 (50)	0 (0)
Поражение кожи	8 (67)	2 (17)
Эритематозная сыпь	8 (67)	2 (17)
DAS (среднее±ст. откл.)	12,8±2,2	3,9±3,2
СОЭ, мм/час	32±17	13±8
С-реактивный белок, мг/дл	2,11±1,33	0,44±0,7
SAA, мг/л	36,5±26,1	6,6±5,2

Таблица 7

Индекс активности (DAS) синдрома Макла–Уэллса (по J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт., 2011)

- Оцениваемые параметры:
 - Лихорадка
 - Головная боль
 - Поражение глаз
 - Нарушение слуха
 - Язвенный стоматит
 - Абдоминалгии
 - Поражение почек
 - Костно-мышечное поражение
 - Сыпь

- Шкала:
 - 0 – отсутствие симптома
 - 1 – симптом легкой степени
 - 2 – симптом тяжелой степени

- Оценка:
 - Максимальный балл – 20
 - Низкая активность – менее 10
 - Высокая активность – более 10 баллов

бофилией и антифосфолипидным синдромом указывает на высокую вероятность поражения почек так же и в рамках тромботической микроангиопатии (ТМА). О наличии ТМА свидетельствует невынашивание беременности вследствие тяжелой плацентарной недостаточности с развитием тромбозов и некрозов. Головные боли, типичный по мнению J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт. симптом криопиринопатий, исчезли после назначения антикоагулянтов, эти препараты были эффективны также в отношении одышки, тахикардии и перебоев в сердце, что заметно улучшило самочувствие нашей

больной. Таким образом, можно предполагать, что криопиринопатия у наблюдаемой нами больной, по-видимому, и в других случаях сопровождается ТМА вследствие провоцирующего эффекта хронического персистирующего воспаления в рамках криопиринопатии и/или сочетания с наследственными формами ТМА.

Важнейший критерий криопиринопатий – холодовая неаллергическая крапивница выявлялась лишь у 67% больных, обследованных J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт. Отсутствие этого симптома может существенно затруднять диагностику, так как каждое клиническое проявление криопиринопатий неспецифично и может встречаться при многих хронических воспалительных заболеваниях. В частности, дифференциальный диагноз хронической неаллергической крапивницы предполагает исключение синдрома Стилла и ювенильного хронического артрита – довольно аморфных ревматологических состояний, основанных на клинических критериях. В дальнейшем эти синдромы, по всей видимости, будут распадаться на более частные формы, среди которых могут оказаться и аутовоспалительные. До настоящего времени не найдено принципиального иммунопатологического признака, который мог бы однозначно указать на аутоиммунную природу синдрома Стилла или ювенильного хронического артрита, в связи с чем некоторые исследователи [19] также причисляют синдром Стилла и ювенильный хронический артрит к аутовоспалительным заболеваниям.

Важным признаком криопиринопатий является аутосомно-доминантный тип наследования болезни. Ранее мы опубликовали клиническое наблюдение [15] больного с синдромом Макла–Уэллса, который унаследовал заболевание от родственников по материнской линии (мать, бабушка и дядя по материнской линии) и передал болезнь сыну. Таким образом, заболевание отмечалось в каждом поколении семьи как у женщин, так и мужчин. На аутосомно-доминантный тип наследования криопиринопатий указывают и другие исследователи [21]. Однако у пациентки, представленной в настоящей публикации, заболевание носило спорадический характер, что существенно затрудняло диагностику. В этой связи определяющим объективным диагностическим критерием синдрома Макла–Уэллса у нашей пациентки стало молекулярно-генетическое исследование, выявившее мутацию в гене криопирин – замену фенилаланина на лейцин в 311-м положении (F311L). Несмотря на то, что эта мутация выявлена впервые и ранее не была описана в печати, она затрагивает

домен NBS/NACHT, генетические дефекты в котором чаще всего приводят к криопиринопатии, в том числе синдрому Макла–Уэллса.

Мутации в домене NBS/NACHT, по-видимому, нарушают его ассоциацию с доменом LRR, что приводит к активации криопиринина и образованию инфламماسом (рис. 2). В результате образования этих макромолекулярных комплексов из двух молекул каспаз высвобождаются каталитические домены, под влиянием которых проIL-1 β распадается с образованием активного IL-1 β . Важность этого механизма аутовоспаления при криопиринопатиях подтверждают данные клинических исследований. Н.М.Нoffman и соавт. (2004) показали возможность предотвращения симптомов семейной холодовой крапивницы после лечения антагонистом рецептора к IL-1 анакинрой [22]. Р.Н.Нawkins и соавт. (2004) наблюдали быстрое исчезновение симптомов и эффективное подавление острофазовых реактантов в крови (SAA, С-реактивный белок) при лечении антагонистом рецептора к IL-1 3 больных с синдромом Макла–Уэллса [23, 24]. При синдроме NOMID/CINCA высокая эффективность анакинры была показана у 18 больных, наблюдавшихся N.J.Dailey и соавт. (2004) [25]. Эффективность анакинры, в том числе в отношении белков острой фазы воспаления, включая белок-предшественник АА-амилоида (SAA), показали также J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт. (табл. 6).

Эти исследователи разработали специальный индекс активности криопиринопатий – DAS, оценивающий наличие основных проявлений криопиринопатии с учетом их тяжести (табл. 7).

У представленной нами пациентки индекс DAS в период наибольшей активности криопиринопатии составил практически максимальное значение 19 баллов, в процессе лечения анакинрой этот индекс снизился до уровня низкой активности 10 баллов, впервые за многие годы качество жизни больной существенно улучшилось, нормализация уровней креатинина, С-реактивного белка и интерлейкина-1 в крови создали предпосылки для предотвращения прогрессирования амилоидоза почек.

Криопиринопатии, так же как и средиземноморская лихорадка, являются преимущественно болезнями нейтрофилов. Однако средиземноморская лихорадка более других связана с патологией этой клетки, при реализации приступа средиземноморской лихорадки необходима генерализованная дегрануляция нейтрофила, о чем свидетельствуют исследования, проведенные в 1970–1980-е годы, в том числе в клинике им.Е.М. Тареева (Л.В. Козловская, 1975). По этой причине при средиземноморской ли-

хорадке эффективен колхицин, который блокирует клеточное веретено – главную транспортную систему нейтрофила, в том числе обеспечивающую эффективную дегрануляцию. При криопиринопатиях эффект колхицина практически отсутствует. В то же время, как уже указывалось, имеются публикации наблюдений высокой эффективности анакинры у больных средиземноморской лихорадкой, что, наряду с данными молекулярно-биологических исследований, указывает на значение криопириновой инфламмасы в патогенезе средиземноморской лихорадки.

Данные исследований последних лет показали, что криопириновая инфламмаза является одним из универсальных механизмов воспаления с участием нейтрофилов и имеет более широкое значение, в том числе по-видимому, и в патогенезе подагры, сахарного диабета 2-го типа, пневмокониозов, ХОБЛ, серповидно-клеточной анемии и др. [53].

С другой стороны – следует отметить, что не все аутовоспалительные реакции определяются нейтрофильным воспалением с образованием криопириновой инфламмасы, это становится особенно очевидным при других СПЛ – синдроме TRAPS и гипериммуноглобулинемии D.

TRAPS является доминантно наследуемым заболеванием, обусловленным нарушением структуры растворимой субъединицы (p55) рецептора к ФНО- α . Эта субъединица кодируется геном TNFRSF1A, расположенном на хромосоме 12 (локус 12p13). Синдром TRAPS проявляется приступами лихорадки, более длительными, чем при средиземноморской лихорадке. Боль в животе может имитировать синдром острого живота, так же как и при ПБ. У 3/4 больных обнаруживают разнообразные кожные проявления, атаки болезни могут сопровождаться сухим плевритом, болью в мошонке, артритом, поражением глаз [26]. Во время атак обычно выявляют лейкоцитоз и повышение в крови реактантов острой фазы воспаления. Лечение колхицином, в отличие от ПБ, неэффективно, подавление проявлений болезни обычно достигается назначением больших доз кортикостероидов.

Молекулярно-генетические исследования последних лет показали распространенность мутаций, ассоциированных с TRAPS, среди разных этнических групп [19], выявлено свыше 45 мутаций растворимой субъединицы p55 рецептора ФНО- α . Все известные мутации приводят к дефектам в составе внеклеточного субдомена, что обуславливает нарушение вымывания (шеддинга) рецептора с поверхности клетки после соединения с ФНО- α . Задержка комплекса p55-ФНО- α на поверхности клет-

ки через механизм избыточной стимуляции клетки проявляется аутовоспалительным фенотипом [26]. Дальнейшие исследования показали, что не все мутации сопровождаются шеддинг-дефектом.

При гипериммуноглобулинемии D (HIDS) причина атак аутовоспаления пока остается малоизвестной. Исследования, проведенные в 1999 г. сразу двумя коллективами ученых [27, 28], позволили обнаружить ассоциацию этого синдрома с гомозиготным носительством мутантных аллелей гена мевалонаткиназы (MVK), расположенного в хромосоме 12 (локус 12q24). В норме мевалонаткиназа катализирует превращение мевалоновой кислоты в 5-фосфомевалонат, эта реакция участвует в синтезе ряда биологически важных веществ – холестерина, витамина D, желчных кислот, стероидов и нестероидных изопреноидов. В настоящее время обнаружено свыше 35 мутаций MVK, ассоциированных с HIDS, все они приводят к изменению структуры активного центра и снижению каталитической активности фермента [28–30]. Вследствие этого в организме происходит избыточное накопление мевалоновой кислоты, что, в частности, проявляется мевалоновой ацидурией. При полном выпадении функции фермента мевалонаткиназы наблюдают также периодическую лихорадку, задержку роста и дефицит психических функций. Исследования *in vitro* позволяют предполагать ведущее значение накопления мевалоновой кислоты при HIDS [30].

В патогенезе HIDS нельзя исключить также значение дефицита изопреноидов, которые предположительно связаны с метаболизмом мевалоновой кислоты и механизмами врожденного иммунитета. Так, исследования *in vitro* показали, что усиленная секреция IL-1 лейкоцитами больных с HIDS может быть подавлена добавлением изопреноидов фарнезола и геранил-гераниола [31]. Подробная характеристика TRAPS и гипериммуноглобулинемии D, в том числе вопросы дифференциальной диагностики семейных периодических лихорадок, были обсуждены нами ранее [4].

Независимо от ведущего механизма аутовоспаления при любых аутовоспалительных заболеваниях используются только генетически детерминированные механизмы пассивного иммунитета (нейтрофильное воспаление, активация цитокинового каскада), без выработки избирательных аутоиммунных реакций к определенным антигенам. Спонтанная активация этих механизмов приводит к периодическим воспалительным атакам с поражением кожи, серозных оболочек, суставов, ЖКТ, центральной нервной системы. Представленной

Таблица 8

Моногенные аутовоспалительные заболевания [21]

10. Периодическая болезнь
11. Гипериммуноглобулинемия D
12. TRAPS-синдром
13. Криопиринопатии
14. NLRP-1,-2-ассоциированная аутовоспалительная лихорадка
15. PAPA-синдром (пиогенный артрит, пиодерма гангреноз, акне)
16. Синдром Маджида (периодический мультифокальный остеомиелит, дизэритропоэтическая анемия, нейтрофильный дерматоз)
17. DIRA-синдром (дефицит антагониста рецептора ИЛ-1)
18. Синдром Блау (неэрозивный гранулематоз, полиартрит, гранулематозный увеит, гранулематоз кожи)

концепции соответствуют в основном аутовоспалительные заболевания с моногенным механизмом передачи (табл. 8).

Но к аутовоспалительным заболеваниям можно причислить и заболевания (болезнь Бехчета, ювенильный идиопатический артрит, PFAPA-синдром и др.), развитие которых предполагает также присоединение иных механизмов, в том числе аутоиммунных. Предположительно аутовоспалительные заболевания, создавая персистирующий воспалительный фон, способствуют активации иммунных реакций с возможным развитием классических аутоиммунных заболеваний. Так, у нашей пациентки течение синдрома Макла–Уэллса осложнилось развитием антифосфолипидного синдрома, обнаруживались также небольшие титры антител к ДНК, дающие основание на определенном этапе предполагать СКВ.

Еще более сложную ассоциацию различных механизмов воспаления мы наблюдали у больного с редким сочетанием средиземноморской лихорадки с болезнью Бехчета и псориазом.

Клиническое наблюдение №2 (рис. 5).

Мужчина, 54 лет, армянин, в возрасте 5 лет впервые появились папулезные высыпания на коже туловища и конечностей, волосистой части головы. Типичная триада симптомов – чешуйки, покрывающие папулы, матовое восковидное пятно, возникающее при соскабливании чешуек и капля крови при дальнейшем поскабливании, позволила диагностировать псориаз. Примерно в этот же период появились абдоминалгии, сопровождавшиеся перитонеальной симптоматикой, была проведена аппендэктомия. Тогда же присоединились артралгии многих суставов, преимущественно коленных и голеностопных. Состояние было расценено как «ревматизм», проводилась сезонная бициллинопрофилактика. Со школьного возраста отмечает появление на слизистой оболочке полости рта (на губах, языке, под языком, щеках, небе, миндалинах) болезненных язв размером до 0,5 см в диаметре, возникающих группами по 2–3, ко-

торые рецидивировали 1 раз в месяц и исчезали самостоятельно через 15–20 дней. После проведенного симптоматического лечения стоматита язвы долгое время отсутствовали и начали вновь появляться с 2004 г. В период полового созревания отмечалась распространенная угревая сыпь на коже спины, лица, передней поверхности грудной клетки, поначалу это состояние было расценено как рецидивирующий фурункулез. В дальнейшем сыпь рецидивировала, эффективное применение стероидных мазей и стероидов перорально указывало на псевдоинфекционный характер угревой сыпи и позволило диагностировать псевдофолликулит. В 20 лет однократно отмечал появление язвы на половом члене, которая эпителизировалась через 2 мес. В возрасте 40 лет (1997 г.) появились крупные пигментированные пятна на внутренней поверхности голени, затем сформировались язвы. В 1998 г. госпитализирован в институт ревматологии, где на основании сочетания афтозного стоматита, язвенного поражения половых органов, псевдофолликулита, а также суставного синдрома был установлен диагноз болезни Бехчета.

Болезнь Бехчета носила семейный характер, так как все дети пациента (дочь и 2 сына), его младший брат также страдают от афтозного стоматита и генитальных изъязвлений.

При типировании HLA I класса выявлены A9, B13, 21. Характерный для болезни Бехчета антиген HLA-B51 не был выявлен, с чем связывали отсутствие глазных симптомов и относительно благоприятное течение болезни. Среди иммунных нарушений выявлялись антитела к двуспиральной ДНК в низком титре. Начата терапия преднизолоном 10 мг/с, азатиоприном в начальной дозе 50 мг/с с последующим повышением до 100 мг/с. После этого улучшилось общее состояние, уменьшились псориазические элементы, однако сохранялись некротические изменения кожи голени. С 1999 г. отмечает появление диареи со слизью и эпизодические боли в животе. При колоноскопии выявлена картина эрозивного илеита (2 изъязвления по 0,3 см). Появление эрозий связывали с естественным течением болезни Бехчета, однако не исключали также ulcerогенный эффект комбинированной терапии стероидами и азатиоприном, последний был отменен. При колоноскопии в мае 2005 г. язвенных поражений не обнаружено. В сентябре 2008 г. – протеинурия 2,4 г/сут, при биопсии подкожно-жировой клетчатки выявлен амилоид, диагностирован вторичный AA-амилоидоз, расцененный как осложнение течения болезни Бехчета и псориаза. Назначен колхицин в дозе 1 мг/сут, который больной не принимал. Возобновил прием препарата только в марте 2010 г., когда усилились абдоминалгии и диспепсические явления, главным образом, метеоризм. Препарат оказал неполный эффект. Сохранялись постоянные малоинтенсивные абдоминалгии, возникающие при переиздании жирной и пряной пищи, метеоризм. Однако исчезло периодическое усиление болей в животе, которое ранее вынуждало пациента переходить к постельному режиму в течение 2–3 дней. Сопровождались ли эти боли лихорадкой и симптомами раздражения брюшины судить сложно, так как пациент не проводил термометрию тела, врача не вызывал, однако проведенная аппендэктомия в детстве позволяет предполагать возможную связь абдоминального синдрома с периодическим асептическим перитонитом, возможно обусловившим в то

время ложную диагностику аппендицита. Эти особенности абдоминального синдрома, а также наличие у младшего брата клинических критериев ПБ позволили предположить у пациента сочетание болезни Бехчета с ПБ. При госпитализации в клинику им. Е.М. Тареева в апреле 2011 г. диагноз ПБ был подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании, в гене ПБ выявлено гомозиготное носительство патологической мутации M694V.

Таким образом, у данного пациента наблюдалось необычное сочетание нескольких хронических воспалительных заболеваний, во многом сходных по своим клиническим проявлениям – ПБ, болезни Бехчета и псориаза. Все три заболевания характеризуются системным воспалением, в том числе с поражением суставов, кожи. Хорошо известны также семейные случаи не только ПБ, но и болезни Бехчета и псориаза. Очевидно аутосомно-доминантное (в каждом поколении без связи с полом) наследование болезни Бехчета в семье, отягощена наследственность и по ПБ (у младшего брата). Наследственный характер болезни Бехчета подтверждается также ранним началом болезни в дошкольном возрасте у всех членов семьи. Важнейшим клиническим проявлением болезни Бехчета и ПБ был абдоминальный синдром, затруднявший дифференциальный диагноз ПБ. Следует также отметить, что обнаружение эрозивного илеита сделало практически невозможным надежно дифференцировать болезнь Бехчета и болезнь Крона. Известно, что при болезни Крона, кроме типичной локализации поражения в подвздошной кишке (эрозивно-язвенный илеит), часто возникает афтозный стоматит. При гистологическом исследовании не всегда удается обнаружить специфичный маркер болезни Крона – гранулемы, что существенно затрудняет диагностику этого заболевания. В то же время, диагноз болезни Бехчета, согласно общепринятым клиническим критериям (табл. 9), сомнений не вызывает – рецидивирующий афтозный стоматит сочетался у больного с рецидивирующими генитальными язвами и псевдофолликулитом.

Таблица 9

Критерии болезни Бехчета (no International Study Group for Behçet's Disease, 1990 [32])

- Рецидивирующие язвы ротовой полости (малые афты, большие афты, герпетические изъязвления не менее 3 раз в году)
- в комбинации с 2 другими критериями
 - Рецидивирующие генитальные язвы (афты или рубцы)
 - Поражение глаз (передний или задний увеит, клетки в стекловидном теле, васкулит сетчатки)
 - Поражение кожи (узловатая эритема, псевдофолликулит, папулопустулезная сыпь или угреподобная сыпь)
 - Положительный тест патергии (оцененный через 24–48 ч)

Следует отметить, что среди клинических критериев отсутствуют объективные лабораторные маркеры болезни Бехчета, что является одним из косвенных указаний в пользу аутовоспалительного ее генеза. Веским аргументом в пользу аутовоспалительного механизма является также семейный характер заболевания у нашего пациента. Сочетание болезни Бехчета и периодической болезни не только у пациента, но и его брата, косвенно указывает на наличие патогенетических взаимосвязей между этими двумя заболеваниями. Возможность их сочетания засвидетельствована в литературе [33, 34]. Не вызывает сомнений, что развитие болезни Бехчета является результатом сложения различных патогенетических механизмов – своеобразным патологическим «пазлом» (рис. 6 [35]).

Изначально предполагалось ведущее значение инфекции в патогенезе болезни Бехчета. В последующем было показано, что инфекция действительно может являться одной из антигенных детерминант в развитии болезни. Так, у нашего пациента очаги угревой сыпи сопровождалась гнойными выделениями, однако антибиотики и местные антисептики давали только частичный эффект, наиболее эффективным средством лечения угрей оказался преднизолон, что подтверждает вторичную роль инфекции. Развитие болезни Бехчета связывают также с наличием предрасположенности по антигенам главного комплекса гистосовместимости, создающей основу для реализации аутоиммунных реакций в условиях существующего аутовоспаления. Так, по мнению большинства исследователей, совпадение эндемичных очагов распространенности ПБ и болезни Бехчета в Малой Азии неслучайно [36–39], ПБ создает персистирующую воспалительную среду для развития аутоиммунных реакций. Таким же образом можно пытаться объяснить развитие псориаза или, хотя и менее вероятно, болезни Крона у нашего пациента. По-видимому, представляется оправданным на настоящем этапе знаний сделать более общий предварительный вывод о триггерной роли аутовоспалительных заболеваний в развитии аутоиммунных патологических состояний.

Как ПБ, так и псориаз могли стать причиной АА-амилоидоза у больного, связь между болезнью Бехчета и амилоидозом мало известна, однако в эндемичных зонах осложнение болезни Бехчета вторичным АА-амилоидозом не является абсолютной редкостью. АА-амилоидоз является частым осложнением СПЛ, его выявляют у 20–40% больных с ПБ, у 25% больных с синдромом Макла–Уэллса и 20% больных с TRAPS [26]. При HIDS амилоидоз

развивается крайне редко, в литературе имеются лишь единичные наблюдения АА-амилоидоза при этом заболевании [40, 41], весной 2011 г. на заседании Московского городского общества нефрологов коллектив врачей нефрологического отделения ГКБ им.И.П.Боткина под руководством Е.В.Захаровой представил еще одно наблюдение HIDS, осложненной вторичным АА-амилоидозом.

Риск развития вторичного АА-амилоидоза связывают с гиперпродукцией в условиях хронического воспаления амилоидогенных изотипов белка острой фазы воспаления SAA. Наиболее амилоидогенными считают изотипы SAA1.1 и, в меньшей степени, SAA1.3 [40–50]. Для реализации амилоидогенных свойств белка-предшественника большое значение имеет его концентрация в сыворотке крови. Содержание SAA в плазме крови больных с хроническими аутовоспалительными заболеваниями (периодическая болезнь и др.) может увеличиваться в 1000 раз и более [51]. По мнению Gilmore и соавт. с плохими показателями выживаемости больных с АА-амилоидозом ассоциируется сывороточная концентрация SAA 10 мг/л и более, по данным других исследователей – 50 мг/л [52].

Мы исследовали сывороточный уровень SAA у 16 больных с АА-амилоидозом, осложнившим течение ПБ разной степени активности. Для оценки активности ПБ использовали критерии Tel-Hashomer. Статистически достоверные различия в сроках наступления нефротического синдрома были получены при пороговой концентрации SAA 80 мг/л. Так, нефротический синдром развивался в течение 5 лет у 72,98% больных с уровнем SAA выше 80 мг/л и у 40,02% больных с более низким содержанием SAA в крови. Число больных с развившейся ХПН в исследуемых группах было небольшим, что не позволило получить репрезентативные данные по срокам формирования почечной недостаточности.

На основании данных литературы и собственных данных, можно заключить, что сывороточная концентрация SAA является более чувствительным маркером активности воспалительного заболевания по сравнению с другими общепринятыми клиническими маркерами активности и одновременно может рассматриваться как информативный показатель риска прогрессирования АА-амилоидоза.

Мы изучали факторы риска АА-амилоидоза у 70 больных с ПБ и не обнаружили связь между риском АА-амилоидоза и генетическими особенностями ПБ, в частности, носительством мутации M694V ($\chi^2=5,746319$, $p>0,05$, $r_s=0,2709274$, $p=0,02$).

Единственным параметром, ассоциированным с повышенной частотой амилоидоза, оказалось наличие суставного синдрома ($\chi^2=4,90$, $p=0,0268$). Причем больные с амилоидозом существенно преобладали среди больных с неструктивными, острыми экссудативными формами артрита. Это, по-видимому, обусловлено выраженностью экссудативной реакции синовиальной оболочки, способной в условиях активного воспаления к самостоятельной массивной продукции SAA, предшественника AA-амилоида.

Таким образом, новое понятие аутовоспалительные заболевания в течение последних 10 лет получило надежное молекулярно-биологическое обоснование. Важность проблемы определяется в первую очередь тем, что при своевременной диагностике возможно контролирование течения болезни, в частности, с помощью биологических препаратов, спектр которых, несомненно, будет расширяться. С другой стороны – эффективное торможение воспаления является необходимым условием предупреждения развития и прогрессирования такого прогностически неблагоприятного осложнения, как AA-амилоидоз.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Int Med* 1945; 23: 1
2. Виноградова ОМ, Периодическая болезнь. «Медицина», М., 1973
3. Lidar, M. & Livneh, A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med* 2007; 65: 318–324
4. Рамеев ВВ, Симонян АХ, Саркисова ИА, Рамеева АС, Козловская ЛВ. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные заболевания. *Клиницист* 2008; (2): 6–15
5. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cel* 1997; 90: 797
6. Schaner P, Richards N, Wadhwa A et al. Episodic evolution of pyrin in primates: human mutations recapitulate ancestral amino acid states. *Nat Genet* 2001; 27: 318–321
7. Centola M, Aksentijevich I, Kastner DL. The hereditary periodic fever syndromes: molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. *Hum Mol Genet* 1998; 7(10): 1581–1588
8. Bertin J, DiStefano PS. The PYRIN domain: a novel motif found in apoptosis and inflammation proteins. *Cell Death Differ* 2000; 7: 1273–1274
9. Martinon F, Hofmann K, Tschopp J. The pyrin domain: a possible member of the death domain-fold family implicated in apoptosis and inflammation. *Curr Biol* 2001; 11: R118–120
10. Pawlowski K, Pio F, Chu Z et al. PAAD – a new protein domain associated with apoptosis, cancer and autoimmune diseases. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 85–87
11. Staub E, Dahl E, Rosenthal A. The DAPIN family: a novel domain links apoptotic and interferon response proteins. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 83–85
12. Chae JJ, Wood G, Masters SL et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(26): 9982–9987
13. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 2003; 11: 591–604
14. Muckle, T. J. Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Quart J Med* 1962; 31: 235–248
15. Козловская ЛВ, Рамеев ВВ, Янушкевич ТН и др. AA-амилоидоз при синдроме Макла-Уэллса. *Тер арх* 2002; (6): 62–72
16. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 301–305
17. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3340–3348
18. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 198–203
19. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 74–81
20. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, Wittkowski H, Bialdowski A, Tzaribachev N, Lohse P, Koitchev A, Deuter Ch, Foell D, Benseler SM. Efficacy of Anakinra therapy in Pediatric and Adult Patients with the autoinflammatory Muckle-Wells Syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 2011; 63, 3: 840–849
21. Cantarini L, Rigante D, Brizi MG et al. Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases. *Annals of Medicine* 2011, Early Online, 1–10
22. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004; 364: 1779–1785
23. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1 receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 2583–2584
24. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 607–612
25. Dailey NJ, Aksentijevich I, Chae JJ et al. Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in the treatment of neonatal onset multisystem inflammatory disease [abstract]. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 440
26. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 410–415
27. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet* 1999; 22: 178–181
28. Houten SM, Kuis W, Duran M et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999; 22: 175–177
29. Cuisset L, Drenth JP, Simon A et al. Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 260–266
30. Houten SM, Koster J, Romeijn GJ et al. Organization of the mevalonate kinase (MVK) gene and identification of novel mutations causing mevalonic aciduria and hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 253–259
31. Houten SM, Frenkel J, Rijkers GT et al. Temperature dependence of mutant mevalonate kinase activity as a pathogenic factor in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 3115–3124
32. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078–1080
33. Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behcet's disease and associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(Suppl 30): S35–37
34. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh

- A. Behcet's disease in familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:286–295
35. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behcet's disease: from Hippocrates to the third Millennium. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:1175–1183
36. Dilşen N, Koniçe M, Aral O et al Behcet's disease associated with amyloidosis in Turkey and in the world. *Ann Rheum Dis* 1988;47:157–163
37. Melikoglu M, Altiparmak MR, Fresko I et al. A reappraisal of amyloidosis in Behcet's syndrome. *Rheumatology* 2001;40:212–215
38. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiadcs-Bhcct's disease. *Ann Med Interne* 1999;150:488–498
39. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and Clinical Characteristics of Behcet's Disease in the US: A Population-Based Study. *Arthritis Rheum* 2009; 61(5): 600–604
40. Obici L, Manno C, Muda AO et al. First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2966–2969
41. Lachmann HJ, Goodman HJ, Andrews PA, Gallagher H, Marsh J, Breuer S, Rowczenio DM, Bybee A, Hawkins PN. AA amyloidosis complicating hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome: a report of two cases. *Arthritis Rheum* 2006; 54(6):2010–2014
42. Moriguchi M, Terai C, Koseki Y, Uesato M, Nakajima A, Inada S, Nishinarite M, Uchida S, Nakajima A, Kim SY, Chen CL, Kamatani N. Influence of genotypes at SAA1 and SAA2 loci on the development and the length of latent period of secondary AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. *Hum Genet* 1999; 105: 360–366
43. Moriguchi M, Terai C, Kaneko H, Koseki Y, Kajiya H, Uesato M, Inada S, Kamatani N. A novel single-nucleotide polymorphism at the 5'-linking region of SAA1 associated with risk or type AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1266–1272
44. Yamada T, Okuda Y, Takasugi K, Wang L, Marks D, M.D. Benson and B.Kluve-Beckerman. An allele of serum amyloid A1 associated with amyloidosis in both Japanese and Caucasians. *Amyloid: J Protein Folding Disord* 2003; 10: 7–11
45. Booth DR, Booth SE, Gillmore JD, Hawkins PN, Pepys MB. SAA1 alleles as risk factors in reactive systemic amyloidosis. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 1998; 5: 262–265
46. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Genevieve D, Mndjoyan E, Papazian M, Sarkisian A, Babloyan A, Boissier B, Duguesnoy P, Kouyoumdjian J-C, Girodon-Boulant E, Grateau G, Sarkisian T, Amselem S. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1136–1143
47. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, Loiselet J, Megarbane A. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004; 5: 4
48. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1149–1155
49. Bakkaloglu A, Duzova A, Ozen S, Balci B, Besbas N, Topaloglu R, Ozaltin F, Yilmaz E. Influence of serum amyloid A (SAA1) and SAA2 gene polymorphisms on renal amyloidosis, and on SAA/C-reactive protein values in patients with familial Mediterranean fever in the Turkish population. *J Rheumatol* 2004; 31: 1139–1142
50. Akar N, Hasipek M, Akar E, Ekim M, Yalcinkaya F, Cakar N. Serum amyloid A1 and tumor necrosis factor- α alleles in Turkish familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Amyloid: J Protein Folding Disord* 2003; 10: 12–16
51. *Amyloid Proteins. The Beta Sheet Conformation and Disease.* Edit. J.D.Sipe, 2005 WILEY-VCH
52. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358: 24–29
53. Henderson C, Goldbach-Mansky R. Monogenic auto-inflammatory diseases: new insights into clinical aspects and pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22(5): 567–578

Поступила в редакцию 14.01.2012 г.

Принята в печать 04.04.2012 г.

© А.Н.Шишкин, Ю.Ю.Федорова, 2012
УДК 616.12-008.331.4-02:616.61-008.64-036.12-085.38

А.Н. Шишкин¹, Ю.Ю. Федорова¹

ИНТРАДИАЛИЗНАЯ ГИПОТОНИЯ: ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРОЦЕДУРОЙ ГЕМОДИАЛИЗА

A.N. Shishkin, Y.Y. Fedorova

INTRADIALYSIS HYPOTENSION: FACTORS RELATED TO HEMODIALYSIS PROCEDURE

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

РЕФЕРАТ

Одним из наиболее часто встречающихся осложнений процедуры гемодиализа является интрадиализная гипотония (ИДГ), распространенность которой составляет от 10–50%. В обзоре приведены сведения о причинах ИДГ, ассоциированных с процедурой гемодиализа.

Ключевые слова: интрадиализная гипотония, гемодиализ, хроническая почечная недостаточность.

ABSTRACT

Intradialysis hypotension (IDH) is one of the most common complications in hemodialysis procedure, its occurrence is 10-50%. In this review information about the causes of IDH associated with dialysis procedure is given.

Key words: intradialysis hypotension, hemodialysis, chronic kidney failure.

В мире отмечается неуклонный рост числа больных с хронической болезнью почек (ХБП). В России в последнее десятилетие ХБП регистрируется с частотой 100–600 человек на 1 млн населения. Поскольку сведения о распространенности ХБП основаны на данных обращаемости или сведениях диализных центров, истинная распространенность и заболеваемость ХБП может недооцениваться [1]. За последние пять лет число пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии в мире, увеличилось более чем на 25% и на данный момент составляет более 2 млн человек. Наибольший рост числа таких больных зафиксирован в развивающихся странах (в том числе в России) – свыше 50% за 5 лет [2].

В настоящее время для лечения терминальных стадий ХБП широко применяются гемодиализ и постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, которые позволяют существенно продлить жизнь больных. По данным аналитического отчета о состоянии заместительной терапии больных с ХПН в Российской Федерации в 1998–2007 гг., в

России заместительную почечную терапию получали 20 212 больных; из них – 71,6% (14 470 больных) находились на программном гемодиализе [3].

Гемодиализ является высокотехнологичной процедурой, связанной с использованием многокомпонентного оборудования, экстракорпорального кровообращения, коррекцией водно-электролитного баланса, изменениями кислотно-основного состояния и осмолярного равновесия. В связи с этим гемодиализ сопровождается различными осложнениями; одним из наиболее часто встречающихся осложнений является интрадиализная гипотония (ИДГ) [4].

Под ИДГ в соответствии с Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease (K/DOQI, 2005) понимают снижение систолического артериального давления больше чем на 20 мм рт. ст. или снижение среднего артериального давления более чем на 10 мм рт. ст., сопровождающееся клиническими симптомами (чувство дискомфорта в животе, зевота, тошнота, рвота, судороги, беспокойство, головокружение, обморок, чувство страха) и требующее немедленного медицинского вмешательства [5].

Распространенность ИДГ составляет 10–50% [6]; таким образом, гипотония сопровождает примерно один из пяти сеансов гемодиализа [7]. У по-

Шишкин А.Н. 199106, Санкт-Петербург, В.О., 21-я линия, д.8а. Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, кафедра факультетской терапии. Тел.: 8 (812) 326-03-26. E-mail: alexshishkin@bk.ru

жилых пациентов, у пациентов с сахарным диабетом и у пациентов с заболеваниями системы кровообращения число случаев ИДГ выше [8].

Артериальная гипотония, индуцированная процедурой гемодиализа, увеличивает риск тромбоза сосудистого доступа [9], значительно снижает качество жизни больных, уменьшает продолжительность жизни и является фактором риска летального исхода. По результатам многоцентрового проспективного долгосрочного исследования, которое включало 1244 больных, было выявлено, что ИДГ является независимым фактором риска двухгодичной летальности [10]. Чем чаще наблюдается ИДГ, тем выше смертность, которая может достигать 10–15% в год [11]. ИДГ оказывает влияние на прогрессирование атрофии лобных долей головного мозга, что ведет к функциональным неврологическим нарушениям и ухудшению качества жизни [12].

Развитие ИДГ – полиэтиологический патологический процесс со сложным патогенезом. Среди причин развития ИДГ, прежде всего, целесообразно выделить те, которые напрямую связаны с процедурой гемодиализа.

Уровень интрадиализного артериального давления может зависеть от температуры диализирующего раствора [13–19]. Во время процедуры гемодиализа с использованием диализирующего раствора стандартной температуры (37–37,5 °C) увеличивается активность симпатической нервной системы (вследствие уменьшения объема циркулирующей крови), что приводит к вазоконстрикции сосудов кожи и повышению температуры тела [17, 19]. В последующем происходит периферическая вазодилатация, что увеличивает риск развития ИДГ [13, 14]. Использование диализирующего раствора с температурой ниже стандартной приводит к увеличению сократимости миокарда, росту периферического сосудистого сопротивления [13, 16], снижению числа эпизодов ИДГ в 7,1 раза [16]. При температуре диализирующего раствора ниже 35° C у пациента отмечается озноб [14, 15]. Порог между рефлекторной вазодилатацией, приводящей к ИДГ, и реакцией организма на сниженную температуру диализирующего раствора составляет 0,3–0,8° C [15]. В соответствии с Европейскими рекомендациями (EBPG, 2007) по гемодинамической нестабильности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, температура диализирующего раствора должна составлять 35–36 °C. Пациентам с частыми эпизодами ИДГ показан изотермический гемодиализ, т.е. диализ, при котором температура тела пациента остается неизменной

[18] и контролируется использованием монитора температуры крови [12].

