

НЕФРОЛОГИЯ

NEPHROLOGY

Журнал «Нефрология» входит в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (редакция 17.06.2011 года)».

SAINT PETERSBURG PAVLOV STATE
MEDICAL UNIVERSITY

NORTH-WEST NEPHROLOGY
AND DIALYSIS ASSOCIATION

SPC «NEPHRON»

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

Editor-in-Chief

A.V.SMIRNOV

Vice Editors

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

Editorial Board

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

Executive Secretary

I.I.Trofimenko

Executive managing editor

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 • № 3 (edition 1) • 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.Есяян, Я.Ф.Зверев, В.В.Леванович, Н.А.Мухин, А.В.Набоков, Н.Д.Савенкова (ответственный редактор рубрики «Вопросы педиатрической нефрологии»), Е.М.Шилов, А.Н.Шишкин, А.М.Шутов, В.Л.Эмануэль, О.Д.Ягмуров

Ответственный секретарь
И.И.Трофименко

Зав. редакцией
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 • № 3 (выпуск 1) • 2012

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Дорогие коллеги!

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

Для Вас имеется новая возможность оформления подписки на наш журнал.

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

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

Подписные индексы прежние:

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

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: +7-921-392-34-34 или e-mail: orishack@nephron.ru 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 12.05.2012. Подписан в печать 09.07.2012. Формат бумаги 60x90^{1/8}. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 8. Тираж 650 экз.

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул.Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, Нефрокорпус, журнал «Нефрология»
Тел.: (812) 346-39-26; 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 нефрологии (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 **Есяян Ашот Мовсесович**

Тел/факс: 812-234-9191

E-mail: essaian.ashot@gmail.com

Профессор кафедры – **Каюков Иван Глебович**

Тел.: 812-346-3926

E-mail: kaukov@nephrolog.ru

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

Тел.: 812-234-5736

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

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

<p>ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ</p> <p>ГЕРМЭЙН Д.П. Болезнь Фабри</p>	9	<p>LEADING ARTICLE</p> <p>D.P. GERMAIN Fabry Disease</p>
<p>ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ</p> <p>ЗВЕРЕВ Я.Ф., БРЮХАНОВ В.М. Стресс эндоплазматического ретикулума глазами нефролога (Сообщение I)</p>	54	<p>REVIEWS AND LECTURES</p> <p>ZVEREV Ya.F., BRUHANOV V.M. Nephrologist's impression of endoplasmatic reticulum stress (Text 1)</p>
<p>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования</p> <p>АСАНИНА Ю.Ю., КОРСЕВА Е.Е., ШИШКИН А.Н., РУМЯНЦЕВ А.Ш. Взаимосвязь морфологических изменений слизистой оболочки желудка и персистенции <i>Helicobacter Pylori</i> с показателями недостаточности питания у больных, получающих лечение программным гемодиализом</p> <p>РАФРАФИ Х., ВОЛКОВ М.М., СМИРНОВ А.В., ГАЛКИНА О.В. Статус витамина D и патология сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек</p> <p>НАЗАРОВ А.В., ЖДАНОВА Т.В., САДЫКОВА Ю.Р., НИКИТИНА Д.В., СЕРКОВА В.В. Распространённость хронической болезни почек по данным регистра Центра болезней почек и диализа Городской клинической больницы №40 Екатеринбурга</p> <p>КОРОСТЕЛЕВА Н.Ю., РУМЯНЦЕВ А.Ш., СМИРНОВ А.В. Показатели транспорта кислорода в организме больных на программном гемодиализе</p> <p>БОВКУН И.В., РУМЯНЦЕВ А.Ш. Состояние жидкостных пространств организма у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом</p>	72 80 88 93 98	<p>ORIGINAL ARTICLES Clinical investigations</p> <p>ASANINA Yu.Yu., KORSEVA E.E., SHISHKIN A.N., RUMIANTSEV A.Sh. Correlation of gastric mucosa structural changes and <i>Helicobacter Pylori</i> persistence with nutrient deficiency indexes in patients receiving treatment by program hemodialysis</p> <p>RAFRAFI H., VOLKOV M.M., SMIRNOV A.V., GALKINA O.V. Vitamin D state and cardiovascular system pathology at patients with different stages of chronic kidney disease</p> <p>NAZAROV A.V., ZHDANOVA T.V., SADYKOVA Y.R., NIKITINA D.V., SERKOVA V.V. Prevalence of chronic kidney disease according to the register Center of dialysis and kidney diseases clinical hospital №40 mau in Ekaterinburg</p> <p>KOROSTELEVA N.Yu., RUMYANTSEV A.Sh., SMIRNOV A.V. Oxygen transport's indicators in the organism of patients on program hemodialysis</p> <p>BOVKUN I.V., RUMYANTSEV A.Sh. Condition of liquid spaces of the organism at patients with chronic kidney disease receiving treatment by the program hemodialysis</p>
<p>ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ Актуальные проблемы урологии</p> <p>СЛЕСАРЕВСКАЯ М.Н., ЖАРКИХ А.В. Эффективность лазерной коагуляции у больных лейкоплакией мочевого пузыря диодным лазером на аппарате «Лахт-Милон»</p> <p>КНЯЗЬКИН И.В., ГОРБАЧЕВ А.Г., АЛЬ-ШУКРИ С.Х., БОРОВЕЦ С.Ю., ТЮРИН А.Г. Патогенетическая модель простатита в эксперименте на мелких лабораторных животных</p>	106 109	<p>JOURNAL IN THE JOURNAL Actual problems of urology</p> <p>SLESAREVSKAYA M.N., ZHARKIH A.V. Efficacy of laser coagulation at patients with urinary bladder leukoplakia with the diode laser on Lahta-Milon</p> <p>KNYAZ'KIN I.V., GORBACHEV A.G., AL-SHUKRI S.H., BOROVETS S.Yu., TYURIN A.G. Pathogenetic prostatitis model in experiment at small laboratory animals</p>
<p>Гериатрическая нефрология</p> <p>АРЬЕВ А.Л., КУНИЦКАЯ Н.А., АНДРИАНОВА М.А. Подагра и почки: особенности в пожилом возрасте</p>	114	<p>Geriatric nephrology</p> <p>ARYEV A.L., KUNITSKAYA N.A., ANDRAINOVA M.A. Gout and kidneys: features at elderly</p>
<p>НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ</p> <p>БАТЮШИН М.М., ГАЛУШКИН А.А., ПАСЕЧНИК Д.Г., ЛИТВИНОВ А.С., ГАСАНОВ М.З., САДОВНИЧАЯ Н.А., ЦВЕТКОВ Д.С. Клинический случай C1q-нефропатии</p>	117	<p>PRACTICAL NOTES</p> <p>BATYUSHIN M.M., GALUSHKIN A.A., PASECHNIK D.G., LITVINOV A.S., GASANOV M.Z., SADOVNICHAYA N.A., TSVETKOV D.S. Clinical case of C1q – nephropathy</p>

© Доминик П. Гермэйн, 2012
УДК 616.05-003.871-006.31:612.6.05

Д.П. Гермэйн^{1,2}

БОЛЕЗНЬ ФАБРИ

D.P. Germain

FABRY DISEASE

¹University of Versailles – St Quentin en Yvelines (UVSQ), Faculté de Médecine Paris – Ile de France Ouest (PIFO), 78035 Versailles, France.

²Division of Medical Genetics, CHU Raymond Poincaré (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris), 92380 Garches, France

РЕФЕРАТ

Болезнь Фабри (БФ) представляет собой прогрессирующее наследственное, сцепленное с X-хромосомой нарушение метаболизма гликофинголипидов, обусловленное снижением или полным отсутствием активности лизосомальной α -галактозидазы А. БФ встречается у представителей всех без исключения этнических групп, но опубликованные данные о встречаемости БФ – 1 на 100000 могут быть, вероятно, ниже истинной распространенности данного заболевания. При классическом варианте болезни у гемизиготных мужчин с отсутствием остаточной активности α -галактозидазы А могут иметься все характерные симптомы – неврологические (боль), кожные (ангиокератома), почечные (протеинурия, почечная недостаточность), сердечно-сосудистые (кардиомиопатия, аритмия), а также кохлеовестибулярные и цереброваскулярные (транзиторные ишемические атаки, инсульты), тогда как у гетерозиготных женщин симптомы обыкновенно варьируют от очень мягких до тяжелых. Считается, что недостаточность активности лизосомальной α -галактозидазы А приводит к прогрессивному накоплению в лизосомах глоботриозилцерамида, что и запускает каскад клеточных процессов. Обнаружение значимой недостаточности α -галактозидазы является определяющим при постановке диагноза у гемизиготных мужчин. Иногда ферментный анализ помогает в обнаружении гетерозигот, однако нередко не позволяет сделать окончательный вывод из-за случайной инактивации X- хромосомы, в связи с чем проведение молекулярных исследований (генотипирование) у женщин является обязательным. У пациентов детского возраста необходимо исключение других возможных причин болевого синдрома, таких как ревматоидный артрит и невралгические боли. У взрослых в ряде случаев требуется проведение дифференциальной диагностики с рассеянным склерозом. Пренатальная диагностика, осуществляемая путём установления активности ферментов или исследования ДНК в ворсинах хориона или культивированных амниотических клетках, по этическим причинам проводится только у плодов мужского пола. Возможна также преимплантационная диагностика. Однако существование атипичных вариантов и широкая доступность специфической терапии существенно затрудняют генетическое консультирование. Не так давно был предложен специфический метод лечения – заместительная энзимная терапия, заключающаяся в использовании рекомбинантной человеческой α -галактозидазы А, но анализ её отдалённых результатов пока не завершён. Традиционное лечение включает использование анальгетиков для облегчения болевого синдрома, нефропротективной (ингибиторы ангиотензин превращающего фермента и блокаторы АТ1-рецепторов) и антиаритмической терапии, а для пациентов с терминальной почечной недостаточностью – диализа и трансплантации почки. С возрастом прогрессирует повреждение жизненно важных органов и систем, с развитием, на определенном этапе, их функциональной недостаточности. Терминальная почечная недостаточность, угрожающие жизни сердечно-сосудистые или цереброваскулярные осложнения сокращают продолжительность жизни мужчин и женщин, не получающих терапии, в сравнении с общей популяцией на 20 и 10 лет соответственно. Наряду с тем, что существуют веские доказательства того, что длительная энзимная терапия может замедлять прогрессирование заболевания, необходимо подчеркнуть важность применения дополнительных методов лечения и возможности разработки пероральной терапии, что стимулирует исследования в области действующих на активные участки, шаперонов.