На стабильность гемодинамики во время процедуры значительное влияние оказывает выбор диализирующего раствора. Так, под влиянием ацетатного буфера происходят уменьшение периферического сосудистого сопротивления, вазодилатация и снижение сердечного выброса, что приводит к снижению артериального давления во время гемодиализа. Замена ацетатного буфера на бикарбонатный способствует стабилизации артериального давления [20, 21].

Интрадиализное артериальное давление также зависит от концентрации натрия в диализирующем растворе. В организме человека натрий является основным ионом внеклеточной жидкости, который, удерживая молекулы воды, определяет объем и осмоляльность жидкостей внутренней среды [22]. Рекомендуемое содержание натрия в диализирующем растворе для пациентов с частыми эпизодами ИДГ, согласно Европейским рекомендациям по гемодиализу (EBPG guideline on haemodynamic instability, 2007 г.), составляет 138–144 ммоль/л [12]. При применении диализирующего раствора с концентрацией натрия выше, чем в плазме, наблюдаются следующие эффекты: мобилизация жидкости из внутриклеточного пространства в сосуды, лучшее сосудистое восполнение и сохранение объема плазмы и, соответственно, снижение риска развития ИДГ [21, 23]. Отрицательными проявлениями повышенного содержания натрия (>144 ммоль/л) в диализирующем растворе может быть жажда, а в междиализный период – увеличение массы тела и повышенное артериальное давление [23]. Не было получено убедительных данных, демонстрирующих на большой группе пациентов преимущества профилирования натрия по сравнению с его фиксированной концентрацией (проанализировано 56 статей) [24].

Вопрос о влиянии концентрации калия в диализирующем растворе на артериальное давление остается спорным. По данным L. Gabutti и соавт. [25], риск развития ИДГ обратно коррелирует с уровнем калия в диализирующем растворе. Так, снижение уровня калия в диализирующем растворе на 1 ммоль/л по сравнению с обычно используемой концентрацией калия (2–4 ммоль/л) увеличивает риск ИДГ более чем в шесть раз. Вместе с тем, G. Dolson и соавт. [26] не отметили разницы в интрадиализном артериальном давлении при различном уровне калия в диализирующем растворе, но выявили «рикошетную» артериальную гипертензию после гемодиализа у больных с концентра-

цией калия 1 ммоль/л в диализирующем растворе. Следует также отметить, что концентрация сывороточного калия и ее изменения во время процедуры гемодиализа могут играть важную роль в генезе сердечных аритмий [27], являющихся непосредственной угрозой для жизни [28, 29]. Считают, что уровень калия в диализирующем растворе равный или выше 3 ммоль/л у пациентов с концентрацией сывороточного калия выше 5,6 ммоль/л увеличивает риск смерти [30].

Содержание кальция в диализирующем растворе также оказывает влияние на интрадиализное артериальное давление. Повышенная концентрация кальция способствует усилению сократимости миокарда, увеличению сердечного выброса и, таким образом, сохранению гемодинамической стабильности [31]. Согласно Европейским рекомендациям (EBPG, 2007) для диализных пациентов, имеющих частые случаи ИДГ, оптимальным уровнем кальция в диализирующем растворе является 1,50 ммоль/л [12]. У пациентов, имеющих высокий риск гиперкальциемии и частые эпизоды ИДГ, показано профилирование концентрации кальция в диализате: в первые два часа программного диализа рекомендованная концентрация кальция составляет 1,25 ммоль/л, а в последующие два часа – 1,75 ммоль/л [31]. Несмотря на положительный эффект в стабилизации интрадиализного артериального давления, повышенное содержание кальция в диализате способствует развитию гиперкальциемии [31] и кальцификации сосудов [32].

Концентрация магния в диализирующем растворе – один из факторов, влияющих на развитие ИДГ. Магний является важным микроэлементом, участвующим в регуляции сосудистого тонуса, сердечного ритма и электрической стабильности миокарда [33]. Риск ИДГ увеличивается при низкой концентрации сывороточного магния [34]. Показано, что содержание в диализирующем растворе 0,25 ммоль/л магния и 1,25 ммоль/л кальция приводит к ослаблению сократимости миокарда и развитию ИДГ; а содержание магния и кальция не менее 0,75 ммоль/л и 1,25 ммоль/л соответственно – уменьшают число эпизодов ИДГ [35]. Вследствие риска развития гипермагниемии, в стандартном диализирующем растворе содержание магния не превышает 0,75 ммоль/л [35]. Согласно Европейским рекомендациям (EBPG, 2007), у пациентов с частыми эпизодами ИДГ содержание магния в диализирующем растворе должно быть выше 0,25 ммоль/л [12].

Величина артериального давления во время процедуры гемодиализа определяется скоростью

и объемом ультрафильтрации. Быстрое удаление жидкости с помощью ультрафильтрации во время диализа вызывает гиповолемию, так как уменьшение внутрисосудистого объема превышает реабсорбцию жидкости из интерстициального пространства в сосудистое и приводит к развитию ИДГ [36, 37]. Таким образом, для поддержания гемодинамической стабильности скорость ультрафильтрации не должна превышать скорость восполнения объема плазмы, которая регулируется силами Старлинга, и должна быть меньше 15–20 мл/кг/ч [38]. При избыточной ультрафильтрации (дегидратация ниже «сухого веса») происходят значительное уменьшение внутрисосудистого объема, снижение давления наполнения левого желудочка и развитие ИДГ [39].

Одновременное профилирование натрия и ультрафильтрации улучшает стабильность гемодинамики во время процедуры гемодиализа [40–43]. Чаще всего применяют принцип так называемого «зеркального» профилирования, когда повышение уровня натрия в диализате соответствует высокой скорости ультрафильтрации и наоборот [44]. Гемодинамическая стабильность при «зеркальном» профилировании достигается посредством увеличенной концентрации натрия в диализирующем растворе для повышения восполнения внутрисосудистого объема в периоды высокой скорости ультрафильтрации и уменьшенной концентрации натрия в диализирующем растворе в период медленной скорости ультрафильтрации, когда восполнение внутрисосудистого объема является менее интенсивным [43]. Таким образом, одновременное профилирование замедляет скорость снижения объема крови и снижает риск развития ИДГ [42]. Однако, по результатам исследований А.Г. Строкова и В.А. Терехова [45], профилирование концентрации иона натрия в диализате и скорости ультрафильтрации существенно не влияет на динамику относительного объема крови в ходе гемодиализа и, соответственно, на число эпизодов ИДГ.

В настоящее время неизвестно, по какому принципу выбирать для больного тот или иной профиль, поэтому профилирование натрия и/или ультрафильтрации еще недостаточно стандартизировано, что сдерживает широкое использование данного метода [44].

Изучение динамики относительного объема крови (ООК) в ходе диализа с помощью специальных мониторов позволяет в режиме реального времени отслеживать изменение внутрисосудистого объема и оценивать эффективность мероприятий, направленных на поддержание его постоянства [46].

Определение показателя ООК во время гемодиализа является действенной мерой для профилактики ИДГ [47–49]. Так, восполнение внутрисосудистого объема для профилактики и лечения ИДГ является наиболее действенным у пациентов, имеющих высокий (более 6% на 1 л) показатель величины снижения ООК к объему ультрафильтрации (ΔООК/УФ) [47].

В клинической практике оптимальный жидкостный статус пациента обозначается как «сухой вес», однако единого понятия «сухого веса» не существует. W. Levin рассматривает «сухой вес», как вес, ниже которого во время гемодиализа появляются неблагоприятные симптомы дегидратации (судороги) или развивается гипотония [50]; по мнению J. Raimann, «сухой вес» – это вес пациента без отеков в конце процедуры гемодиализа, при котором больной остается нормотензивным [51]. Заниженные величины «сухого веса» приводят к развитию ИДГ [4].

Таким образом, для профилактики ИДГ следует использовать холодный диализирующий раствор (35–36 °С), бикарбонатный буфер для гемодиализа; содержание натрия в диализирующем растворе должно составлять 138–144 ммоль/л, калия – 2–3 ммоль/л, кальция 1,50 ммоль/л, магния – 0,75 ммоль/л; необходимо проводить профилированную ультрафильтрацию; использовать специальные мониторы для контроля объема крови во время процедуры гемодиализа; а также использовать объективные методы для оценки сухого веса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Суворов АВ, Зубеева ГН, Сулова ОА и др. Особенности артериальной гипертензии у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью в додиализном и диализном периодах. *Мед альманах* 2010; 4: 249–251
2. Хорошилов СЕ, Никитин АВ, Очеченко ТЮ. Опыт лечения тяжелых нарушений фосфорно-кальциевого обмена при терминальной почечной недостаточности с использованием цинакалета. *Леч Врач* 2010; 1: 69–74
3. 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; 3: 144–233
4. Чупрасов ВБ. Программный гемодиализ. Фолиант, СПб., 2001; 256
5. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F et al. EBPG guideline on haemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(2): 22–44
6. Venkat A, Kaufmann K, Venkat KK. Care of end-stage renal disease patient on dialysis in the ED. *Am J Emerg Med* 2006; 24(7): 847–858
7. Booth J, Pinney J, Davenport A. The effect of vascular access modality on changes in fluid content in the arms as determined by multifrequency bioimpedance. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(1): 227–231
8. Imai E, Fujii M, Kohno Y et al. Adenosine A1 receptor antagonist improves intradialytic hypotension. *Kidney Int* 2006; 69(5): 877–883
9. Chang TI, Paik J, Greene T et al. Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(8): 1526–1533
10. Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M et al. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66(3): 1212–1220
11. Tisler A, Akocsi K, Fazakas L et al. The effect of frequent or occasional dialysis-associated hypotension on survival of patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(12): 2601–2605
12. Mizumasa T, Hirakata H, Yoshimitsu T et al. Dialysis-related hypotension as a cause of progressive frontal lobe atrophy in chronic hemodialysis patients: A 3-year prospective study. *Neprion Clin Pract* 2004; 97(1): 23–30
13. Chesterton LJ, Selby NM, Burton OJ et al. Cool dialysate reduces asymptomatic intradialytic hypotension and increases baroreflex variability. *Hemodial Int* 2009; 13(2): 189–196
14. van der Sande FM, Wystrychowski G, Kooman JP et al. Control of core temperature and blood pressure stability during hemodialysis. *Clin Am Soc Nephrol* 2009; 4(1): 93–98
15. Korkor AB, Bretzmann CM, Eastwood DE. Effect of dialysate temperature on intradialytic hypotension. *Dial Transplant* 2010; 39(9): 377–385
16. Selby NM, McIntyre CW. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(7): 1883–1898
17. Palmer BF. Can chronic volume overload be recognized and prevented in hemodialysis patients? *Semin Dial* 2009; 22(5): 489–491
18. Maggiore Q. Isothermic dialysis for hypotension-prone patients. *Semin Dial* 2002; 15(3): 187–190
19. Naveed N, Masani N, Miyawaki N et al. A patient with uncommon etiology of intradialytic hypotension. *Semin Dial* 2005; 18(5): 435–439
20. Mansell MA, Wing AJ. Acetate or bicarbonate for hemodialysis? *Br Med J* 1983; 287(6388): 308–309
21. Ледебо И. Ацетатный и бикарбонатный диализ. Пер. с англ. С.В. Лашутина, ИВ. Дьяченко. Веселые картинки, М., 1999; 52–60
22. Иванова ЛН. Физиологические механизмы регуляции водно-солевого баланса у животных и человека. *Сорос Образ Журн* 1996; (10): 4–12
23. Palmer BF. Dialysis composition in hemodialysis and peritoneal dialysis. In: Henrich WL, eds. *Principles and practice of dialysis*, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009; 25–41
24. Стецюк ЕА. Натрий в диализате. В: Стецюк ЕА, Лашутин СВ, Чупрасов ВБ, ред. *Диализный альманах*. Элби-СПб, СПб., 2005; 100–106
25. Gabutti L, Salvade I, Lucchini B et al. Haemodynamic consequences of changing potassium concentration in haemodialysis fluids. *BMC Nephrol* 2011; 12: 14
26. Dolson GM, Ellis KJ, Bernardo MV et al. Acute decreases in serum potassium augment blood pressure. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 321–326
27. Locatelli F, Covic A, Chazot C et al. Optimal composition of the dialysate, with emphasis on its influence on blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(4): 785–796
28. Николаев АЮ, Милованов ЮС. Лечение почечной недостаточности. Руководство для врачей. Медицинское информационное агентство, М., 1999; 242–269
29. Philipps LM, Harris DC. Review: modeling the dialysate. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15(4): 393–398
30. Bleyer AJ. Prevention of sudden cardiac death in dialysis patients: a nephrologist's perspective. *Dial Transplant* 2008; 37(4): 124–129
31. Kyriazis J, Glotsos J, Bilirakis L et al. Dialysate calcium profiling during hemodialysis: Use and clinical implications. *Kidney Int* 2002; 61(1): 276–287
32. Kyriazis J, Katsipi I, Stylianou K et al. Arterial stiffness alterations during hemodialysis: the role of dialysate calcium.

Nepron Clin Pract 2007; 106(1): 34–42

33. Elsharkawy MM, Youssef AM, Zayoon MY. Intradialytic changes of serum magnesium and their relation to hypotensive episodes in hemodialysis patients on different dialysates. *Hemodial Int* 2006; 10(2): 16–23

34. Pakfetrat M, Roozbeh Shahroodi J, Malekmakan L et al. Is there an association between intradialytic hypotension and serum magnesium changes? *Hemodial Int* 2010; 14(4): 492–497

35. Kyriazis J, Kalogeropoulou K, Bilirakis L et al. Dialysate magnesium level and blood pressure. *Kidney Int* 2004; 66(3): 1221–1231

36. Stegmayr BG. Ultrafiltration and dry weight – what are the cardiovascular effects? *Artif Organs* 2003; 27(3): 227–229

37. Costanzo MR. The role of ultrafiltration in the management of heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006; 8(4): 301–309

38. Suhail A. *Manual of clinical dialysis, 2nd ed.* Springer, New York, 2009; 59–68

39. Showkat A, Acchiardo SA, Owen WF. Dialysis therapy in the intensive care settings. In: Irwin RS, Rippe JM, eds. *Irwin and Rippe's intensive care medicine, 6th ed.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007; 232–257

40. Song JH, Park GH, Lee SY et al. Effect of sodium balance and the combination of ultrafiltration profile during sodium profiling hemodialysis on the maintenance of the quality of dialysis and sodium and fluid balances. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(1): 237–246

41. Al-Hilali N, Al-Humoud HM, Ninan VT et al. Profiled hemodialysis reduces intradialytic symptoms. *Transpl Proceed* 2004; 36: 1827–1828

42. Oliver MJ, Edwards LJ, Churchill DN. Impact of sodium and ultrafiltration profiling on hemodialysis-related symptoms. *J*

Am Soc Nephrol 2001; 12(1): 151–156

43. Zhou YL, Liu HL, Duan XF et al. Impact of sodium and ultrafiltration profiling on hemodialysis-related hypotension. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(11): 3231–3237

44. Стецюк ЕА. Теория гемодиализа. В: Мазо ЕБ, ред. *Основы гемодиализа*. Гэотар-Мед, М., 2001; 4–21

45. Строков АГ, Терехов ВА. Показатель относительного объема крови у пациентов на программном гемодиализе. *Нефрология и диализ* 2010; 2: 101–105

46. Строков АГ, Терехов ВА, Гаврилин ВА и др. Интрадиализная артериальная гипотензия и ее профилактика при помощи мониторинга относительного объема крови. *Нефрология и диализ* 2010; 4: 250–254

47. Терехов ВА, Строков АГ. Показатель относительного объема крови как средство профилактики артериальной гипотензии в ходе гемодиализа. *Вестн трансплантологии и искусственных органов* 2010; 3: 101–105

48. Santorio A, Mancini E, Basile C et al. Blood volume controlled hemodialysis in hypotension-prone patients: A randomized, multicenter controlled trial. *Kidney Int* 2002; 62: 1034–1045

49. Gabrielli D, Kristal B, Katzarski K et al. Improved intradialytic stability during haemodialysis with blood volume-controlled ultrafiltration. *J Nephrol* 2009; 22(2): 232–240

50. Lee P-T, Fang H-C, Chen C-L et al. High vibration perception threshold and autonomic dysfunction in hemodialysis patients with intradialytic hypotension. *Kidney Int* 2003; 64: 1089–1094

51. Raimann J, Liu L, Tyagi S et al. A fresh look at dry weight. *Hemodial Int* 2008; 12: 395–405

Поступила в редакцию 05.03.2012 г.

Принята в печать 04.04.2012 г.

© А.В.Смирнов, О.Б.Нестерова, Р.В.Голубев, Н.Ю.Коростелева, О.А.Дегтерева, Е.А.Боровская, О.В.Галкина, А.Н.Васильев, Е.В.Вербицкая, К.Г.Старосельский, В.А.Лазеба, 2012
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:577.3]-08:616.12

*А.В. Смирнов^{1,2}, О.Б. Нестерова², Р.В. Голубев¹, Н.Ю. Коростелева¹,
О.А. Дегтерева¹, Е.А. Боровская¹, О.В. Галкина¹, А.Н. Васильев²,
Е.В. Вербицкая³, К.Г. Старосельский⁴, В.А. Лазеба⁵*

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩЕГО ДИАЛИЗИРУЮЩЕГО РАСТВОРА

*A.V. Smirnov, O.B. Nesterova, R.V. Golubev, N.Y. Korosteleva,
O.A. Degtyareva, E.A. Borovskaya, O.V. Galkina, A.N. Vasilyev,
E.V. Verbitskaya, K.G. Staroselskiy, V.A. Lazeba*

CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF DIALYSIS FLUID WITH SUCCINATE

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, ²клиника пропедевтики внутренних болезней, ³отдел фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; ⁴отделение гемодиализа больницы № 26 Санкт-Петербурга; ⁵НПО «Нефрон»

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценка кардиопротективного эффекта сукцинатсодержащего диализирующего раствора у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В перекрестном исследовании приняли участие 90 больных двух отделений гемодиализа, рандомизированные по 2 группам. Активная группа исследования в течение 6 мес получала хронический гемодиализ с использованием сукцинатсодержащего диализирующего раствора, а контрольная – со стандартным бикарбонатным диализирующим раствором с последующим «перекрестом» после 3-месячного периода отмывки. Оценивали динамику биохимических показателей крови, данных суточного мониторирования ЭКГ, во время которого проводили тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), данных эхокардиографии (ЭхоКГ). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** После 6 мес лечения с использованием ацидосукцината по сравнению с контролем отмечено снижение уровня неорганических фосфатов, кальция, натрия, креатинина, мочевины, молочной кислоты и повышение общего белка и альбумина в крови. У пациентов женского пола произошло снижение содержания альдостерона в крови. По результатам 24-часового кардиомониторирования с контролем артериального давления (АД) отмечено снижение систолического АД, снижение частоты сердечных сокращений в дневное время, уменьшение частоты нарушений сердечного ритма и длительности эпизодов депрессии сегмента ST. ТШХ продемонстрировал увеличение толерантности к физической нагрузке. При ЭхоКГ отмечена тенденция к уменьшению гипертрофии миокарда. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведенное исследование продемонстрировало положительное влияние гемодиализа с использованием сукцинатсодержащего диализирующего раствора на сердечно-сосудистую систему больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, позволило выявить ряд не описанных ранее кардиопротективных механизмов действия сукцината (гипофосфатемический, гипонатриемический и гипотензивный эффект, снижение катаболизма белка, снижение уровня ГТТФ и альдостерона в крови больных). Применение ацидосукцината особенно показано больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: гемодиализ, диализирующий раствор, сукцинат, сердечно-сосудистая система.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH. Estimation of cardioprotective effect of dialysis fluid with succinate at patients with end-stage kidney failure receiving chronic hemodialysis treatment. **PATIENTS AND METHODS.** 90 patients of two dialysis departments randomized to 2 groups took part in crossover study. Active group of research received chronic hemodialysis with dialysis fluid with succinate during 6 months and control group received chronic hemodialysis with standard bicarbonate dialysis fluid with subsequent “decussation” after 3-month’s washout period. Dynamics of blood biochemical measurements, data of ECG 24-hour monitoring during which was carried out the 6-minute walk distance (6MWD), echocardiography data (ECHO) were estimated. **RESULTS.** After 6 months of treatment with acidosisuccinate in comparison with control decrease in level of inorganic phosphates, calcium, sodium, creatinine, urea, uric acid and increase of total protein and albumin in blood was noted. Decrease of aldosterone content in blood was noted at female patients. According to 24-hour cardiomonitring with control of arterial blood pressure (ABP) was noted decrease of systolic ABP, decrease of heart rate in daytime, decrease of heart rhythm disorder and time duration of ST-segment depression episodes. 6MWD demonstrated increase of exercise tolerance. The tendency to decrease of miocardial hypertrophy was noted at ECHO. **CONCLUSION.** This research showed positive effect of hemodialysis with dialysis fluid wih succinate on cardio-vascular system of petients received chronic

hemodialysis treatment, it also allowed to reveal a number of cardioprotective mechanisms of succinate which were not described before (hypophosphatemic, hyponatremic and hypotensive effect, decrease of protein catabolism, decrease of GGT and aldosterone level in patients' blood). Administration of acid succinate is especially recommended to patients with high risk of cardio-vascular complications.

Key words: hemodialysis, dialysis fluid, succinate, cardio-vascular system.

ВВЕДЕНИЕ

Больные с хронической болезнью почек (ХБП) имеют значительно повышенный риск поражения сердечно-сосудистой системы. Осмысление общности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП привело к формированию концепции кардиоренального континуума, т.е. взаимообусловленности патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках [1]. Помимо «традиционных» факторов риска (артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе), у больных с ХБП значительную роль в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии играют «нетрадиционные» факторы: нарушения кальций-фосфорного обмена, воспалительный и оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистемия [1, 2]. Сердечно-сосудистая заболеваемость и летальность нарастают по мере снижения скорости клубочковой фильтрации и достигают максимума у больных, получающих заместительную почечную терапию [3–6]. После начала диализного лечения увеличивается выраженность ряда факторов риска (дислипидемия, анемия, гиперфосфатемия), а также появляются новые, специфичные для этой группы больных, факторы (артериовенозная фистула и связанное с ней увеличение объемной нагрузки на сердце, хронический воспалительный стресс, обусловленный контактом крови с чужеродными материалами) [7–9]. Таким образом, очевидна потребность в постоянном поиске новых возможностей предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у этой группы больных.

В структуре сердечно-сосудистой летальности у пациентов на гемодиализе значительную долю составляет сердечная недостаточность. Важную роль в формировании сердечной недостаточности играют расстройства метаболизма в ишемизированном миокарде, в частности, дисбаланс процессов анаэробного и аэробного окисления глюкозы и повышенная интенсивность свободнорадикального окисления липидов [10]. В связи с этим представляется патогенетически обоснованным применение в лечебном процессе препаратов, уменьшающих потребность миокарда в кислороде и восстанавливающих функциональную активность клет-

ки. В современную кардиологическую практику прочно вошли так называемые кардиоцитопротекторы, в том числе препараты янтарной кислоты (мексикор, реамберин) [11, 12]. Механизм кардиопротективного действия этих препаратов связывают с их способностью ускорять кругооборот цикла трикарбоновых кислот и, тем самым, увеличивать энергообеспечение клеток, а также со способностью янтарной кислоты поглощаться через альтернативный метаболический путь сукцинатоксидазной системы в условиях гипоксии [13]. Универсальность метаболического действия позволяет применять препараты янтарной кислоты при различной сердечно-сосудистой патологии – от хронической сердечной недостаточности до острого коронарного синдрома [11,12,14,15].

У больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, имеется уникальная возможность обеспечения систематического дозированного поступления лекарственных веществ в организм из диализирующего раствора. Нами было предложено ввести в состав диализирующего раствора сукцинат натрия путем частичной замены им ацетата натрия (табл.1).

Риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений (аритмии, острый коронарный синдром) повышается непосредственно во время сеанса гемодиализа, когда происходят быстрые и значительные изменения водно-электролитного состава организма, нарастает гипоксемия [16–18]. Поступление сукцината в организм из диализирующего

Таблица 1

Состав стандартного и сукцинатсодержащего диализирующего раствора, ммоль/л

Компонент	Стандартный диализирующий раствор	Ацидосукцинат
Na ⁺	138	138
K ⁺	2,0	2,0
Ca ⁺⁺	1,75	1,75
Mg ⁺⁺	0,5	0,5
Cl ⁻	109,5	109,5
HCO ₃ ⁻	32,0	32,0
Ацетат ⁻	3,0	2,12
Сукцинат ⁻	0	0,44
Глюкоза	5,55	5,55

Таблица 2

Сравнительная характеристика двух групп пациентов по основным показателям до начала исследования

Основное заболевание	Группа 1 (n=39)	Группа 2 (n=51)	Статистическая значимость различий
Гломерулонефрит	19 (49%)	24 (47%)	0,832 ⁺
Поликистоз почек	1 (2%)	7 (13%)	0,131 ⁺
Сахарный диабет	7 (19%)	3 (6%)	0,095 ⁺
Гипертоническая болезнь	4 (10%)	6 (12%)	1,000 ⁺
Системный васкулит	3 (8%)	2 (4%)	0,649 ⁺
Аномалия МВС	2 (5%)	4 (8%)	0,694 ⁺
Интерстициальный нефрит	1 (2%)	2 (4%)	1,000 ⁺
Мочекаменная болезнь	2 (5%)	3 (6%)	1,000 ⁺
Наличие вирусного гепатита:			
Гепатит С	6 (15%)	13 (25%)	0,303 ⁺
Гепатит В	4 (10%)	4 (8%)	1,000 ⁺
Гепатит С+В	5 (13%)	7 (14%)	1,000 ⁺
Возраст, лет	51,48±1,95	55,31±1,78	0,075 [#]
Длительность лечения гемодиализом, лет	7,20±1,02	8,45±0,98	0,191 [#]
Междиализная прибавка массы тела, кг	2,69±0,18	2,86±0,17	0,253 [#]
КТ/V	1,40±0,05	1,32±0,05	0,131 [#]
Систолическое АД до диализа, мм рт. ст.	125,24±4,62	126,15±3,14	0,436 [#]
Диастолическое АД до диализа, мм рт. ст.	74,76±2,09	74,76±1,39	0,499 [#]
Мочевина до диализа, ммоль/л	29,14±0,92	27,05±0,90	0,054 [#]
Креатинин до диализа, ммоль/л	1,01±0,06	1,05±0,05	0,286 [#]
Натрий до диализа, ммоль/л	143,58±0,84	141,75±0,61	0,041 [#]
Кальций до диализа, ммоль/л	2,45±0,05	2,25±0,06	0,006 [#]
Фосфаты неорг. до диализа, ммоль/л	1,79±0,09	1,77±0,09	0,440 [#]
Фосфорно-кальциевое произведение	4,37±0,24	3,96±0,21	0,100 [#]
Мочевая кислота, мкмоль/л	447,38±17,51	476,02±17,19	0,123 [#]
Общий белок, г/л	70,34±1,14	68,72±0,89	0,133 [#]
Альбумин, г/л	36,83±0,92	36,12±0,88	0,286 [#]
Холестерин общий, ммоль/л	4,87±0,20	4,84±0,17	0,071 [#]
ГГТП, Е/л	48,42±6,26	52,58±13,44	0,390 [#]
Альдостерон, пмоль/л	376,37±59,79	563,94±105,19	0,062 [#]

Примечание. Количественные данные представлены как $M \pm m$; # – статистическая значимость различий на основе t-критерия Стьюдента; + – статистическая значимость различий на основе точного критерия Фишера.

раствора, таким образом, происходит именно тогда, когда это более всего необходимо. Предполагалось, что, помимо собственного кардиопротективного эффекта сукцината, уменьшение содержания ацетата в диализирующем растворе также может оказать положительный эффект на результаты лечения. Имеются данные о том, что даже сравнительно небольшие количества ацетата, попадающие в организм в ходе бикарбонатного гемодиализа, приводят к активации провоспалительного цитокинового каскада, повышению продукции монооксида азота, способствуя, тем самым, формированию и усугублению сердечно-сосудистых поражений [19, 20]. С другой стороны – ацетат, как и сукцинат, является естественным и необходимым метаболитом организма: ацетил-коэнзим А, к примеру, является начальным субстратом цикла трикарбоновых кислот [21]. Таким образом, комбина-

ция уксусной и янтарной кислот позволяет не только поддерживать кислотно-основное равновесие в организме за счет буферных свойств слабых кислот, но и интенсифицировать синтез АТФ в митохондриях, пополняя, тем самым, внутриклеточный запас энергии.

Одной из основных задач проведенного исследования была оценка кардиопротективного эффекта сукцинатсодержащего диализирующего раствора у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе отделения гемодиализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (зав. отделением – А.Н. Васильев) и отделения ге-

модификации больницы №26 г. Санкт-Петербурга (зав. отделением – К.Г. Старосельский).

В исследовании приняли участие 90 больных, получавших лечение хроническим гемодиализом на протяжении не менее 6 мес до начала исследования, вне зависимости от характера основного заболевания и тяжести сопутствующей патологии. Критериями исключения являлись терминальное состояние пациента, а также острые состояния

(инфекции, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения).

Для исследования был избран перекрестный дизайн (рисунок), позволяющий уменьшить систематические ошибки и искажения при анализе полученных данных [22].

Случайным образом были сформированы 2 группы исследования, которые оказались различными по числу пациентов (что связано с исходным распределением больных по разным диализным сменам), но сопоставимыми по основным клинико-биохимическим показателям, за исключением додиализных уровней натрия и кальция, а также большего количества больных с сахарным диабетом в группе 1, а с поликистозом почек – в группе 2 (табл. 2).

Испытуемая (активная) группа исследования из 39 больных (группа 1) получала хронический гемодиализ с использованием сукцинатсодержащего диализирующего раствора на протяжении 6 мес. Пациенты из контрольной группы 2 (51 больной) продолжали гемодиализ со стандартным бикарбонатным диализирующим раствором. Диализирующий раствор, как стандартный, так и сукцинатсодержащий (ацидосукцинат), был изготовлен в НПО «Нефрон» (Россия) [23]. Затем к лечению стандартным раствором на 3 мес были возвращены все 90 больных. Для пациентов группы 1 это явилось так называемым «периодом отмывки» – нейтрализации действия исследуемого препарата. По истечении этого срока гемодиализ с применением ацидосукцината начали получать пациенты группы 2; длительность данного периода также составила 6 мес. На этом этапе в качестве контрольной выступала группа 1. По окончании исследования данные

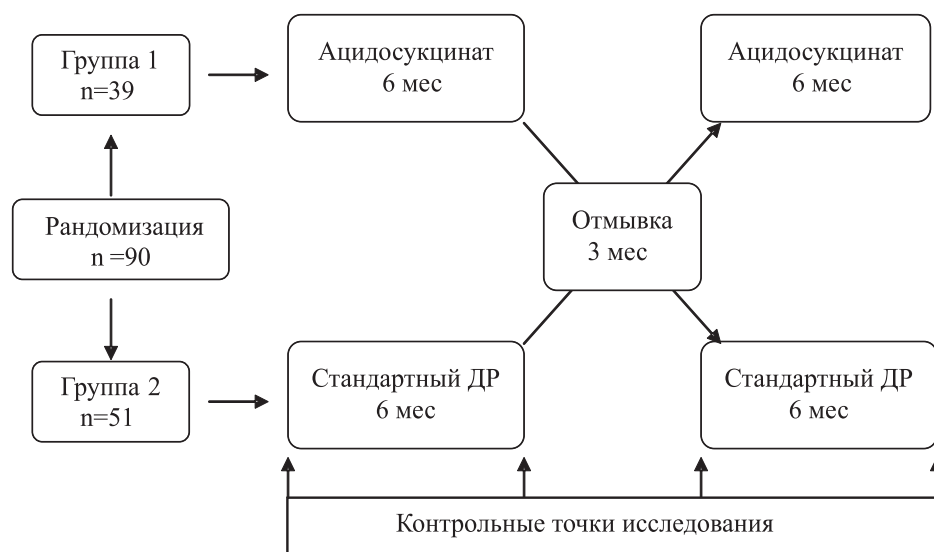


Рисунок. Дизайн исследования (ДР – диализирующий раствор).

по 2 активным группам и отдельно по 2 контрольным группам были объединены в соответствии с принципами математической обработки результатов перекрестных исследований [24].

Пробы крови для определения лабораторных показателей (содержание в крови натрия, калия, общего кальция, неорганических фосфатов, креатинина, мочевины, общего белка, альбумина, мочевой кислоты, гамма-глутамилтранспептидазы, ГГТП, и альдостерона, липидограмма) забирали непосредственно перед началом исследования, через 6 мес от его начала, после окончания периода отмывки и после окончания исследования. Биохимические исследования выполнены в Центре лабораторной диагностики СПбГМУ.

Группе пациентов было выполнено инструментальное обследование до начала применения и после завершения использования сукцинатсодержащего диализирующего раствора.

35 пациентам выполнено 24-часовое (включая время проведения гемодиализа) мониторирование ЭКГ и артериального давления на аппарате «Кардиотехника 4000+АД» (ЗАО «Инкарт»).

26 больным во время суточного мониторирования проведен тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ). Условия проведения пробы предусматривали прохождение пациентом за 6 мин максимальной дистанции в приемлемо быстром для него темпе. Время, затраченное на остановки для отдыха, включалось в общее время исследования. ТШХ проводили в междиализный день.

46 пациентам выполнено эхокардиографическое обследование (ЭхоКГ) на ультразвуковом сканере Vivid7 Pro(GE). Глобальную систолическую функцию миокарда оценивали по фракции выброса

Таблица 3

Данные лабораторных исследований крови у пациентов испытываемой и контрольной групп через 6 мес лечения ($M \pm m$)

Показатель (до гемодиализа)	Контроль, n=90	Испытуемая группа, n=90	Статистическая значимость различий (ANCOVA), p
Натрий, ммоль/л	140,3±0,4	138,2±0,4	<0,001
Кальций общий, ммоль/л	2,34±0,03	2,19±0,03	0,001
Фосфат неорг., ммоль/л	2,03±0,05	1,77±0,05	0,001
Фосфорно-кальциевое произведение	4,74±1,12	3,84±0,12	<0,001
Мочевина до гемодиализа, ммоль/л	30,4±0,8	26,2±0,8	<0,001
Креатинин до гемодиализа, ммоль/л	1,04±0,02	0,97±0,02	0,015
Мочевая кислота, мкмоль/л	440,0±10,3	399,3±10,3	0,006
Холестерин общий, ммоль/л	4,7±1,2	4,7±1,1	>0,05
ЛПВП	0,99±0,41	1,06±0,43	>0,05
ЛПНП	2,7±0,97	2,7±0,96	>0,05
ЛПОНП	0,8±0,5	0,79±0,44	>0,05
ТГ	2,07±1,47	1,95±1,35	>0,05
Коэффициент атерогенности	4,4±2,5	3,94±2,18	>0,05
Общий белок, г/л	63,0±0,6	64,7±0,6	0,001
Альбумин, г/л	33,2±0,45	34,8±0,46	0,018
ГГТП, Е/л	46,6±5,1	25,9±4,6	0,002
Альдостерон, пмоль/л, женщины	639,9±103,7	252,7±86,4	0,004
Альдостерон, пмоль/л, мужчины	252,13±91,0	418,39±71,4	0,146

методом Simpson, диастолическую – по трансмитральному кровотоку с расчетом отношения раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения левого желудочка.

Математическую обработку данных производили с использованием лицензионного пакета программ SPSS Statistics 17,0. Критический уровень статистической значимости различий принимали равным 0,05. Сравнение количественных показателей в группах производили с использованием t-критерия Стьюдента, для анализа качественных показателей использовали точный критерий Фишера. Исходный уровень многих лабораторных показателей на первом и втором этапах перекрестного исследования различался статистически значимо. В связи с этим анализ эффективности сукцината по сравнению со стандартной терапией производили с использованием дисперсионного анализа с ковариатами (ANCOVA). В качестве ковариат выступали исходный уровень исследуемого показателя, возраст и масса тела пациента, продолжительность диализной терапии. Апостериорные попарные сравнения групп проводили с использованием критериев Бонферрони и Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты лабораторных исследований крови после проведения лечения с использованием сук-

цинатсодержащего диализирующего раствора в сравнении с контрольной группой представлены в табл. 3 как объединенные данные по 2 группам (активная группа I этапа + активная группа II этапа и контроль I этапа + контроль II этапа), согласно правилам статистической обработки результатов перекрестных исследований [24].

Как следует из представленных данных, после лечения гемодиализом с ацидосукцинатом отмечено достоверное снижение преддиализного уровня неорганического фосфата и кальция сыворотки крови, фосфорно-кальциевого произведения.

Обращает на себя внимание значительное снижение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в крови пациентов. Сравнительно недавно появились данные о том, что уровень ГГТП прямо и независимо коррелирует с

риском развития сердечно-сосудистых осложнений [25, 26].

Существенным положительным результатом лечения явился рост показателей общего белка и альбумина сыворотки крови.

Применение ацидосукцината не оказало эффекта на уровень холестерина сыворотки крови в объединенной группе больных. Не получено достоверных различий в уровнях как общего холестерина, так и липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов и коэффициента атерогенности. Однако анализ выделенных групп пациентов с уровнем холестерина более 6 ммоль/л и ниже 3,5 ммоль/л показал достоверную нормализацию значений этого показателя (табл. 4). В группе больных с триглицеридемией более 3 ммоль/л также получено достоверное снижение данного показателя. Таким образом, можно говорить о холестерин-нормализующем эффекте сукцината, т.е. о снижении липидемии у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией и повышении уровня холестерина у больных с гипохолестеринемией.

В общей группе использование ацидосукцината не привело к достоверному снижению концентрации альдостерона в крови. При более тщательном анализе выявлено, что уровень альдостерона оказался достоверно более низким только у паци-

Таблица 4

**Данные лабораторных исследований
крови у пациентов с гипо-
и гиперхолестеринемией,
гипертриглицеридемией до и после
применения ацидосукцината ($M \pm m$)**

Показатель и количество больных	До лечения	После лечения	Статистическая значимость различий, р
Триглицериды более 3,0 ммоль/л, n=11	4,2±0,87	2,930,59	<0,001
Холестерин более 6,0 ммоль/л, n=17	6,68±0,72	5,481,06	<0,001
Холестерин менее 3,5 ммоль/л, n=9	3,04±0,45	4,2±0,55	<0,001

ентов женского пола, в то время как у мужчин достоверных различий в значениях этого показателя до и после лечения не получено.

Получены данные о снижении додиализного уровня натрия сыворотки крови и среднего систолического артериального давления у пациентов после применения ацидосукцината ($133,5 \pm 2,1$ и $126,9 \pm 2,0$ мм рт. ст. соответственно, $p=0,026$).

При анализе показателей суточного мониторирования ЭКГ выявлено достоверное снижение средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) в дневное время (с 80 ± 3 до 75 ± 3 уд/мин, $p=0,014$), средней максимальной ЧСС в ночное время (с 95 ± 4 до 89 ± 4 уд/мин, $p=0,005$). Отмечена тенденция к уменьшению средней максимальной ЧСС днем (с 124 ± 6 до 117 ± 5 уд/мин, $p=0,067$) и средней ЧСС ночью (с 72 ± 3 до 69 ± 2 уд/мин, $p=0,059$). При анализе профиля аритмий зарегистрировано уменьшение числа парных (с $5,1 \pm 2,6$ до $2,6 \pm 1,1$ в ч, $p=0,039$) и групповых (с $1,2 \pm 0,7$ до $0,3 \pm 0,1$ в ч, $p=0,012$) наджелудочковых экстрасистол. Количество наблюдений других нарушений ритма было недостаточным для статистического анализа, однако следует отметить, что у 6 пациентов перестали регистрироваться пробежки наджелудочковой экстрасистолы, а пароксизмы фибрилляции – трепетания предсердий остались у двоих больных из четырех.

Достоверно увеличилась продолжительность выполняемых нагрузочных проб (с $15,6 \pm 2,1$ до $31,1 \pm 4,6$ мин, $p<0,0001$). С 23 до 3% уменьшилось количество пациентов, у которых были зарегистрированы эпизоды депрессии сегмента ST. Отмечена тенденция к уменьшению длительности эпизодов депрессии сегмента ST (с $1,9 \pm 0,5$ до $1,3 \pm 0,9$ мин, $p=0,066$).

ТШХ также продемонстрировал увеличение толерантности к физической нагрузке. До начала лечения величина пройденной больными дистанции

составляла в среднем 288 ± 24 м, после завершения лечения – 330 ± 19 м ($p<0,0001$).

По данным ЭхоКГ зарегистрировано уменьшение толщины задней стенки левого желудочка после 6-месячного применения ацидосукцината (с $11,91 \pm 0,52$ мм до $11,75 \pm 0,29$ мм, $p=0,036$). Следует отметить, что размеры полости левого желудочка ($28,29 \pm 1,15$ до и $28,46 \pm 0,75$ мм после лечения; $p=0,347$), а также конечный систолический объем ($29,52 \pm 2,37$ мл до и $28,91 \pm 1,71$ мл после лечения; $p=0,125$) не изменились, что позволяет считать подобную динамику проявлением замедления и, возможно даже, обратного развития симптомов ремоделирования левого желудочка, а не следствием дилатации.

Не обнаружено отрицательной динамики в показателях систолической и диастолической функции, диаметра магистральных сосудов и давления в легочной артерии, что само по себе может считаться положительным моментом у пациентов со множественными отягощающими факторами. Следует отметить, что перед началом исследования признаки диастолической дисфункции отсутствовали всего у 3 больных из всех обследованных, в то время как систолическая функция была достаточной у большинства пациентов.

Полученные результаты можно проиллюстрировать клиническими наблюдениями.

Больная К., 72 лет.

Диагноз: мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит в стадии нефросклероза. ХБП 5д. Хронический гемодиализ с 1987 г. Вторичная артериальная гипертензия. Распространенный атеросклероз (аорты, коронарных артерий, артерий нижних конечностей, артерий головного мозга). ИБС. Стенокардия напряжения II ф.кл. Атеросклеротический кардиосклероз. Пароксизмальная форма фибрилляции – трепетания предсердий. СН 2 ф.кл.

Вторичный гиперпаратиреоз. Диффузный остеопороз. Диализный амилоидоз. Синдром запястного канала обеих рук. Перелом шейки бедренной кости со смещением, эндопротезирование левого тазобедренного сустава в 2004 г. Распространенный остеохондроз позвоночника. Дисметаболическая полинейропатия.

Хронический вирусный гепатит С с минимальной степенью активности, реконвалесцент вирусного гепатита В.

Многочисленный нетоксический зуб. Субклинический гипотиреоз на заместительной терапии. Сахарный диабет 2-го типа, компенсированный диетой.

Диагноз ИБС, стенокардии установлен в 1984 г., еще до начала гемодиализа. С 2006 г. регистрируются пароксизмы фибрилляции – трепетания предсердий, интрадиализная и междиализная гипотензия. Больная получала терапию триметазидином, кордароном, статинами. Гемодиализ 12 ч в неделю. Междиализные прибавки массы тела 4–5 кг.

ЭхоКГ: расширение обоих предсердий (ЛП 53х61 мм, ПП 52х61 мм), гипертрофия левого желудочка (междулу-

дочковая перегородка 13 мм, задняя стенка 12 мм), фракция выброса 69%, давление в легочной артерии 42 мм рт. ст. Диастолическая дисфункция обоих желудочков. Склерогенеративные изменения аорты, начальный стеноз аортального и митрального клапанов.

Суточное мониторирование ЭКГ: одиночная (286 в сут) и групповая (15 в сут) наджелудочковая экстрасистолия, одиночная желудочковая экстрасистолия (10 в час). Пароксизм фибрилляции-трепетания предсердий с ЧСС 110 в 1 мин. Эпизод депрессии сегмента ST в отведениях II, III, aVF более 1 мм на фоне пароксизма фибрилляции предсердий.

После 6 мес применения ацидосукцината отмечено прекращение загрудинных болей при нагрузке, уменьшение одышки и ощущения перебоев в работе сердца, увеличение толерантности к физическим нагрузкам. Зарегистрировано уменьшение частоты эпизодов интрадиализной гипотензии и эпизодов гемодинамически значимых пароксизмальных нарушений ритма на диализе. При суточном кардиомониторировании выявлено исчезновение эпизодов депрессии сегмента ST. Отмечено снижение частоты сердечных сокращений в дневное время в среднем с 80 до 72 уд/мин, в ночное с 76 до 70 уд/мин. Количество одиночных наджелудочковых экстрасистол уменьшилось с 286 до 157 за сутки, парных – с 21 до 6, количество групповых – сливных наджелудочковых экстрасистол сократилось с 15 до 2, исчезли желудочковые экстрасистолы, пробежки наджелудочковой тахикардии и пароксизмы фибрилляции – трепетания предсердий.

Таким образом, через 6 мес лечения сукцинатсодержащим диализирующим раствором, без изменения медикаментозной терапии, у больной уменьшились проявления сердечной недостаточности, достигнута определенная стабилизация сердечного ритма, артериального давления, отсутствуют эпизоды ишемии миокарда.

Больной Д., 55 лет.

Диагноз: хронический гломерулонефрит, морфологически не верифицированный, в стадии нефросклероза. ХБП 5д. Хронический гемодиализ с 2004 г.

Вторичная артериальная гипертензия. ИБС. Стенокардия напряжения II ф. кл. Атеросклеротический и постинфарктный (ОИМ в 2007 г.) кардиосклероз. СН 2 ф.кл.

Хронический вирусный гепатит С, минимальная активность.

Течение заболевания характеризовалось устойчивой высокой гипертензией, на фоне которой больной перенес в 2007 г. ОИМ без зубца Q в области передней стенки левого желудочка. В 2008 г. зарегистрировано субэпикардальное повреждение в области верхушки и боковой стенки левого желудочка. Получал β-блокаторы, ингибиторы АПФ, мононитраты, дезагреганты, статины, эритропоэтин. Гемодиализ 15 ч в неделю. Междиализные прибавки массы тела 4–5 кг.

После полугодового лечения гемодиализом с использованием ацидосукцината отмечено уменьшение частоты приступов загрудинных болей, одышки, слабости, увеличение толерантности к физической нагрузке. По данным ЭхоКГ – уменьшение толщины стенок левого желудочка:

межжелудочковой перегородки с 21 до 19 мм, задней стенки с 18 до 16,5 мм; уменьшение размеров полостей сердца: левого желудочка с 56 до 52 мм в диастолу и с 42 до 38 мм в систолу, левого предсердия (2D) с 57х70 до 48х61 мм, правого предсердия с 52х62 до 49х56 мм. Уменьшились диаметр (с 36 до 26 мм) и давление (с 53 до 32 мм рт. ст.) в легочной артерии. Систолическая функция осталась прежней. Положительный эффект лечения выразился также в переходе 2-го типа диастолической дисфункции (рестриктивного) в тип 1 (с замедленной релаксацией желудочков): $V_e=114$ и 62 мм/с соответственно.

Таким образом, у пациента с выраженным поражением сердечно-сосудистой системы отмечено отчетливое уменьшение признаков ремоделирования миокарда в виде уменьшения размеров полостей сердца, уменьшения степени тяжести диастолической дисфункции, снижение давления в легочной артерии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Препараты янтарной кислоты достаточно давно начали применять в клинической практике как компонент метаболической терапии гипоксических состояний. Антигипоксическое действие таких широко используемых лекарственных препаратов, как оксибутират натрия и мафусол, также связывают со способностью оксибутирата и фумарата превращаться в ходе метаболизма в сукцинат [13]. Хорошо известно, что в патогенезе ремоделирования миокарда, в том числе и у больных с ХБП, одну из ведущих ролей играет гипоксия и связанная с ней нехватка высокоэнергетических фосфатов [10]. Гипоксия увеличивает электрическую нестабильность миокарда и способствует развитию аритмий. Янтарная кислота ускоряет оборот цикла Кребса, повышая энергетическую обеспеченность клетки, увеличивает потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание [13].

Еще одним известным эффектом янтарной кислоты является ее антиоксидантное действие. В отличие от большинства субстратов цикла трикарбоновых кислот, поставляющих свои восстановительные эквиваленты на НАД, сукцинат поставляется на флавоноиды [21]. Увеличение же концентрации восстановленного НАД, в том числе в условиях гипоксии, является одной из причин повышенного образования активных форм кислорода [27], которые обладают кардиотоксическими свойствами [28]. Накопление в клетке продуктов перекисного окисления липидов приводит к повреждению мембран клетки и нарушению электролитного трансмембранного транспорта. Сукцинат способствует уменьшению проявлений оксидативного стресса.

Таким образом, отмеченное в нашем исследовании уменьшение частоты и выраженности эпизодов ишемии миокарда и аритмий можно объяснить известными антигипоксическим и антиоксидантным эффектами сукцината. Полученные данные, однако, позволяют выделить и дополнительные кардиопротективные эффекты янтарной кислоты.

В первую очередь необходимо отметить фосфат-снижающий эффект ацидосукцината. Гиперфосфатемия ассоциируется с высокой смертностью больных на гемодиализе [29–31]. Снижение уровня фосфатов и кальция у больных, получавших гемодиализ с сукцинатом, вероятно, имеет комплексную причину: активное потребление неорганического фосфата для синтеза АТФ в условиях активации цикла Кребса под влиянием сукцината, уменьшение нагрузки организма ацетатом, а также, возможно, увеличение синтеза фетуина в печени.

Уремическая недостаточность питания, которой страдают от 20 до 60% больных на хроническом гемодиализе, тесно связана с формированием и прогрессированием атеросклероза у этих пациентов [32–34]. Сукцинат увеличивает продукцию макроэргических соединений в клетках, что стимулирует увеличение физической активности и массы тела пациентов. Сукцинат является метаболическим посредником синтеза проинсулина, а также усиливает секрецию инсулина, вызывая экзоцитоз гранул β -клеток островков поджелудочной железы в эксперименте [35]. Инсулин, в свою очередь, стимулирует метаболизм экзогенного сукцината до аминокислот с последующим их включением в состав протеинов [36]. В проведенном исследовании было также установлено, что сукцинат уменьшает уремическую интоксикацию (снижение диализного уровня мочевины, креатинина). На уровень азотемии у больных на гемодиализе влияет комплекс причин, важнейшие из которых – эффективность самого гемодиализа, количество потребляемого белка и степень его катаболизма [37]. Поскольку два первых параметра в ходе исследования оставались постоянными, снижение азотемии у наших больных можно связать именно с уменьшением белкового катаболизма. Повышение холестерина сыворотки у больных с исходной гипохолестеринемией также свидетельствует об уменьшении проявлений недостаточности питания. Таким образом, еще одним важным результатом применения сукцинатсодержащего диализирующего раствора является анаболический эффект, который также, несомненно, можно включить в перечень кардиопротективных эффектов сукцината.

Одним из традиционных показаний для ис-

пользования препаратов янтарной кислоты является гепатопротекция. О гепатопротекторном действии ацидосукцината свидетельствуют данные о снижении уровня ГГТП. Этот эффект имеет большое клиническое значение не только в отношении печени, поскольку показано, что уровень ГГТП в плазме напрямую связан с риском развития сердечно-сосудистых осложнений [25, 26]. Удвоение содержания ГГТП в плазме крови повышает риск развития острого коронарного синдрома на 1/3 [38]. Снижение уровня ГГТП можно считать еще одним дополнительным кардиопротективным эффектом сукцината. Снижение содержания ГГТП в крови можно связать как с действием сукцината, поскольку сукцинат стимулирует метаболическую функцию печени с одновременным повышением устойчивости мембран гепатоцитов к оксидативному стрессу, так и с уменьшением нагрузки на печень ацетатом.

Обращает на себя внимание существенное снижение сывороточного уровня мочевой кислоты в результате применения ацидосукцината. К настоящему времени накоплено много данных о том, что гиперурикемия является одним из факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и у больных с ХБП. В исследовании ARIC показано, что увеличение содержания мочевой кислоты в сыворотке на каждые 1 мг/дл сопровождается соответствующим увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти [39]. Гиперурикемию ассоциируют с нарушениями кальций-фосфорного обмена, гипертриглицеридемией, увеличением концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови [40]. Имеются данные о связи повышенного уровня мочевой кислоты и развитием гипертрофии левого желудочка [41]. Гипертрофия левого желудочка, как известно, лежит в основе процесса ремоделирования сердца при ХБП [42]. Риск сердечно-сосудистых осложнений нарастает параллельно увеличению массы левого желудочка [43]. Таким образом, полученные нами данные об уменьшении толщины стенки левого желудочка являются весьма значимым фактом. Мочевую кислоту рассматривают как возможный медиатор эндотелиальной дисфункции, воспаления и атеросклероза [44]. Снижение уровня мочевой кислоты, по-видимому, связано с улучшением функции печени и, возможно, с уменьшением катаболизма пуринов.

Необходимо отметить данные о снижении содержания альдостерона в крови пациентов женского пола. Альдостерон, наряду с ангиотензином II, участвует в процессе патологического ремоделирования сердца, проявлениями которого являются

развитие миокардиального и сосудистого фиброза, воспаление и фибриноидный некроз мелких артерий и артериол, гипертрофия миокарда и апоптоз миоцитов [45, 46]. Снижение уровня альдостерона можно также объяснить улучшением метаболизма печени, где осуществляется деградация альдостерона, за счет цитопротективного действия сукцината и уменьшения нагрузки печени ацетатом. Причины такого эффекта именно у пациентов женского пола требуют дальнейшего исследования. Вероятно, играют роль гормональные взаимодействия: имеются данные о том, что эстрогены способны снижать уровень альдостерона в крови [47, 48].

Причины снижения артериального давления на фоне применения ацидосукцината также требуют дополнительного изучения. Очевидно, что свою роль сыграло отмеченное нами снижение уровня натрия в крови. Гипонатриемический эффект, по крайней мере, у женщин, может быть обусловлен снижением уровня альдостерона. Возможно, имело также место более строгое соблюдение больными предписанной малосолевой диеты на фоне улучшения физического и психического самочувствия, хотя достоверного изменения междиализных прибавок массы тела, напрямую связанных с количеством потребляемой соли, в ходе исследования не отмечено.

Необходимо обратить внимание на еще один момент, связанный с гипотензивным эффектом сукцината. Как установлено сравнительно недавно, сукцинат стимулирует выработку ренина посредством стимуляции рецепторов GPR91 клеток юктагломерулярного аппарата и macula densa, что приводит к повышению артериального давления [49, 50]. Способность препаратов янтарной кислоты мягко повышать системное артериальное давление широко используют в клинической практике [11–13]. Нами, тем не менее, был отмечен обратный эффект, что может быть связано со снижением возможности стимуляции сукцинатом GPR91 рецепторов вследствие выраженных склеротических изменений в почках у больных на гемодиализе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало положительное влияние гемодиализа с использованием сукцинатсодержащего диализирующего раствора на сердечно-сосудистую систему больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. Кардиопротективное действие ацидосукцината у этой категории больных обусловлено как известными эффектами янтарной кислоты (антигипоксический и антиоксидантный), так и

рядом других, ранее не описанных механизмов, а именно, гипофосфатемическим, гипонатриемическим и гипотензивным действием сукцината, снижением катаболизма белка, снижением уровня ГГТП и альдостерона в крови больных. Таким образом, гемодиализ с применением ацидосукцината особенно показан больным, имеющим осложнения или высокий риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7–15
2. Добронравов ВА, Жлоба АА, Трофименко ИИ. Гипергомоцистеинемия как системная проблема с точки зрения нефролога. *Нефрология* 2006; 10(2): 7–17
3. Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62(4): 1402–1407
4. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66 [Suppl 92]: S11–S15
5. Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхаахуу Од-Эрдэне и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10(4): 7–17
6. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек. *Нефрология* 2008; 12(1): 7–13
7. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7–14
8. Смирнов АВ, Петрищев НН, Панина ИЮ и др. Скорость клубочковой фильтрации – показатель функционального состояния эндотелия на ранних стадиях развития хронической болезни почек. *Тер арх* 2007; 79(6): 25–29
9. Волков ММ, Смирнов АВ, Добронравов ВА и др. Кальциноз сердечных клапанов у пациентов с хронической болезнью почек. *Клин Мед* 2009; 87(6): 31–35
10. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*, 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005; 509–538
11. Шляхто ЕВ, Галагудза ММ, Нифонтов ЕМ и др. Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии. *Сердечная недостаточность* 2005; 4: 148–155
12. Голиков АП, Михин ВП, Полумисков ВЮ и др. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии. *Тер арх* 2004; 76 (4): 60–65
13. Афанасьев В.В. *Клиническая фармакология реамберина (очерк)*. Полисан, СПб., 2005; 39 с
14. Белоусов ЮБ, ред. *Современный подход к цитопротекторной терапии*. Методическое пособие для врачей. М., 2010; 30 с
15. Шляхто ЕВ, Трешкур ТВ, Пармон ЕВ и др. Возможности метаболической терапии у больных ишемическими желудочковыми аритмиями. *Вестн аритмологии* 2006; 44: 5–11
16. Михеева ЮС. Нарушения ритма у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2000; 4(3): 27–39
17. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Владимирова ЮФ, Боровская ЕА. Связь между развитием эпизодов ишемии миокарда и изменениями артериального давления у больных с ИБС, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2008; 12(3): 24–35
18. Добронравов ВА, Боровская ЕА, Владимирова ЮФ, Смирнов АВ. Динамика артериального давления и его суточ-

ного профиля у пациентов на стандартном программном гемодиализе: данные двухсуточного мониторирования. *Нефрология* 2009; 13(2): 42–49

19. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Ferro G. On-line haemofiltration with and without acetate. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(6): 1648–1651

20. Унароков ЗМ, Мухоедова ТВ, Шуваева ОВ. Динамика ацетатемии при применении бикарбонатного и безацетатного диализата у больных с острым почечным повреждением. *Нефрология* 2011; 15(4): 34–38

21. Мейес П. Цикл лимонной кислоты: катаболизм ацетил-СоА. В: Марри Р, Греннер Д, Мейес П, Родуэлл В. *Биохимия человека*, в 2 т. Мир, М., 2009. Т.1: 172–180

22. Ланг ТА, Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Практическая медицина, М.; 2011; 477 с

23. Патент РФ на изобретение № 2435567. Способ получения гемодиализирующего раствора для бикарбонатного гемодиализа от 16.02.2010 г.

24. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: 869

25. Drogan D, Weikert C, Dierkes J et al. Plasma γ -glutamyltransferase, cysteinyl-glycine, and oxidised low-density lipoprotein. A pathway associated with myocardial infarction risk? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30 (10): 2053–2058

26. Yilmaz Y. Liver function tests: association with cardiovascular outcomes. *World J Hepatol* 2010; 2(4): 143–145

27. Маевский ЕИ, Гришина ЕВ, Розенфельд АС и др. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления – возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию. *Биомедицинский журн* 2000; 1: 32–36

28. Тугушева ФА, Зубина ИМ, Митрофанова ОВ. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек. *Нефрология* 2007; 11(3): 29–47

29. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4): 607–617

30. Волков ММ. Биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек 1-5 стадий. *Нефрология* 2009; 13(3): 49–51

31. Волков ММ, Каюков ИГ, Смирнов АВ. Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция. *Нефрология* 2010; 14(1): 91–103

32. Kopple JD. Nutritional status as a predictor of morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *ASAIO J* 1997; 43(3): 246–250

33. Яковенко АА, Асанина ЮЮ, Кучер АГ, Румянцев АШ. Современные представления о недостаточности питания у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2006; 10(4): 23–30

34. Кучер АГ, Яковенко АА, Лаврищева ЮВ, Асанина ЮЮ. Особенности недостаточности питания и ее коррекция у боль-

ных, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология* 2008; 12(1): 14–18

35. Alarcon C, Wicksteed B, Prentki M et al. Succinate is a preferential metabolic stimulus-coupling signal for glucose-induced proinsulin biosynthesis translation. *Diabetes* 2002; 51(8): 2496–2504

36. Saravanan R, Pari L. Succinic acid monoethyl ester, a novel insulinotropic agent: effect on lipid composition and lipid peroxidation in streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats. *Mol Cell Biochem* 2007; 296(1-2): 165–176

37. Смирнов АВ. Заместительная почечная терапия. *Нефрология* 2011; 15(Прилож.1): 33–46

38. Dhingra R, Gona P, Wang TJ et al. Serum γ -glutamyl transferase and risk of heart failure in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30 (9): 1855–1860

39. Navaneethan SD, Beddhu S. Associations of serum uric acid with cardiovascular events and mortality in moderate chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(4): 1260–1266

40. Мухин НА (ред.) Гиперурикемия, артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек: интерпретация взаимосвязи и стратегия действий. *Клиническая нефрология* 2010; 4: 4–11

41. Iwashima Y, Horio T, Kamide K et al. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension* 2006; 47(2): 195–202

42. Есаян АМ, Карабаева АЖ, Каюков ИГ. Показатели эхокардиографии у больных с хронической болезнью почек и их динамика под влиянием терапии спиронолактоном. *Нефрология* 2008; 12(1): 40–52

43. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C et al. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35(2): 580–586

44. Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol* 2005; 25(1): 39–42

45. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens* 2006; 24(6): 983–991

46. Карабаева АЖ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Кардиоваскулярные эффекты альдостерона. *Нефрология* 2008; 12(2): 36–38

47. Komukai K, Mochizuki S, Yoshimura M. Gender and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24(6): 687–698

48. Suzuki H, Kondo K. Chronic kidney disease in postmenopausal women. *Hypertens Res* 2012; 35(2): 142–147

49. Toma I, Kang JJ, Sipos A et al. Succinate receptor GPR91 provides a direct link between high glucose levels and renin release in murine and rabbit kidney. *J Clin Invest* 2008; 118(7): 2526–2534

50. Vargas SL, Toma I, Kahg JJ et al. Activation of the succinate receptor GPR91 in macula densa cells causes renin release. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (5): 1002–1011

Поступила в редакцию 04.03.2012 г.

Принята в печать 04.04.2012 г.

© М.М.Волков, Х.Рафрафи, А.В.Смирнов, 2012
УДК 616.61-036.12-08.857.061.2]:577.49

М.М. Волков¹, Х. Рафрафи¹, А.В. Смирнов^{1,2}

ЗНАЧЕНИЕ СЕЗОННОГО ФАКТОРА В ОЦЕНКЕ СТАТУСА ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМИ СТАДИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

М.М. Volkov, H. Rafrafi, A.V. Smirnov

SIGNIFICANCE OF SEASONAL FACTOR IN EVALUATION OF VITAMIN D STATUS AT PATIENTS WITH EARLY STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: определить влияние сезонного фактора на статус витамина D (ВД) у пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек (ХБП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 94 пациентов с ХБП 1–4 стадии, м/ж – 45/49, 60,1±12,6 года, в большинстве с диабетической нефропатией (91,2%). Помимо обычных показателей, иммуноферментным методом были определены 25(ОН)D и 1,25(ОН)2D. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Дефицит 25(ОН)D (уровень ниже 30 нмоль/л) выявлен у 14,9% пациентов, недостаточность (30–75 нмоль/л) – у 55,4% и оптимальные значения (выше 75 нмоль/л) – у 29,7%. В 63,8% случаев обнаружен дефицит 1,25(ОН)2D (концентрация в сыворотке ниже 53 пмоль/л). Уровень 25(ОН)D, определенный у пациентов осенью (n=30), был выше, чем весной (n=64; p=0,002). По данным множественного регрессионного анализа, выявлена также тенденция сезонных изменений значений 1,25(ОН)2D (p=0,09), обусловленных колебаниями уровня 25(ОН)D. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Недостаточность и дефицит 25(ОН)D часто наблюдаются у пациентов с ХБП 1–4 стадии. Уровень 25(ОН)D имеет значительные сезонные колебания, что приводит к некоторым сезонным изменениям концентрации 1,25(ОН)2D.

Ключевые слова: витамин D, 25(ОН)D, 1,25(ОН)2D, хроническая болезнь почек, сезонные колебания.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH: to define the estimate of seasonal factor on vitamin D (VD) status in patients with early stages of chronic kidney disease (CKD). **PATIENTS AND METHODS.** There were examined 94 patients with CKD of 1-4 stage, male/female – 45/49, 60,1±12,6 years mainly with diabetic nephropathy (91,2%). Besides usual factors by immunoenzyme method were estimated 25(ОН)D and 1,25(ОН)2D. **RESULTS.** Deficiency of 25(ОН)D (level is lower 30 nM/l) was diagnosed at 14,9% of patients, insufficiency (30-75 nM/l) – at 55,4% and optimal value (higher than 75 nM/l) – at 29,7%. In 63,8% of cases insufficiency of 1,25(ОН)2D was defined (concentration in serum lower than 53nM/l). In autumn level of 25(ОН)D (n=30) was higher than in spring (n=64, p=0,002). According to data of multiple regression analysis was defined tendention of value seasonal variations of 1,25(ОН)2D (p=0,09) due to escurtion of 25(ОН)D. **CONCLUSION.** Insufficiency and defficiency of 25(ОН)D are regular at patients with chronic kidney disease of 1-4 stage. Level of 25(ОН)D have serious seasonal variations which provide some seasonal variations of 1,25(ОН)2D concentration.

Key words: vitamin D, 25(ОН)D, 1,25(ОН)2D, chronic kidney disease, seasonal variations.

ВВЕДЕНИЕ

В экспериментальных и некоторых клинических исследованиях показано, что витамин D (ВД) не только участвует в минеральном обмене, но и дает позитивные плеiotропные эффекты на многие органы и системы. Так, в ряде исследований установлены кардиопротективный [1], нефропротективный [2], антидиабетический, противоинфекционный, антинеопластический и другие эффекты [3]. Негативное влияние низкого уровня 25(ОН)D

на выживаемость [4–6], улучшение выживаемости при назначении препаратов ВД [7, 8] вызвало значительный интерес к изучению ВД, особенно у больных с хронической болезнью почек (ХБП). Для оценки статуса ВД в общей популяции используют только значения 25(ОН)D сыворотки крови, так как образование 1,25(ОН)₂D в почках при отсутствии повреждения паренхимы органа не нарушено и зависит только от уровня 25(ОН)D [9]. При ХБП снижается синтез 1,25(ОН)₂D, поэтому для оценки статуса ВД следует определять не только концентрацию 25(ОН)D, но и 1,25(ОН)₂D [10]. По

Волков М.М. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, тел.: 8-812-234-01-65, E-mail: vmm58@mail.ru

разным данным, оптимальным (достаточным) считается уровень выше 50–75 нмоль/л, дефицитом – ниже 12–30 нмоль/л [11], промежуточные значения соответствуют недостаточности. При дефиците наблюдаются нарушения минерального обмена, недостаточность характеризуется снижением запасов 25(OH)D. Дефицит 1,25(OH)₂D в крупном популяционном исследовании пациентов с ХБП определен как уровень ниже 22 пг/мл (53 пмоль/л) [12].

Основным источником ВД₃ является его синтез в коже под влиянием ультрафиолетового (УФ) облучения с длиной волн 270–300 нм, интенсивность которого определяется географическим положением местности и зависит от сезонов.

Статус ВД недостаточно изучен у пациентов с ранними стадиями ХБП, данные авторов о частоте недостаточности и дефиците 25(OH)D различаются. По разным оценкам у пациентов с ХБП, не находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ), частота дефицита 25(OH)D варьирует от 7,1 [13] до 42% [14], частота недостаточности достигает 86% [15]. Сезонные колебания 25(OH)D сыворотки описаны в общей популяции [16, 17] и у пациентов с ХБП 5д ст. [18, 19], хотя их подтверждают не все авторы [20].

Недостаточно изучены статус ВД и его сезонные изменения у лиц с ХБП с ранними стадиями ХБП, проживающих в северных районах с низким уровнем УФ-облучения. Поэтому целью исследования работы являлась оценка влияния сезонного фактора на статус ВД у пациентов с ХБП, проживающих в Санкт-Петербурге.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В поперечное по дизайну исследование были включены 94 пациента 60,1±12,6 года (мужчин – 45, женщин – 49) с ХБП 1–4 стадий, не находящихся на ЗПТ. Кроме общепринятых клинических и биохимических показателей, были определены уровни 25(OH)D и 1,25(OH)₂D (с предварительной экстракцией) иммуноферментным методом, концентрации кальция (общего, скорректированного на альбумин,

ионизированного), фосфатов, «интактный» паратгормон. Исключались пациенты с наличием обострений заболевания почек в течение 6 мес, остро го, быстро прогрессирующего нефритического синдрома, с суточной потерей белка с мочой более 3 г, с наличием инфекционного эндокардита, ревматических пороков сердца, первичных кардиомиопатий, сердечной недостаточности IV ф. кл. по NYHA, гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма, выраженных клинических проявлений атеросклероза церебральных сосудов и сосудов нижних конечностей, обструктивных заболеваний легких, дыхательной недостаточности, болезней скелета, не связанных с ХБП, при злоупотреблении алкоголем, низкой комплаентности, терапии препаратами ВД. У большинства больных диагностирована диабетическая нефропатия (91,5%), значительно меньше было пациентов с хроническим гломеруло-нефритом (4,3%), гипертонической болезнью (2,1%) и прочими заболеваниями почек (2,1%). 64 больных обследованы в весенний период, 30 – в осенний. Пациенты с 1-й стадией ХБП (скорость клубочковой фильтрации (СКФ 90 мл/мин и выше) составляли 9,6%, со 2-й стадией (СКФ 60–89 мл/мин) – 35,1%, с 3-й (СКФ 30–59 мл/мин) – 41,5%, с 4-й (СКФ 15–29 мл/мин.) – 13,8%. Значения СКФ в среднем по группе равнялись 57,2±23,9 мл/мин, уровень креатинина сыворотки крови – 0,12±0,06 ммоль/л.

Статистическая обработка материала была выполнена с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica 6.0). Применялись методы дескриптивной статистики (среднее арифметическое, среднеквадратическое отклонение), t-критерий Стьюдента и U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни, χ^2 -критерий Пирсона, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), линейный корреляционный анализ (критерии r Пирсона и Rs Спирмена), множественный линейный регрессионный анализ. Числовые данные приведены в виде средних значений со стандартным отклонением (M±SD), на столбчатых диаграммах показаны средние значения, вертикальные линии отражают 95% доверительный интервал. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение пациентов по уровню 25(OH)D

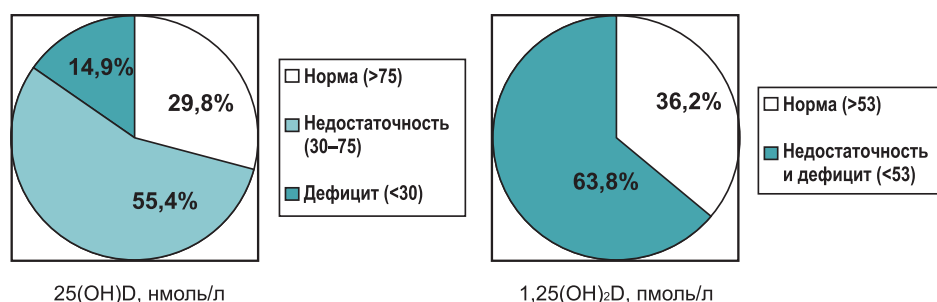
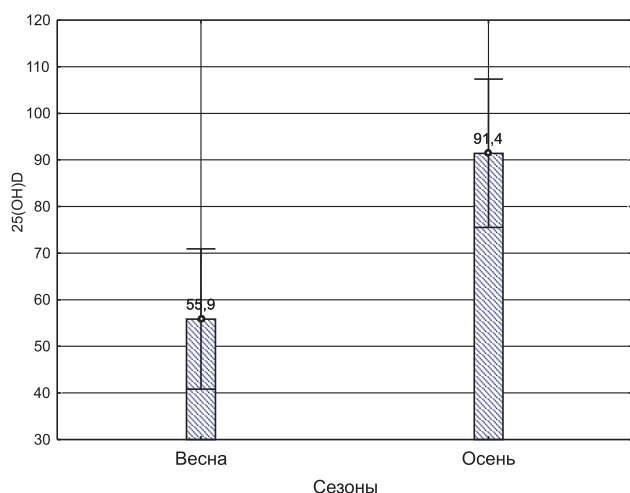
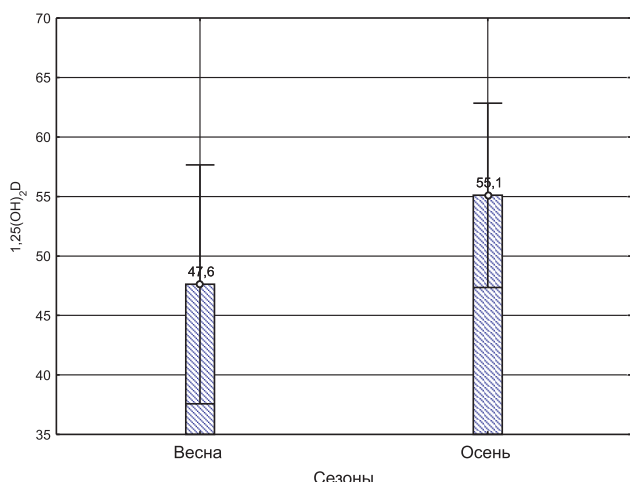


Рис. 1. Распределение пациентов по уровню 25(OH)D и 1,25(OH)₂D.