Ключевые слова: болезнь Фабри, патофизиология, генетика, α -галактозидаза, лечение.

ABSTRACT

Fabry disease (FD) is a progressive, X-linked inherited disorder of glycosphingolipid metabolism due to deficient or absent lysosomal α -galactosidase A activity. FD is pan-ethnic and the reported annual incidence of 1 in 100,000 may underestimate the true prevalence of the disease. Classically affected hemizygous males, with no residual α -galactosidase A activity may display all the characteristic neurological (pain), cutaneous (angiokeratoma), renal (proteinuria, kidney failure), cardiovascular (cardiomyopathy, arrhythmia), cochleo-vestibular and cerebrovascular (transient ischemic attacks, strokes) signs of the disease while heterozygous females have symptoms ranging from very mild to severe. Deficient activity of lysosomal α -galactosidase A results in progressive accumulation of globotriaosylceramide within lysosomes, believed to trigger a cascade of cellular events. Demonstration of marked α -galactosidase A deficiency is the definitive method for the diagnosis of hemizygous males. Enzyme analysis may occasionally help to detect heterozygotes but is often inconclusive due to random X-chromosomal inactivation so that molecular testing (genotyping) of females is mandatory. In childhood, other possible causes of pain such as rheumatoid

Dominique P Germain University of Versailles - St Quentin en Yvelines (UVSQ), Faculté de Médecine Paris - Ile de France Ouest (PIFO), 78035 Versailles, France. E-mail: dominique.germain@rpc.aphp.fr

Статья публикуется по правилам журнала *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30; и с разрешения автора.

arthritis and 'growing pains' must be ruled out. In adulthood, multiple sclerosis is sometimes considered. Prenatal diagnosis, available by determination of enzyme activity or DNA testing in chorionic villi or cultured amniotic cells is, for ethical reasons, only considered in male fetuses. Pre-implantation diagnosis is possible. The existence of atypical variants and the availability of a specific therapy singularly complicate genetic counseling. A disease-specific therapeutic option – enzyme replacement therapy using recombinant human α -galactosidase A – has been recently introduced and its long term outcome is currently still being investigated. Conventional management consists of pain relief with analgesic drugs, nephroprotection (angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptors blockers) and antiarrhythmic agents, whereas dialysis or renal transplantation are available for patients experiencing end-stage renal failure. With age, progressive damage to vital organ systems develops and at some point, organs may start to fail in functioning. End-stage renal disease and life-threatening cardiovascular or cerebrovascular complications limit life-expectancy of untreated males and females with reductions of 20 and 10 years, respectively, as compared to the general population. While there is increasing evidence that long-term enzyme therapy can halt disease progression, the importance of adjunctive therapies should be emphasized and the possibility of developing an oral therapy drives research forward into active site specific chaperones.

Key words: Fabry disease, pathophysiology, genetics, alpha-galactosidase, therapy.

1. Название заболевания и его синонимы

Болезнь Фабри

Болезнь Андерсона–Фабри

Недостаточность α -галактозидазы А

Диффузная ангиокератома тела (*Angiokeratoma corporis diffusum*)

Церамидный тригексозидоз

Синдром Руитер-Помпен-Виерса (Ruiter-Pompen-Wyers);

Болезнь Свилей-Клионски (Sweeley-Klionsky)

II. Определение

Болезнь Фабри (FD, OMIM 301500) [1, 2] представляет собой прогрессирующий врождённый дефект метаболизма, в генезе которого, особенно на ранних стадиях, важную роль играют клеточная дисфункция и патология микрососудов, обусловленные накоплением гликофинголипидов в лизосомах [3]. Снижение или полное отсутствие активности лизосомальной экзагликогидролазы α -галактозидазы А (α -D-галактозид галактогидролаза, ЕС 3.2.1.22; α -гал А) [4, 5] приводит к прогрессивному накоплению глоботриаозилцерамида (Gb3 или GL-3, также известного как церамидтригексозид или ЦТГ) и родственных ему гликофинголипидов (галабиозилцерамид) в лизосомах [6], представленных в различных типах клеток, включая эндотелиальные клетки капилляров, клетки почек (подоциты, клетки канальцев, клетки гломерулярного эндотелия, мезангиальные и интерстициальные клетки), сердца (кардиомиоциты и фибробласты) и нервные клетки [7]. Заболевание начинается на стадии эмбрионального развития и может проявляться уже в грудном возрасте [8, 9]. Однако по сравнению с множеством других лизосомальных болезней накопления [10, 11] большинство пациентов не имеют клинических симптомов в течение первых лет жизни. Считается, что при БФ лизосомальное накопление и клеточная дисфункция являются пусковыми факторами каскада событий, включающего гибель клеток, нарушение энерге-

тического метаболизма [12–14], поражение микрососудов [15], дисфункцию K(Ca) 3.1 -каналов в эндотелиоцитах [16], окислительный стресс [17], нарушение созревания аутофагосом [18], ишемию тканей и, самое главное, развитие необратимого фиброза тканей сердца [19–21] и почек [22]. Первые симптомы появляются в возрасте 3–10 лет, у девочек, обычно, несколько позднее, чем у мальчиков [23, 24]. В процессе взросления повреждение систем жизненно важных органов прогрессирует одинаково у обоих полов [24], приводя в конечном итоге к органной недостаточности. Терминальная почечная недостаточность, а также сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения приводят к сокращению продолжительности жизни [25–27].

В течение долгого периода времени БФ считалась «заболеванием взрослых», при котором у большинства, если не у всех больных мужского пола, имел место «классический» фенотип. Позднее были введены дополнительные классификации, включавшие «сердечный» [28, 29] и «почечный» [30] варианты для пациентов с доминирующей или исключительной заинтересованностью сердца и почек соответственно. Гетерозиготные женщины, напротив, ошибочно считались «носителями дефектного гена», более или менее защищенными от появления симптомов болезни. Однако получение новых данных о естественном течении болезни позволяет считать, что более правильным будет считать БФ заболеванием с широким спектром гетерогенно прогрессирующих клинических фенотипов от «классического» тяжелого фенотипа у мужчин до, казалось бы, бессимптомного течения заболевания, иногда наблюдаемого у женщин, и наличием различных промежуточных вариантов. Клинические проявления заболевания у большинства гетерозиготных женщин развиваются по пока неустановленным механизмам [24, 31, 32], и поражение жизненно важных органов, вклю-

чая почки, сердце и/или мозг, появляется на 10 лет позже, чем у мужчин [24].

III. Эпидемиология

БФ относится к группе 50 генетически различных заболеваний, биохимически относящихся к лизосомальным болезням накопления. Каждое заболевание обусловлено врожденным нарушением метаболизма, причиной которого является моногенный дефект, приводящий в конечном итоге к дефициту лизосомального фермента(ов). БФ встречается среди представителей всех этнических групп, однако, учитывая её редкость, установление действительной частоты встречаемости является трудной задачей. Заболеваемость в общей популяции варьирует от 1 на 476000 [33] до 1 на 117000 [34], что, вероятно, существенно меньше истинной распространённости БФ (табл.1).

Так, проект скрининга новорожденных выявил неожиданно высокую распространенность этого заболевания, до 1 на $\approx 3,100$ новорожденных в Италии [35], и установил удивительно высокую частоту новорожденных мужского пола с БФ (приблизительно 1 на 1500) в Тайване, причем 86% имели скрытую сплайсинговую мутацию IVS4+919G>A,

ранее обнаруженную у пациентов с фенотипом с поздним поражением сердца [36] (см. табл.1) Интронная мутация IVS4+919>A также была выявлена у ряда взрослых пациентов из Тайваня, страдающих идиопатической гипертрофической кардиомиопатией [37].

IV. Клиническая картина

A. Ранние симптомы: Болезнь Фабри в детском возрасте

На начальных этапах происходит повреждение мелких нервных волокон периферической соматической [38] и вегетативной [39] нервных систем, с появлением соответствующей симптоматики у мальчиков обычно в более раннем возрасте, чем у девочек [23, 40-42]. Боль, являющуюся одним из самых ранних симптомов БФ, описывают от 60 до 80% пациентов обоих полов [23, 43]. Описано два вида боли: периодические кризы («кризы Фабри»), характеризующиеся мучительной жгучей болью, возникающей в нижних конечностях и распространяющейся вглубь и иррадиирующей в другие части тела; а также хроническая боль, характеризующаяся наличием парестезий в виде покалывания и жжения [44]. Кризы Фабри могут провоциро-

Таблица 1

Исследования распространенности болезни Фабри

Методы	База исследования	Оцениваемый период	Общее число случаев	Количество на 100000	Страна и ссылка
Распространенность при рождении (отношение постнатальных и пренатальных энзимных диагнозов к числу родов)	Два центра, выполняющие все энзимные анализы в Австралии	1980–1996	36	0,85	Австралия [34]
Распространенность при рождении (отношение числа случаев при рождении за определенный период времени к общему числу рожденных живыми за этот же период)	Все лаборатории, занимающиеся пре- и постнатальной диагностикой лизосомальных болезней накопления в Нидерландах	1970–1996	27	0,21	Нидерланды [33]
Распространенность облигатных носителей	Исследование семейного анамнеза с использованием данных регистра UK AFD	1980–1995	60	0,29	Великобритания (только женщины) [26]
Распространенность	Данные региональных генетических центров и центральных энзимных лабораторий, данные лечащих врачей	1980–1995	98	0,27	Великобритания (только мужчины) [425]
Распространенность при рождении (отношение числа случаев при рождении за определенный период времени к общему числу рожденных живыми за этот же период)	Два главных центра, занимающихся диагностикой сфинголипидозов методом энзимного анализа у пациентов до 5 лет с подозрением на лизосомальные болезни накопления	1997–2002	1	0,015	Турция [426]
Распространенность при рождении (отношение постнатальных и пренатальных энзимных диагнозов к числу родов) в северной Португалии	Один центр, обеспечивающий пре- и постнатальную диагностику лизосомальных болезней накопления в Португалии	1982–2001	1	0,12	Северная Португалия [427]
Неонатальный скрининг	Северная Италия	2004–2006	12	30	Италия [35]
Неонатальный скрининг	Тайвань	2006–2008	73	80	Тайвань [36]