Рис. 2. Сезонные изменения уровней 25(OH)D ($p=0,002$).Рис. 3. Уровни 1,25(OH)₂D у пациентов, обследованных в разные сезоны ($p>0,2$).

сыворотки крови, соответствующему норме (выше 75 нмоль/л), недостаточности (30–75 нмоль/л) и дефициту (ниже 30 нмоль/л), показано на рис. 1. Преобладали пациенты с недостаточностью 25(OH)D и с дефицитом 1,25(OH)₂D. Недостаточность и дефицит 1,25(OH)₂D.

У пациентов выявлены сезонные колебания уровня 25(OH)D сыворотки крови: его значения осенью были значительно выше, чем весной (рис. 2).

Значения 1,25(OH)₂D сыворотки крови достоверно не различались в зависимости от сезонов (рис. 3).

При анализе распределения пациентов по уровню 25(OH)D в разные сезоны можно отметить, что доли пациентов с нормальным уровнем 25(OH)D в группах не отличались, но только у обследованных весной отмечался дефицит 25(OH)D ($p=0,008$; рис. 4).

Уровень 1,25(OH)₂D прогрессивно снижался по мере нарастания тяжести ХБП (рис. 5).

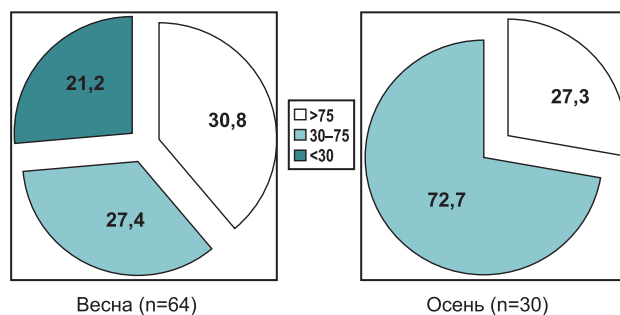
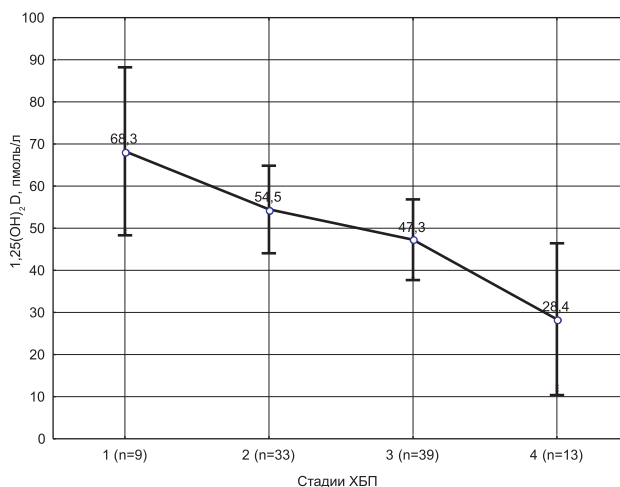


Рис. 4. Распределение пациентов по уровню 25(OH)D в разные сезоны (в %).

Рис. 5. Уровень 1,25(OH)₂D сыворотки пациентов с разными стадиями ХБП ($P_{\text{anova}}=0,023$).

Уровень 25(OH)D сыворотки пациентов с разными стадиями ХБП не менялся ($p_{\text{anova}}=0,8$).

По данным множественного регрессионного анализа, уровень 1,25(OH)₂D сыворотки был выше ($R^2=0,18$; $F=9,7$; $p<0,001$): у пациентов с более высокой СКФ ($t=4,21$; $p<0,001$) и зависел от сезона (осенью выше по сравнению с весной на уровне тенденции; $t=1,69$; $p=0,09$).

Величина 1,25(OH)₂D в плазме крови также была выше ($R^2=0,18$; $F=10,0$; $p<0,001$): при более высоких значениях СКФ ($t=3,40$; $p=0,001$) и более высокой концентрации 25(OH)D крови на уровне тенденции ($t=1,86$; $p=0,067$). Связь этих показателей определяется следующей формулой:

$1,25(OH)_2D = 18,8 + 0,44 \times \text{СКФ} + 0,13 \times 25(OH)D$,
где 1,25(OH)₂D – D-гормон в плазме крови (пмоль/л);

25(OH)D – 25(OH)-витамин D (нмоль/л);

СКФ – скорость клубочковой фильтрации по MDRD (мл/мин).

Эти данные свидетельствуют, что на уровень 1,25(OH)₂D в плазме крови некоторое влияние оказывает концентрация его субстрата – 25(OH)D, причем независимо от СКФ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В обследованной группе пациентов с ХБП 1–4 ст. недостаточность 25(ОН)D (уровень ниже 75 нмоль/л) встречалась у 55%, дефицит (уровень ниже 30 нмоль/л) – еще у 15% пациентов. При сопоставлении этих данных с исследованиями других авторов следует учитывать, что критерии дефицита и недостаточности 25(ОН)D несколько различались, как и сезоны, в которые проводилось исследование. Наши результаты соответствуют данным в общей популяции Дании, где недостаточность 25(ОН)D (<50 нмоль/л) была выявлена у 52,2% обследованных лиц, а дефицит 25(ОН)D (<25 нмоль/л) – у 13,8% [21]. У пациентов с ХБП, не находящихся на ЗПТ, дефицит 25(ОН)D (уровень 37,5 нмоль/л) был обнаружен у 52% [14], другие авторы выявили дефицит 25(ОН)D у пациентов с ХБП 2–5-д ст. в 42% случаев и недостаточность еще у 34% больных [22]. Даже у пациентов в Таиланде с уровнем СКФ ниже 60 мл/мин недостаточность 25(ОН)D (уровень ниже 75 нмоль/л) выявлена у 78,5% пациентов, а дефицит (ниже 37,5 нмоль/л) – у 7,1% [13]. По другим сведениям, полученным в США, субоптимальный уровень 25(ОН)D имели 86% пациентов с ХБП, не получающих ЗПТ [15]. Таким образом, изменение статуса ВД у пациентов с ХБП, не получающих ЗПТ, встречается часто и существенно не отличается от полученных нами данных. Следует учитывать, что в обследованной нами группе преобладали пациенты с ранними стадиями ХБП.

Как было сказано выше, для оценки статуса ВД у пациентов с ХБП необходимо определять не только уровень 25(ОН)D, но также и $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$. В нашем исследовании у 64% пациентов отмечалось снижение этого метаболита ниже рекомендованного A. Levin и соавт. значения 22,3 нг/мл (53 пмоль/л) [12]. В обследованной группе отмечалась негативная взаимосвязь между уровнем $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ и СКФ, что соответствует данным A. Levin и соавт. [12], обнаружившим при СКФ более 80 мл/мин. дефицит $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ у 13% пациентов, а при СКФ ниже 30 мл/мин – более чем у 60% больных. Полученные нами данные о прямой связи между значениями 25(ОН)D и $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ сыворотки (правда на уровне тенденции) согласуются с результатами A. Levin и соавт. [12] и позволяют полагать, что при низком уровне 25(ОН)D сыворотки может нарушаться образование $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$.

Как известно, основным источником ВД является его синтез в коже под влиянием УФ-лучей, меньшая часть ВД поступает с пищей (в основном содержится в жирной морской рыбе, яйцах, мясных и молочных продуктах). Образование ВД в коже зависит

от интенсивности излучения, площади облучаемой поверхности, особенностей кожи (синтез ВД снижается в пигментированной коже, у пожилых). Интенсивность облучения обусловлена высотой стояния солнца над горизонтом (которая определяется географическим положением местности, сезоном), характером облачности, высотой местности над уровнем моря. Синхронно с сезонными изменениями высоты солнца над горизонтом, а следовательно, с величиной УФ-излучения, наблюдается изменение уровня 25(ОН)D сыворотки крови. Существенное влияние на интенсивность УФ-излучения оказывает географическая широта местности. Так, в одном исследовании определены более высокие уровни 25(ОН)D сыворотки крови у жителей 51° северной широты по сравнению с живущими на 57° широты как в летнее, так и в зимнее время [23]. Есть данные, что в широтах ниже 35° обеспечивается достаточный синтез ВД в коже круглый год, по другим данным – ниже 23° [24]. Еще в одной работе показано, что синтез ВД в коже полностью прекращается на определенный период у проживающих выше 51° широты [25]. Так, на широте 70° даже в ясную погоду синтез ВД в коже не происходит в течение 5 мес, а на широте Санкт-Петербурга (60°) – в течение 4 мес [25]. С учетом того, что в оставшуюся часть года в Санкт-Петербурге отмечается значительная облачность, становится очевидной проблема дефицита УФ-лучей.

В обследованной группе пациентов выявлены значительные сезонные колебания уровня 25(ОН)D (осенью значительно выше, чем весной), очевидно связанные с изменением интенсивности солнечной инсоляции в течение года. Максимальная высота солнца над горизонтом летом обуславливает при прочих равных условиях самый высокий темп синтеза ВД в коже. Но так как 25(ОН)D способен накапливается в печени и жировой клетчатке и период его полураспада составляет около 3 нед, становится понятным, почему самые высокие значения 25(ОН)D сыворотки отмечаются не в середине, а в конце лета и осенью, а самые низкие – в конце зимы и весной, когда запасы 25(ОН)D организма истощаются.

С помощью многофакторных методов было выявлено влияние сезонного фактора не только на уровень 25(ОН)D, но и $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ сыворотки крови (на уровне тенденции), причем независимо от СКФ, основного показателя, определяющего величину $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ сыворотки крови. Эти результаты согласуются с данными о сезонных колебаниях уровня $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ в общей популяции [26, 27] и у пациентов с ХБП 5-й стадии [19, 28]. Показано, что сезонные изменения концентрации $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ сы-

воротки оказывают влияние на метаболизм костей, что проявляется циклическими изменениями минеральной плотности позвонков, уровней остеокальцина и щелочной фосфатазы крови [19].

Помогает преодолеть проблему недостаточной солнечной радиации использование соляриев. Об эффективности этого метода свидетельствует значительное повышение уровня 25(OH)D сыворотки крови у пациентов, находящихся на ГД, после 9 процедур УФ-облучения верхней части тела [29]. Однако УФ-облучение в качестве источника ВД в настоящее время не рекомендуется, так как повышает риск возникновения рака кожи. Для восполнения запасов ВД в общей популяции целесообразно проведение заместительной терапии холекальциферолом за исключением летних месяцев. Пациентам с ХБП, у которых нарушен синтез 1,25(OH)₂D, для коррекции статуса ВД следует дополнительно назначить также активную форму ВД, парикальцитол или альфакальцитол.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ХБП 1–3 стадии часто отмечается дефицит и недостаточность 25(OH)D и 1,25(OH)₂D. Уровень 25(OH)D претерпевает выраженные сезонные колебания, которые также обуславливают изменения уровня 1,25(OH)₂D.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Смирнов АВ, Волков ММ, Добронравов ВА. Кардиопротективные эффекты D-гормона: обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2009; 13(1):30–38
- Смирнов АВ, Волков ММ. Роль витамина D в замедлении прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2008; 12(4):20–27
- Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int* 2010;78(2):140–145
- Pilz S, Iodice S, Zittermann A et al. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 2011;58(3):374–382
- Santoro D, Gitto L, Ferraro A et al. Vitamin D status and mortality risk in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2011;33(2):184–191
- Fiedler R, Dorligjav O, Seibert E et al. Vitamin D Deficiency, Mortality, and Hospitalization in Hemodialysis Patients with or without Protein-Energy Wasting. *Nephron Clin Pract* 2011;119(3):c220–226
- Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008;168(4):397–403
- Teng M, Wolf M, Ofsthun MN et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1115–1125
- Holick MF. Shining light on the vitamin D: Cancer connection IARC report. *Dermatoendocrinol* 2009;1(1):4–6
- Волков ММ, Галкина ОВ, Бурдаева ЯВ и др. Значимость определения 25(OH)- и 1,25(OH)₂- витамина D у пациентов с хронической болезнью почек в додиализном периоде. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова* 2008; XV(1): 41–45
- Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):491S–499S
- Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31–33
- Trakarnvanich T, Chalapipat O, Disthabanchong S et al. Effect of high dose ergocalciferol in chronic kidney disease patients with 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Med Assoc Thai* 2010;93(8):885–891
- Rodríguez Villarreal I, Ortega O, Gallar P et al. [Clinical and biochemical characteristics of predialysis patients in terms of 25 hydroxy vitamin D levels]. *Nefrologia* 2011;31(2):185–191
- González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004;24(5):503–510
- Juttmann JR, Visser TJ, Buurman C et al. Seasonal fluctuations in serum concentrations of vitamin D metabolites in normal subjects. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282(6273):1349–1352
- Carnevale V, Modoni S, Pileri M et al. Longitudinal evaluation of vitamin D status in healthy subjects from southern Italy: seasonal and gender differences. *Osteoporos Int* 2001;12(12):1026–1030
- Jean G, Charra B, Chazot C. Vitamin D deficiency and associated factors in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2008;18(5):395–399
- Elder GJ. Vitamin D levels, bone turnover and bone mineral density show seasonal variation in patients with chronic kidney disease stage 5. *Nephrology (Carlton)* 2007;12(1):90–94
- Lardner E, Fitzgibbon M, Wilson S et al. Hypovitaminosis D in a healthy female population, aged from 40 to 85 years, in the west of Ireland. *Ir J Med Sci* 2011; 180(1):115–119
- Thuesen B, Husemoen L, Fenger M et al. Determinants of vitamin D status in a general population of Danish adults. *Bone* 2012;50(3):605–610
- Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S et al. Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(6):1128–1135
- Macdonald HM, Mavroei A, Fraser WD et al. Sunlight and dietary contributions to the seasonal vitamin D status of cohorts of healthy postmenopausal women living at northerly latitudes: a major cause for concern? *Osteoporos Int* 2011;22(9):2461–2472
- Mallah EM, Hamad MF, Elmanaseer MA et al. Plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D among Jordanians: Effect of biological and habitual factors on vitamin D status. *BMC Clin Pathol* 2011;11:8
- Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005;81(6):1287–1290
- Bischof MG, Heinze G, Vierhapper H. Vitamin D status and its relation to age and body mass index. *Horm Res* 2006;66(5):211–215
- Nanri A, Foo LH, Nakamura K et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and season-specific correlates in Japanese adults. *J Epidemiol* 2011;21(5):346–353
- Chang JH, Ro H, Kim S et al. Study on the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D levels and vascular calcification in hemodialysis patients with consideration of seasonal variation in vitamin D levels. *Atherosclerosis* 2012;220(2):563–568
- Ala-Houhala MJ, Vähävihi K, Hasan T et al. Narrow-band ultraviolet B exposure increases serum vitamin D levels in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Dec 15. [Epub ahead of print]

Поступила в редакцию 20.02.2012 г.

Принята в печать 04.04.2012 г.

© Л.И.Аниконова, В.Г.Радченко, В.Ю.Ряснянский, С.А.Болдуева, Л.Б.Гайковая, С.Н.Клюсова, Т.В.Вавилова, 2012
УДК 611.611-001-036.11-07:616.153.96

*Л.И. Аниконова¹, В.Г. Радченко¹, В.Ю. Ряснянский¹, С.А. Болдуева²,
Л.Б. Гайковая³, С.Н. Клюсова³, Т.В. Вавилова³*

ЦИСТАТИН С КАК РАННИЙ БИОМАРКЕР КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

*L.I. Anikonova, V.G. Radchenko, V.U. Rysnyansky, S.A. Boldueva,
L.B. Gaykovaya, S.N. Klusova, T.V. Vavilova*

CYSTATIN C AS EARLY BIOMARKER FOR CONTRAST INDUCED ACUTE KIDNEY INJURY

¹Кафедра внутренних болезней и нефрологии, ²кафедра факультетской терапии, ³кафедра клинической лабораторной диагностики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: оценить в проспективном исследовании предикативную способность сывороточного цистатина С (sCysC) в диагностике острого почечного повреждения (ОПП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** У 68 пациентов, поступивших для коронарной ангиографии и/или баллонной ангиопластики и имеющих высокий риск развития контраст-индуцированной ОПП (КИ-ОПП), определяли исходный креатинин сыворотки (sCr) и sCysC, затем через 18–20 ч после введения рентгеноконтрастного препарата; определение sCr продолжали до 48 ч. Исследование sCysC проводилось иммунотурбидиметрическим методом. ОПП диагностировали согласно критериям AKIN. Для анализа предикативной способности sCysC использовали метод бинарной логистической регрессии и расчета AUROC (Area Under Receiver Operating Characteristic Curve). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** КИ-ОПП, диагностируемая на основании повышения sCr в $\geq 1,5$ раза или на 0,026 ммоль/л от исходного уровня, выявлена у 11 человек. Через 18–20 ч после введения рентгеноконтраста показатели sCr практически не изменились, тогда как рост sCysC наблюдался у 30 человек. Идентифицирована точка cut off – значение sCysC $\geq 50\%$ от исходного, при котором наблюдалось оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (81,8 и 98,2% соответственно) для раннего выявления пациентов с КИ-ОПП. AUROC в этом случае составила 0,90 (95% CI 0,76–1,03). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные результаты свидетельствуют, что sCysC – хороший биомаркер падения клубочковой фильтрации при ОПП, способный выявлять КИ-ОПП до повышения sCr.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, биомаркер, цистатин С, предикативная значимость, рентгеноконтрастные препараты.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH. To estimate in prospective study predicate capacity of serum cystatin C (sCysC) in diagnostics of acute kidney injury (AKI). **PATIENTS AND METHODS.** Serum creatinine (sCr) and sCysC were measured together in 68 patients with undergoing coronary angiography and/or angioplasty and who were at high risk to develop AKI. sCr and sCysC were assessed at baseline and 18–20 hours after contrast media exposure; sCr was detected also after 48 hours. sCysC was quantified by immunoturbidimetry. AKI was defined according to AKIN. The binary logistic regression analysis was undertaken and the ability of sCysC to predict AKI was assessed from the area under the receiver operator characteristic curve (AUROC). **RESULTS.** Contrast-induced AKI defined according to sCr increase $\geq 0,026$ mmol/l or $\geq 1,5$ increase in sCr from baseline occurred in 11 patients. At 18–20 hours after contrast media exposure sCr increase wasn't detected in anybody but sCysC increase was revealed in 30 patients. Cut off was identified with sCysC concentration $\geq 50\%$ from basic with optimal correlation of sensitivity and specificity (81,8% and 98,2%) for early defining CI-AKI patients. The AUROC for this sCysC level was 0.90 (95% CI, 0.95–0.97). **CONCLUSION.** The results of this study support that sCysC is a good biomarker of glomerular filtration decrease at AKI and may detect CI-AKI before a rise in sCr.

Key words: acute kidney injury; biomarker; cystatin C; predictive significance; contrast media.

ВВЕДЕНИЕ

Острое почечное повреждение (ОПП), ранее обозначаемое термином «острая почечная недоста-

точность» (ОПН), является существенной проблемой клинической медицины. Традиционно эпидемиологию ОПН оценивали по количеству пациентов, нуждающихся в почечной заместительной терапии (ПЗТ). Недавние исследования показали значимость менее тяжелых нарушений почечной функции в выживаемости и других последствиях ОПН

Аниконова Л.И. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии. Тел.: (921) 963-99-22; E-mail: anikonovaspb@mail.ru

[1], поэтому были введены новый термин – ОПП, а также классификационная система острого почечного повреждения [2].

ОПП нередко встречается в различных популяциях пациентов, включая больных отделений интенсивной терапии (ОИТ), где частота ОПП колеблется от 18 до 73%, а также кардиохирургии, отделений, где проводится ангиография с использованием рентгеноконтрастных препаратов [3, 4]. Последствиями ОПП являются увеличение продолжительности госпитализации, потребность в почечной заместительной терапии (ПЗТ), развитие хронической болезни почек (ХБП), увеличение смертности. Эпидемиологические исследования отмечают удвоение частоты ОПП за 20 лет, в том числе ОПП, корригируемой ПЗТ [5].

Достижения в фундаментальных исследованиях помогли понять патогенез ОПП и предложить ряд терапевтических вмешательств. К сожалению, эффективность новых методов лечения ОПП, показанная в эксперименте на животных, не была подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях. Важной причиной неудач признали позднее начало лечения из-за отсутствия надежных биомаркеров, способных своевременно распознавать развитие ОПП (подобно, например, тропонину при инфаркте миокарда) [6].

В настоящее время сывороточный креатинин (sCr) и диурез – стандартные индикаторы появления ОПП, хотя их недостатки известны. Они имеют ограниченную чувствительность и специфичность; изменения sCr с опозданием реагируют на почечное повреждение. Так, повышение sCr после воздействия повреждающего фактора начинается после 24 ч [7], что снижает его ценность для диагноза ОПП и диктует потребность в новых, более ранних маркерах ОПП.

Альтернативой sCr, как эндогенному маркеру скорости клубочковой фильтрации (СКФ), является сывороточный цистатин С (sCysC). CysC – белок с низкой молекулярной массой, относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, играющих важную роль во внутриклеточном катаболизме различных пептидов и белков. CysC с постоянной скоростью синтезируется всеми ядерными клетками, свободно фильтруется в клубочках, в канальцах полностью реабсорбируется и метаболизируется, при этом не секретируется [8]. Таким образом, концентрация CysC в крови определяется в основном СКФ. Многочисленными исследованиями показано, что sCysC, как эндогенный маркер СКФ, по меньшей мере не хуже, чем sCr, а в некоторых популяциях пациентов превосходит его по точности

[9, 10]. Как известно, sCysC в 2004 г. официально одобрен FDA (США) как маркер для альтернативного определения СКФ при ХБП.

Сравнительно недавно исследователи сфокусировались на использовании sCysC для ранней диагностики ОПП, при этом оценка sCysC, как предиктора ОПП, варьирует в разных исследованиях.

В клинической практике sCysC, как маркер СКФ, применяется по-прежнему редко, в том числе в отделениях интервенционной кардиологии, где высок риск развития рентгеноконтрастных нефропатий [11].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Целью работы была оценка в проспективном исследовании предикативной ценности sCysC в диагностике ОПП у пациентов, перенесших коронарную ангиографию (КАГ) и/или баллонную ангиопластику со стентированием. В исследование включались пациенты, имеющие факторы риска развития контраст-индуцированной ОПП (КИ-ОПП), в частности, ХБП, сахарный диабет, пожилой возраст. Были исключены пациенты с дисфункцией щитовидной железы, системным воспалением, получающие кортикостероиды. Всего в исследование вошли 68 пациентов, поступивших в отделение интервенционной кардиологии в период с 12.2010 г. по 06.2011 г., из которых мужчин было 64; их средний возраст ($M \pm SD$) составил $65,2 \pm 6,3$ года. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Коронарная ангиография выполнялась с использованием неионного изоосмолярного рентгеноконтрастного препарата йодиксанола (визипак).

sCysC и sCr определяли накануне интервенции и через 18–20 ч после введения рентгеноконтрастного препарата; определение sCr повторяли через 48 и 72 ч. Согласно существующим рекомендациям [12], пациентам с СКФ ≤ 60 мл/мин в течение 3–6 ч до и в течение 6 ч после интервенции внутривенно вводили изотонический раствор хлористого натрия (1,0 мл/кг/ч). Рутинно в день коронарного вмешательства отменялись диуретики, НПВП, метформин. Пациенты не получали N-ацетилцистеин ввиду его способности занижать показатель sCr вне связи с функцией почек. До исследования образцы сыворотки хранились при температуре – 20 °С.

Исследование sCysC проводилось иммунотурбидиметрическим методом наборами компании Alfresa (Япония) на биохимическом анализаторе KONELAB-20. Измеряемые концентрации CysC находятся в интервале 0,2–8,0 мг/л. Референтный интервал составляет 0,63–0,95 мг/л [10].

ОПП диагностировали согласно критериям

Таблица 1

Характеристика пациентов (n=68)

Возраст, годы (X±SD)	65,2±6,3
Мужчины/женщины	64/4
Гемоглобин, г/л (X±SD)	139,9±16,5
Креатинин сыворотки исходный, ммоль/л (X±SD)	0,113±0,009
СКФ, мл/мин/ (MDRD)	61,2±7,1
Хроническая болезнь почек 2 стадии, %	55,9
Хроническая болезнь почек 3 стадии, %	44,1
Сахарный диабет, %	17,6
Хроническая сердечная недостаточность, классы 1–2/3 (NYHA), %	96/4
Хроническая обструктивная болезнь легких, %	10,3

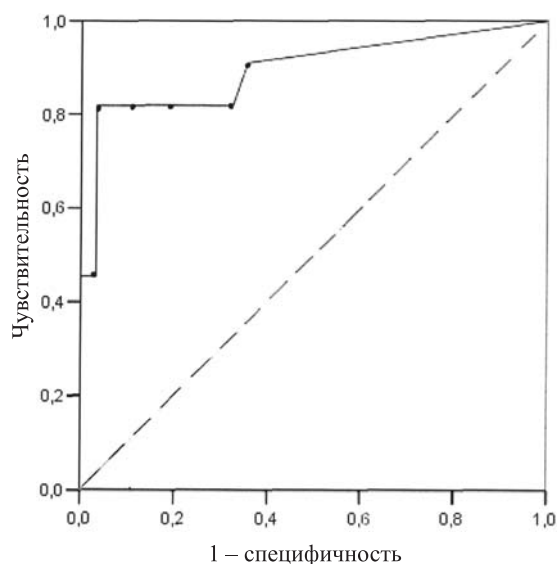
Таблица 2

Показатели сывороточного креатинина (sCr) и сывороточного цистатина С (sCysC) до и после введения рентгеноконтрастного препарата у пациентов с развившейся ОПП

sCr (ммоль/л)			sCysC (мг/л)	
Исходный	18 ч	48 ч	Исходный	Через 18 ч
0,113±0,009	0,113±0,011	0,120±0,023	1,22±0,60	1,33±0,77

AKIN [13], т.е. ОПП I стадии соответствовало повышение sCr в 1,5–2 раза или на 0,026 ммоль/л от исходного, II стадии – повышение sCr >2 раз, III стадии – повышение sCr >3 раз в течение 48 ч.

Диагностическую ценность разной степени повышения sCysC для ранней диагностики ОПП оценивали по таким показателям, как чувствительность, специфичность, вид ROC кривой (Receiver Operating Characteristic Curve) и площадь под кривой ROC – AUROC (Area Under ROC) [14]. Для анализа вероятности наступления ОПП в зависимости от повышения sCysC использовался метод бинарной логистической регрессии. В качестве кон-



ROC-кривая с графическим представлением соотношений чувствительности – специфичности для разных порогов повышения sCysC через 18–20 ч после введения контраста.

трольной группы принимались те пациенты, у которых ОПП не развилась, а основной – группа, в которой диагностирована ОПП. Чувствительность теста характеризовалась как процент истинно положительных предсказаний в суммарном количестве больных с ОПП. Под специфичностью понимали процент истинно отрицательных предсказаний среди пациентов, у которых не развилась ОПП. Построение ROC-кривой позволяло получить графическое представление соотношений чувствительности–специфичности для разных порогов повышения sCysC и выбрать точку cut-off. Индикатором прогностической значимости теста для диагностики ОПП служит AUROC, которая для теста с нулевой степенью прогнозирования равна 0,5, а для случая с максимальной степенью прогнозирования – 1. Для статистических расчетов использовали пакет SPSS (версия 13).

РЕЗУЛЬТАТЫ

КИ-ОПП была диагностирована через 48 ч после чрескожного коронарного вмешательства с использованием рентгеноконтрастных препаратов у 11 из 68 человек, что составило 16,2%. Эти показатели выше тех, что мы получили в предыдущем исследовании [15], в котором из 557 пациентов, перенесших КАГ и/или баллонную ангиопластику, КИ-ОПП развилась у 8,4% пациентов. Этот факт мы связываем с высокой коморбидностью пациентов в настоящем исследовании из-за целенаправленного их подбора. Диагноз ОПП основывался у 3 пациентов на повышении sCr в 1,5–2 раза, у 7 человек – на повышении sCr ≥0,026 ммоль/л по сравнению с исходным, что соответствовало I стадии ОПП, и у одного пациента – повышении sCr в 2,1 раза (II стадия ОПП). Более значительного повышения sCr не отмечено.

Через 18 ч после введения рентгеноконтраста ни у одного пациента по существующим критериям не диагностировано ОПП. Повышение sCysC в 1,1–2,09 раза в этот же период отмечено у 30 человек. Средние значения sCr и sCysC в динамике представлены в табл. 2; изменения были статистически не значимы.

Используя метод бинарной логистической регрессии, оценивали информативные характеристики разных порогов превышения CysC по сравнению с исходным уровнем, с пошаговым определением в 10% для выбора оптимальной отсечной точки (cut off).

Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (81,8 и 98,2% соответственно) динамического определения уровня sCysC было полу-

чено при его повышении на 50% и более. В этом случае площадь под кривой – AUROC составила 0,90 (95% CI 0,76–1,03), максимально приближаясь к 1,0. ROC – кривая представлена на рисунке.

Предсказательная ценность повышения уровня sCysC на 50% и более, по сравнению с исходным в указанные сроки наблюдения, составила 90%, в то время как превышение на 10% и более, 20% и более или 40% не имело столь выраженного положительного прогностического значения (33,3, 36 и 56,3% соответственно) в развитии КИ-ОПП. AUROC при 20% и 10% повышении концентрации sCysC, по сравнению с исходной, составила 0,79 и 0,78 соответственно (95% CI 0,65–0,91).

ОБСУЖДЕНИЕ

Поиски новых биомаркеров ОПП являются в нефрологии областью интенсивных исследований и обозначены в настоящее время как приоритетные [16]. Только за последние два года по этой теме, согласно базе PubMed, опубликовано более 158 статей. Общеизвестно, что традиционная диагностика ОПП на основе sCr означает позднее установление диагноза и недопустимую отсрочку в лечении.

Результаты нашего исследования свидетельствуют в пользу того, что sCysC – надежный маркер СКФ, который при ОПП повышается раньше, чем sCr. 1,5-кратное увеличение sCysC через 18–20 ч после введения рентгеноконтрастного препарата демонстрировало чувствительность 81,8%, специфичность – 98,2% для предсказания ОПП и AUROC, равную 0,90. Полученные данные имеют существенное значение для пациентов, имеющих риск развития КИ-ОПП после коронарной ангиографии с применением рентгеноконтрастных средств. Известно, что КИ-ОПП ассоциируется с удлинением сроков госпитализации и риском плохого прогноза (как ближайшего, так и отдаленного) [17]. Пик повышения sCr после введения контраста наблюдается в диапазоне от 2 до 3 дней, а поскольку пациенты обычно выписываются на следующий день после процедуры, отсроченное повышение Cr является причиной того, что у части из них КИ-ОПП своевременно не диагностируется. В других случаях, наоборот, у пациентов без КИ-ОПП пребывание в стационаре затягивается из-за мониторинга функции почек в течение нескольких дней. Возможность оценки функции почек через 18–20 ч после процедуры позволяет, с одной стороны, своевременно начать лечебные или профилактические мероприятия больным с КИ-ОПП, а с другой стороны – быстро выписать пациентов, у которых ОПП не развилась.

Наши выводы согласуются с выводами, полученными в других исследованиях, касающихся использования sCysC для ранней диагностики КИ-ОПП, а также ОПП в других популяциях пациентов – в ОИТ, в кардиохирургии. Так, С. Briguori и соавт. [18] нашли, что у пациентов с КИ-ОПП после коронарной или периферической ангиографии и/или ангиопластики повышение sCysC $\geq 10\%$ от исходного через 24 ч после введения контраста позволяло выявить пациентов с развивающейся КИ-ОПП (чувствительность 39,1%, специфичность 100%). Более того, повышение sCysC $\geq 10\%$ у пациентов с ОПП или без ОПП ассоциировалось с риском плохого прогноза (OD 4,45 и 2,52 соответственно) в течение года (наступление смерти или начало хронического диализа). Согласно результатам, полученным S. Herget-Rosenthal и соавт. [19] в исследовании, включившем 44 пациента ОИТ, у которых развилась ОПП, 50% повышение sCysC позволяло диагностировать ОПП на 1 или 2 дня раньше по сравнению с sCr, с AUROC, равной 0,97 и 0,82 соответственно. М. Nejat и соавт. [20] сравнивали возможности sCr и sCysC в диагностике ОПП у пациентов ОИТ и показали, что sCysC был хорошим предиктором ОПП у 17 пациентов с AUROC 0,80.

Ряд исследователей одновременно с sCysC, зависящим от СКФ, определяли CysC в моче. CysC в норме катаболизируется в канальцах и присутствует в моче в очень низких концентрациях ($0,095 \pm 0,037$ мг/л). Появление в моче значимых количеств CysC является отражением значительного тубулярного повреждения и может быть предиктором потребности в диализе [14].

Недавно Z. Zhang и соавт. [21] опубликовали системный обзор и мета-анализ 13 исследований, 9 из которых относились к sCysC и 4 – к мочевого CysC как предикторам ОПП. При оценке значимости sCysC суммарно по всем исследованиям показано, что диагностический OR (odds ratio – относительный риск) предсказывать развитие ОПП был 23,5 (95% CI 14,2–38,9), с чувствительностью 84% и специфичностью 82%; AUROC равнялась 0,96 (95% CI 0,95–0,97). Диагностическая чувствительность мочевого CysC была заметно ниже: диагностический OR был 2,60 (95% CI 2,01–3,35), с чувствительностью и специфичностью 52 и 70% соответственно, AUROC равнялась 0,64 (95% CI 0,62–0,66).

В то время как sCysC рассматривается как чувствительный маркер уменьшения СКФ при ОПП, к настоящему времени найдены маркеры почечного поражения, которые повышаются еще раньше, чем падает СКФ. Это согласуется с принятой недавно

концептуальной моделью ОПП, в которой стадии снижения СКФ («injury») предшествует промежуточная фаза («damage») – период от момента повреждения до снижения СКФ [22].

Применение инновационных технологий позволило открыть несколько генов и генных продуктов, которые начинают продуцироваться в клетках (обычно канальцевого эпителия) сразу после воздействия на почки повреждающего фактора (ишемии, нефротоксинов) и могут быть обнаружены, в первую очередь, в моче. Другими причинами появления мочевых маркеров повреждения могут быть нарушение катаболизма или канальцевой реабсорбции профильтровавшихся молекул, высвобождение энзимов из пораженных канальцевых клеток.

С новыми биомаркерами ОПП связывают большие надежды. Помимо ранней диагностики, они могли бы служить для уточнения типа ОПП, дифференциации нозологических форм острой почечной патологии, ранней стратификации риска смерти/потребности в диализе и т.д. Наибольшее внимание сфокусировано на таких мочевых маркерах, как NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой лейкоцитов), KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1 – молекула почечного повреждения-1), интерлейкин-18, NAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase – N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза), мочевой CysC [6, 14, 23].

Лучше других из названных маркеров к настоящему времени изучен NGAL. При ишемическом и токсическом повреждении почек его экспрессия в клетках канальцев многократно увеличивается, как и экскреция с мочой. J. Mishra и соавт. [24] в исследовании, включившем 71 ребенка с ОПП, развившейся после кардиохирургии, нашли, что мочевой NGAL был повышен через 2 ч и через 4 ч с AUROC, 99 и 1,00 соответственно. В то же время, имеется большой разброс показателей диагностической точности NGAL у взрослых [14, 23, 25, 26].

Ген KIM-1 также был выделен среди более чем 30 000 исследуемых генов, поскольку его экспрессия резко возрастала при канальцевом тубулонекрозе. KIM-1 – рецептор, который появляется на поврежденных клетках, подлежащих апоптозу и подающий сигнал типа «съешь меня» для фагоцитоза и превращающий нормальный эпителий проксимальных канальцев в фагоциты [27]. Появление KIM-1 в моче высоко специфично для почечного повреждения. FDA включила KIM-1 в список биомаркеров почечного повреждения, используемых при изучении безопасности новых лекарственных препаратов [28]. Интерлейкин-18 (ИЛ-18) – провоспалительный цитокин, играющий важную роль

при эндогенном воспалении. Мочевой ИЛ-18, происходящий из почечных канальцев, может служить как ранний биомаркер ОПП [14, 23]. NAG – фермент, который, как и CysC, у здоровых фильтруется и катаболизируется в канальцах, а его появление в моче является индикатором раннего поражения и/или тяжести поражения почек [23].

Следует, однако, отметить, что не все клиники разделяют оптимизм в отношении диагностической ценности новых мочевых маркеров ОПП [14, 29]. В основе этого – значительные колебания показателей, полученных в разных исследованиях. Например, недавно W. Han и соавт. [26] сообщили результаты сравнения предикативной способности KIM-1, NAG и NGAL у 36 взрослых пациентов с ОПП, развившейся после операции на сердце. AUROC сразу после операции и через 3 ч для KIM-1 была равна 0,68 и 0,61, для NAG – 0,61 и 0,63, для NGAL – 0,59 и 0,65 соответственно. При комбинированном применении всех трех маркеров их предикативная способность повысилась (AUROC 0,75 и 0,78 соответственно).

Аналогичные результаты получили Z. Endre и соавт. [25], в 2011 г. опубликовавшие результаты проспективного исследования, в котором изучали диагностическую и предикативную значимость 6 мочевых биомаркеров ОПП, в том числе NGAL, мочевого CysC, KIM-1, ИЛ-18, у 147 пациентов с ОПП, развившейся в условиях ОИТ. В результате ни у одного маркера AUROC не превысила 0,7 ни для раннего диагноза, ни для раннего прогноза.

Отчасти причиной того, что результаты тестов варьируют в разных исследованиях с значениями AUROC более 0,9 до близкой к 0,5, является неоднородность изучаемых популяций. Результаты, полученные в однородной группе с хорошо известной одной причиной ОПП, меняются при переносе их на гетерогенную популяцию [14, 29]. В процессе уточнения находятся периоды максимальной активности отдельных маркеров. Важную роль имеет стандартизация диагностических наборов.

В то время как упомянутые мочевые биомаркеры ОПП вызывают большой интерес, не стоит забывать, что они являются в основном индикаторами канальцевого поражения в почках. SCysC, по сравнению, например, с NGAL, не является столь ранним маркером повреждения почки, однако, поскольку сохраняется потребность в точном и раннем определении СКФ, то это место может занять sCysC.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

SCysC – чувствительный и более ранний, по сравнению с sCr, маркер СКФ, позволяющий в те-

чение 18–20 ч после введения рентгеноконтрастного препарата диагностировать КИ-ОПП. Определение sCysC может быть выполнено в условиях стандартной клинической лаборатории, на биохимическом анализаторе, а время определения CysC в сыворотке крови составляет несколько минут. Для диагностики ОПП нужны комбинированные панели биомаркеров, и в этом аспекте CysC пока наиболее ранний и доступный маркер падения СКФ при ОПП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Chertow GM BE, Honour M, Bonventre JV, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *JASN* 2005; 16: 3365–3370
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute kidney failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204–R212
- Ермоленко ВМ, Николаев АВ. Острая почечная недостаточность. ГЭОТАР-Медиа, М., 2010: 19–22
- Каюков ИГ, Смирнов АВ. Рентгеноконтрастная нефропатия. В: Мухин НА, ред. *Нефрология: национальное руководство*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2009; 688–704
- Xue JL, Daniel F, Star RA, et al. Incidence and mortality of acute kidney failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1135–1142
- Devarajan P. Emerging Biomarker of Acute Kidney Injury. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, eds. *Acute kidney injury*. Contrib Nephrol. Karger, Basel; 2007; vol 156: 203–212
- Kassirer JP. Clinical evaluation of kidney function – glomerular function. *N Engl J Med* 1971; 285: 385–389
- Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор – цистатин С. *Нефрология* 2005; (9): 16–27
- Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T et al. Estimating GFR with cystatin in general population. *Kidney int* 2010; 78: 1305–1311
- Тишко А.Н. Цистатин С и его значение в диагностике поражения почек у больных с длительно текущим ревматоидным артритом. *Мед-биол и соц-психолог пробл безопасности в чрезв ситуациях* 2010; (1): 74–79
- Волгина ГВ. Контраст – индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики (Часть I). *Нефрология и диализ* 2006; (8), 1:69–77
- Lameire N, Van Biesen W, Hoste E and Vanholder R. The prevention of acute kidney injury in depth narrative review: Part 2. *NDT Plus* 2009; 1: 1–10
- 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:R31
- Coca SG, Yalavarthy R, Concato J and Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systematic review. *Kidney int* 2008; 73: 1008–1016
- Аниконова ЛИ, Болдуева СА. Контраст-индуцированная нефропатия. В: Радченко ВГ, ред. *Актуальные вопросы внутренних болезней*. ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава, СПб., 2010; 10–15
- American society of nephrology. American society of nephrology renal research report. *JASN* 2005; 16: 1886–1903
- McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relation to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368–375
- Briguori C, Visconti G, Rivera NV, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010;121 (19): 2117–2122
- Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney int* 2004; 66:1115–1122
- Nejat M, Pickering J, Walker R and Endre Z. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3283–3289
- Zhang Z, Lu B, Sheng X, and Jin N. Cystatin C in Prediction of Acute Kidney Injury: A Systemic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011;58 (3): 356–365
- Murray PT, Devarajan P, Levey AS et al. A Framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. *Clin J Am Nephrol* 2008; 3:864–868
- Waikar SS, Liu KD and Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:844–861
- Mishra J, Dent C, Tarabishi R et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute kidney injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231–1238
- 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: 1119–1130
- Han WK, Wagener G, Zhu Y et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:873–882
- Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3265–3268
- FDA, European medicines agency to consider additional test result when assessing new drug safety collaborative effort by FDA and EMEA expected to yield additional safety data. *FDA News* 2008; 12 June
- Lameire NH, Vanholder R and Van Biesen WA. How to use biomarkers efficiently in acute kidney injury. *Kidney int* 2011; 79: 1047–1049

Поступила в редакцию 15.02.2012 г.

Принята в печать 04.04.2012 г.

© А.С.Корелина, Т.В.Жданова, А.В.Назаров, 2012
УДК 616.61-008.64-036.11-073.432.19

А.С. Корелина¹, Т.В. Жданова¹, А.В. Назаров²

ВЗАИМОСВЯЗИ ЛАБОРАТОРНЫХ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ПАРАМЕТРАМИ ЗУБЦА Р У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

A.S. Korelina, T.V. Zhdanova, A.V. Nazarov

THE INFLUENCE OF LABORATORY AND ECHOCARDIOGRAPHY PARAMETERS ON WAVE P AT PATIENTS WITH END-STAGE KIDNEY DISEASE

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ – определить факторы, влияющие на продолжительность и дисперсию зубца Р у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих терапию гемодиализом (ГД) и постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование было включено 22 пациента с ТПН, получающих ГД, 21 пациент, получающих ПАПД, 20 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), не получающих лечения заместительной почечной терапией (группа контроля). Всем больным был выполнен комплекс лабораторных исследований, эхокардиография и электрокардиография в 12 отведениях. По результатам электрокардиографии оценивались максимальная и максимальная продолжительность зубца Р, дисперсия зубца Р. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов, получающих терапию ГД, получены достоверные корреляционные взаимосвязи продолжительности зубца Р с возрастом ($r=0,58$), Kt/V ($r=-0,44$), рН ($r=0,45$), размером левого предсердия (ЛП; $r=0,59$; $p<0,05$), индексом левого предсердия ($r=0,48$), временем изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВРЛЖ; $r=0,42$), продолжительностью диастолы ($r=0,52$), конечным диастолическим размером (КДР; $r=0,42$), толщиной задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в диастолу ($r=0,42$), ТЗСЛЖ в систолу ($r=0,48$), толщиной межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в систолу ($r=0,71$), ударным объемом (УО; $r=0,43$), массой миокарда левого желудочка (ММЛЖ; $r=0,42$) ($p<0,05$). У пациентов, получающих терапию ПАПД, получены достоверные корреляционные взаимосвязи продолжительности зубца Р с возрастом ($r=0,42$), Kt/V ($r=-0,43$), ВЕ ($r=0,43$), диаметром корня аорты ($r=0,61$), размером ЛП ($r=0,53$), индексом ЛП ($r=0,48$), КДР ($r=0,59$), конечным систолическим размером (КСР; $r=0,45$), конечным диастолическим объемом (КДО; $r=0,51$), конечным систолическим объемом (КСО; $r=0,42$), ТЗСЛЖ в диастолу ($r=0,64$), ТЗСЛЖ в систолу ($r=0,53$), УО ($r=0,48$), массой миокарда левого желудочка (ММЛЖ; $r=0,58$), индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ; $r=0,43$) ($p<0,05$). В группе пациентов на ГД определена достоверная корреляционная взаимосвязь дисперсии зубца Р с ТЗСЛЖ в диастолу ($r=0,45$), ТЗСЛЖ в систолу ($r=0,48$), ТМЖП в систолу ($r=0,71$), КСО ($r=0,44$), минутным объемом (МО; $r=0,42$) ($p<0,05$). В группе пациентов, получающих ПАПД, коэффициент корреляции дисперсии зубца Р с Kt/V составил $r=-0,43$, с ВИВРЛЖ $r=0,46$, ($p<0,05$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Увеличению продолжительности и дисперсии зубца Р способствуют возраст пациента, неадекватный диализ, смещение кислотно-щелочного равновесия в основную сторону, а также увеличение диаметра ЛП, диастолическая дисфункция и гипертрофия ЛЖ.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, фибрилляция предсердий, электрокардиография, продолжительность зубца Р, дисперсия зубца Р.

ABSTRACT

AIM – To define the factors influencing on the duration and the dispersion of wave P at patients with end-stage kidney disease (ESKD), receiving therapy by hemodialysis (HD) and permanent ambulatory peritoneal dialysis (PAPD). **PATIENTS AND METHODS.** The research included 22 patients with ESKD, receiving HD, 21 patient receiving PAPD, 20 patients with chronic kidney disease (CKD), not receiving treatment by renal replacement therapy (control group). All patients were executed a complex of laboratory analyses, an echocardiography and an electrocardiography in 12 assignments. By results of electrocardiography maximum duration of wave P and dispersion of wave P were estimated. **RESULTS.** Patients receiving HD therapy, received authentic interrelations between duration of wave P and age ($r=0,58$), Kt/V ($r=-0,44$), pH ($r=0,45$), size of left atrium (LA; $r=0,59$, $p<0,05$), index of left atrium ($r=0,48$), isovolumetric relaxation time of left ventricle (IVRT; $r=0,42$), duration of diastole ($r=0,52$), end-diastolic dimension (EDD; $r=0,42$), left ventricular posterior wall thickness (LVPWth) in diastole ($r=0,42$), LVPWth in systole ($r=0,48$), interventricular septum thickness (IVST) in systole ($r=0,71$), stroke volume (SV; $r=0,43$), left ventricular mass (LVM; $r=0,42$), ($p<0,05$). At patients receiving PAPD, were received authentic interrelations between the duration of wave P and the

Корелина А.С. 620219, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, Уральская государственная медицинская академия, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (343) 266-96-89; E-mail aistomina_85@mail.ru

age ($r=0,42$), Kt/V ($r=-0,43$), BE ($r=0,43$), diameter of aorta root ($r=0,61$), size of LA ($r=0,53$), index LA ($r=0,48$), EDD ($r=0,59$), end-systolic dimension (ESD; $r=0,45$), end-diastolic volume (EDV; $r=0,51$), end-systolic volume (ESV; $r=0,42$), LVPWth in diastole ($r=0,64$), LVPWth in systole ($r=0,53$), SV ($r=0,48$), LVM ($r=0,43$), index of LVM ($r=0,43$), ($p<0,05$). In group of patients on HD were received authentic interrelations between the dispersion of wave P with LVPWth in diastole ($r=0,45$), LVPWth in systole ($r=0,48$), IVST in a systole ($r=0,71$), ESV ($r=0,44$), minute volume (MV; $r=0,42$), ($p<0,05$). In group of patients receiving PAPD, correlation coefficient between dispersion of wave P with Kt/V was $r=-0,43$, with IVRT $r=0,46$, ($p<0,05$). CONCLUSION. Increase of duration and dispersion of wave P is promoted by age of patient, inadequate dialysis, dislocation of acid-alkali balance to basic direction and also increase of LA diameter, diastolic dysfunction and LV hypertrophy.

Key words: chronic kidney disease, atrium fibrillation, electrocardiography, duration of wave P, dispersion of wave P.

ВВЕДЕНИЕ

Кардиоваскулярная патология – одна из ведущих причин смерти у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) [1, 2]. Среди сердечно-сосудистых осложнений наибольшее значение имеют артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и нарушения ритма [3–6]. По данным USRDS (2005), частота внезапной сердечной смерти в результате нарушений ритма среди пациентов с ТПН составляет около 26% [7].

Описано, что фибрилляция предсердий (ФП) достаточно часто встречается среди пациентов с ТПН [8–11]. При этом развитие ФП у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, существенно утяжеляет прогноз. В одном из исследований, в которое вошли 1253 пациента, было показано, что риск смерти при развитии признаков несинусового ритма возрастает на 89%, острого инфаркта миокарда – на 169%, других сердечно-сосудистых осложнений – на 75% [12].

Предиктором развития ФП по современным представлениям является изменение характеристик зубца Р на электрокардиограмме (ЭКГ). Увеличение продолжительности зубца Р и его дисперсии (разницы между минимальным и максимальным зубцами Р) достоверно увеличивают риск формирования ФП [13–16].

Большой интерес представляют факторы, способствующие изменению характеристик зубца Р, в группе пациентов с ТПН. В литературе имеются некоторые данные, но они – противоречивы.

В исследовании Z. Szaby (2002) у 28 пациентов, получающих терапию программным гемодиализом (ГД), была установлена отрицательная взаимосвязь между продолжительностью зубца Р и уровнем кальция в крови, а положительная связь – с уровнем кальция [16]. Результаты работ U.K. Tezcan (2004), включающих 32 пациента, аналогичны. Кроме того, в этом исследовании была также показана отрицательная взаимосвязь с уровнем фосфора и магния в крови, а положительная – с уровнем бикарбоната [17].

A.J. Jaroszyski и соавт. (2006) в своем исследовании взаимосвязи параметров зубца Р с концен-

трацией электролитов в крови не наблюдали. Однако авторами было установлено влияние на характеристики зубца Р возраста, водного статуса и наличия анемии [18]. В другом исследовании, включающем 25 пациентов, получающих терапию ГД, было показано влияние уровня систолического и диастолического артериального давления и величины ультрафильтрации на дисперсию зубца Р [19].

Все приведенные исследования были проведены среди пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным ГД. Информация по изменению параметров зубца Р в группе пациентов, получающих терапию постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД), на сегодняшний день в литературе не встретилась.

Цель данного исследования – определить факторы, влияющие на продолжительность и дисперсию зубца Р у пациентов с ТПН, получающих терапию программным ГД и ПАПД.

Задачи исследования:

- оценить влияние на характеристики зубца Р возраста, показателей систолического и диастолического АД;
- определить наличие взаимосвязи между параметрами зубца Р и адекватностью диализной терапии;
- установить влияние на продолжительность и дисперсию зубца Р электролитного состава крови, кислотно-щелочного равновесия и некоторых биохимических показателей;
- изучить взаимосвязь характеристик зубца Р и структурно-функциональных показателей сердца.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе проведен анализ результатов обследования пациентов с ТПН. Критериями включения в исследование были:

- ТПН, возникшая в результате заболеваний: хронический гломерулонефрит, поликистоз почек, хронический пиелонефрит;
- начало заместительной почечной терапии не ранее, чем за 3 мес до включения в исследование;
- адекватный диализ, Kt/V у пациентов на ГД не ниже 1,2; у пациентов на ПАПД не ниже 1,7.

Критериями исключения из исследования были:

- сахарный диабет;
- признаки активности основного заболевания;
- терапия иммуносупрессорами или глюкокортикоидными;
- прогрессирующая или злокачественная артериальная гипертензия в течение последних 6 мес;
- ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия III, IV функциональных классов, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда; хроническая сердечная недостаточность III, IV функциональных классов; вмешательства на коронарных артериях в течение последних 6 мес;
- врожденные и приобретенные пороки сердца;
- признаки несинусового ритма по электрокардиограмме (ЭКГ) покоя;
- наличие пароксизмов ФП в анамнезе;
- фракция выброса менее 60 мл/мин по результатам эхокардиографии;
- клинические проявления вторичного гиперпаратиреоза или уровень паратгормона выше 1000 нг/мл даже при отсутствии клиники;
- острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 мес до включения в исследование;
- прием противоаритмических препаратов I и III классов.

По результатам отбора в исследование было включено 43 пациента, из них 22 пациента, получающих терапию ГД (1-я группа), и 21 пациент, получающий терапию ПАПД (2-я группа). В контрольную группу (3-я группа) вошли 20 больных с С3а-С3б стадиями ХБП (скорость клубочковой фильтрации от 30 до 60 мл/мин).

Пациенты 1-й группы получали терапию ГД 3 раза в неделю с использованием бикарбонатного диализата (К 2,0 ммоль/л; Na 138 ммоль/л; Ca 1,5 ммоль/л; Cl 109,4 ммоль/л; бикарбонат 32 ммоль/л) и низкопоточных диализаторов с высоким коэффициентом массопереноса [Kuf 11,1–17,9 (мл/ч)/мм рт. ст., KoA>700]. Средняя продолжительность сеанса ГД составила $4,16 \pm 0,07$ ч, объем ультрафильтрации $1,82 \pm 0,21$ л.

Пациенты 2-й группы получали терапию ПАПД ежедневно с использованием глюкозосодержащих перитонеальных растворов (Ca 1,75 ммоль/л; Na 134 ммоль/л; Cl 103,5 ммоль/л; лактат 35 ммоль/л; глюкоза 1,5–2,3%) от 3 до 5 раз в сутки (в среднем $4,14 \pm 0,65$ раза).

Всем пациентам в утренние часы (для пациентов 1-й группы – до проведения сеанса ГД) была выполнена ЭКГ покоя с использованием 12-канального электрокардиографа CardiMax FCP-7101 («Fukuda Denshi», Japan) при скорости пленки

50 мм/с. В каждом из 12 отведений было записано не менее 3 сердечных циклов с четко визуализированным зубцом Р. По ЭКГ рассчитывалась минимальная и максимальная продолжительность зубца Р, а также разница между ними – дисперсия зубца Р ($Pd = P_{max} - P_{min}$). Измерения проводились калипером одним и тем же исследователем.

В тот же день пациентам выполнялось эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ) с использованием ультразвуковой системы LOGiQe GE Health Care (GE MS IT GmbH, Germany). Исследование проводилось в В-, М-режимах, а также в доплеровском режиме. Оценивались размер левого предсердия (ЛП), индекс ЛП, характеристики трансмитрального потока, параметры левого желудочка (ЛЖ) в базальном сечении. Дилатация левого ЛП регистрировалась при увеличении его размера более 40 мм [20]. Диастолическая дисфункция ЛЖ диагностировалась по изменению параметров трансмитрального потока [21]. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле Devereux [22]. Для исключения влияния размеров тела проводилась индексация ММЛЖ на 1 м^2 поверхности тела (ИММЛЖ). Гипертрофия левого желудочка сердца (ГЛЖС) диагностировалась при ИММЛЖ $> 134 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $> 110 \text{ г/м}^2$ у женщин [23, 24].

Всем пациентам измеряли артериальное давление (АД) и определяли лабораторные показатели: общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализ кислотно-щелочного равновесия.

Статистическая обработка проводилась в программе NCSS&PASS.

Описательная статистика включала величину выборки, минимум, максимум, среднее значение (X), стандартное отклонение (SD), ошибку относительных величин (m). Результаты представлены в виде $X \pm m$.

Все изучаемые признаки проверялись на нормальность распределения при помощи критерия Шапиро–Уилкса. При значении $p > 0,05$ распределение считалось нормальным, при $p < 0,05$ – ненормальным.

Достоверность различий между группами проверялась с использованием однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA). Достоверными различия считались при $p < 0,05$.

Для определения взаимосвязей между параметрами использовался корреляционный анализ. Для переменных, имеющих нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции Пирсона; для переменных, имеющих ненормальное распределение, – ранговый коэффициент Спирмена. Взаимосвязи считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Таблица 1

**Показатели систолического и диастолического АД,
биохимических показателей крови и КЩС у пациентов
с ХБП 5 ст., получающих терапию
ГД и ПАПД**

Показатель	Группа 1 (ГД), n=22	Группа 2 (ПАПД), n=21	Группа 3 (контроль), n=20	Достовер- ность
Возраст (лет)	49,36±1,97	47,62±2,00	46,55±2,05	p>0,05
САД (мм рт.ст)	130,91±2,90	136,43±2,97	134,25±3,04	p>0,05
ДАД (мм рт.ст)	83,64±1,89	86,90±1,93	86,00±1,98	p>0,05
Гемоглобин (г/л)	110,27±3,22	111,54±3,30	121,36±3,38	p(1-2)>0,05 p(1,2-3)<0,05
Креатинин (мкмоль/л)	882,55±33,43	898,71±34,22	147,35±35,06	p(1-2)>0,05 p(1,2-3)<0,05
Мочевина (ммоль/л)	21,18±0,74	19,82±0,76	8,95±0,78	p(1-2)>0,05 p(1,2-3)<0,05
Альбумин (г/л)	39,76±0,60	36,92±0,61	39,11±0,63	p(1-3)>0,05 p(1,3-2)<0,05
Общий кальций (ммоль/л)	2,28±0,04	2,12±0,04	2,12±0,04	p(1-2,3)<0,05 p(2-3)>0,05
Ионизированный кальций (ммоль/л)	1,08±0,03	1,11±0,03	1,23±0,03	p(1-2)>0,05 p(1,2-3)<0,05
Фосфор (ммоль/л)	1,95±0,08	1,91±0,09	0,96±0,09	p(1-2)>0,05 p(1,2-3)<0,05
Калий (ммоль/л)	4,85±0,14	4,48±0,15	4,40±0,15	p>0,05
Натрий (ммоль/л)	138,20±0,60	140,05±0,62	139,97±0,63	p>0,05
Хлор (ммоль/л)	98,02±0,80	97,93±0,82	102,20±0,84	p(1-2)>0,05 p(1,2-3)<0,05
pH	7,40±0,01	7,31±1,06	7,33±1,09	p(1-2,3)<0,05 p(2-3)>0,05
BE	-1,87±0,57	-5,74±0,59	-3,97±0,60	p(1-2,3)<0,05 p(2-3)>0,05
Бикарбонат (ммоль/л)	22,74±0,45	19,58±0,46	21,03±0,48	p(1-2,3)<0,05 p(2-3)>0,05

Все 3 исследуемые группы были сравнимы по возрасту и уровню АД. Данные представлены в табл. 1. Группы пациентов, получающих терапию ГД и ПАПД, были сравнимы по уровню гемоглобина, креатинина, мочевины, хлора, фосфора и ионизированного кальция. У пациентов с ХБП 5 ст. уровень креатинина, мочевины, фосфора был достоверно ниже, чем в основных исследуемых группах, а уровень ионизированного кальция, хлора и гемоглобина – выше. Уровень альбумина был ниже у пациентов, получающих терапию ПАПД, по сравнению с группой ГД и группой контроля. В группе пациентов, получающих терапию ГД, уровень общего кальция, а также показатели кислотно-щелочного состояния (pH, BE и бикарбонат крови) были достоверно выше, по сравнению с группой ПАПД и группой контроля.

Диализ у пациентов с ТПН был адекватным: Kt/V в группе ГД составил 1,31±0,04, в группе ПАПД – 2,05±0,04.

В табл. 2 представлены данные ЭХО-КГ пациентов исследуемых групп.

Как видно из табл. 2, диаметр корня аорты достоверно между группами не отличался.

Размер ЛП был достоверно больше у пациентов, получающих терапию ГД, по сравнению с группой контроля, тогда как в группе ПАПД данный показатель с группой контроля был сравним. Дилатация ЛП в 1-й группе встречалась в 50% случаев, во 2-й группе – в 28,6%, а в 3-й группе – в 20%. Индекс ЛП достоверно между исследуемыми группами не отличался и у всех пациентов составлял менее 29 мм/м².

Как видно из табл. 2, время изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВРЛЖ) было выше среди пациентов, получающих терапию ГД, однако, достоверно от группы пациентов, получающих терапию ПАПД, и группы контроля не отличалось. Продолжительность диастолы и время замедления потока Е было ниже в группе ГД по сравнению с другими исследуемыми группами, причем разница с группой ПАПД была статистически значимой. Максимальная скорость потока А в группе пациентов, получающих терапию ПАПД, была

достоверно выше, а соотношение скоростей Е/А достоверно ниже, чем в группе контроля. Максимальная скорость потока Е в группе ПАПД была сравнима с группой контроля, но достоверно ниже, чем в группе ГД.

Диастолическая дисфункция ЛЖ среди пациентов, получающих терапию ГД, встречалась в 64% случаев, в группе пациентов, получающих терапию ПАПД, в 52% случаев, а в группе контроля – в 15%.

Параметры ЛЖ (КДР, КСР, КДО, КСО, ТМЖП в систолу и в диастолу, ТЗСЛЖ в систолу, МО) в группе пациентов, получающих терапию ГД, были достоверно выше по сравнению с группой контроля. При этом в группе пациентов, получающих терапию ПАПД, данные показатели от группы контроля существенно не отличались. Исследуемые группы были сравнимы по ТЗСЛЖ в диастолу, ФУ, ФВ, УО. ММЛЖ и ИММЛЖ были выше в группе ГД, чем в других группах, но достоверно не отличались. Имелось только достоверное отличие между этими показателями у женщин из группы ГД и группы контроля.

Частота встречаемости гипертрофии левого же-

лудочка сердца (ГЛЖС) в 1-й группе составила 45,5% случаев, во 2-й группе – 57,1%, в 3-й группе – 25% случаев.

В табл. 3 представлена характеристика зубца Р у больных исследуемых групп.

Как видно из табл. 3, минимальная продолжительность зубца Р достоверно между исследуемыми группами не отличалась. Максимальная продолжительность зубца Р и дисперсия зубца Р были достоверно выше у пациентов, получающих терапию ГД, по сравнению с группой ПАПД и группой контроля.

Для оценки взаимосвязей между характеристиками зубца Р и другими исследуемыми параметрами у пациентов с ТПН был проведен корреляционный анализ.

У пациентов с ТПН, независимо от метода заместительной почечной терапии, была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь средней силы между продолжительностью зубца Р и возрастом ($r=0,58$ в группе ГД и $r=0,42$ в группе ПАПД; $p<0,05$). Данные представлены на рис. 1.

Также в обеих исследуемых группах была установлена отрицательная средней силы корреляция между длительностью зубца Р и адекватностью диализа ($r=-0,44$ в группе ГД и $r=-0,43$ в группе ПАПД; $p<0,05$). В группе ПАПД имелась аналогичная взаимосвязь между КТ/V и дисперсией зубца Р ($r=-0,43$; $p<0,05$). Данные представлены на рис. 2.

Достоверных корреляционных взаимосвязей параметров зубца Р с уровнем гемоглобина, альбумина, мочевины, креатинина, общего холестерина, концентрацией электролитов в крови не было обнаружено в обеих исследуемых группах.

В группе пациентов, получающих терапию ГД, наблюдалась положительная корреляция средней силы между длительностью зубца Р и уровнем рН крови ($r=0,45$; $p<0,05$). В группе пациентов, получающих терапию ПАПД, также была показана взаимосвязь с показателями кислотно-щелочного равновесия: поло-

Таблица 2

Показатели ЭХО-КГ у пациентов с ХБП 5 ст., получающих терапию ГД и ПАПД

Показатель		Группа 1 (ГД), n=22	Группа 2 (ПАПД), n=21	Группа 3 (контроль), n=20	Достоверность
Корень аорты (мм)		34,78±0,89	33,30±0,91	33,04±0,93	p>0,05
Размер ЛП (мм)		41,63±2,40	35,29±2,45	32,75±2,51	p(1,3-2)>0,05 p(1-3)<0,05
Индекс ЛП (мм/м ²)		21,91±1,14	19,26±1,17	18,14±1,19	p>0,05
ВИВРЛЖ (мс)		100,73±3,96	94,57±4,06	94,35±4,16	p>0,05
Время замедления потока Е (мс)		146,28±7,47	186,61±7,65	160,83±7,83	p(1-2)<0,05 p(1,2-3)>0,05
Скорость потока Е (м/с)		0,69±0,03	0,56±0,04	0,66±0,04	p(1-2)<0,05 p(1,2-3)>0,05
Скорость потока А (м/с)		0,68±0,03	0,73±0,03	0,59±0,03	p(2-3)<0,05 p(1-2,3)>0,05
Е/А		1,06±0,08	0,81±0,08	1,19±0,08	p(2-3)<0,05 p(1-2,3)>0,05
Диастола (мс)		395,7±11,59	441,84±11,86	409,24±12,15	p(1-2)<0,05 p(1,2-3)>0,05
КДР (мм)		51,93±1,21	48,61±1,24	47,34±1,27	p(1,3-2)>0,05 p(1-3)<0,05
КСР (мм)		32,30±0,82	30,29±0,84	28,23±0,86	p(1,3-2)>0,05 p(1-3)<0,05
ТЗСЛЖ в диа- столе (мм)		10,73±0,34	10,38±0,35	9,72±0,35	p>0,05
ТЗСЛЖ в систо- лу (мм)		16,52±0,40	14,36±0,41	13,91±0,42	p(1-2,3)<0,05 p(2-3)>0,05
ТМЖП в диасто- лу (мм)		11,35±0,39	10,98±0,40	10,0±0,41	p(1,3-2)>0,05 p(1-3)<0,05
ТМЖП в систо- лу (мм)		15,16±0,43	14,27±0,44	13,31±0,45	p(1,3-2)>0,05 p(1-3)<0,05
КДО (мл)		132,34±6,83	112,44±6,99	105,04±7,17	p(1,3-2)>0,05 p(1-3)<0,05
КСО (мл)		41,12±2,37	36,99±2,42	30,71±2,48	p(1,3-2)>0,05 p(1-3)<0,05
УО (мл)		85,19±3,96	74,77±4,05	74,60±4,15	p>0,05
ФУ (%)		37,54±0,93	37,81±0,95	40,31±0,97	p>0,05
ФВ (%)		67,93±1,24	67,56±1,27	70,82±1,29	p>0,05
МО (л/мин)		5,85±0,30	5,43±0,31	4,85±0,31	p(1,3-2)>0,05 p(1-3)<0,05
ММЛЖ (г)	Муж.	285,38±21,33	287,08±31,23	245,67±26,12	p>0,05
	Жен.	222,03±22,59	207,96±15,98	153,77±18,9	p>0,05
ИММЛЖ (г/м ²)	Муж.	148,99±11,84	142,59±17,33	133,71±14,50	p>0,05
	Жен.	129,92±13,04	121,20±9,21	89,49±10,89	p(1,3-2)>0,05 p(1-3)<0,05

Таблица 3

Характеристики зубца Р у пациентов с ХБП 5 ст., получающих терапию ГД и ПАПД

Показатель	Группа 1 (ГД), n=22	Группа 2 (ПАПД), n=21	Группа 3 (контроль), n=20	Достоверность
Pmin (мс)	92,73±2,33	88,10±2,39	87,0±2,45	$p>0,05$
Pmax (мс)	116,36±2,27	104,76±2,32	102,50±2,38	$p(1-2,3)<0,05$ $p(2-3)>0,05$
Pd (мс)	23,64±1,47	16,67±1,51	15,50±1,55	$p(1-2,3)<0,05$ $p(2-3)>0,05$

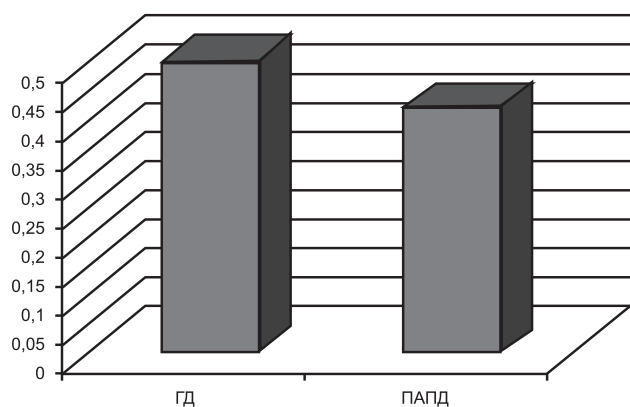


Рис. 1. Коэффициенты корреляции между продолжительностью зубца Р и возрастом пациентов, получающих терапию ГД и ПАПД.

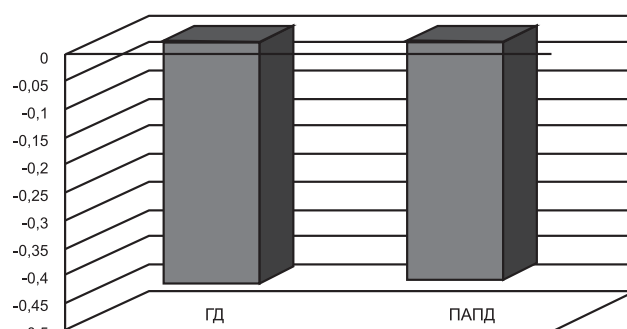


Рис. 2. Коэффициенты корреляции между продолжительностью зубца Р и Kt/V у пациентов, получающих терапию ГД и ПАПД.

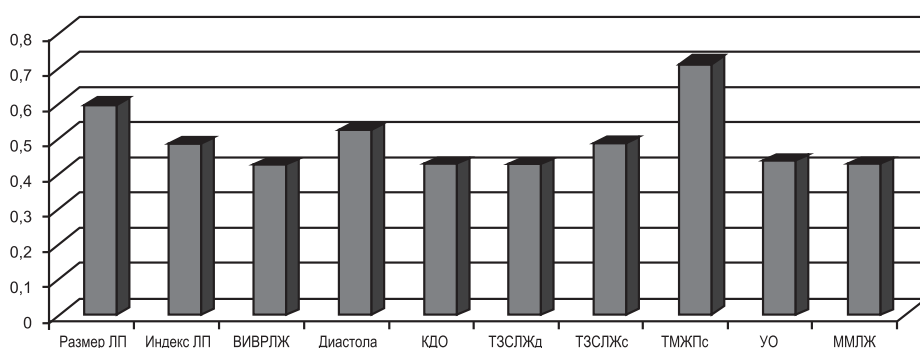


Рис. 3. Коэффициенты корреляции между показателями ЭХО-КГ и продолжительностью зубца Р у пациентов, получающих терапию ГД.

жительная корреляция средней силы с дефицитом оснований ВЕ ($r=0,43$; $p<0,05$).

В группе пациентов, получающих терапию ГД, были установлены положительные корреляции между продолжительностью зубца Р и следующими показателями ЭХО-КГ: размер ЛП ($r=0,59$; $p<0,05$), индекс ЛП ($r=0,48$; $p<0,05$), ВИБРЛЖ ($r=0,42$; $p<0,05$), продолжительностью диастолы ($r=0,52$; $p<0,05$), КДО ($r=0,42$; $p<0,05$), ТЗСЛЖ в диастолу ($r=0,42$; $p<0,05$), ТЗСЛЖ в систолу ($r=0,48$; $p<0,05$), ТМЖП в систолу ($r=0,71$; $p<0,05$), УО ($r=0,43$; $p<0,05$), ММЛЖ ($r=0,42$; $p<0,05$). Данные представлены на рис. 3.

Также в группе пациентов, получающих терапию ГД, были установлены положительные средней силы корреляционные взаимосвязи между дисперсией зубца Р и показателями ЭХОКГ: ТЗСЛЖ в диастолу ($r=0,45$; $p<0,05$), ТЗСЛЖ в систолу ($r=0,48$; $p<0,05$), ТМЖП в систолу ($r=0,71$; $p<0,05$), КСО ($r=0,44$; $p<0,05$), МО ($r=0,42$; $p<0,05$). Данные представлены на рис. 4.