Таблица 2

Ранние симптомы болезни Фабри

Органы/системы	Симптомы
Нервная система	Акропарестезии Нейрональная тугоухость Непереносимость жары Потеря слуха, шум в ушах
ЖКТ	Тошнота, рвота, диарея, Метеоризм и боли после еды, раннее чувство насыщения, Проблема набора массы тела
Кожа	Ангиокератомы Гипогидроз
Глаза	Помутнение роговицы и хрусталика Васкулопатия (ретины, конъюктива)
Почки	Микроальбуминурия, протеинурия Нарушение концентрационной функции Гиперфльтрация Повышение экскреции Gb ₃ с мочой
Сердце	Снижение вариабельности сердечного ритма, аритмии ЭКГ-аномалии (укорочение интервала PQ) Недостаточность клапанного аппарата умеренной степени

ваться лихорадкой, физической нагрузкой, утомлением, стрессом, а также быстрой сменой температуры [45]. В тех случаях, когда кризы спровоцированы или же сопровождаются лихорадкой, у пациентов обычно отмечается ускорение СОЭ в клиническом анализе крови. Наличие болевого синдрома при БФ серьёзным образом снижает качество жизни пациентов [46, 47]. Необходимо исключать и другие возможные причины болевого синдрома, такие как ревматическая лихорадка, ревматоидный артрит, болезнь Рейно, системная красная волчанка (СКВ), и невралгические боли, обусловленные процессом роста (зачастую являющиеся ошибочным диагнозом у детей, страдающих БФ) (табл. 2).

Интенсивность болевого синдрома может уменьшаться у взрослых, поэтому важно при первичной диагностике взрослых пациентов анализировать историю болезни на наличие парестезий нижних конечностей в детстве [48].

Среди ранних симптомов, появившихся в детстве и сохраняющихся у взрослого, стоит отметить заинтересованность желудочно-кишечного тракта – частую, но недооцениваемая манифестация БФ [49]. Пациенты могут предъявлять жалобы на боли в животе (часто после еды), жидкий стул, тошноту и рвоту, являющиеся главными причинами анорексии [50]. Вышеуказанная симптоматика может быть обусловлена отложением Gb₃ в вегетативных ганглиях кишечника и кровеносных сосудах брыжейки [51]. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с синдромом раздражённой кишки, преимущественно проявляющимся диареей [50].

Полное отсутствие потоотделения (ангидроз) [52] или сниженное потоотделение (гипогидроз) [53] с уменьшением импеданса кожи [54] являются серьёзной проблемой для пациентов и могут становиться причиной непереносимости жары [55] и физических нагрузок [51, 56].

Наиболее заметным ранним признаком БФ являются ангиокератомы и группы красно-фиолетовых приподнимающихся над поверхностью кожи очагов (рис. 1), обычно располагающихся на ягодицах, в паховой области, в области пупка и на верхних участках бёдер, а также, в некоторых случаях, и на слизистых оболочках, в частности на слизистой полости рта. Гистологически указанные кожные повреждения представляют собой небольшие поверхностные ангиомы, возникающие вследствие массивного повреждения эндотелиоцитов сосудов кожи, с развитием дилатации сосудов дермы (рис. 2). Участки поражения могут располагаться по отдельности или группами, их размер и количество увеличиваются с возрастом [53, 56, 57]. Сообщается также о встречаемости телеангиоэктазий [53, 55] и подкожного отёка [58].

Изменения роговицы («*cornea verticillata*») встречаются часто, но редко влияют на остроту зрения и легко определяются при исследовании с помощью щелевой лампы. Часто наблюдается извитость сосудов сетчатки.

Одним из ранних симптомов является звон в ушах, и есть сообщения о потере слуха у детей [59].

Нередко отмечаются хроническая усталость и трудности с набором массы тела, особенно у подростков. У пациентов детского возраста, мужского пола, страдающих БФ, также наблюдается неишемический приапизм.

Несмотря на фактическое отсутствие нарушения функций жизненно важных органов, вышеуказанные симптомы по отдельности или в совокупности могут серьёзным образом ухудшать качество жизни пациентов детского возраста, ограничивают их физическую активность и процесс социализации [60]. Ранние симптомы БФ представлены в табл. 2.

Ранние признаки поражения сердца и сосудов головного мозга могут выявляться в подростковом периоде у пациентов обоих полов. Обнаружено вовлечение синусового узла и проводящей системы сердца (например, укорочение PQ-интервала, аритмии, уменьшение вариабельности сердечного ритма, умеренная клапанная недостаточность) [61]. Хотя и редко, при магнитно-резонансной томографии (МРТ), в молодом возрасте можно обнаружить признаки микрососудистых ишемических поражений головного мозга [62].

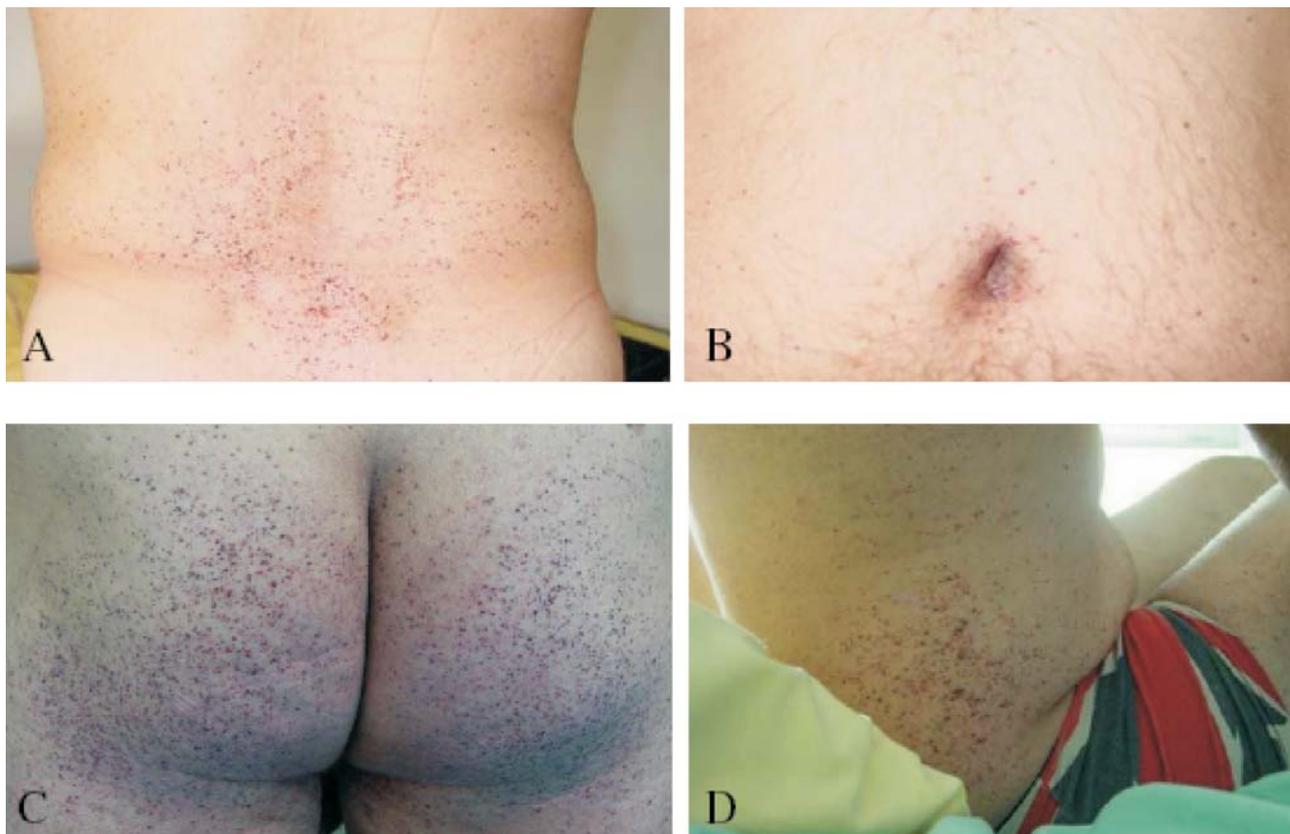


Рис. 1. Ангиокератомы: ангиокератомы – небольшие, приподнимающиеся над поверхностью кожи пятна тёмно-красного цвета, число и размеры которых могут увеличиваться с возрастом, и которые могут появляться по отдельности или группами. В типичных случаях они располагаются на поясничной области (А), ягодичных областях (С), в области паха, по фланкам (D) и на коже проксимальных отделов бёдер, но их распространенность может быть ограничена какой-то конкретной локализацией, например пупок (В).

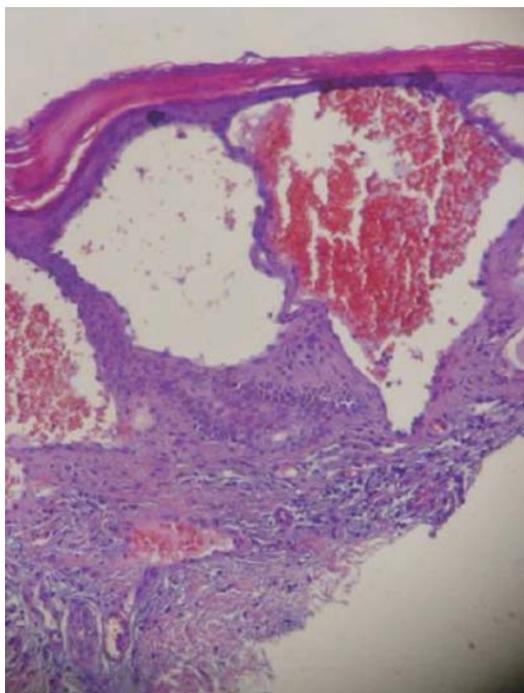


Рис. 2. Биопсия кожи (световая микроскопия): гистологически типичное поражение кожи представляет собой небольшую поверхностную ангиому, образовавшуюся вследствие суммарного повреждения клеток сосудов дермы, с последующей дилатацией сосудов. С разрешения Dr. Juan M. Politei, Buenos Aires, Argentina.