В группе пациентов, получающих терапию ПАПД, были установлены положительные корреляции между продолжительностью зубца Р и следующими показателями ЭХО-КГ: диаметр корня аорты ($r=0,61$; $p<0,05$), размер ЛП ($r=0,53$; $p<0,05$), индекс ЛП ($r=0,48$; $p<0,05$), КДР ($r=0,59$;

$p<0,05$), КСР ($r=0,45$; $p<0,05$), КДО ($r=0,51$; $p<0,05$), КСО ($r=0,42$; $p<0,05$), ТЗСЛЖ в диастолу ($r=0,64$; $p<0,05$), ТЗСЛЖ в систолу ($r=0,53$; $p<0,05$), УО ($r=0,48$; $p<0,05$), ММЛЖ ($r=0,58$; $p<0,05$), ИММЛЖ ($r=0,43$; $p<0,05$). Данные представлены на рис. 5.

Кроме того, в группе пациентов, получающих терапию ПАПД, между продолжительностью зубца Р и пиковой скоростью потока Е была установлена сильная отрицательная корреляция ($r=-0,63$; $p<0,05$), а между продолжительностью зубца Р и соотношением скоростей Е/А отрицательная корреляция средней силы ($r=-0,53$; $p<0,05$). Данные представлены на рис. 6.

Дисперсия зубца Р у пациентов, получающих

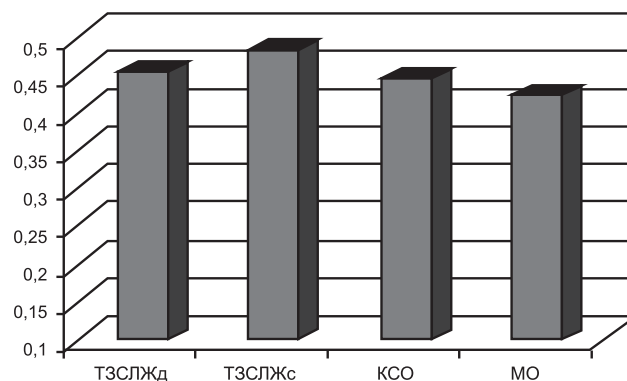


Рис. 4. Коэффициенты корреляции между показателями ЭХО-КГ и дисперсией зубца Р у пациентов, получающих терапию ГД.

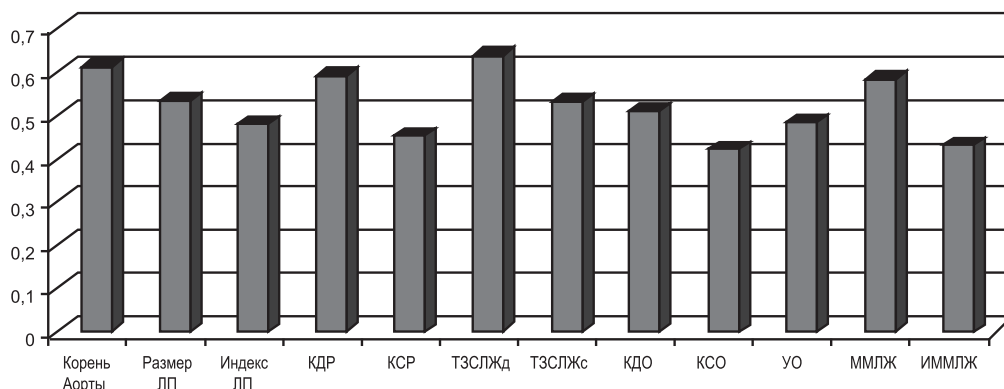


Рис. 5. Коэффициенты корреляции взаимосвязи между показателями ЭХО-КГ и продолжительностью зубца Р у пациентов, получающих терапию ПАПД.

терапию ПАПД, достоверно коррелировала только с ВИВРЛЖ ($r=0,46$; $p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании показано, что увеличение продолжительности зубца Р и его дисперсии более выражено у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным ГД, по сравнению с пациентами, получающими терапию ПАПД. При этом параметры зубца Р у пациентов из группы ПАПД сравнимы с теми, что были получены у пациентов с консервативной стадией ХПН.

Изменения зубца Р нарастают с возрастом, независимо от метода заместительной почечной терапии. Пациенты, получающие терапию ГД и ПАПД, по возрасту были сравнимы, корреляционные связи между продолжительностью зубца Р и возрастом получены были в обеих группах. Данную тенденцию можно считать общей как для пациентов с ТПН, так и для всей популяции, что следует из литературы [25, 26].

В настоящем исследовании было определено, что имеется взаимосвязь между продолжительностью зубца Р и показателем Kt/V – чем ниже адекватность диализа, тем величина зубца Р – выше. Соответственно поддержание адекватного режима диализной терапии (ГД или ПАПД) позволит снизить риск развития наджелудочковых аритмий.

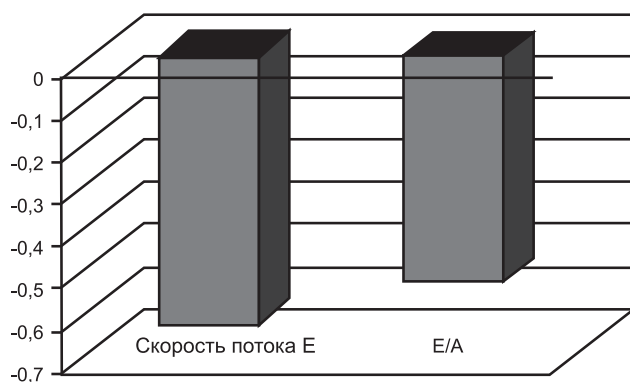


Рис. 6. Коэффициенты корреляции взаимосвязи между показателями ЭХО-КГ и дисперсией зубца Р у пациентов, получающих терапию ПАПД.

Выявлено, что при увеличении рН крови и показателя ВЕ продолжительность зубца Р была выше. В связи с чем можно предположить, что в условиях умеренного ацидоза характеристики зубца Р изменяются в меньшей степени, чем при смещении рН в щелочную сторону. В пользу этого свидетельствует и то, что у пациентов, получающих терапию ПАПД, у которых рН крови, ВЕ и концентрация бикарбоната были достоверно ниже, чем у пациентов из группы ГД, характеристики зубца Р были сравнимы с группой контроля, тогда как при использовании ГД продолжительность и дисперсия зубца Р значительно увеличивались.

Показатели ЭХО-КГ оказывают существенное влияние на продолжительность и дисперсию зубца Р. В основе изменения данных параметров лежит гетерогенность предсердной проводимости [27]. В настоящем исследовании показано, что при увеличении размера ЛП и его дилатации длительность зубца Р увеличивается. Это соответствует данным литературы [14]. В группе пациентов, получающих терапию ГД, дилатация ЛП встречалась чаще, чем у пациентов, получающих терапию ПАПД, что, вероятно, обусловлено объемной перегрузкой. ЭХО-КГ проводилось до процедуры ГД, в период, когда объем жидкости в организме был максимально выражен. Таким образом, увеличение размера ЛП является одним из факторов развития ФП у пациентов на ГД.

Показана взаимосвязь между продолжительностью зубца Р и параметрами, характеризующими трансмитральный поток, которые свидетельствуют о диастолической функции ЛЖ. В группе пациентов, получающих терапию ГД, диастолическая дисфункция ЛЖ встречалась чаще, чем среди пациентов, получающих терапию ПАПД. У пациентов из группы ГД отмечалось увеличение ВИВРЛЖ и снижение времени замедления потока Е, тогда как в группе ПАПД данные показатели у большинства пациентов были нормальными. Более выраженные изменения диастолической функции ЛЖ наблюдались в группе ГД, несмотря на более высокие показатели максимальной скорости потока Е. Последнее опять

же можно объяснить тем, что ЭХО-КГ выполнялось до процедуры ГД, когда скорость раннего диастолического наполнения увеличивается вследствие объемной перегрузки [28]. При увеличении времени изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИВРЛЖ) и в целом продолжительности диастолы, а также при снижении пиковой скорости потока Е и соотношения скоростей Е/А длительность зубца Р увеличивается. Это, вероятно, объясняется тем, что развитие диастолической дисфункции ЛЖ и увеличение конечно-диастолического давления в нем приводят к росту давления и увеличению размеров ЛП [29].

ГЛЖС встречалась примерно с одинаковой частотой среди пациентов, получающих терапию ГД и ПАПД, но ИММЛЖ был несколько выше среди пациентов, получающих терапию ГД ($p > 0,05$). Гипертрофированный миокард способствует формированию диастолической дисфункции за счет повышения жесткости стенок ЛЖ и снижения способности к расслаблению, что, в свою очередь, приводит нарушению гомогенности проведения [30]. Вероятно, этим объясняется взаимосвязь между длительностью зубца Р и ММЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличению продолжительности и дисперсии зубца Р, являющимися предикторами развития ФП, способствуют возраст пациента, неадекватный диализ, смещение кислотно-щелочного равновесия в основную сторону, а также увеличение диаметра ЛП, диастолическая дисфункция и гипертрофия ЛЖ.

Таким образом, поддержание на целевом уровне Кt/V, избегание чрезмерной коррекции метаболического ацидоза и превентивные меры, направленные на уменьшение ремоделирования миокарда, будут способствовать сохранению гомогенности предсердной проводимости и снижению риска развития ФП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Levey AS, Beto JA, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5): 853-906
2. Мухин НА, Моисеев СВ, Фомин ВВ. Гипергомоцистеинемия – кардиоваскулярные проблемы нефрологических больных. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2002; 3: 85-94
3. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Владимиров ЮФ, Боровская ЕА. Связь между развитием эпизодов ишемии миокарда и изменениями артериального давления у больных с ИБС, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2008; 12 (3): 24-35
4. Смирнов АВ, Рыков ВГ, Суглобова ЕД, Васильев АН. Хронический гемодиализ и артериальная гипертензия. *Нефрология* 2004; 8 (2): 7-13
5. Chazan JA. Sudden death in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Dial Transplant* 1987; 16: 447-448
6. Михеева ЮС, Есаян АМ, Румянцев АШ. Нарушения ритма при лечении хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2002; 6 (2): 58-62
7. USRDS. The United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 1-280
8. Chen LY, Shen WK. Epidemiology of atrial fibrillation: a current perspective. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1-6
9. Kimura K, Tabei K, Asano Y, Hosodu S. Cardiac arrhythmias in hemodialysis patients. A study of incidence and contributory factors. *Nephron* 1989; 53: 201-207
10. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ. et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119-125
11. Harnett JD, Foley RN, Kent GM et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47: 884-890
12. Krane V, Heinrich F, Meesmann M et al. Electrocardiography and outcome in patients with diabetes mellitus on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(2): 394-400
13. Shimada K, Tomita T, Kamijo Y et al. Hemodialysis-induced P-wave signal-averaged electrocardiogram alterations are indicative of vulnerability to atrial arrhythmias. *Circ J* 2012; Jan 11 [Epub ahead of print]
14. Taskapan MC, Senel S, Ulutas O et al. Brain natriuretic peptide and P wave duration in dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2007; 39 (2): 603-608
15. Ozmen N, Cebeci BS, Kardesonglu E. Relationship between P-wave dispersion and effective hemodialysis in chronic hemodialysis patients. *Med Princ Pract* 2007; 16: 147-150
16. Szaby Z, Kakuk G, Fylar T. et al. Effects of haemodialysis on maximum P wave duration and P wave dispersion. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17; 9: 1634-1638
17. Tezcan UK, Amasyali B, Can I. Increased P wave dispersion and maximum P wave duration after hemodialysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004; 9 (1): 34-38
18. Jaroszycski AJ, Glowinski A, Sodolski T et al. Effect of haemodialysis on signal-averaged electrocardiogram P-wave parameters. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (2): 425-430
19. Ozben B, Toprak A, Koc M et al. P wave dispersion increases during hemodialysis sessions. *Nephron Clin Pract* 2009; 112(3): 171-176
20. Liu YY, Xie MX, Xu JF. Evaluation of left atrial function in patients with coronary artery disease by two-dimensional strain and strain rate imaging. *Echocardiography* 2011; 28 (10): 1095-1103
21. Liu JE, Devereux RB. Clinical assessment of cardiac hypertrophy. In: Sheridan D.J., ed. *Left ventricular hypertrophy*. 1st ed. Churchill Livingstone, London, UK, 1998: 11
22. Devereux RB, Alomso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-458
23. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham study. *Circulation* 75 [Suppl I]. 1987; I: 26-33
24. Devereux RB, Lutas EM, Casale PN et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *Am J Cardiol* 1984; 4: 1222-1230
25. Peters N, Schilling R, Kanagaratnam P et al. Atrial fibrillation: strategies to control, combat, and cure. *Lancet* 2002; 359: 593-603
26. Vázquez E, Sánchez-Perales C, Lozano C et al. Comparison of prognostic value of atrial fibrillation versus sinus rhythm in patients on long-term hemodialysis. *Am J Cardiol* 2003; 92: 868-871
27. Dagli N, Karaca I, Yavuzkır M et al. Are maximum P wave duration and P wave dispersion a marker of target organ damage in the hypertensive population? *Clin Res Cardiology* 2008; 97: 98-104
28. Шутков АМ, Мастыков ВЭ, Едигарова ОМ. Диастолическая дисфункция и интрадиализная гипотензия. *Нефрология и диализ* 2003; 5 (2): 156-160
29. Zalman DF, Dilaveris PE, Gialafos JE. P-wave dispersion: a novel predictor of paroxysmal atrial fibrillation *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001; 6: 159-165
30. London GM. Heterogeneity of left ventricular hypertrophy – does it have clinical implications? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 17-19

Поступила в редакцию 13.02.2012 г.

Принята в печать 04.04.2012 г.

С.Х. Аль-Шукри¹, И.А. Корнеев¹, Д.М. Ильин¹, Д. Шультеис¹

S.H. Al-Shukri, I.A. Korneev, D.M. Ilvin, D. Shulteis

SUBSTITUTIVE URETHROPLASTY WITH USING OF MUCOSA MEMBRANE: TEST OF K.M.SAPEZHKO AND I.A.TYRMOS

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

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Доказать приоритет отечественной хирургической школы в экспериментальном обосновании и клиническом применении пересадки свободных лоскутов слизистой оболочки для пластики мочеиспускательного канала у мужчин. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Был проведен анализ медицинской литературы конца XIX и начала XX вв., оригинальных статей К.М.Сапежко и И.А.Тырмоса об экспериментальных и клинических аспектах трансплантации слизистой оболочки ротовой полости и кишки, а также современных биографических статей, посвященных этапам их жизненного пути. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Первая в мире успешная заместительная уретропластика слизистой оболочки ротовой полости была произведена К.М.Сапежко в 1890 г. Его ученик И.А.Тырмос впервые выполнил реконструкцию мочеиспускательного канала с применением слизистой оболочки кишки пациенту с мочепузырно-кишечным свищом. Применению аутоотрансплантатов слизистой оболочки предшествовала экспериментальная работа К.М.Сапежко, которая позволила ему описать этапы приживления пересаженных лоскутов, а также разработать классификацию стриктур уретры и предложить рекомендации по лечению больных с рубцовыми деформациями мочеиспускательного канала. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Приоритет в теоретическом обосновании и практическом применении аутоотрансплантации свободных лоскутов слизистой оболочки для реконструкции мочеиспускательного канала у мужчин принадлежит российской школе хирургии.

Ключевые слова: стриктура уретры, буккальная уретропластика, Сапежко, Тырмос.

AIM OF RESEARCH. To prove priority of native surgical academy in experimental validation and clinical management of mucosa membrane free graft transplantation for urethra plastics in men. **MATERIALS AND METHODS.** Medical literature of the end of 19-th and the beginning of 20-th century, original articles of K.M.Sapezhko and I.A.Tyrmos about experimental and clinical aspects of transplantation of mouth and gut mucosa membrane and also modern biographic articles devoted to stages of their life were analyzed. **RESULTS.** First-ever successful replaceable urethroplasty of mouth mucosa membrane was made by K.M. Sapezhko in 1890. His student I.A.Tyrmos for the first time ever executed urethral reconstruction with using of mucose membrane of gut to the patient with vesicointestinal fistula. Before application of mucose membrane autografts K.M.Sapezhko executed his experimental work which provided him to describe stages of transplanted grafts acceptance and also to develop urethral stricture classification and to offer recommendations about patients with urethral cicatricial deformity. **CONCLUSION.** Priority in theory and practical usage of mucosa membrane free grafts autotransplantation for urethral reconstruction in men belongs to russian surgical academy.

Key words: urethral stricture, buccal urethroplasty, Sapezhko, Tyrmos.

Лечение больных со стриктурой уретры является сложной задачей. Несмотря на совершенствование хирургической техники, появление новых инструментов и материалов, коррекция дефекта, сопровождающегося распространенным и протяженным спонгиозом, невозможна без применения здоровой ткани, способной стать основой для вновь сформированного мочеиспускательного ка-

Корнеев И.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6/8, кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова. Тел.: +79218646445

нала. В связи с этим заместительная уретропластика с использованием слизистой оболочки ротовой полости, которая легко приживляется и имеет подходящие свойства, в последние годы становится все более популярной при лечении мужчин со стриктурами мочеиспускательного канала.

Большинство зарубежных авторов приписывают приоритет в использовании этого метода английскому хирургу G.Humby (1909–1970), который применил его у мальчика с гипоспадией и в 1940 г. опубликовал этот случай из практики в Британском

журнале хирургии [1, 2]. Сравнительно недавно в отечественной литературе появились публикации, в которых представлены доказательства того, что первая пластика уретры свободным слизистым лоскутом ротовой полости была выполнена российским хирургом К.М. Сапежко (1857–1928) (рис. 1) мужчине с протяженной стриктурой и мочевым свищом еще в 1890 г. [3–5]. В связи с тем, что широкому кругу урологов остаются неизвестными результаты экспериментальных и клинических работ К.М. Сапежко и его ученика И.А. Тырмаса, было предпринято настоящее исследование.

Кирилл Михайлович Сапежко окончил медицинский факультет Киевского Императорского университета Святого Владимира в 1884 г. Он начинал врачебную деятельность в качестве земского врача, затем стал ординатором глазной, а потом и хирургической клиники университета. Будучи приват-доцентом и занимая одновременно должность профессора на кафедре оперативной хирургии, К.М. Сапежко вел активную исследовательскую работу в области трансплантации слизистой оболочки, проводил эксперименты на животных. Он неоднократно представлял доклады на заседаниях Общества киевских врачей, а первое его выступление касалось применения слизистой оболочки полости рта в офтальмологической практике [6, 7].

Исследовательская работа К.М. Сапежко была обобщена и представлена в 1892 г. в докторской диссертации под заголовком «Клинический материал к вопросу о пересадке слизистой оболочки» [8]. В ней он дал подробную характеристику свойств слизистой оболочки человека и животных, описал свои наблюдения за тканями, пересаженными от животных человеку, и представил размышления о возможности пересадки свободных лоскутов собственной слизистой оболочки при рубцовых процессах. Наиболее важные тезисы были сформулированы в виде положений, представленных к защите:

- Слизистая оболочка приживляется.
- Слизистая оболочка животных не отличается хорошей способностью к приживлению и вскоре атрофируется. Напротив, слизистая оболочка человека обладает жизнеспособностью в высокой степени.
- Успех трансплантации зависит от того, насколько плотно прилежит лоскут к реципиентному ложу.
- Мы можем быть уверены в том, что пересадка удалась только спустя 6–10 дней после операции. Окончательные выводы о приживлении можно сделать спустя 2 мес.
- Техника пересадки и последующий уход за лоскутом имеют первостепенное значение.



Рис. 1. Кирилл Михайлович Сапежко (Одесса, 1902 г.).

Особый интерес вызывают наблюдения К.М. Сапежко за пересаженной слизистой оболочкой и описания ее макроскопических изменений на различных этапах приживления. При этом он стремился подметить прогностически неблагоприятные признаки, указывающие на высокий риск отторжения трансплантата.

Первая стадия получила название периода «мертвенной бледности», которая длилась обычно 4–12 ч, редко до 24 ч. Если слизистая оболочка сохраняла бледность более 1 сут, шансов на приживление оставалось мало.

Через 6 ч после трансплантации наступал период «цианотичной окраски», когда на разных участках пересаженного лоскута, особенно возле швов, проступал синюшный цвет. Спустя 12–24 ч весь лоскут отекал и приобретал цианотичную окраску. К.М. Сапежко рассматривал эти изменения как первый и надежный признак восстановления кровотока в пересаженной ткани. К концу первых суток трансплантат становился вишневого цвета. Период мог протекать дольше, если между лоскутом и тканями находились кровяные сгустки или он был смещен в ходе манипуляций. Чем длиннее был этот период, тем хуже оказывались результаты пересадки.

Третий период «помутнения поверхностных слоев эпителия» наступал спустя 48 ч от момента пересадки. В это время лоскут покрывался тонким белесоватым налетом. Большей толщине на-

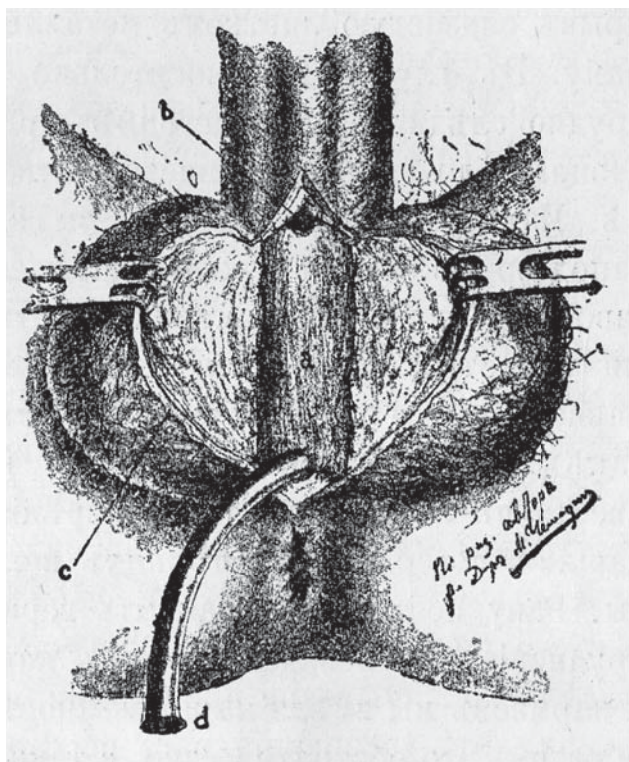


Рис. 2. Иллюстрация к описанному К.М. Сапежко случаю из практики: а – подлежащие ткани; б – конец висячего отдела уретры; с – край разделенной мошонки; d – катетер.

лета соответствовала меньшая вероятность успешного приживления. В благоприятном случае период длился 2 сут, и к 4-му дню наступал этап «очищения лоскута».

«Очищение лоскута» занимало около 3 дней. В этот период налет постепенно исчезал, и становилась видна пересаженная слизистая оболочка. К концу 8–10-х суток пересаженная слизистая

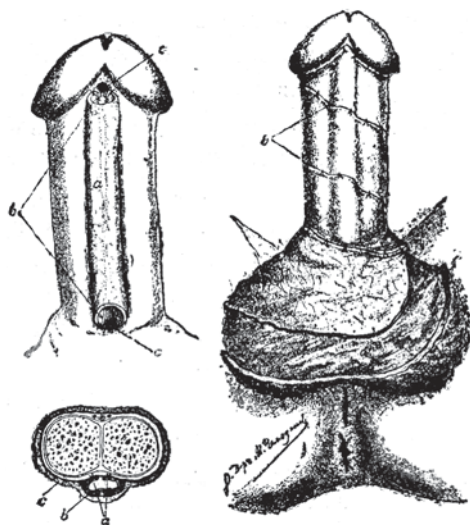


Рис. 3. Иллюстрация к описанному К.М. Сапежко случаю из практики: тубулярный слизистый трансплантат, укрытый по спирали кожным лоскутом с мошонки.

полностью освобождалась от налета, что соответствовало заключительному этапу «полного приживления» [8].

Описав теоретические основы трансплантации слизистой оболочки ротовой полости и показав примеры успешного применения этого метода в офтальмологии, К.М. Сапежко сделал вывод о том, что возможности пересадки слизистой оболочки ротовой полости не ограничиваются лишь лечением глазных болезней. Спустя два года в журнале «Хирургическая летопись» он опубликовал четыре случая использования таких лоскутов в урологической практике.

Первым из оперированных пациентов был мужчина 40 лет, в течение 10 лет страдавший идиопатической и медленно прогрессирующей протяженной стриктурой уретры. Несмотря на многократное бужирование, возникла облитерация мочеиспускательного канала с формированием свища в основании мошонки. Пациенту была выполнена двухэтапная операция (рис. 2).

Сначала мошонка была рассечена надвое, и определено рубцовое изменение уретры на протяжении 7–8 см. С нижней губы больного взят лоскут слизистой оболочки размером 8×2 см, свернут в виде трубки и фиксирован проксимально и дистально к здоровым концам уретры, а дорсально к подлежащим тканям. Мочевой пузырь был катетеризован, рана обработана йодоформом и укрыта фольгой. Через 19 дней рана ушита. Контрольное обследование больного выполнено спустя 4 нед и 2 года после операции. Гладкое послеоперационное течение, а также удовлетворительные мочевыделительная и половая функции спустя 2 года после операции позволили считать это вмешательство первым успешным случаем уретропластики свободным лоскутом слизистой оболочки ротовой полости.

Второй случай, описанный К.М. Сапежко, был посвящен оперативному лечению посттравматической стриктуры уретры у 13-летнего мальчика, который при падении с дерева получил травму промежности, осложнившуюся формированием урогематомы, а позднее – мочевого свища в паховой области. Больному была предложена одноэтапная операция, в ходе которой свищевой ход был иссечен, и выявлено отсутствие уретры на протяжении 4 см. Больному выполнена пластика лоскутом слизистой оболочки нижней губы и зубощечной складки размером 4×3 см. В послеоперационном периоде восстановилось самостоятельное мочеиспускание, однако, через 2 мес в связи с нагноением шелковой лигатуры потребовалась ревизия, при кото-

рой удалось визуально подтвердить нормальное состояние вновь сформированной уретры.

Третьим был оперирован мужчина, 42 лет, с фagedенической язвой крайней плоти, который ранее на протяжении 18 мес получал неоднократные прижигания полового члена каленым железом и выскабливания острой ложкой. Заживление язвы было достигнуто ценой полного замещения кожи полового члена и висячего отдела уретры рубцовой тканью. В ходе операции рубцовая ткань была иссечена, из лоскута слизистой оболочкой ротовой полости был сформирован тубулярный трансплантат, который фиксировали к кавернозным телам на месте дефекта уретры (рис. 3).

Для закрытия раны полового члена использовали спиралевидный лоскут, выкроенный из кожи мошонки. У этого больного повязка была снята только на 16-й день, при этом оказалось, что рана успешно зажила, а уретра – свободно проходима. В связи с тем, что больной скончался спустя 2 года от легочного заболевания, К.М.Сапежко имел возможность при вскрытии подтвердить удовлетворительное состояние и хорошую эластичность пересаженной слизистой оболочки.

Четвертый случай, представленный в работе К.М. Сапежко, описан им как полная неудача. У 62-летнего мужчины со стриктурой уретры, уретральным свищем, протяженными рубцами на промежности и гидроцеле объемом более 1 л была предпринята попытка одномоментной коррекции перечисленных патологических состояний, одним из этапов которой была уретропластика слизистой оболочкой ротовой полости. В связи с выраженным сокращением окружающих тканей в послеоперационном периоде кровоснабжение пересаженного лоскута нарушилось, наблюдалось его сморщивание и отторжение. От повторной попытки было решено отказаться ввиду тяжелого общего состояния больного.

Из дошедших до нашего времени воспоминаний современников мы знаем, что К.М.Сапежко был не только пытливым исследователем и искусным врачом, но также талантливым педагогом, которого всегда окружали любознательные ученики. Одним из них был И.А. Тырмос (1868–1927) (рис. 4), который с отличием закончил медицинский факультет Новороссийского университета и под руководством К.М. Сапежко освоил метод заместительной уретропластики слизистой оболочкой ротовой полости.

И.А. Тырмос называл К.М. Сапежко «добрым учителем» и писал: «Там, где приходится иметь дело с незначительными сужениями мочеиспус-



Рис. 4. Иосиф Абрамович Тырмос (Одесса, 1909 г.).

тельного канала, внутренняя или наружная уретротомия не оставляют желать ничего лучшего. Правильно, со всеми предосторожностями, проведенная операция, строго выполненное последовательное лечение, излечивают самые застарелые стриктуры. Другое дело, если отсутствует часть слизистой мочеиспускательного канала; здесь все способы, кроме пересадки слизистой, в громадном большинстве, остаются безрезультатными. Это подтверждается историями болезни наших больных, где попытка к восстановлению канала уретры делалась опытными хирургами в продолжение многих лет и без успеха... Нужно только уметь обращаться со слизистой оболочкой, поработать над пересадками и “недалекое будущее” может сделаться очень близким» [9]. Вдохновленный накопленным опытом учителя, он применил на практике метод, предложенный К.М.Сапежко, выполнив в 1900 г. успешную заместительную уретропластику у больного, который на протяжении 12 лет страдал от стриктуры уретры, осложненной формированием мочевого свища.

Кроме того, И.А. Тырмос впервые произвел заместительную уретропластику с использованием слизистой оболочки прямой кишки и опубликовал этот случай из практики в журнале «Русский хирургический архив» в 1902 г. Из представленных в статье материалов следует, что за помощью обратился мужчина 20 лет, который на протяжении 15 лет страдал пузырно-прямокишечным свищем, сформировавшимся после цистолитотомии. Несмо-

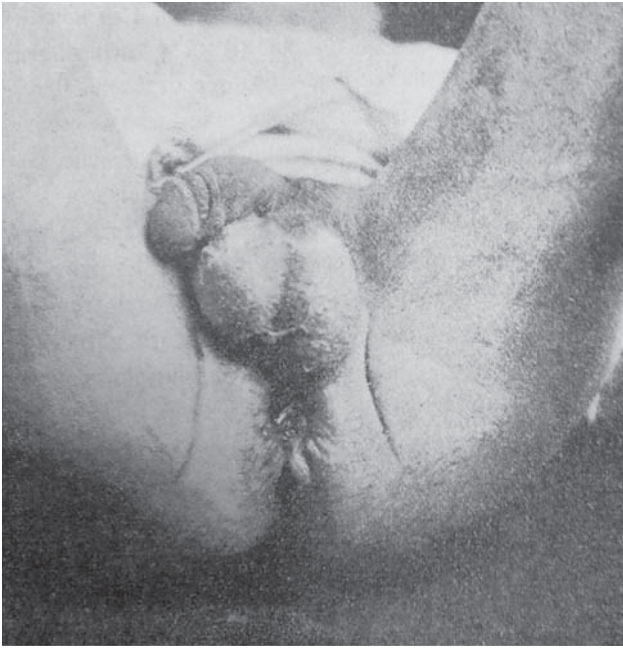


Рис. 5. Пациент П-ло. До уретропластики, около 1900 г.

тря на многочисленные попытки иссечения и закрытия свища, послеоперационный период каждый раз осложнялся нагноением раны и несостоятельностью швов. В конечном итоге на промежности сформировалась клоака, в которую выделялись моча и кал (рис. 5).

В ходе операции подковообразным разрезом между мошонкой и анусом была выделена прямая кишка, после чего была выполнена ее резек-



Рис. 6. Пациент П-ло. Состояние послеоперационной раны на день выписки, около 1900 г.

ция выше свищевого хода, и наложен кишечный анастомоз. При дальнейшей ревизии раны определялся дефект уретры протяженностью 8 см. Имея под рукой резецированную прямую кишки, доктор И.А. Тырмос выполнил пластику уретры лоскутом слизистой оболочки прямой кишки, сложенным в виде трубки. Мочевой пузырь был катетеризирован. Больной был выписан с уретральной фистулой, однако спустя несколько лет оказался «совершенно здоров» (рис. 6) [9].

Таким образом, на рубеже XIX–XX вв. в Российской Империи начала формироваться хирургическая школа трансплантации свободных лоскутов слизистой оболочки. Ее создателем, а также идейным вдохновителем и наставником для молодых специалистов был проф. К.М. Сапежко. Его ученик И.А. Тырмос не только овладел разработанной К.М. Сапежко техникой, но и способствовал дальнейшему развитию этого направления в лечении больных со стриктурами мочеиспускательного канала. Несмотря на то, что со времени опубликования результатов исследований и оперативных вмешательств К.М. Сапежко и И.А. Тырмоса прошло более века, их работы сохраняют актуальность и представляют интерес для практикующих урологов в наши дни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Humby G. A one-stage operation for hypospadias. *Br J Surg* 1941; 29: 84–92
2. Bhargava S, Chapple CR. Buccal mucosal urethroplasty: is it the new gold standard? *BJU International* 2004; 93: 1191–1193
3. Korneyev I, Ilyin D, Schultheiss D. 2012. Kirill Sapezhko: The 19th century pioneer in oral mucosa grafts transplantation. In: Schultheiss, D. ed. *De Historia Urologiae Europaeae. Volume 19*. History office: European Association of Urology, pp. 225–238
4. Корнеев ИА, Ильин ДМ, Шультеис Д. Кирилл Михайлович Сапежко – автор метода уретропластики слизистой оболочкой ротовой полости. *Вестн хир им И.И.Грекова* 2011; 170 (6): 90–92
5. Сапежко КМ. К лечению дефектов уретры путем пересадки слизистой оболочки. *Хирургическая летопись* 1894; 4 (5): 775–784
6. Сапежко КМ. О новом способе лечения заворота ресниц и верхнего века по способу von Millingen. *Протоколы заседания Общества киевских врачей с приложениями за 1886-1887 год*. Киев, 1888; 68
7. Сапежко КМ. Два случая пересадки слизистой оболочки рта в конъюнктивальный мешок с демонстрацией больного. *Протоколы заседания Общества киевских врачей за 1888-89 год*. Киев, 1889: 90–94
8. Сапежко КМ. *Клинический материал к вопросу о пересадке слизистой оболочки*. Дисс. д-ра мед. Киев: типолит. товарищ. И.Н. Кушнерев и К°, Киевск. отд-ние, 1892; 23–69
9. Тырмос ИА. К излечению дефектов уретры путем пересадки слизистой оболочки. *Русск хир арх* 1902; 5: 1036–1042

Поступила в редакцию 03.03.2012 г.

Принята в печать 04.04.2012 г.

© Ю.А.Борисов, Е.Б.Лебедева, В.Н.Спиридонов, Е.Д.Суглобова, 2012
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:612.11.6

Ю.А. Борисов¹, Е.Б. Лебедева², В.Н. Спиридонов², Е.Д. Суглобова²

АНАЛИЗ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭРИТРОЦИТАРНОЙ МЕМБРАНЫ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ РЕГУЛЯРНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Y.A. Borisov, E.B. Lebedeva, V.N. Spiridonov, E.D. Suglobova

ANALYSIS OF RELATIONS BETWEEN ERYTHROCYTIC MEMBRANE RESISTANCE INDICATORS AND CLINICO-LABORATORY INDICATORS AT PATIENTS WHO RECEIVE REGULAR HEMODIALYSIS

¹Кафедра биохимии и ²НИИ нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Представлены сведения об изменении состояния билипидного мембранного слоя при долговременной диализной терапии с демонстрацией внутренних связей между наиболее информативными показателями, полученными при обследовании больных как итог многолетнего изучения качества мембран эритроцитов у пациентов на гемодиализе. Установлено, что состояние плазматических эритроцитарных мембран пациентов на хроническом гемодиализе значительно изменяется в зависимости от срока лечения. Самые значительные отклонения от нормы наблюдаются на ранних сроках терапии – при продолжительности регулярного гемодиализа от 1 года до 3,8 года, что проявляется в наиболее выраженной дестабилизации мембранных структур. При более длительных сроках гемодиализной терапии резистентность эритроцитов к внешнему воздействию каналоформера почти не отличается от величин, характерных для лиц без почечной патологии. Проведен факторный анализ ансамбля, объединяющего все изученные клинические, биохимические и биофизические показатели пациентов на хроническом гемодиализе. Показано, что компонентом с наибольшим весом, вносящей наибольший вклад в структуру общей совокупности показателей, являются исключительно величины интегрального нормированного выхода калия при действии на эритроциты пациентов на гемодиализе только лишь нистатина. На основе полученных данных сделан вывод о том, что мембранопротекторные мероприятия должны стать неотъемлемой и обязательной частью превентивной терапии на всех стадиях лечения ХБП.

Ключевые слова: гемодиализ, клеточная мембрана, калий.

ABSTRACT

Here presented data about change of status in bilipidic membrane layer at long term dialysis therapy with demonstration of internal relations between most informative indicators received at patients assessment as a result of long-term studying of erythrocytes membrane quality at patients with hemodialysis. It is established that condition of plasmatic erythrocytic membranes of patients with chronic hemodialysis alter considerably according to treatment term. Most significant aberrations are noted at early terms of therapy – at duration of hemodialysis from 1 to 3,8 years, which occurs in most evident destabilization of membranous structures. At longer terms of hemodialysis therapy resistance of erythrocytes to external actions of canalofomer practically doesn't differ from values typical for people without renal pathology. Factorial analysis of ensemble which associates all clinical, biochemical and biophysical factors of patients with chronic hemodialysis was carried out. It is shown that the general component which mainly contributes into structure of general assembly of factors is only values of integral normalized potassium output at only nystatin effect at erythrocytes of hemodialysis patients. According to received data the conclusion is that membranoprotective therapy must become integral and obligatory part of preventive therapy at all stages of CKD treatment.

Key words: hemodialysis, cell membrane, potassium.

ВВЕДЕНИЕ

В наших предыдущих сообщениях анализировались многочисленные связи различных биохимических, биофизических, клинико-лабораторных

показателей с длительностью пребывания пациентов на заместительной почечной терапии [2]. Были изучены многие параметры, характеризующие самые различные аспекты метаболизма компонентов

Борисов Ю.А. 193318, Санкт-Петербург, ул. Подвойского, д. 14, корп. 1, кв. 612. Тел.: 8(812) 4997010

клеточных мембран, сопряженные с функциональным статусом организма пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом. В этой связи мы рассмотрели динамику артериального давления, измерили активность ряда ферментов, концентрацию продуктов катаболизма в крови и некоторые другие показатели.

Как итог многолетнего изучения качества мембран эритроцитов у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, в настоящей работе мы представляем сведения об изменении состояния билипидного мембранного слоя при долговременной диализной терапии с демонстрацией внутренних связей между наиболее информативными показателями, полученными при обследовании больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

При долговременном изучении резистентности эритроцитов по отношению к внешнему воздействию каналоформера обследовали группу из 114 человек (57 мужчин и 57 женщин, средний возраст – $44,3 \pm 1,5$ лет), получавших заместительную терапию регулярным гемодиализом. Контрольной группой служили добровольцы (12 мужчин и 12 женщин, средний возраст – $42,3 \pm 1,3$ года). По возрастному и половому составу исследуемая и контрольная группы достоверно не отличались друг от друга.

Все 114 больных, получавших заместительную терапию регулярным гемодиализом, были разделены на четыре группы по длительности диализного лечения при соблюдении приблизительно равного количества пациентов в каждой группе.

1-ю группу составили 37 человек (25 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 17 до 69 лет (средний возраст $44,4 \pm 2,4$ года). Количество сеансов гемодиализа у этой группы больных колебалось от 4 до 132, что составляло в среднем $39,7 \pm 6,3$ и занимало по времени менее полугода. Это время соответствует вводному периоду гемодиализного лечения. В этой группе у 32 больных был диагностирован хронический гломерулонефрит, у двух больных – хронический пиелонефрит, у двух – поликистоз почек и вторичный пиелонефрит и у одного пациента определялась мочекаменная болезнь почек.

2-ю группу образовали 27 больных (14 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 22 до 60 лет (средний возраст $43,3 \pm 2,4$ года). Количество сеансов гемодиализа для больных этой группы составляло от 170 до 576, что соответствует периоду от 1 года до 4 лет. В 27 случаях определялся хронический гломерулонефрит и в одном – врожденная патология мочевыделительной системы.

12 мужчин и 11 женщин (23 человека) сформировали 3-ю группу пациентов гемодиализа. Их средний возраст составлял $43,3 \pm 2,9$ года. Количество гемодиализных сессий в этой группе колебалось от 603 до 1114, составляя в среднем $850,9 \pm 35,9$, что по длительности лечения соответствует периоду от 4 до 7,5 лет. У 19 пациентов определялся хронический гломерулонефрит, у одного – поликистоз почек и у трех больных – аномалии развития почек.

4-ю группу составили 27 пациентов гемодиализа со средним возрастом $45,9 \pm 2,3$ года. Количество сеансов гемодиализа в этой группе колебалось от 1205 до 2580, составляя в среднем 1573 ± 70 , что соответствует 10 годам лечения регулярным гемодиализом. У 20 пациентов был диагностирован хронический гломерулонефрит и у одного больного – поликистоз почек и вторичный пиелонефрит.

Сеансы стандартного гемодиализа выполнялись на аппаратах «искусственная почка» Fresenius 4008B и 4008H, Braun HD-Secura Ver He A, Hospal Integra и Bellco Formula 2000 с применением полисульфоновых полиметилметакрилатных диализаторов и диализаторов с мембраной из синтетически модифицированной целлюлозы площадью $1,3\text{--}1,8\text{ м}^2$. Скорость потока крови составляла в среднем 300 мл/мин, диализирующего раствора – 500 мл/мин. Сеансы проводились 3 раза в неделю по 4–4,5 ч.

Для оценки резистентности эритроцитов по отношению к нистатину мы использовали показатель, получивший описательное название «интегральный нормированный выход K^+ » (ИНВК) [1]. Этот показатель представляет собой суммарное количество ионов калия, вышедших из эритроцитов по неселективным каналам, сформированным в мембране при действии на нее антибиотика нистатина, за определенный промежуток времени. При определении внеклеточной концентрации K^+ (C_{K^+}) для нивелирования различий, возникающих в ходе подготовки проб, производили нормирование: фиксируемую в каждый следующий момент C_{K^+} относили к лизисному значению.

При определении «интегрального выхода K^+ » вычисляли площадь области диаграммы, расположенную под кривой зависимости «нормированной концентрации K^+ » от времени (рис. 1).

Для характеристики быстрых процессов рассчитывали ИНВК за 3 и 10 мин, прошедших с момента внесения в пробу нистатина. Для описания эффекта резистентности в целом более информативным оказался временной интервал от 25-й до 35-й минуты от начала воздействия каналоформера, а также оценка значения «интегрального нор-

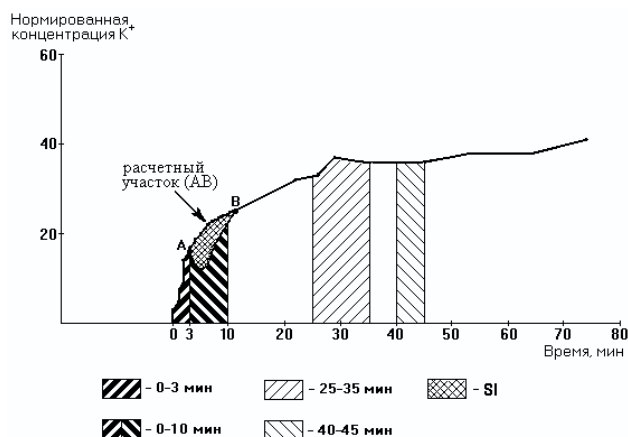


Рис. 1. Способ определения интегрального нормированного выхода калия.

мированного выхода K^+ » от 40-й до 45-й минуты.

Некоторая часть экспериментальных кривых носила инверсионный характер. Для оценки глубины инверсии (фактически непосредственной демонстрации функционирования активного противогradientного транспорта) разработали специальную компьютерную программу, позволяющую построить участок кривой между точками A и B (рис. 1), соответствующими моментам изменения знака производной $C_{\text{норм.}K^+} = f(t)$. Местоположение точек A и B для каждой экспериментальной кривой определяли визуально.

Разность между площадями участка области диаграммы, расположенного под графиком зависимости, полученной расчетным путем, и участка под реальной опытной зависимостью $C_{\text{норм.}K^+} = f(t)$ и была определена как «площадь инверсии» (SI).

Таким образом, при оценке состояния плазматических клеточных мембран эритроцитов у пациентов гемодиализа рассматривали следующие показатели:

1) ИНВК при действии нистатина на эритроциты, отмытые от плазмы и ресуспендированные в солевом растворе Моргана, при действии только каналоформера нистатина:

- Ny (0–3) – за первые 3 мин после добавления в пробу каналоформера нистатина до сеанса диализа и после него;

- Ny (0–10) – за первые 10 мин после добавления в пробу каналоформера нистатина до сеанса диализа и после него;

- Ny (25–35) – за период от 25-й до 35-й мин после добавления нистатина в пробу до сеанса диализа и после него;

- Ny (40–45) – за период от 40-й до 45-й минуты за первые 3 мин после добавления в пробу каналоформера нистатина до сеанса диализа и после него.

2) ИНВК при действии нистатина на эритроциты, отмытые от плазмы и ресуспендированные в солевом растворе Моргана, при предварительной экспозиции убаином в течение 10 мин:

- Ou+Ny (0–3) – за первые 3 мин после добавления в пробу каналоформера нистатина до сеанса диализа и после него;

- Ou+Ny (0–10) – за первые 10 мин после добавления в пробу каналоформера нистатина до сеанса диализа и после него;

- Ou+Ny (25–35) – за период от 25-й до 35-й минуты после добавления нистатина в пробу до сеанса диализа и после него;

- Ou+Ny (40–45) за период от 40-й до 45-й минуты после добавления в пробу каналоформера нистатина до сеанса диализа и после него.

3) ИНВК при действии нистатина на эритроциты, отмытые от плазмы и ресуспендированные в ней же (аутологичной плазме):

- Pl+Ny (0–3) – за первые 3 мин после добавления в пробу каналоформера нистатина до сеанса диализа и после него;

- Pl+Ny (0–10) – за первые 10 мин после добавления в пробу каналоформера нистатина до сеанса диализа и после него;

- Pl+Ny (25–35) – за период от 25-й до 35-й минуты после добавления нистатина в пробу до сеанса диализа и после него;

- Pl+Ny (40–45) за период от 40-й до 45-й минуты после добавления в пробу каналоформера нистатина до сеанса диализа и после него.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Резистентность к внешнему воздействию только лишь каналоформера нистатина, характеризующая качество билипидного слоя клеточной мембраны, для эритроцитов больных, в силу весьма значительного разброса данных далеко не всегда достоверно отличалась от резистентности по отношению к нистатину для лиц без ренальной патологии (табл. 1).

В быстрых процессах (в первые 3 минуты после внесения каналоформера в пробу) достоверные различия между контрольной группой и группами пациентов фиксировались для эритроцитов пациентов группы 2 (стаж от 1 до 3,8 года гемодиализа) и группы 3 (стаж от 4 до 7,5 лет гемодиализа) только до сеанса диализа. В медленных же процессах такие различия наблюдались для этих же групп до сеанса и только для группы 3 после него (интервал 25–35 мин), а в интервале 40–45 мин – для всех групп пациентов, кроме 1 (вводный период лечения – до полугода) и до, и после сеанса. Наи-

большей нестабильностью клеточных мембранных структур характеризовались эритроциты больных из группы 2 (1–3,8 года хронического гемодиализа): до сеанса гемодиализа величины ИНВК, характерные для этой категории больных, достоверно отличались как от соответствующих величин других групп пациентов, получающих диализ в течение полугода, так и от ИНВК больных, получающих заместительную терапию длительно (4–7,5 года и 10 лет).

Предварительная экспозиция с убаином радикально сглаживала различия в ИНВК между группами пациентов гемодиализа и здоровых доноров (табл. 2).

Как видно из табл. 2, наибольшие различия по-прежнему фиксировались для 2-й группы. Однако даже здесь и до, и после сеанса наблюдалось не более чем 2,2-кратное превышение интегральных величин у больных по сравнению с контрольной группой и исключительно для быстрых процессов. Отдаленные величины ИНВК в интервалах 25–35 мин и 40–45 мин от момента внесения в пробу каналоформера (как было показано ранее, именно они наиболее информативны) для групп

пациентов гемодиализа и лиц без ренальной патологии различались мало.

Наиболее интересными представляются данные по определению ИНВК при ресуспендировании отмытых эритроцитов в нативной аутологичной плазме крови (табл. 3).

Как показано в табл. 3, и в этой серии экспериментов наибольшие отличия от контрольной группы проявлялись для пациентов из группы 2 (стаж заместительной терапии 1–3,8 года) в самых быстрых процессах, протекающих в течение первых трех минут после внесения в пробу нистатина. Значительное превышение значений ИНВК, характерных для здоровых доноров, выявлено и в группе с большим (в среднем – десятилетним) стажем гемодиализа. Для длительных процессов (25–35 мин после внесения каналоформера в пробу) установлено нивелирование различий между зафиксированными величинами ИНВК у пациентов и у контрольной группы.

После сеанса гемодиализа динамика изменений ИНВК оказалась принципиально иной. Отличия в величинах ИНВК у пациентов гемодиализа от лиц без ренальной патологии минимизировались, причем в наибольшей степени это явление оказалось

Таблица 1

Величины ИНВК для диализных пациентов гемодиализа и контрольной группы при действии нистатина на эритроциты, $M \pm SD$

Показатель	(К) Контроль n=24	(1) Группа 1 n=37	(2) Группа 2 n=27	(3) Группа 3 n=23	(4) Группа 4 n=27
Ny (0–3) до	11,41±5,89	15,93±18,64	50,01±74,80*	17,57±13,23*	12,10±8,87
Ny (0–3) после		18,14±6,69	27,05±41,29	22,98±31,28	24,26±34,90
Ny (0–10) до	84,12±33,15	99,54±84,83	206,77±193,03*	117,93±61,85*	86,07±55,89
Ny (0–10) после		116,89±84,45	114,62±110,58	157,84±21,77*	127,84±123,40
Ny (25–35) до	232,31±63,28	245,99±134,05	339,93±188,52*	317,07±159,01*	273,22±147,21
Ny (25–35) после		282,27±165,63	328,53±230,24	334,63±195,64*	290,04±152,76
Ny (40–45) до	122,26±34,56	144,06±69,46	187,96±91,13*	181,61±90,02*	160,90±82,26*
Ny (40–45) после		157,71±88,71	186,83±121,56*	186,55±98,92*	170,26±82,61*

* Достоверно отличается от величин у лиц без ренальной патологии.

Таблица 2

Величины ИНВК для диализных пациентов и контрольной группы при действии нистатина на эритроциты с предварительной экспозицией с убаином, $M \pm SD$

Показатель	(К) Контроль n=24	(1) Группа 1 n=37	(2) Группа 2 n=27	(3) Группа 3 n=23	(4) Группа 4 n=27
Ny+Ou (0–3) до	14,17±6,39	15,05±16,63	31,09±28,95*	21,08±17,61	17,29±23,88
Ny+Ou (0–3) после		14,62±18,16	26,61±25,91*	20,33±21,05	15,52±14,27
Ny+Ou (0–10) до	100,60±31,23	96,83±80,90	151,66±118,37*	121,55±78,08	103,89±118,51
Ny+Ou (0–10) после		100,85±102,89	138,64±115,00	121,70±102,51	97,07±85,69
Ny+Ou (25–35) до	266,15±50,30	250,24±197,97	293,97±144,38	290,00±173,23	260,41±196,87
Ny+Ou (25–35) после		270,50±187,87	290,07±166,87	285,69±188,50	269,03±159,63
Ny+Ou (40–45) до	141,08±25,39	145,68±113,48	165,85±76,30	162,87±93,28	135,05±85,09
Ny+Ou (40–45) после		152,63±108,56	158,00±86,79	156,12±104,73	163,62±85,39

* Достоверно отличается от величин у лиц без ренальной патологии.

Таблица 3

Величины ИНВК для диализных пациентов и контрольной группы при действии нистатина на эритроциты при ресуспендировании в нативной аутологичной плазме, $M \pm SD$

Показатель	(К) Контроль n=24	(1) Группа 1 n=37	(2) Группа 2 n=27	(3) Группа 3 n=23	(4) Группа 4 n=27
Ny+PI (0–3) до	4,60±4,52	10,13±13,61	15,72±20,17*	9,57±10,32*	14,81±20,42*
Ny+PI (0–3) после		8,24±8,26	6,31±5,31	9,38±15,78	9,72±11,83
Ny+PI (0–10) до	38,60±25,73	54,92±57,06	86,85±81,32*	67,80±88,71	73,22±103,82
Ny+PI (0–10) после		51,06±37,82	38,75±26,75	47,23±68,29	48,24±46,30
Ny+PI (25–35) до	94,81±54,04	144,63±122,60	193,90±114,39*	143,68±146,22	140,20±141,83
Ny+PI (25–35) после		126,76±87,05	102,19±67,72	136,41±114,40	123,14±80,93
Ny+PI (40–45) до	49,26±27,89	85,92±74,64	112,19±64,40*	79,12±68,51	82,06±76,10
Ny+PI (40–45) после		75,85±54,41*	60,31±37,77	77,11±63,50	75,78±46,73*

* Достоверно отличается от величин у лиц без ренальной патологии.

характерным именно для группы больных со стажем заместительной терапии 1–3,8 года.

Графически результаты опытов, представленные в табл. 1–3, изображены на рис. 2–4. По оси абсцисс – время (годы лечения, проведенные на

хроническом гемодиализе), по оси ординат – отношение величин ИНВК пациентов гемодиализа к ИНВК лиц без ренальной патологии.

Согласно представленным данным, судя по величине ИНВК, наибольшая нестабильность кле-

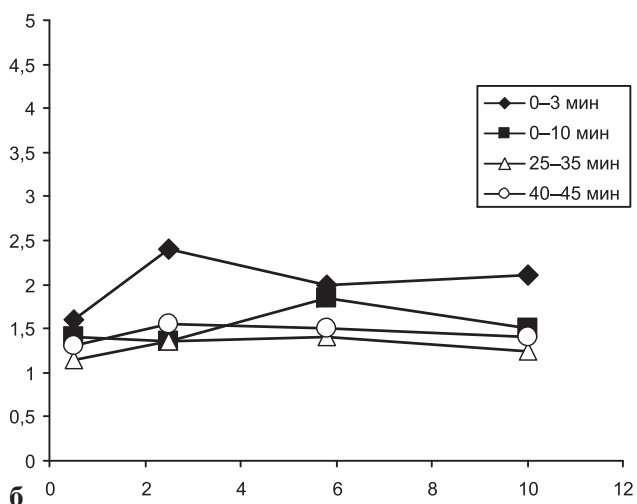
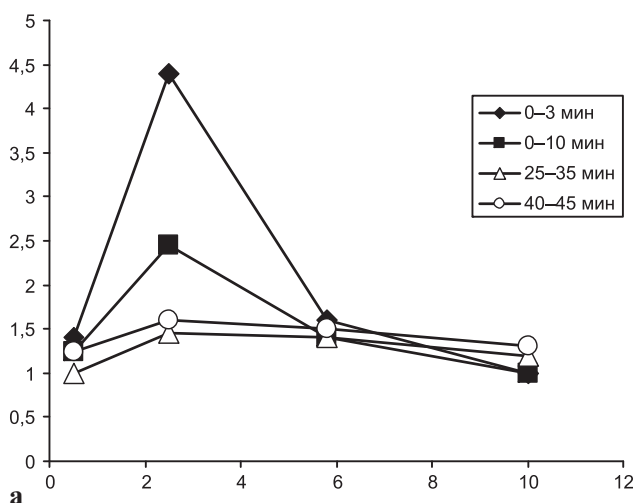


Рис. 2. Динамика ИНВК при действии на мембраны эритроцитов каналоформера нистатина: а – до сеанса гемодиализа; б – после сеанса гемодиализа.

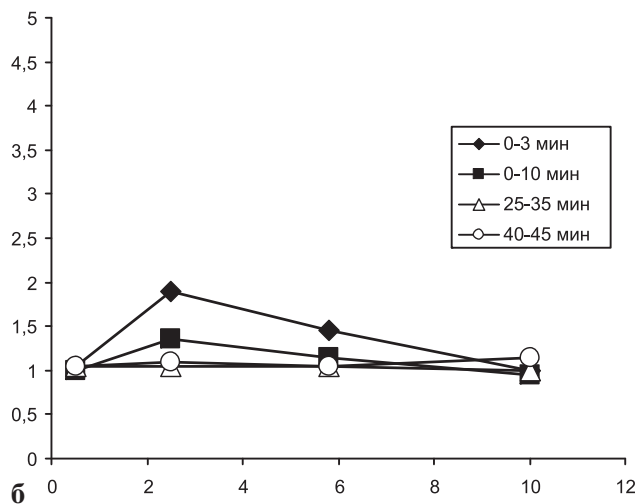
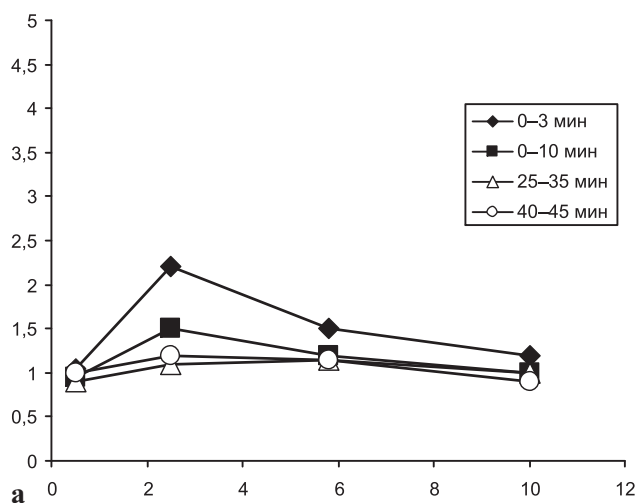


Рис. 3. Динамика ИНВК при действии на эритроциты каналоформера нистатина при их предварительной инкубации с убаином: а – до сеанса гемодиализа; б – после сеанса гемодиализа.

точных мембран отмечалась у пациентов 2-й группы гемодиализа.

Был проведен факторный анализ ансамбля, объединяющего все изученные клинические, биохимические и биофизические показатели пациентов хронического гемодиализа. Степень структурированности этой системы, включающей в себя семь факторов, составляет чуть более 50%. Количество выбранных факторов соответствует критерию «каменистой осыпи» Кеттеля [2].

В табл. 4 представлены четыре компоненты, вносящие наибольший вклад в структуру общей совокупности показателей.

В первый фактор с наивысшим процентом общей дисперсии, составляющим примерно 15%, с наибольшими весами вошли исключительно величины интегрального нормированного выхода калия при действии на эритроциты пациентов гемодиализа только лишь нистатина как до, так и после сеанса, либо при действии каналоформера на клетки, предварительно инкубированные с убабином.

Вторая компонента, представленная в табл. 4, обладая удельным весом чуть более 9,7%, объединяет показатели артериального давления до и после сеанса гемодиализа, отражающие состояние сердечно-сосудистой системы пациентов и показатели их красной крови.

В составе третьего фактора, вклад которого в общую структуру составляет 6,81%, – вновь показатели резистентности эритроцитов к внешнему действию нистатина, но только при ресуспендировании клеток в аутологичной плазме.

Четвертая компонента (удельный вес – 5,4%) характеризует эффективность проводимого сеанса гемодиализа, поскольку в нее вошли концентрации креатинина и мочевины до сеанса и креатинина – после сеанса, концентрации фосфата, масса пациента до и после диализа, а также расчетный показатель эффективности гемодиализа КТ/V.

В составе пятой и шестой компонент с невысоким удельным весом (4,96 и 4,37%, соответственно) присутствуют показатели общей резистентности эритроцитов. Так, пятый фактор объединяет характеристики электролитного и водного обменов и длительность кислотного гемолиза до и после сеанса гемодиализа, а шестой – осмотическую резистентность клеток и содержание альбумина в плазме крови.

ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние плазматических эритроцитарных мембран у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом, достаточно сильно меняется в зависимости от срока лечения. Самые зна-

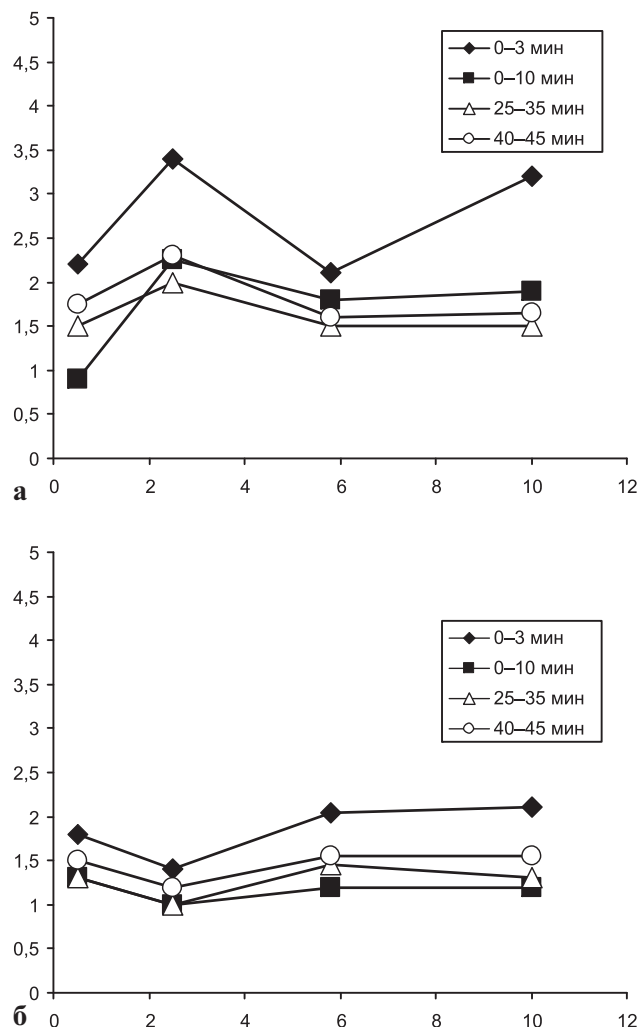


Рис. 4. Динамика ИНВК при действии на эритроциты каналоформера нистатина при их ресуспендировании в аутологичной плазме: а – до сеанса гемодиализа; б – после сеанса гемодиализа.

чительные отклонения от нормы наблюдаются на ранних сроках терапии, но не на самом начальном (вводном) этапе, а при продолжительности регулярного гемодиализа от 1 до 3,8 года. Именно для этих пациентов (группа 2) характерны значительные отклонения от показателей контрольной группы, что свидетельствует о наиболее выраженной дестабилизации мембранных структур. При этом процесс восстановления мембраны эритроцитов в нативной среде (аутологичной плазме) происходит значительно быстрее.

При более длительных сроках гемодиализной терапии резистентность эритроцитов к внешнему воздействию каналоформера вплотную приближается к величинам, характерным для лиц без ренальной патологии. Сопротивление прямому агрессивному воздействию нистатина можно представить как результат многолетней субкомпенсации уремической интоксикации на фоне процедур замести-

тельной почечной терапии экстракорпоральной детоксикации. Этот своеобразный компенсаторный механизм выражается, прежде всего, в уменьшении количества сформированных в билипидном слое гидрофильных транспортных каналов и лишь во вторую очередь в интенсификации инактивационного механизма и, возможно, основных и минорных вариантов активного транспорта. В то же время предварительная экспозиция с убаином в такой ситуации позволяет равномерно стабилизировать мембрану эритроцита на всех этапах.

Объединение в первом факторе характеристик резистентности эритроцитов исключительно к действию нистатина, причем только тех, которые относятся к мембране, не взаимодействующей с нативным окружением, подчеркивает важность свойств непосредственно самой мембранной фазы. Следует отметить, что здесь присутствуют как показатели быстрых процессов, так и отдаленных временных интервалов при установлении «квазиравновесного состояния» в отношении трансмембранного перемещения ионов калия, т.е. и на долю формирования канала, и на долю репаративных компенсаторных

процессов приходится примерно равные вклады.

Следует отметить, что основная факторная нагрузка третьего фактора ложится на додиализные характеристики, отвечающие такому состоянию, при котором поверхностные мембранные молекулы взаимодействуют с уремическими токсинами, присутствующими в относительно высоких концентрациях. Здесь впервые в составе фактора появляется «площадь инверсии», что указывает на безусловную значимость процессов активного транспорта в поддержании электролитного статуса эритроцитов в экстремальных условиях быстрой смены состава окружающей среды.

Присутствие показателей кислотного гемолиза в пятой главной компоненте одновременно с концентрациями мочевой кислоты, в общем, достаточно неожиданно. Скорее всего, мочевая кислота здесь выступает не в качестве прооксидантного агента, а как один из участников формирования кислотно-щелочного равновесия. Объединение в шестой главной компоненте величин осмотической резистентности и абсолютной, и относительной концентрации альбумина представля-

Таблица 4

**Фрагмент структуры системы клинических, клинко-лабораторных показателей
и показателей резистентности к внешнему действию каналоформера.
Компоненты I, II, III и IV (факторный анализ)**

КОМПОНЕНТЫ							
I		II		III		IV	
Показатель	Факторная нагрузка	Показатель	Факторная нагрузка	Показатель	Факторная нагрузка	Показатель	Факторная нагрузка
Ny (0–3) до	0,48	№ сеанса	0,36	PI+Ny (0–3) до	0,64	BW до	0,65
Ny (0–3) после	0,61	АД сист. до	- 0,89	PI+Ny (0–10) до	0,79	BW после	0,63
Ny (0–10) до	0,70	АД сист. после	- 0,90	PI+Ny (25–35) до	0,75	Na после	0,41
Ny (0–10) после	0,79	АД диаст. до	- 0,81	PI+Ny (40–45) до	0,70	Фосф. до	0,39
Ny (25–35) до	0,84	АД диаст. после	- 0,83	PI+Ny (SI)	0,54	Фосф. после	0,45
Ny (25–35) после	0,88	АД пульс. до	- 0,78			Ug до	0,52
Ny (40–45) до	0,84	АД пульс. после	- 0,83			Cr до	0,48
Ny (40–45) после	0,88	АД средн. до	- 0,88			Cr после	0,63
Ou+Ny (0–3) до	0,46	АД средн. после	- 0,90			КТ/V	- 0,37
Ou+Ny (0–3) после	0,70	Na до	- 0,38			Эритроциты	0,51
Ou+Ny (0–10) до	0,55	Ht до	0,50			Hb	0,51
Ou+Ny (0–10) после	0,67	Ht после	0,59				
Ou+Ny (25–35) до	0,76	Эритроциты	0,50				
Ou+Ny (25–35) после	0,75	Hb	0,53				
Ou+Ny (40–45) до	0,76						
Ou+Ny (40–45) после	0,73						
Собств. значение: 14,98		Собств. значение: 9,73		Собств. значение: 6,81		Собств. значение: 5,40	

Примечание. АД сист. до – систолическое АД до сеанса гемодиализа; АД сист. после – то же после сеанса гемодиализа; АД пульс. до – пульсовое АД до сеанса гемодиализа; АД пульс. после – то же после сеанса гемодиализа; АД средн. до – среднее гемодинамическое АД до сеанса гемодиализа; АД средн. после – то же после сеанса гемодиализа; Ht – гематокрит; Hb – концентрация гемоглобина; BW до – масса тела пациентов до сеанса гемодиализа; BW после – то же после сеанса гемодиализа; Na до – концентрация ионов натрия в плазме крови до сеанса гемодиализа; Na после – то же после сеанса гемодиализа; Фосф. до – концентрация фосфатов в плазме крови до сеанса гемодиализа; Фосф. после – то же после сеанса гемодиализа; Ug до – концентрация мочевины в плазме крови до сеанса; Cr до – концентрация креатинина в плазме крови пациентов гемодиализа, измеренная до сеанса гемодиализа; Cr после – то же после сеанса гемодиализа; КТ/V – коэффициент эффективности дозы гемодиализа (характеризует степень очистки организма по уровню мочевины в сыворотке крови).

ется вполне логичным: защитные свойства этого белка определяют и высокую осмотическую устойчивость. Отнесение величин, характеризующих осмотический гемолиз, лишь к шестому фактору, скорее всего, говорит о хорошей адаптации клеточных систем пациентов к трансмембранным перемещениям больших объемов воды. Следовательно, риск дестабилизации мембранных структур при осмотических воздействиях на эритроциты не столь велик, как при мембранном окислительном стрессе и связанном с ним ПОЛ, приводящим к изменениям липофильных свойств билипидного слоя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, химические трансформации, затрагивающие молекулы фосфолипидов, формирующих бислой, диспропорции в количественных соотношениях содержания конкретных липидных компонентов мембраны, не всегда суть ухудшение, а, скорее, это варианты адаптации к необычным условиям существования человеческого организма. Клеточные мембраны пациентов гемодиализа должны быть осмотически устойчивыми и резистентными к внешним воздействиям. Адаптация к многократной и быстрой смене состава внеклеточной среды, к массивным трансмембранным потокам растворителя – воды – и растворенных в ней веществ, возникновение которых сопровождается изменениями осмоляльности, приводит к необходимости «принесения в жертву» лабильности клетки в угоду выполнению эритроцитом своей основной транспортной функции.

Безусловно, для поддержания подобного «экзотического» стационарного гомеостаза необходимы некоторые резервы, обеспечиваемые контролем над БЭН и высоким качеством проведения гемодиализных процедур. Более того, по-видимому, только высокое качество диализных сессий на протяжении многих лет может затормозить и даже повернуть вспять структурные изменения, происходящие с окисляемыми составляющими мембран при истощении АОС. Даже если концентрация альбумина превысит минимально необходимые, по мнению N. Matsuzawa, для осуществления превентив-

ной роли значения 3,8 г/дл, но его молекулы будут находиться в основном в модифицированном состоянии, другие функции белка, кроме поддержания онкотического равновесия, не реализуются [5]. Обеспечение высокой синтетической активности в отношении белков и липопротеинов также может быть достигнуто лишь при тщательной детоксикации, достигаемой, например, при современных модификациях стандартного режима гемодиализа. Увеличение продолжительности процедуры в том или ином варианте дает возможность уменьшить потоки крови и диализата, что приводит к замедлению смены состава внеклеточной среды и снижению интенсивности изменений осмоляльности [3]. В результате повышается синтетическая активность в отношении белков и липопротеинов, нормализуется функционирование ферментативных систем и, как следствие, улучшаются клинические показатели. Следует подчеркнуть, что изменения, происходящие в клеточных мембранах при прогрессировании ХБП в додиализный период, весьма значительны и не поддаются обратному развитию на протяжении многих месяцев хронического гемодиализа. Таким образом, имеются веские основания настаивать на том, чтобы мембранопротекторные мероприятия стали неотъемлемой и обязательной частью превентивной терапии на всех стадиях лечения ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Борисов ЮА, Лебедева ЭБ, Спиридонов ВН, Суглобова ЕД. Резистентность к внешнему действию каналоформера как характеристика клеточных мембран пациентов гемодиализа. *Нефрология* 2007; 11 (1): 38–54
2. Бююль А, Цёфель П. *SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей* : Пер. с нем. ООО «ДиаСофтЮП», СПб.: СПб., 2005: 608
3. Смирнов АВ. Заместительная почечная терапия. *Нефрология* 2011; 15 (1): 33–46
4. Спиридонов ВН, Борисов ЮА, Лебедева ЭБ, Левыкина ЕН, Суглобова ЕД. Годы и жизнь (как объективная реальность) на гемодиализе. *Нефрология* 2005; 9: 35–47
5. Matsuzawa N. Studies on the relationship between serum albumin concentration and lipid peroxidation in the erythrocyte membrane of maintenance hemodialysis patients. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2001; 43 (2): 55–62

Поступила в редакцию 15.01.2012 г.
Принята в печать 04.04.2012 г.

© Н.Н.Смирнова, Н.Б.Куприенко, 2012
УДК 616-036.12-053.1

Н.Н. Смирнова¹, Н.Б. Куприенко¹

ФЕТАЛЬНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИИ ВЗРОСЛЫХ

N.N. Smirnova, N.B. Kuprienko

FETAL PROGRAMMING OF PATHOLOGY IN ADULTS

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

РЕФЕРАТ

В обзоре приводятся данные, свидетельствующие о роли условий внутриутробного развития плода в возникновении хронической патологии у взрослого и пожилого индивидуума. Обсуждается значимость массы тела при рождении, связанная с характером питания матери, состоянием плаценты, трофическим статусом плода для развития ожирения, артериальной гипертензии и инсулинорезистентности в постнатальном периоде. Малая масса плода ассоциирована с малым числом нефронов и с высокой уязвимостью почек взрослого.