Естественное течение нефропатии при болезни Фабри у детей и подростков в настоящее время остается недостаточно изученным. Признаками раннего, зачастую скрыто текущего, прогрессирующего поражения почек являются микроальбуминурия и протеинурия, развивающиеся не раньше второго десятилетия жизни [63–65]. При гистологическом исследовании почечных биоптатов у детей, ещё до появления микроальбуминурии могут выявляться потенциально необратимые изменения в клубочках, интерстициальных канальцах и сосудистых структурах [65]. Имеются данные о слиянии ножковых отростков подоцитов, указывающие на фокально-сегментарный гломерулосклероз. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в детском возрасте отмечается довольно редко, однако, может появляться уже в подростковом периоде [56, 66]. Исследования функции почек у детей, страдающих БФ, проводились, используя расчетную СКФ, на основе концентрации креатинина. Широко используемая оригинальная формула Шварца (Schwartz) [67] существенно завышает СКФ и имеет низкую точность, тогда как новая сокращённая формула Шварца [68] дает доволь-

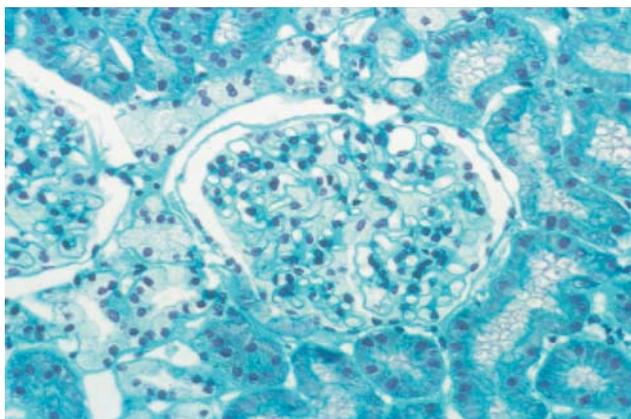


Рис. 3. Биопсия почек (световая микроскопия). Вид клубочка при болезни Фабри при малом увеличении (толстоигольная биопсия). Ув. $\times 320$. С разрешения Dr. Marie-Claire Gubler, Paris, France.

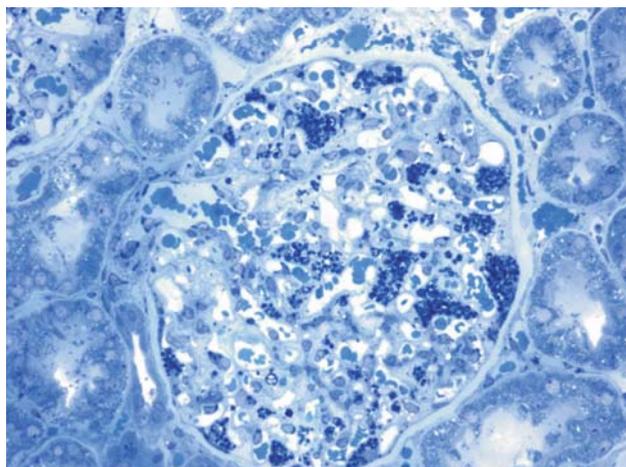


Рис. 4. Биопсия почек (световая микроскопия). Пурпурная окраска указывает на подоциты, содержащие наибольшее количество депозитов Gb3 в почке. С разрешения Dr Laura Barisoni, New York University, NY, USA.

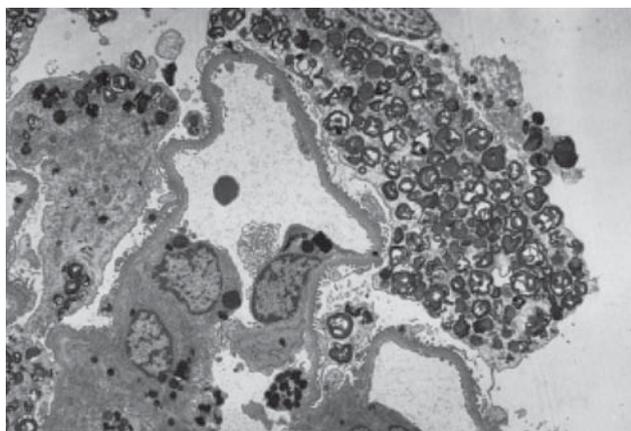


Рис. 5. Биопсия почки. При электронной микроскопии в лизосомах выявляются массивные депозиты гликофосфолипидов. С разрешения Dr Marie-Claire Gubler, Paris, France.

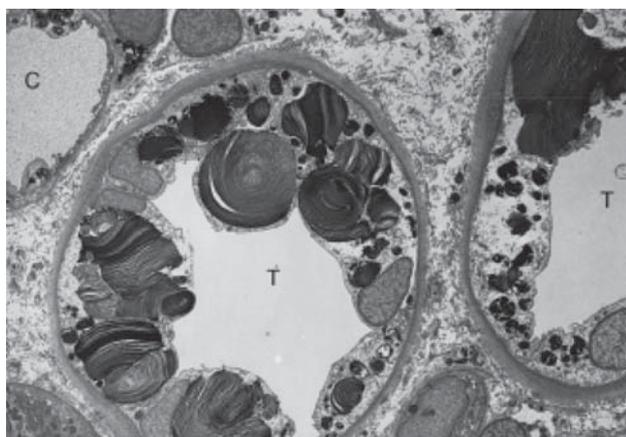


Рис. 6. Биопсия почки (электронная микроскопия). Включения гликофосфолипидов различного размера и формы в клетках дистальных канальцев почки при болезни Фабри.

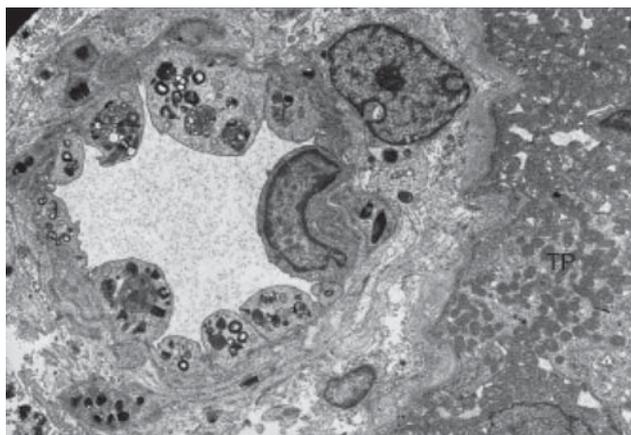


Рис. 7. Биопсия почки (электронная микроскопия). Включения гликолипидов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках почечных артериол. В проксимальных канальцах каких-либо депозитов не выявлено. Ув. $\times 8200$. С разрешения Dr. Marie-Claire Gubler, Paris, France.

но хорошие результаты, завышая величину СКФ в среднем на 5,3 мл/мин/1,73 м², что лишь немного превышает таковую для формулы Кунахана-Барра

(Counahan-Barratt) [69]. Новая сокращённая формула Шварца должна заменить её оригинальный вариант при рутинной оценке функции почек у детей с БФ [70]. Использование принятых в настоящее время формул расчета СКФ на основе уровня креатинина ограничено в связи с их невысокой точностью в так называемой «слепой» зоне, когда при еще нормальных значениях креатинина СКФ может быть существенно снижена. Таким образом, когда изменение СКФ может существенно влиять на режим лечения, рекомендуется определение СКФ с применением дополнительных методик.

В. Поражение почек

Как и другие черты болезни, заинтересованность почек в патологическом процессе увеличивается с возрастом. У классического пациента с БФ причиной поражения почек является отложение Gb₃ в эндотелии клубочков, клетках мезангия, интерстиция и в подоцитах (рис. 3, 4), являющихся,

конечно, дифференцированными эпителиальными клетками, аккумулирующими в своих лизосомах множество миелиноподобных включений (рис. 5). Описано слияние ножковых отростков подоцитов. Накопление гликофинголипидов происходит также в эпителии петли Генле и дистальных трубочек (рис. 6), а также в эндотелиальных и гладкомышечных клетках почечных артериол (рис. 7) [63, 71].

Поражение почек часто дебютирует микроальбуминурией, трансформирующейся в протеинурию на втором и третьем десятилетиях жизни, что, как и при диабетической нефропатии, считается признаком прогрессирования поражения почек при БФ. С возрастом уровень протеинурии нарастает [72]. Развивается изостенурия, сопровождаемая нарушениями канальцевой секреции, экскреции и реабсорбции. На начальных этапах компенсаторная гломерулярная гиперфилтрация может маскировать почечную дисфункцию, но как только происходит повреждение критического числа нефронов, отмечается прогрессирующее снижение функции почек. В результате в третьей и четвертой декадах жизни функция почек обычно постепенно ухудшается, нарастает азотемия [73]. Доминирующие на этом этапе в рамках активности заболевания фиброз, склероз и атрофия канальцев являются предикторами развития терминальной стадии заболевания почек, что обычно происходит у пациентов мужского пола на 4–5-й декадах жизни [25, 74]. Поражение почек при БФ является основным предиктором заболеваемости и смертности, ассоциированных с БФ. Прогрессирование заболевания с развитием терминальной почечной недостаточности и уремии, при отсутствии заместительной почечной терапии, является основной причиной смерти у пациентов мужского пола с БФ, не получавших лечения [25].

Оценка функции почек, которая должна проводиться у каждого пациента, включает определение уровня креатинина плазмы, цистатина С, оценку СКФ, определение общего белка, (микро)альбуминурии, а также уровня экскреции NaCl. На ранних стадиях вовлечения почек в патологический процесс необходимым является количественное определение СКФ [75]. Практичным является определение отношения креатинин/белок разовой порции мочи и оценка СКФ по MDRD. Оценка степени протеинурии и СКФ может быть использована для определения стадии ХБП, как описано в рекомендациях K/DOQI [51]. Биопсия почки может быть полезна при начальной диагностике и при атипичной клинической картине. Повторные нефробиопсии могут понадобиться в случае прогрессировании забо-

левания или для оценки эффективности проводимого лечения [71]. В этой связи следует отметить, что с прогрессированием нефропатии у мужчин и женщин с БФ строго ассоциирована суточная экскреция белка [76, 77].