Ключевые слова: фетальное программирование, ожирение, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, дефицит нефронов.

ABSTRACT

The review provides data, indicating about the role of intrauterine fetal growth conditions in chronic pathology at adults and aged individuals. The significance of body mass at birth, associated with maternal nutrition, placenta, trophic status of fetus in progression of obesity, arterial hypertension and insulin resistance in postnatal period is discussed. Low body mass of fetus is associated with small number of nephrons, and with high risk of kidney diseases in adults.

Key words: fetal programming, obesity, arterial hypertension, insulin resistance, nephron deficit.

Ожирение, артериальная гипертензия и сахарный диабет – грозная триада, уносящая жизни и инвалидизирующая тысячи людей молодого и среднего возраста. Этот симптомокомплекс, объединяемый в понятие «метаболический синдром», стремительно молодеет. Так, в США ожирение диагностируется у 25% выпускников школ и у 15% учеников старших классов. Число детей с ожирением в США выросло с 1965 по 1993 г. на 54% среди детей от 6 до 11 лет и на 39% – среди подростков [1].

По данным ВОЗ, в России избыточная масса тела обнаруживается у 20% детей грудного возраста [2]. По результатам российского эпидемиологического исследования избыточная масса тела выявлена у 11,8% школьников 6–11-х классов, в том числе у 2,3% – ожирение [3]. Артериальная гипертензия (АГ) у взрослых – одно из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. По материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», распространенность АГ среди населения в 2009 г. составила 40,8% (у мужчин 36,6%, у женщин 42,9%)

[4] По данным разных авторов, АГ встречается у 1–14% детей и 12–18% у школьников. Генетическая зависимость между липидным и углеводным обменом и подъемом артериального давления подтверждена многочисленными исследованиями [5]. Одним из главных органов-мишеней, т.е. органом, в первую очередь подверженным неблагоприятному влиянию АГ любого происхождения и любого механизма, являются почки. Всякая значительная и достаточно продолжительная АГ способствует развитию нефроангиосклероза; избыточная масса тела в первую очередь отрицательно сказывается на почечной гемодинамике.

К настоящему времени накоплено большое число данных о фетальном программировании патологии, проявляющейся в постнатальной жизни. Около 20 лет назад Баркер (D.J. Barker) с коллегами (Университет в Саутгемптоне) обнаружили, что географические ареалы с высокой натальной, постнатальной и младенческой смертностью те же самые, что и ареалы со сравнительно высоким уровнем смертности от коронарной болезни сердца у лиц среднего возраста [6]. С тех пор проведено много исследований, доказывающих обратную зависимость между массой тела при рождении (МТР) и уровнем АД у взрослых [7–9]. Помимо АГ, МТР ассоциирует-

Смирнова Н.Н. 197022, ул. Льва Толстого, д. 6–8, кафедра педиатрии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Тел.: 89954566 E-mail: smirnova2012@yandex.ru

ся с такими патологическими состояниями взрослого, как инсулинорезистентность [10, 11], сердечно-сосудистые заболевания, включая инсульт [12, 13], а также, возможно, рак молочной железы [14] и атопия [15].

Влияние малой массы тела при рождении и неудовлетворительного питания в пренатальном и перинатальном периоде на состояние здоровья взрослого доказано как в отношении людей, так и животных. Связь между эмбриональным ростом и заболеваниями в постнатальном периоде, с точки зрения современной патологии, связана с изменением экспрессии генов из-за воздействия эпигенетических феноменов. Во время раннего эмбриогенеза ДНК подвергается деметилированию и реметилированию. Этот процесс осуществляет «маркировку» некоторых генов материнского или отцовского происхождения. Впоследствии эти «меченые» гены инактивируются. Этот эпигенетический процесс затрагивает, прежде всего, рост и развитие плода и плаценты [16, 17].

Многочисленные эпидемиологические исследования доказывают связь между малой массой при рождении и развитием ожирения в последующие годы. Этому, парадоксальному на первый взгляд, феномену посвящено много клинических наблюдений и экспериментальных исследований. Для объяснения этой связи выдвинута «гипотеза бережливости» (*thrifty hypothesis*). Она утверждает, что субоптимальное питание на ранних стадиях развития вызывает у плода и новорожденного метаболическую адаптацию, позволяющую организму развиваться при дефиците нутриентов. В постнатальном периоде, получая обильное питание, индивидиум приобретает такие патологические состояния, как диабет второго типа, АГ, ожирение. Показано, что женщины, испытывавшие голодание во внутриутробном периоде, в возрасте 50 лет имеют риск ожирения выше, чем те, кто не испытал пищевой депривации внутриутробно [18]. Механизмы развития ожирения по «гипотезе бережливости» до конца не ясны.

Ожирение – сложное нарушение обмена, зависящее как от генетических факторов (например мутация рецептора меланокортина-4) [19], так и от условий внешней среды. Опыты на животных указывают на значимость механизмов потребления. Так, детеныши морских свинок, рожденные от матерей, голодавших во время беременности, появлялись на свет с меньшей массой, чем в контрольной группе, но имели сравнительно большие запасы жировой ткани, что создавало предпосылки к ожирению уже во внутриутробном пери-

оде [20]. Похожие данные получены в отношении детей, рожденных с малой массой тела [21]. Изучение экспрессии генов, представленных в висцеральной жировой ткани, извлеченной из плодов от самки крысы, находившейся на белковой депривации, показало усиленную экспрессию генов, вовлеченных в метаболизм углеводов, белков и липидов, по сравнению с контролем [22]. Аналогичные результаты получены на плодах овец после пищевой депривации самок [23].

В постнатальном периоде обилие пищи, увеличенный аппетит и сниженная активность создают предпосылки для ожирения. Это относится как к животным, так и к людям.

Аппетит – это сложный феномен, однако совершенно очевидно, что аппетит может регулироваться или «программироваться» пре- и перинатальным питанием. Добывание пищи (орексия) – приоритетная физиологическая функция всех многоклеточных форм жизни, основной источник получения энергии. Орексиогенная функция (т.е. стимуляция аппетита) и её регуляция развиваются *in utero* на самых ранних этапах развития. Программирование орексиогенных механизмов в ответ на изменения внешних условий плода (или новорожденного) может задавать уровень аппетита в младенчестве, детстве и – в конце концов – у взрослого. Дисфункция аппетита может быть результатом влияния на плод со стороны матери в «критические окна» развития. В ответ на недостаточное питание *in utero* ребенок (детеныш) демонстрирует гиперфагию по сравнению с контролем, что служит важным механизмом развития ожирения в постнатальном периоде [24]. У человека хорошо развиты орексиогенные механизмы. Напротив, сигналы насыщения функционируют слабо. Поэтому попытки индивидуума сбросить массу тела за счет диеты чрезвычайно трудны [25].

Аппетит первично контролируется замкнутой цепью ядер гипоталамуса, получающих импульсы из центральных и периферических источников, включая мозг, желудок, адипоциты и поджелудочную железу. Совокупность этих импульсов генерирует нейро- и гормональные сигналы, настраивающие уровень аппетита для обеспечения энергетических потребностей. Аркообразное ядро (*arcuate nucleus – ARC*) признано ключевой мишенью регулирования аппетита и центральным нейронным процессором орексиогенных и анорексиогенных сигналов. ARC содержит, по крайней мере, две разные популяции нейронов, противоположно регулирующих потребление пищи. Орексиогенные нейроны вырабатывают нейропептид Y

(NPY) и agouti-related protein (AgRP). Анорексигенные нейроны содержат метаболиты меланокортина POMC (pro-opiomelanocortin) и CART (cocaine and amphetamine-regulated transcript). Обе популяции нейронов содержат рецепторы лептина, но с противоположным ответом на лептин: ингибирование NPY/AgRP и стимуляция POMC/CART нейронов [25]. Синтез и выделение NPY в гипоталамусе тесно связаны с нутритивным статусом. Уровень NPY в гипоталамусе увеличивается в ответ на ограничение пищи у овец и крыс [26, 27]. Грелин (Ghrelin) – еще один орексигенный пептид, синтезирующийся в желудке и в гипоталамусе. Он функционирует как эндогенный лиганд рецептора стимулятора секреции гормона роста. Этот рецептор экспрессирован в ARC и других ядрах гипоталамуса и ствола мозга [28]. Уровень грелина наиболее высок при голодании; резко поднимается перед едой и падает в течение 1 ч после еды у людей, овец и крыс. Введение грелина стимулирует аппетит. Лептин, главный гормон насыщения, синтезируется адипоцитами, эпителием желудка и лимфатических узлов, а в период беременности – и плацентой [29]. Лептин поступает в мозг и действует непосредственно в гипоталамусе, подавляя аппетит. Очевидно, лептин косвенно влияет на чувство насыщения путем стимуляции дополнительных анорексигенных пептидов, включая POMC, и подавлением орексигенных пептидов аркообразного ядра ARC (NPY, AgRP) [30]. Уровень лептина снижается при ограничении питания и растет при приеме пищи, введении инсулина и глюкозы [31].

NPY-орексигенные пути функционируют у почти доношенного (зрелого) плода. Центральный NPY значимо стимулирует пищевое поведение почти зрелого плода овцы; при этом содержание NPY увеличивается вдвое при заглатывании амниотической жидкости или сублингвальной введении сукрозы [32, 33]. Лептин, функционирующий как важный сигнал насыщения у взрослых, также выделяется в периоде гестации. В противоположность взрослому организму у плода центральный лептин не ингибирует заглатывание амниотической жидкости или оральной сукрозы [34]. У новорожденных животных перекорм вызывает ранние избыточные прибавки массы тела и жировых отложений с последующим развитием гиперфагии, ожирения, гиперлептинемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Электрофизиологические исследования у таких животных показывают сниженный ингибирующий эффект лептина на нейроны, стимулирующие аппетит, включая NPY-нейроны ARC-ядра [35]. Нейроны вентрального медиального гипота-

ламуса также обнаруживают извращенный ответ на NPY у молодых взрослых, испытавших перекорм сразу после рождения [35].

Биохимические данные подтверждают концепцию программирования орексигенных путей. У плодов с задержкой развития плацентарный лептин и лептин пуповинной крови снижены. Недоношенные и рожденные с малой массой тела новорожденные люди, крысы или телята имеют низкий уровень лептина в плазме [36]. К двум месяцам mRNA-лептин подкожно-жирового слоя отрицательно коррелирует с массой тела при рождении [37]. У взрослых уровень лептина и инсулина связан с массой тела при рождении, независимо от степени ожирения [38].

В последнее время «гипотеза бережливости» пересматривается и уточняется. Помимо нутритивного статуса матери, низкой массой тела при рождении связывают с аномалиями строения и функции плаценты. Последние данные об этом приведены в обширном обзоре Leslie Myatt [39]. Плацента регулирует состав нутриентов и их поступление от матери плоду, служит источником гормональных сигналов, влияющих на метаболизм матери и плода. Поэтому нормальное функционирование плаценты – необходимое условие развития эмбриона. Давно известно, что перенос нутриентов через плаценту зависит от степени васкуляризации, определяющей кровотоки с обеих сторон плаценты. Ангиогенез нарушен в случаях беременности, осложненной преэклампсией, диабетом и другой патологией. Помимо развития сосудистого русла, в последнее время уточнена роль трофобласта в активном транспорте, продукции гормонов и удалении метаболитов через плаценту. В экспериментах на беременных овцах, находившихся на избыточном питании и родивших ягнят с признаками задержки внутриутробного развития (ЗВУР), выявлена недостаточная пролиферация фетальной трофоэктодермы и сниженная экспрессия факторов ангиогенеза в плаценте. В результате были снижены масса плаценты, плацентарный кровоток, а также уровень глюкозы и аминокислот и напряжение кислорода в крови плода [40].

В регуляции функции плаценты человека принимают участие, по крайней мере, 60 генов. Гены, полученные от отца, стимулируют рост плода, а материнские – его замедляют [41]. Эта группа генов контролирует рост как плода, так и плаценты, поэтому влияет как на поступление нутриентов (плацента), так и на их потребление (плод). Выявлены гены, кодирующие специфические транспортеры трофобласта. Так, отцовский ген *Ata3* ко-

дирует компонент системы А транспортера аминокислот [42]; материнский ген *Impt/Slc 22a11* регулирует транспорт органических катионов [43]. Эти процессы контролируются и эпигенетическими механизмами, включая метилирование ДНК и ацетилирование гистонов, под влиянием внешних факторов, включая характер питания матери [41]. Таким образом, становится понятной связь между питанием матери и функционированием плаценты.

Глюкокортикостероиды – ключевые регуляторы развития и созревания органов. В эксперименте на крысах избыточное введение беременной самке глюкокортикостероидов вызывает задержку роста, АГ, гипергликемию, повышенную активность оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники и неврозоподобное поведение в неблагоприятных ситуациях после рождения [44]. Глюкокортикостероиды, вырабатываемые трофобластом, и регулируемые активностью 11β -гидроксистероид дегидрогеназой (11β ГСД), увеличивают экспрессию и функцию транспортеров глюкозы. Трофобласт выделяет 11β ГСД-2, конвертирующий кортизол в неактивный кортизон, предохраняя плод от избытка материнского кортизола. У человека мутация гена-регулятора 11β ГСД-2 ассоциирована с малым весом при рождении и низкой активностью энзима 11β ГСД-2. Повышенный уровень кортизола в крови плода сочетается с ЗВУР [45].

Гипоксия, оксидативный и нитратный стресс – еще одна – весьма существенная – группа факторов, вызывающих патологию плаценты и ЗВУР. Низкое давление кислорода физиологично для органогенеза и является ключевым регулятором образования клеток в раннем периоде дифференцировки трофобласта. Гипоксия способствует образованию большого количества капилляров в структуре трофобласта. Этот феномен аналогичен процессам, происходящим в тканях животных и человека при подъеме на большую высоту. Гуморальные посредники капилляризации – сосудисто-эндотелиальный и плацентарный факторы роста и ангиопоэтин [46, 47]. Возрастающая метаболическая активность плацентарных митохондрий в течение гестации вызывает физиологическое увеличение оксидативного стресса при нормально протекающей беременности. В случаях преэклампсии или диабета оксидативный стресс усиливается, что проявляется увеличением образования активных форм кислорода либо угнетением антиоксидантных ферментов. Трофобласт и эндотелий сосудов плаценты в избытке продуцируют оксид азота (NO) и пероксинитриты. Это приводит к выключению фосфор- $p38$ MAPкиназы – ключевого фермента для развития плаценты. В экспе-

рименте подавление этого энзима вызывало гибель эмбрионов мыши [39]. Эти данные подтверждают, что гипоксия, оксидативный и нитратный стресс, наряду с другими факторами, служат регуляторами развития и функции плаценты и, соответственно, модифицируют фетальное программирование.

Связи между малой массой тела при рождении и повышенным артериальным давлением (АД) посвящено большое число исследований. Эта связь достоверно установлена в экспериментальных работах, выполненных на крысах, поросятах и ягнятах. «Маловесные» крысят и поросята имели достоверно более высокое АД, чем их «полновесные» ровесники [48]; ягнята, рожденные от многоплодной беременности, после рождения демонстрировали артериальную гипертензию (АГ) в отличие от животных, не имевших близнецов [49]. В литературе появляются указания на дефицит конкретных нутриентов в период гестации, создающий предпосылки для АГ в постнатальном периоде. Это, прежде всего, касается железа [50] и некоторых аминокислот (глицина и метионина). Роль последних связывают с метилированием ДНК [51]. В публикациях, посвященных многочисленным наблюдениям, выполненным в разных странах и в различных когортах обследованных, также констатируется связь между МТР и величиной АД в постнатальном периоде. Однако доказано, что увеличение систолического давления во взрослой жизни относительно мало: приблизительно 3,5 мм рт. ст. на 1 кг дефицита массы тела при рождении [52]. Наблюдения за близнецами, априори имеющими меньшую массу тела при рождении, не выявляет повышенной смертности от ишемической болезни [53]. Остается без ответа вопрос о степени ассоциации АГ с низкой массой при рождении из-за недоношенности [54]. Недавно проведенный мета-анализ о связи между АГ и массой тела при рождении показал, что исследования, проведенные в группах с небольшим числом обследованных, доказывают сильную связь между этими показателями, а анализ больших контингентов часто выявляет значительно более слабую зависимость [55]. Очевидно, что внутриутробное программирование АГ в постнатальном периоде связано с комбинацией разных факторов, действующих на плод, а не только с малой массой при рождении.

Многочисленные опыты на животных доказали, что АГ у особей с низкой массой тела при рождении вызвана, по крайней мере, частично, врожденным дефицитом нефронов в почках. Доказано, что 34–36 нед гестации – критический период для образования конечного числа нефронов; позже но-

вые гломерулы не образуются. Несмотря на то, что не установлено прямой корреляции между числом нефронов и массой тела при рождении у людей с АГ, у взрослых людей с эссенциальной гипертонией число нефронов снижено, а размер гломерул у людей, рожденных с малой массой тела, больше. Увеличенный размер гломерул связан с их гиперфилтрацией из-за уменьшенной фильтрующей поверхности. Гиперфилтрация клинически проявляется микроальбуминурией и ускоренной потерей функции почек, что чаще встречается среди взрослых, рожденных с малой массой тела. Почка с уменьшенным числом нефронов имеет меньший резерв для компенсации при пищевых перегрузках или почечной патологии. Это доказано, в частности, при трансплантации почки. В случаях, когда трансплантированная почка мала относительно массы тела реципиента, приживаемость таких трансплантатов ниже, независимо от иммунологических показателей. [56]. Однако существует гипотеза, в определенной мере противоречащая «теории малого числа нефронов». Суть этой гипотезы в следующем. Если число гломерул уменьшено, то гломерулы имеют большие размеры, что, в общем, обеспечивает нормальную фильтрующую поверхность. АГ у особей, рожденных с малой массой тела, – результат не малого числа нефронов, а развивающихся изменений в постгломерулярном сегменте нефрона, приводящих к повышенной реабсорбции натрия. Эта гипотеза была представлена, в частности, в докладе Eberhard Ritz (Heidelberg) «Роль почки в происхождении первичной гипертензии», сделанном на 2-м международном конгрессе «Гипертензия – от Короткова до наших дней» в Санкт-Петербурге в сентябре 2009 г. В том же докладе обобщены опубликованные за последние годы данные о причинах уменьшенного числа гломерул, полученные в экспериментах на животных. Среди причин упоминается низкое потребление белка матерью, нарушение кровоснабжения матки, гипергликемия и гиперинсулинемия матери, избыточное или очень низкое потребление поваренной соли матерью и избыточное выделение кортикостероидов.

Пrenатальное программирование постнатальной патологии сердечно-сосудистой системы связывают с дисфункцией эндотелия, ассоциирующейся с малым весом при рождении [57]. В частности, определенное значение придается комплексу цинкосодержащих ферментов, или металлопротеаз, вовлеченных в деградацию компонентов внеклеточной матрицы. Эти ферменты секретируются эндотелиальными клетками. Изменения в матрице

металлопротеаз, как полагают, являются маркером эндотелиальной дисфункции и связаны с развитием сердечно-сосудистой патологии и метаболического синдрома [58]. Важную роль в поддержании баланса биосинтеза и деградации сосудистой стенки играют взаимодействия между матрицей металлопротеаз и коллагенстимулирующими факторами. Нарушение такого баланса способствует развитию сосудистых повреждений. Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) имеет коллагенстимулирующую и эндокринную активность воздействия на ткани многочисленных органов-мишеней [59, 60]. При определении плазменных концентраций металлопротеаз, их ингибиторов, IGF-1 и связывающего белка IGFBP-3 у детей найдены корреляционные связи между массой тела при рождении, уровнем АД и эндотелиальной дисфункцией [61].

Связь между малой массой тела при рождении и нарушенной толерантностью к глюкозе во взрослой жизни устанавливает «эмбриональная гипотеза инсулина» Хаттерсли. По этой теории полиморфизм гена гормона роста ассоциирован с генетически обусловленным дефицитом секреции инсулина или его активности [62].

Воздействие неблагоприятных факторов во время беременности может затронуть не только потомство данной беременности, но так же и следующее поколение [63, 64]. Есть несколько возможных объяснений этого феномена. Во-первых, гормональная среда матки матерей может повлиять на развивающиеся репродуктивные органы зародыша [65]. Во-вторых, любые эпигенетические изменения генома могут быть переданы второму поколению [66].

Вопрос обратимости пренатальных нарушений дискутируется, так как нарушения эмбрионального развития обычно диагностируются в поздний период беременности или даже после рождения, нет эффективных средств пренатального лечения ребенка, нет возможности непосредственного исследования влияния устранения неблагоприятных факторов на физиологические процессы, хотя работа в этой области продолжается [67]. Имеются экспериментальные данные, что часть из эффектов пренатального программирования может быть обратима после рождения. Так, в работах М.Н. Vickers, показано, что у взрослого потомства крыс, недокормленных во время беременности, развивались гиперинсулинемия и ожирение в результате уменьшенной двигательной активности и перекармливания. У этих животных также были низкие концентрации лептина. При применении лептина в ранний послеродовой период физиологические изменения, вы-

званные недостаточным внутриутробным питанием, были устранены [68–70].

Эпидемиологические доказательства фетального программирования заболеваний взрослых неоспоримы. К настоящему времени низкая масса тела при рождении является общепризнанным маркером риска патологии взрослых, но остается недооцененным фактором в увеличивающейся во всем мире распространенности гипертонии, диабета, ожирения, заболеваний почек. Особое внимание должно быть направлено на модификацию постнатальных факторов риска у людей с низкой массой тела при рождении. Изучение влияния фетального программирования имеет большой потенциал для многих областей практического здравоохранения – акушерства, педиатрии, кардиологии, нефрологии, эндокринологии и трансплантологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Patricia M. Quen, Carol E. Lany *Handbook of Pediatric Nutrition*, an Aspen Publication 1993: 560–572
2. Коровина НА, Захарова ИН, Нетребенко ОК и др. Функциональное состояние почек у детей при различных видах вскармливания. *Детская гастроэнтерология и нутрициология* 2005; 3 (13): 133–136
3. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Бутрова СА и др. Ожирение в подростковом возрасте. Результаты российского эпидемиологического исследования. *Тер арх* 2007; 10 (79): 28–32
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Авторы (рабочая группа): ИЕ Чазова, ЛГ Ратова, СА Бойцов, ДВ Небиеридзе. *Системные гипертензии* 2010; 3: 5–26
5. Рязанов АС, Аракелянц АА, Юренев АП. Патогенез артериальной гипертензии в рамках метаболического синдрома. *Тер арх* 2003; 3 (75): 86–88
6. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 341 (1): 1077–1081
7. Stein CE, Fall CH, Kumaran K. et al. Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet* 1996; 348: 1269–1273
8. Leon DA, Lithell HO, Vagero D et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915–29. *Br Med J* 1998; 317: 241–245
9. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens* 2000; 18: 815–831
10. Hales CN, Barker DJ, Clark PM et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019–1022
11. Barker DJ, Hales CN, Fall CH at al. Type2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): Relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62–67
12. Barker DJ, Winter PD, Osmond C at al. Weight in infancy and death from ischemic heart disease. *Lancet* 1989; 2: 577–580
13. Martyn CN, Barker DJ, Osmond C, mother's pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. *Lancet* 1996; 348: 1264–1268
14. Mc Cormack VA, dos Santos Silva I, De Stavola BL at al. Fetal growth and subsequent risk of breast cancer: Result from long term follow up of Swedish cohort. *BMJ* 2003; 326: 248
15. Leadbitter P, Pearce N, Cheng S at al. Relationship between fetal growth and the development of asthma and atopy in childhood. *Thorax* 1999; 54: 905–910
16. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 2001; 293: 1089–1093
17. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 2004; 20: 63–68
18. Ravelli AC, Der Meulen GH, Osmond C at al. Obesity at the age of 50 in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 811–816
19. Vaisse C, Clement K, Durand E at al. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 2000; 106: 253–262
20. King KL, Roberts CT, Sohlstrom AI at al. Chronic maternal feed restriction impairs growth but increases adiposity of the fetal guinea pig. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R119–126
21. Yajnik CS, Fall CH, Coyaji KJ at al. Neonatal anthropometry: the thin-fat Indian baby. The Pune Maternal Nutrition Study. *Int J Obes Retard Metab Disord* 2003; 27: 173–180
22. Guan H, Arany E, van Beek JP at al. Adipose tissue gene expression profiling reveals distinct molecular pathways that define visceral adiposity in offspring of maternal protein-restricted rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E663–673
23. Dispham J, Gardner DS, Gnanalingham MG at al. maternal nutritional programming of fetal adipose tissue development: Differential effects on messenger ribonucleic acid abundance for uncoupling proteins and peroxisome proliferation-activated and prolactin receptors. *Endocrinology* 2005; 146: 3943–3949
24. Rennie KL, Johnson L, Jebb SA. Behavioral determinants of obesity. *Best Pract Res clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 343–358
25. Desai M, Gayle D, Babu J, Ross MG. Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: Modulation by newborn nutrition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R91–96
26. Polkowska J, Gladysz A. Effect of food manipulation on the neuropeptide Y neuronal system in the diencephalon of ewes. *J Chem Neuroanat* 2001; 21: 149–159
27. Personen U, Huupponen R, Rouru J, Koulou M. hypothalamic neuropeptide expression after food restriction in Zucker rats: Evidence of persistent neuropeptide Y gene activation. *Brain Res Mol Brain Res* 1992; 16: 255–260
28. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: Structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85: 495–522
29. Hang F, Chen Y, Heiman M, Dimarchi R. Leptin: Structure, function and biology. *Vitamins & Hormones* 2005; 7: 345–372
30. Korner J, Savontaus E, Chua SC at al. Leptin regulation of AgRP and NPY mRNA in the rat hypothalamus. *J. Neuroendocrinol* 2001; 13: 959–966
31. Dallongeville J, Hecquet B, Libel P at al. Short term response of circulating leptin to feeding and fasting in man : Influence of circadian cycle. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 728–733
32. Roberts TJ, Caston-Balderrama A, Nijland MJ, Ross MG. Central neuropeptide Y stimulates ingestive behavior and increases urine output in the ovine fetus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E494–500
33. El Haddad MA, Ismail Y, Guerra C at al. Effect of oral sucrose on ingestive behavior in the near-term ovine fetus. *J Obstet Gynecol* 2002; 187: 898–901
34. Ross MG, El Haddad M, Desai M at al. Unopposed orexigenic pathways in the developing fetus. *Physiol Behav* 2003; 79: 79–88
35. Davidowa H, Li Y, Plagemann A. Altered neuronal responses to feeding-relevant peptides as sign of developmental plasticity in the hypothalamic regulatory system of body weight. *Zh Vyssh Nerv Deiat im I.P.Pavlova* 2003; 53: 663–670
36. Mc Millen JC, Muhlhäusler BS, Duffield JA, Yuen BS. Prenatal programming of postnatal obesity: Fetal nutrition and the regulation of leptin synthesis and secretion before birth. *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 405–412

37. Eckert JE, Gattford KL, Luxford BG et al. Leptin expression in offspring is programmed by nutrition in pregnancy. *J Endocrinol* 2000; 165: R1–6
38. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH et al. neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 2005; 146: 4211–4216
39. Leslie Myatt Placental adaptive responses and fetal programming. *J Physiol* 2006; 572 (1): 25–30
40. Wallace JM, Aitken RP, Milne IS, & hay WW Jr Nutritionally mediated placental growth restriction in the growing adolescent: consequences for the fetus. *Biol Reprod* 2004; 71: 1055–1062
41. Reik W, Constanca M, Fowden A et al. regulation of supply and demand for maternal nutrients in mammals by imprinted genes. *J Physiol* 2003; 547: 35–44
42. Mizuno Y, Sotomaru Y, Katsuzawa Y et al. Asb4, Ata3, and Dcn are novel imprinted genes identified by high-throughput screening using RIKEN cDNA microarray. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 1499–1505
43. Dao D, Frank D, Qian N et al. IMPT1, an imprinted gene similar to polyspecific transporter and multi-drug resistance genes. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 597–608
44. Welberg LA, Seckl JR & Holmes MC. Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, the foeto-placental barrier to maternal glucocorticoids, permanently programs amygdala GR mRNA expression and anxiety-like behaviour in the offspring. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 1047–1054
45. Pepe GJ, Burch MG & Albrecht ED. Localization and developmental regulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 and -2 in the baboon syncytiotrophoblast. *Endocrinology* 2001; 142: 68–80
46. Charnock-Jones DS, Kaufmann P & Mayhew TM. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. 1. Molecular regulation. *Placenta* 2004; 25: 103–113
47. Kaufmann P, Mayhew TM & Charnock-Jones DS. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. Changes during normal pregnancy. *Placenta* 2004; 25: 114–126
48. Woods LL, Weeks DA. Naturally occurring intrauterine growth retardation and adult blood pressure in rats. *Pediatric Res* 2004; 56: 763–767
49. Ross MG, Desai M, Guerra C, Wang S. programmed syndrome of hypernatremic hypertension in ovine twin lambs. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1196–1204
50. Lewis RM, Forhead AJ, Petry CJ et al. long-term programming of blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Br J Nutr* 2002; 88: 283–290
51. Jackson AA, Dunn RL, Marchand MC, Langley-Evans SC Increased systolic blood pressure in rats induced by maternal low-protein diet is reversed by dietary supplementation with glycine. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103: 633–639
52. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systemic review of the literature. *J Hypertens* 2000; 18: 815–831
53. Christensen K, Vaupel JW, Holm NV, Yashin AI. Mortality among twins after age 6: foetal origins hypothesis versus twin method. *Br Med J* 1995; 310: 432–436
54. Keijzer-Veen MG, Finken MJ, Nauta J et al. Is blood pressure increased 19 years after intrauterine growth restriction and preterm birth? A prospective follow-up study in the Netherlands. *Pediatrics* 2005; 116: 725–731
55. Schluchter MD. Publication bias and heterogeneity in the relationship between systolic blood pressure, birth weight and catch-up growth – a meta- analysis. *J Hypertens* 2003; 21: 273–279
56. Valerie A. Luyckx & Barry M. Brenner Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney International* 2005; 68 [Suppl 97]: S68–S77
57. Leeson CP, Kattenhorn M, Morley R et al. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation* 2001; 103: 1264–1268
58. Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 346–359
59. Johnston LB, Dahlgren J, Leger J et al. Association between insulin-like growth factor 1 (IGF-1) polymorphisms, circulating IGF-1, and pre- and postnatal growth in two European small for gestation age populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4805–4810
60. Jensen RB, Chellakooty M, Vielwerth S et al. Intrauterine growth retardation and consequence for endocrine and cardiovascular disease in adult life: does insulin-like growth factor play a role? *Horm Res* 2003; 60[Suppl 3]: 136–148
61. Ricardo Sesso & maria C.P Franco. Abnormalities in Metalloproteinase pathways and IGF-1 Axis: a Link between Birth Weight, Hypertension, and Vascular Damage in Childhood. *American journal of hypertension* 2010; 23 (1): 6–11
62. Day IN, Chen XH, Gaunt TR et al. Late life metabolic syndrome, early growth and common polymorphism in the growth hormone and placental lactogen gene cluster. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5569–5576
63. Klebanoff MA, Graubard BI, Kessel SS, Berendes HW. Lowbirth weight across generations. *JAMA* 1984; 252: 2423–2427.
64. Stein AD, Lumey LH. The relationship between maternal and offspring birth weights after maternal prenatal famine exposure: the Dutch Famine Birth Cohort Study. *Hum Biol* 2000; 72: 641–654
65. Ibanez L, Potau N, Enriquez G, de Zegher F. Reduced uterine and ovarian size in adolescent girls born small for gestational age. *Pediatr Res* 2000; 47: 575–577
66. Reik W, Santos F, Dean W. Mammalian epigenomics: reprogramming the genome for development and therapy. *Theorogenology* 2003; 59: 21–32
67. Harding JE, Bloomfield FH. Prenatal treatment of intrauterine growth restriction: lessons from the sheep model. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2: 182–192
68. Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, Hofman PL, Gluckman PD. Foetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol* 2000; 279: E83–E87
69. Vickers MH, Breier BH, McCarthy D, Gluckman PD. Sedentary behavior during postnatal life is determined by the prenatal environment and exacerbated by postnatal hypercaloric nutrition. *Am J Physiol* 2003; 285: R271–R273
70. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH et al. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 2005; 146: 4211–4216

Поступила в редакцию 15.03.2012 г.
Принята в печать 04.04.2012 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 гериатрической нефрологии.

Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)
- Материалы для последипломного образования по нефрологии
- Реклама.

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210x295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста, продублирована на электронном носителе или дополнительно прислана по электронной почте. Допустимо направление рукописей только по электронной почте **E-mail: akulikova952@gmail.com**. Однако каждый такой случай должен быть предварительно согласован с Редакцией.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист на русском и английском языке; 2) реферат на русском и английском языке; 3) ключевые слова на русском и английском языке; 4) текст статьи; 5) таблицы; 6) иллюстрации; 7) подписи к иллюстрациям; 8) библиографический список; 9) сведения об авторах.

Титульный лист должен содержать: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т. д. недопустимы.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и включать четыре обязательные рубрики: а) цель исследования; б) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); в) результаты; г) заключение. Объем реферата должен быть не более 200 – 250 слов. После реферата помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Рефераты обзоров, лекций, дискуссионных статей составляются в произвольной форме.

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со 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 указывают производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соот-

ветствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах. Рисунки и таблицы размещаются в тексте статьи.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например, «Результаты и обсуждение») недопустимо!

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В 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. Таблицы располагаются в тексте статьи в соответствии с первым упоминанием. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в соответствии с первым упоминанием. Они должны быть представлены в электронном виде в формате *PCX, *TIF, *BMP, *JPG, а фотографии – только в формате *TIF. Допустимо представление фотографий на глянцевого бумаге. В таком случае на оборотной стороне мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер фотографии, обозначение верха фотографии. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов.* Авторы, желающие поместить иллюстрацию 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-х 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 конкрет-

но ссылается автор. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее. Название книги выделяется курсивом.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно.

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в рекомендованных Index Medicus.

В библиографическом описании диссертации или автореферата диссертации приводятся фамилия и инициалы автора, названия работы (курсивом), вид работы (диссертация, автореферат), указывается вид диссертации (докторская, кандидатская), область науки, по которой защищена диссертация, место и год защиты, после точки с запятой – страницы не которые дается ссылка.

В библиографическом описании сборников трудов научных форумов приводятся фамилии и инициалы авторов, название работы, название издания (тезисы, материалы, труды и т.д. – курсивом), в скобках – место и точная дата проведения форума, место и год издания трудов форума, номера страниц.

Точки в конце описания библиографического источника не ставятся.

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5–17
2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8–89
3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44–50
4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465–478

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер арх* 1999; (6): 45–49
2. Davis LK, Angus RM, Calverley MA. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonare disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456–460
3. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2–5

ДИССЕРТАЦИИ И АВТОРЕФЕРАТЫ

1. Данилова ЕИ. *Клинико-микробиологическое обоснование применения пре- и пробиотиков в комплексной терапии хронического пиелонефрита у детей*. Дис. ...канд. мед. наук. Оренбург, 2006; 27–29
2. Дзеранов НК. *Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни*. Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М., 1994; 57–59

СБОРНИКИ ТРУДОВ НАУЧНЫХ ФОРУМОВ

1. Трапезникова МФ, Дутов ВВ, Базасев 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 количество комплектов:											
НЕФРОЛОГИЯ											
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 на 20__ год по месяцам	руб.	коп.	Количество комплектов								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс адрес											
Кому фамилия, инициалы											
Телефон:											

Абонемент на газету журнал 45860 индекс издания количество комплектов:											
НЕФРОЛОГИЯ											
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 на 20__ год по месяцам	руб.	коп.	Количество комплектов								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс адрес											
Кому фамилия, инициалы											
Телефон:											

Абонемент на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 47959																									
НЕФРОЛОГИЯ КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:																									
НАИМЕНОВАНИЕ ИЗДАНИЯ																									
<table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12														
Куда почтовый индекс адрес																									
Кому фамилия, инициалы																									

Доставочная на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 47959																									
НЕФРОЛОГИЯ КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ																									
НАИМЕНОВАНИЕ ИЗДАНИЯ																									
Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов																									
на 20__ год по месяцам																									
<table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12														
Куда почтовый индекс адрес																									
Кому фамилия, инициалы																									
Телефон:																									