С. Поражение сердца

Признаки поражения сердца, в том числе гипертрофия левого желудочка, аритмии, стенокардия и сердечная недостаточность, отмечаются приблизительно у 40–60% пациентов, страдающих БФ [25, 78–81]. Причинами аритмий и снижения вариабельности сердечного ритма являются вовлечение в патологический процесс синусового узла, проводящей системы сердца, а также дисбаланс тонуса симпатической и парасимпатической нервных систем. Характерно наличие концентрической гипертрофии левого желудочка, как правило, необструктивной, и диастолической дисфункции, причем более выраженное у мужчин по сравнению с женщинами. Ишемия и инфаркт миокарда являются следствием дисфункции сосудов коронарного русла [82]. С возрастом прогрессирует фиброз миокарда, как интерстициальный, так и заместительный [21, 83]. Заместительный фиброз почти всегда начинается в области заднелатеральной стенки и в срединных отделах миокарда. В терминальной стадии заболевания трансмуральный заместительный фиброз вызывает постепенное снижение сократительной функции сердца с развитием застойной сердечной недостаточности [19, 84–86]. Развитие злокачественных аритмий является причиной большого числа летальных исходов у пациентов с БФ [81, 86, 87].

Структурные изменения левого желудочка

У пациентов с БФ часто встречаются структурные аномалии левого желудочка (ЛЖ), которые могут быть обнаружены при эхокардиографии (рис. 8, 9) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца (рис. 10) [19, 78–80]. Особенно важным в диагностическом плане является измерение толщины межжелудочковой перегородки, поскольку с возрастом, по мере развития заместительного фиброза, задняя стенка миокарда может истончаться. Наиболее распространённым структурным изменением является концентрическая гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) [78]. Тем не менее, несмотря на вышеперечисленные структурные изменения миокарда, систолическая функция сердца в основном сохранна при ее оценке стандартными методами [19, 78–80, 84, 88]. Кардиомиопатия при БФ характеризуется снижением скорости сокращения и расслабления миокарда при тканевой доплерографии (рис. 11, 12), иногда выявляемым даже до развития ГЛЖ.



Рис. 8. Эхокардиография. Парастеральная длинная ось показывает диффузную гипертрофию левого желудочка с увеличением толщины перегородки. С разрешения Dr. Albert A. Hagege, Univercity Rene Descustec, Paris, France.

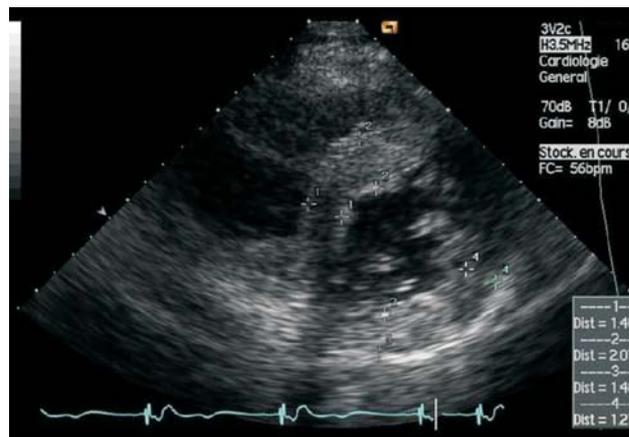


Рис. 9. Эхокардиография. Парастеральная короткая ось демонстрирует гипертрофию левого желудочка. С разрешения Dr. Alber A. Hagege, Univercity Rene Descustec, Paris, France.

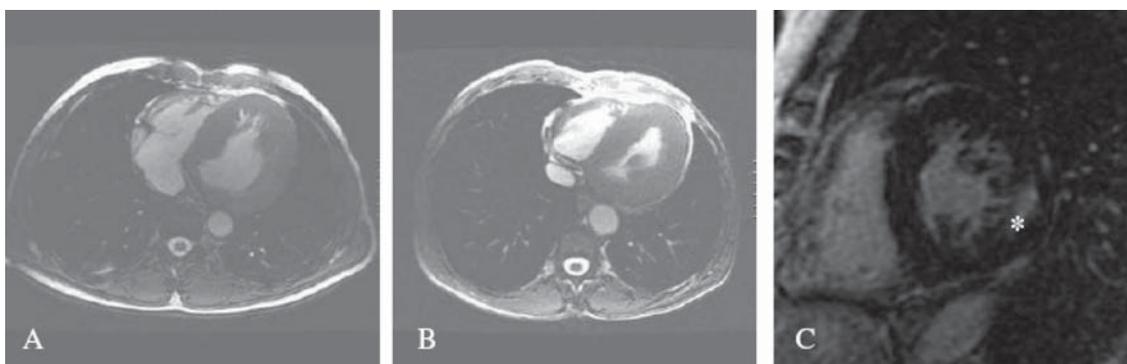


Рис. 10. МРТ сердца для оценки гипертрофии левого желудочка и фиброза. А: гипертрофия левого желудочка у пациента 51 года мужского пола с цереброваскулярными поражениями и терминальной почечной недостаточностью (диализ). В: гипертрофическая кардиомиопатия у пациента мужского пола 56 лет с аритмией, лейкоариозом, с трансплантированной почкой. С: поздний захват гадолиния у пациентки 63 лет с терминальной почечной недостаточностью (диализ).

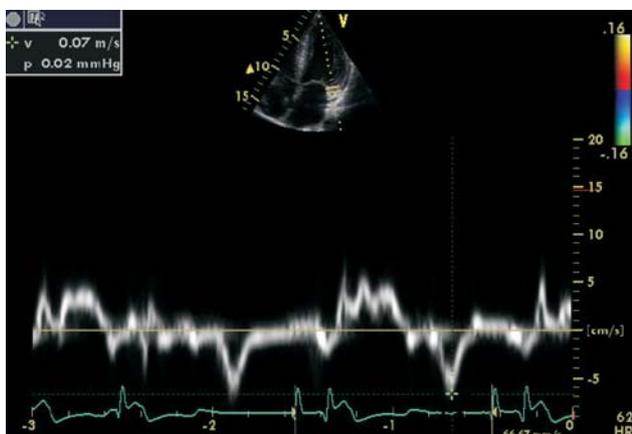


Рис. 11. Тканевая доплерография митрального кольца: практически нормальная систолическая функция. С разрешения Dr. Albert A. Hagege, Univercity Rene Descustec, Paris, France.

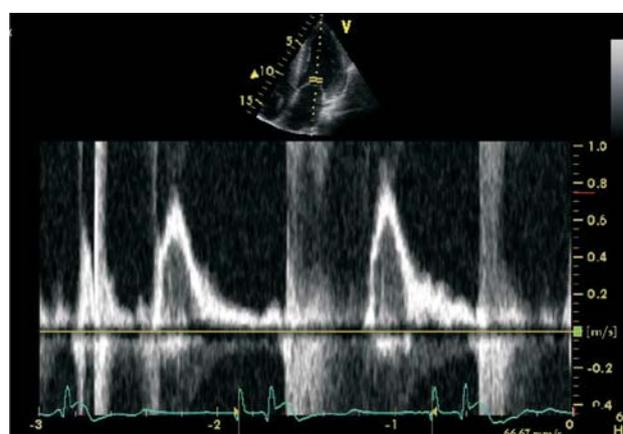


Рис. 12. Допплерография: практически нормальная функция (тот же пациент, что и на рис. 10). С разрешения Dr. Albert A. Hagege, Univercity Rene Descustec, Paris, France.

Метод тканевой доплер-эхокардиографии может обеспечить преคลินิกую диагностику кардиомиопатии, ассоциированной с БФ [89, 90], с оценкой функции миокарда в режиме скорости деформации при тканевой доплер-эхокардиографии путем определения радиальной и продольной деформации миокарда (см. рис. 11, 12) [91].

Структурные изменения правого желудочка
 Типичным структурным изменением правого желудочка (ПЖ) при БФ является его гипертрофия (ГПЖ) с нормальным размером камеры, сохраненной систолической и нарушенной диастолической функцией. По данным проведенного тщательного эхокардиографического обследования 58 пациен-

тов с БФ (средний возраст 40 ± 16 лет), ГПЖ была выявлена у 40% больных, с одинаковой частотой для пациентов обоих полов [92]. У двух третей пациентов с ГЛЖ также выявлялась ГПЖ. Дилатация ПЖ не была обнаружена ни в одном из случаев. При оценке наполнения ПЖ у 47% из 45 пациентов отмечалась диастолическая дисфункция ПЖ, ассоциированная с наличием ГПЖ. Также была установлена значимая корреляция между толщиной стенки ПЖ, возрастом больного и индексом массы левого желудочка (ИМЛЖ) [92]. По данным другого исследования, степень заинтересованности ПЖ при БФ была связана со стадией левожелудочковой кардиомиопатии [93]. Вовлечение в патологический процесс ПЖ при БФ весьма распространено и прогрессирует, в конечном итоге, до тяжелой диастолической дисфункции. Эти данные могут объяснить, почему у пациентов с сохранной функцией ЛЖ часто отмечаются снижение толерантности к физической нагрузке, органомегалия и лимфедема [94].

Электрокардиографические отклонения

Электрокардиографические отклонения (ЭКГ) у пациентов с БФ наблюдаются часто и включают изменения вольтажа и реполяризации, обусловленные ГЛЖ и /или его ремоделированием, депрессию сегмента ST и инверсию зубца T [95]. К другим изменениям относятся укорочение интервала PQ ($< 0,12$ мс) [96], обусловленное уменьшением длительности зубца P, увеличение комплекса QRS, удлинение интервала QT_c, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия [97], блокады атрио-вентрикулярного (АВ) узла [98], блокады ножек пучка Гиса [99] и аритмии (рис. 13) [19, 78–81]. В связи с этим полезно и рекомендуется выполнение 24-часового холтеровского ЭКГ-мониторирования как в начале, так и во время проведения заместительной энзимной терапии (ЗЭТ) (рис. 14). Клинические проявления поражения сердца, наблюдаемые у пациентов с классической формой БФ, также наблюдаются и у пациентов с кардиальным вариантом БФ [28, 100].

Поражение клапанного аппарата. Хотя раньше сообщалось о высокой частоте встречаемости пролапса митрального клапана у пациентов с БФ [101], это не подтверждается данными последних исследований [80, 102].

Поражение коронарных сосудов. У пациентов с БФ отмечается значительное снижение резерва перфузии миокарда [103], а также нарушение функции микроциркуляторного русла [82].

Толерантность к физическим нагрузкам. Толерантность к физическим нагрузкам снижена по

сравнению с расчетными показателями на основе популяционных данных [104, 105].

Вегетативная дисфункция. У пациентов с БФ имеется вегетативная дисфункция, но обычно она не проявляется клинически явными ортостатическими реакциями [106].

Дилатация корня аорты. БФ ассоциирована с высоким риском развития дилатации корня аорты у пациентов мужского пола [107]. Так, при обследовании 71 гемизиготного пациента мужского пола расширение корня аорты было обнаружено у 24% и статистически ассоциировалось с наличием долихоэктатической базилярной артерии ($p=0,008$) (Germain DP, не опубликованные данные) (рис. 15, 16) [107].

Д. Цереброваскулярные нарушения

За характерными ранними признаками БФ в виде периферической нейропатии [38, 108, 109] у взрослых следует развитие цереброваскулярных осложнений и вегетативной дисфункции. Некоторые из наиболее тяжелых неврологических проявлений БФ являются следствием мультифокального поражения микроциркуляторного русла головного мозга [110, 111]. Вовлечение сосудов головного мозга может приводить к разнообразным клиническим проявлениям, включая головную боль, головокружение, транзиторные ишемические атаки, ишемические инсульты с различной (от умеренной до тяжелой) степенью выраженности (рис. 17) [111–113]. Редко встречается сосудистая деменция [114, 115]. По данным Регистра БФ (Fabry Registry[®]), распространенность острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) при БФ составляет 6,9% у пациентов мужского пола и 4,3% у пациентов женского пола, что гораздо выше, чем в общей популяции. Средний возраст развития первого инсульта составляет 39 лет у мужчин и 46 лет у женщин, причём инсульт может быть первым проявлением заболевания [111]. У пациентов, перенёсших ОНМК, как осложнение БФ, отмечается высокая частота встречаемости артериальной гипертензии, а также патологии сердца и почек [111]. Данные как Fabry Registry[®], так и Базы Данных Исходов БФ [Fabry Outcome Survey[®] (FOS[®])] [110] демонстрируют, что большинство ОНМК при болезни Фабри являются следствием поражения мелких сосудов. Документирована дилатационная артериопатия вертебробазиллярного бассейна (рис. 18) [112, 116]. Возможно, что локальному тромбообразованию способствует адгезия к сосудистой стенке нейтрофилов и моноцитов [117], а также региональная гиперперфузия головного мозга [118–120]. Обнаружено, что уровень миелопероксидазы сыворот-



Рис. 13. ЭКГ. Электрокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка с высоким индексом Соколова, депрессией сегмента ST и отрицательными зубцами T в левых грудных отведениях.

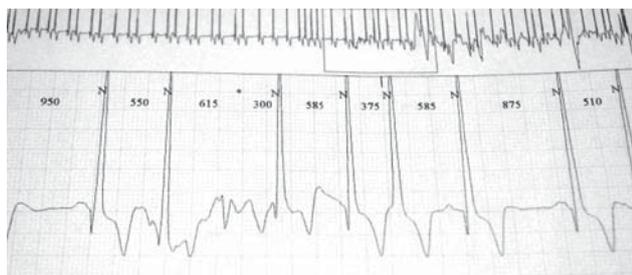


Рис. 14. 24-часовое холтеровское ЭКГ-мониторирование рекомендовано в начале и во время заместительной энзимной терапии, если подозревается аритмия по ЭКГ или пациент жалуется на сердцебиение.

ки является предиктором риска сосудистых осложнений у мужчин с БФ [121].

Для визуализации цереброваскулярных поражений у пациентов с БФ могут использоваться МРТ [116], транскраниальная доплерография (ТКД) [122], протонная магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и диффузионно-тензорная методика визуализации [123]. На МРТ участки поражения белого вещества могут быть одиночными, множественными или сливными (рис. 19) [124, 125]. Кроме того, было обнаружено диффузное поражение нейронов, распространяющееся за пределы видимого при МРТ цереброваскулярного поражения, и в этих случаях может быть предпочтительна 1H-МРС

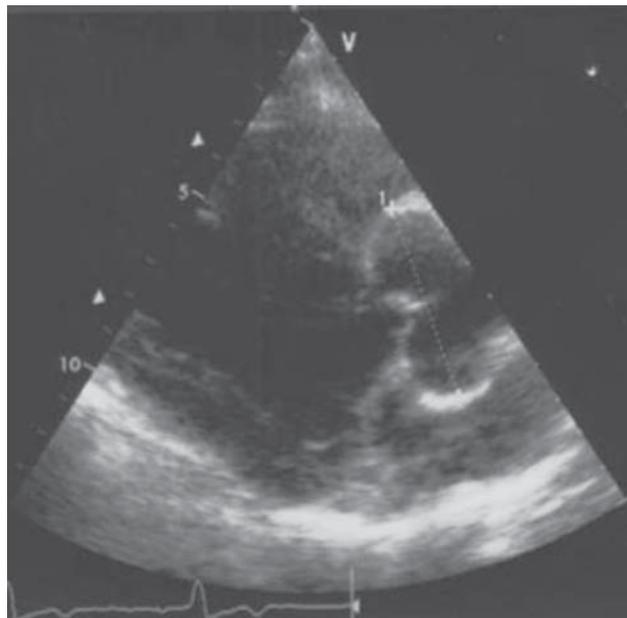


Рис. 15. Дилатация корня аорты. Эхокардиография у пациента, 51 года, с болезнью Фабри: диаметр корня аорты 47 мм. С разрешения Dr. Olivier Dubourg и Dr. Dominique Germain, University of Versailles-St Quentin Yvelines, Versailles, France.

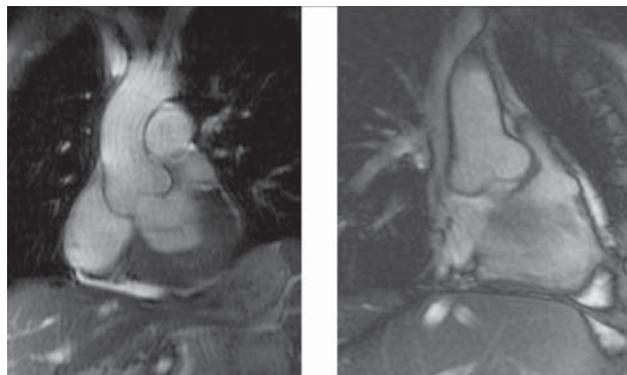


Рис. 16. Дилатация корня аорты у пациента с болезнью Фабри: МРТ демонстрирует дилатацию корня аорты при болезни Фабри. Pr. Dominique Germain, University of Versailles – St. Quentin Yvelines, Versailles, France.

[126]. МРТ головного мозга может выявить перивентрикулярные участки поражения белого вещества, микроочаги геморрагического пропитывания (см. рис. 19), инфаркты коркового вещества, а также глубокие лакунарные инфаркты как белого, так и серого вещества [111, 127–130]. У ряда пациентов с БФ развивается асептический менингит [113, 131, 132]. T1-гиперинтенсивность заднего бугорка таламуса – частая находка при БФ, по-видимому, отражает наличие кальциноза [133, 134]. По последним данным этот признак считается высокоспецифичным для БФ [135], чаще встречается у пациентов мужского пола с кардиомиопатией и тяжелым поражением почек (ColasF, CarlierRY и GermainDP, неопубликованные данные) (рис. 20).

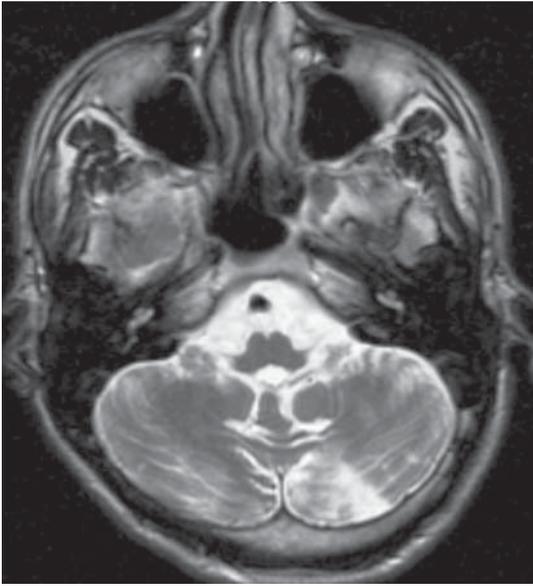


Рис. 17. ОНМК у пациента с болезнью Фабри. На МРТ в сагиттальной проекции выявлен участок поражения левого полушария мозжечка, что позволило поставить диагноз болезни Фабри у пациента, 27 лет, ранее бессимптомного.

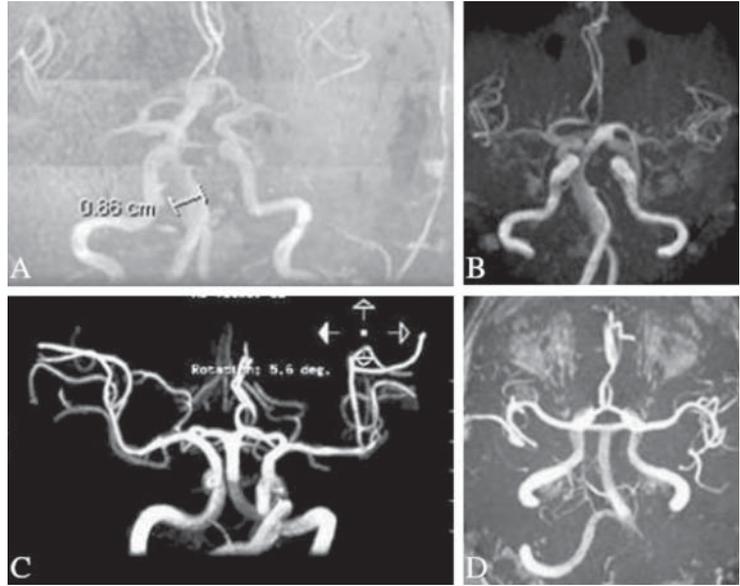


Рис. 18. Долихоэктазия вертебробазилярной циркуляции. Магнитно-резонансная ангиография у четырёх пациентов с болезнью Фабри: видна эктазия сосудов.

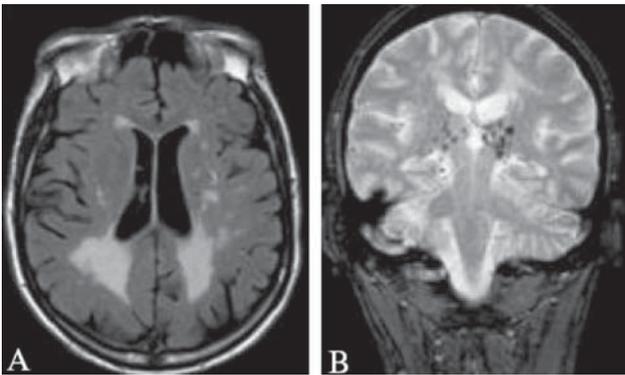


Рис. 19. Очаги высокой интенсивности белого вещества головного мозга, лакуны и микрокровоизлияния. А. В режиме инверсии-восстановления с подавлением сигнала от воды (FLAIR) на аксиальных МРТ-срезах у пациента, 53 лет (9 баллов по шкале Фазекиса), выявляются множественные очаги поражения белого вещества полушарий мозга. В. Лакуны и микрокровоизлияния у того же пациента. С разрешения Dr Robert CARLIER и Dr Frédéric COLAS, CHU Raymond Poincare, Garches, France.

В пилотном исследовании с участием 44 гемизиготных пациентов мужского и 7 гетерозиготных пациенток женского пола с БФ была выполнена МРТ головного мозга. У 6 пациентов была обнаружена мальформация Киари тип I (3 мужчины и 3 женщины) [136]. Является ли это совпадением, требует дальнейших исследований, однако мальформация Киари может объяснить так часто наблюдаемые при БФ эпизоды головной боли и, таким образом, должна исключаться у всех пациентов с БФ [136].

Перед назначением ЗЭТ необходимо полное неврологическое обследование для оценки распространенности и тяжести заболевания. Частота и

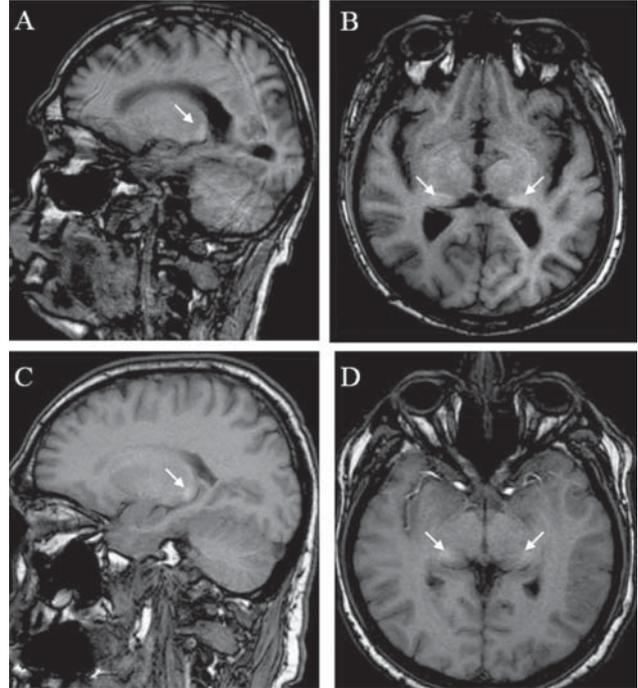


Рис. 20. Симптом заднего бугорка таламуса. У пациентки, 66 лет, на T1-взвешенных сагиттальных (А) и аксиальных (В) МРТ-срезах выявлен симптом заднего бугорка таламуса. У пациента, 42 лет, на T1-взвешенных сагиттальных (С) и аксиальных (D) МРТ-срезах выявлено симметричное повышение сигнала в области заднего бугорка таламуса. С разрешения Dr. Robert Carlier и Dr. Frederic Colas, CHU Raymond Poincare, Garches, France.

тяжесть болевого синдрома также должны оцениваться с использованием таких средств, как краткий опросник оценки боли (Brief Pain Inventory, BPI) или опросника боли McGill (McGill Pain Inventory). Для исключения церебральной васкулопатии мо-

гут быть показаны такие методы, как МРТ головного мозга с T1, T2, FLAIR визуализацией и магнитно-резонансная ангиография (МРА). При лабораторной оценке сопутствующих факторов риска развития инсульта могут выявляться значительно повышенный уровень гомоцистеина, сопровождаемый гиповитаминозом, или же другие генетически детерминированные факторы риска развития тромбоза [51].

Е. Слуховые и вестибулярные аномалии

Слуховые и вестибулярные аномалии при БФ встречаются часто и проявляются широким спектром симптоматики, представленной потерей слуха [137, 138], звоном в ушах и вестибулярным головокружением [137, 139]. Отмечается высокая частота прогрессирующей потери слуха и внезапной глухоты у пациентов мужского пола с классической БФ (рис. 21) [137]. Обнаружена корреляция нейропатического и сосудистого повреждения с потерей слуха у пациентов мужского пола с остаточной активностью α -галактозидазы А, обладающей, по-видимому, определённым протективным эффектом против потери слуха [140]. При обследовании вестибулярного аппарата с помощью метода НИТ (head impulse testing) у 80% пациентов мужского пола и у 77% пациентов женского пола была выявлена прогрессирующая утрата функции вестибулярного анализатора [141].

Е. Зрительные манифестации.

Наиболее ранним симптомом поражения глаз у большинства гемизиготных пациентов мужского пола является помутнение роговицы (определяемой при микроскопии с помощью щелевой лампы) (рис. 22) [142–144]. Необходимо отметить, однако, что подобные изменения могут встречаться и при лечении амиодароном или далагиллом [145]. При офтальмоскопии пациентов с БФ может выявляться умеренная или выраженная извитость сосудов конъюнктивы и сетчатки [142, 143]. Ни дистрофия роговицы, ни повреждение сетчатки/конъюнктивы не ухудшают остроту зрения, однако имеется сообщение об острой потере зрения вследствие односторонней окклюзии центральной артерии сетчатки [146]. Также описаны передняя и задняя субкапсулярная катаракты, причём последняя, являясь патогномичным глазным симптомом БФ, называется «катаракта Фабри». В последнее время опубликованы данные об увеличении слепого пятна (рис. 23) у 38,7% (n=27) пациентов, хотя это не сопровождалось какими-либо дефектами цветного зрения [142].

Г. Вовлечение органов дыхания.

Поражение дыхательной системы является одинаково частой находкой у пациентов обоих полов и

манифестирует одышкой при физической нагрузке, хроническим кашлем и свистящими хрипами [147, 148]. По последним данным, частота выявления обструкции дыхательных путей у пациентов с БФ составляет 26% для женщин и 61% для мужчин [149, 150]. При исследовании была установлена клинически значимая зависимость от возраста и пола прогрессирующего поражения дыхательной системы у пациентов с БФ [150], а исследование эффекта ЗЭТ на вовлечение органов дыхания в патологический процесс продолжают до настоящего времени. Недавно было показано стабилизирующее влияние ЗЭТ на обструктивную форму поражения легких при БФ у гетерозиготной пациентки, обусловленную накоплением Gb₃ [151].

В другом исследовании 39 пациентам с верифицированным диагнозом БФ были выполнены спирометрия и неинвазивный кардиопульмональный тест с нагрузкой. Для сравнения была использована группа контроля. У 18 из 39 пациентов с БФ (46%) отмечалось выраженное снижение диастолического артериального давления (ДАД) при физической нагрузке. Было выявлено значительное снижение ДАД у 9 из 24 пациентов женского пола (38%). В контрольной группе ни у кого не было значительного снижения ДАД во время нагрузки. Выявленное выраженное снижение ДАД может объяснять низкую толерантность к физической нагрузке у пациентов с БФ [104].

Н. Поражение костной системы

В недавно проведенном исследовании двадцати трем гемизиготным пациентам мужского пола с классическим вариантом БФ, средний возраст которых составлял 31 год (от 16 до 60 лет), выполнено определение минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника и головки бедра методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА). Согласно классификации ВОЗ, 20 из 23 пациентов (88%) имели либо остеопению (n=11), либо остеопороз (n=9) в одном или в обоих исследуемых участках (рис. 24) [152, 153]. Вовлечение скелета в последующем подтверждено при обследовании большей группы из 53 пациентов, в которой остеопения выявлялась примерно в 50% случаев [154]. Не так давно описаны случаи тяжелого остеопороза со спонтанными переломами поясничных позвонков (рис. 25) [155]. Пациенты с БФ, в соответствии с последними рекомендациями, должны обследоваться и получать лечение по поводу дефицита витамина D.

И. Депрессия и качество жизни

Пациенты с БФ часто страдают депрессией, однако этой проблеме уделяется мало внимания [156].

По крайней мере, 46% пациентов могут иметь депрессию и 28% могут иметь тяжелую депрессию [47]. По данным последнего исследования, у большинства пациентов депрессия не была диагностирована, что подчёркивает необходимость правильной оценки симптомов депрессии у пациентов с БФ. Поскольку эта проблема недооценена, данные о результатах лечения также отсутствуют. Депрессия может серьёзным образом ухудшать качество жизни пациентов с БФ, что было выявлено при использовании различных опросников, включая SF-36, EuroQoL и MMPI-2 [46, 157–159]. Пациентам с БФ рекомендуются нейрофизиологическое обследование и оценка психического статуса [160, 161].

Ж. Разное

Анемия. По данным FOS® и FabryRegistry®, при БФ широко распространена умеренная цитопения периферической крови и, в частности, анемия [162, 163].

Ремоделирование артерии и утолщение комплекса интима-медиа. У 21 гемизиготного пациента с БФ и у 24 мужчин контрольной группы, подходящих по возрасту, проводилось неинвазивное исследование крупных артерий. С помощью ультразвуковых систем высокого разрешения и аппланационной тонометрии были измерены диаметр общей сонной и лучевой артерий, растяжимость и толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ). Обнаружено, что растяжимость и ТКИМ у пациентов с БФ увеличены в два раза, независимо от площади поверхности тела, возраста пациента и среднего артериального давления. В обеих группах ТКИМ лучевой артерии значительно увеличивалась с возрастом. Тем не менее, угловой коэффициент у пациентов с БФ был в 2,3 раза выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). ТКИМ общей сонной артерии (ОСА) у пациентов с БФ была значительно увеличена (+18%), тогда как растяжимость не была изменена [164, 165].

По данным другого исследования, ТКИМ ОСА как у гемизиготных, так и у гетерозиготных пациентов с БФ, была значительно увеличена при отсутствии фокальных атеросклеротических бляшек [166]. Авторы исследовали наличие взаимосвязи между ГЛЖ и ТКИМ общей сонной артерии. В исследование было включено 30 мужчин и 38 женщин. У 60% мужчин и у 39% женщин была выявлена ГЛЖ. Увеличение ТКИМ ОСА было одинаковым у мужчин и женщин. Одновременное обнаружение ГЛЖ и увеличения ТКИМ ОСА при БФ предполагает общий патогенез этих изменений. Возможной причиной этих изменений может быть

циркулирующий фактор роста, что подтверждено данными *in vitro* [167].

Азооспермия. При анализе биоптатов яичка у двух пациентов с БФ, страдающих бесплодием с азооспермией, по данным световой и электронной микроскопии, в клетках Лейдига были обнаружены отложения тригексоид церамида (Gb_3) [168].

Дизморфизм лица. Хотя лицевой дизморфизм не является значимым симптомом, имеются сообщения о малых аномалиях развития лицевого скелета при БФ. При анализе трёхмерных изображений лиц пациентов с БФ обоих полов лицевой дизморфизм был оценен количественно. Морфометрический анализ разных участков лица выявил значимые различия в форме лиц у пациентов мужского пола и, в меньшей степени, у пациентов женского пола. У мужчин наиболее выраженные аномалии локализовались в периорбитальной области. Алгоритмы распознавания образов достигли точности установления различий до 85% у мужчин в сравнении со здоровыми представителями контрольной группы. Точность установления различий у женщин составила только 67% [169].

Гипотиреоз. В небольшом исследовании, проведенном у 11 пациентов, у четырёх из них (36,4%) был выявлен субклинический гипотиреоз (нормальный уровень свободного тироксина сыворотки при повышенном уровне ТТГ) [170]. Обследование на предмет эндокринологической патологии должно быть рекомендовано всем пациентам с БФ [171].

Лимфедема. Лимфедема упоминалась уже в одном из первых описаний БФ [1] и с тех пор была зарегистрирована у ряда пациентов [58] и обусловлена, по-видимому, структурными и функциональными изменениями лимфатических микрососудов кожи [172].

Паралельвикальные кисты почки. Двадцати четырем пациентам, включенным в исследование с заместительной энзимной терапией, были проспективно выполнены компьютерная томография и МРТ почек. В это одномоментное исследование были также включены 19 здоровых человек группы контроля, подходящие по возрасту. Определялось как наличие и локализация кист в почках, так и соотношение интенсивности сигнала между мозговым и корковым веществом. У 50% пациентов с БФ имелись кисты синусов почек в сравнении лишь с одним (7%) подобным случаем среди представителей контрольной группы. Причины образования кист при БФ пока не ясны [173], однако их наличие может помочь в ранней диагностике заболевания. [174].

Приапизм. Известны случаи приапизма у мо-

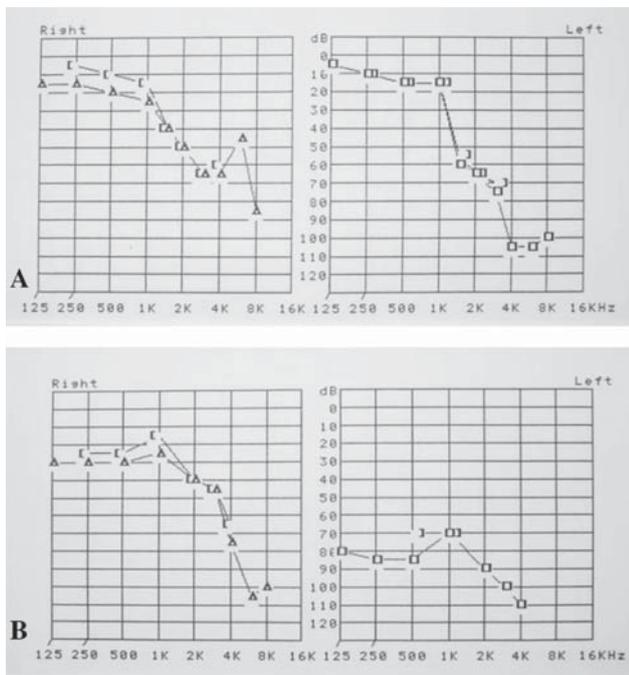


Рис. 21. Гипоакузия у пациентов с болезнью Фабри. А. Гипоакузия у пациента, 39 лет, с гипертрофической кардиомиопатией, церебральной лакуной и трансплантированной почкой. В. Внезапная глухота левого уха и билатеральная гипоакузия у пациента, 54 лет, с шумом в ушах, вертиго, ТИА в вертебро-базиллярном бассейне, гипертрофической кардиомиопатией и трансплантированной почкой. С разрешения Dr. Phillippe Aubert и Dr. Karelle Benistan, CHU Raymond Poincare, Garches, France.

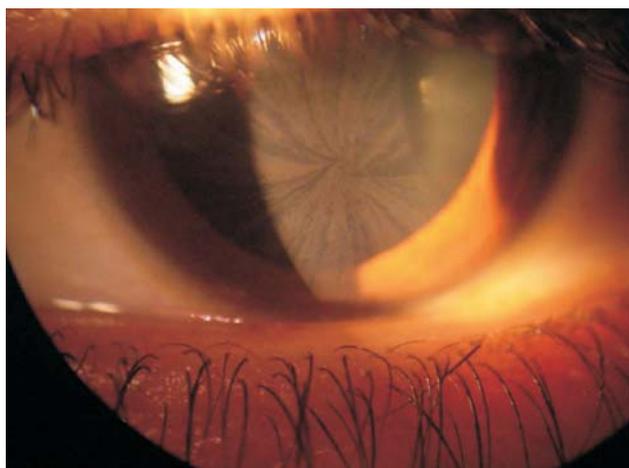


Рис. 22. Роговица пациентки, гетерозиготной по болезни Фабри. Субэпителиальные коричневые линии являются типичным рисунком, характерным для так называемой «cornea verticillata». Эти помутнения не влияют на остроту зрения. С разрешения Dr. Juan-Manuel Politei, Vuenos-Aires, Argentina.

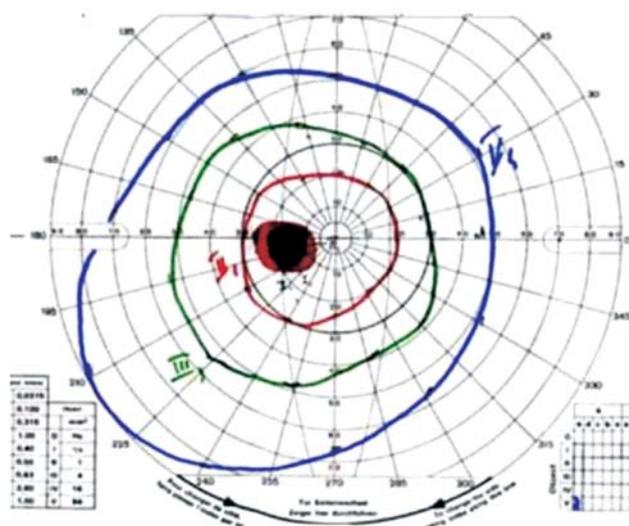


Рис. 23. Стандартное поле зрения левого глаза по Голдману у пациента с болезнью Фабри. Слепое пятно увеличено. С разрешения Dr. Christophe Orssand, Paris, France.

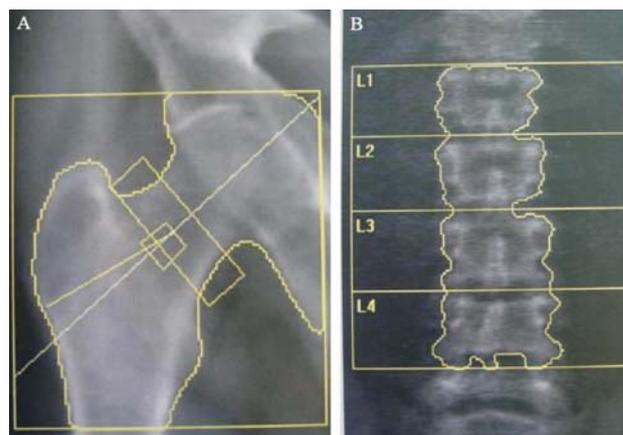


Рис. 24. Оценка минеральной плотности шейки бедра (А) и поясничных позвонков (В) при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА). У пациента, 53 лет, с болезнью Фабри при обследовании бедренной кости (А) и поясничных позвонков (В) выявлен Т-критерий 4,2 и 4,3 балла соответственно. С разрешения Dr. Caroline Lebreton, CHU Raymond Poincare, Garches, France.

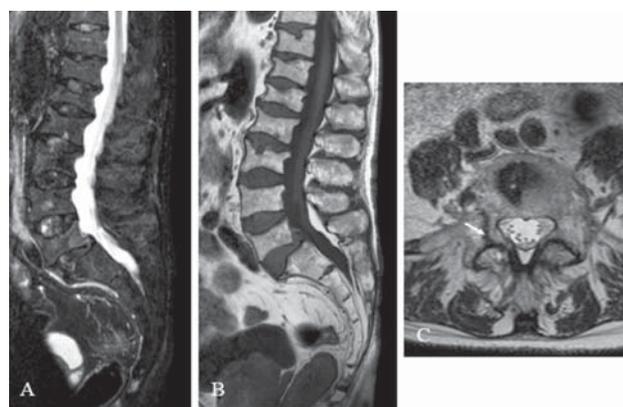


Рис. 25. Магнитно-резонансная томография кости у пациента с болезнью Фабри с тяжелым остеопорозом. А (режим STIR, вид в сагиттальной плоскости) и В (T1, сагиттальный средний): видны переломы тел нескольких позвонков, отсутствие аномалии сигнала в T1 или T2 свидетельствует в пользу старых переломов. Наблюдается умеренный спондилолистез L5 в S1. С. (T2, вид в аксиальной плоскости): перелом правой дужки L5 (стрелка) у пациента, 72 лет, с тяжелым остеопорозом. С разрешения Dr. Robert Carlier, CHU Raymond Poincare, Garches, France.

лодых пациентов с БФ. Традиционный метод лечения посредством шунтирования пещеристых тел дал частичный эффект лишь в одном случае. Возможно, лучшие результаты будут получены при подкожной эмболизации а. pudenda interna желатиновой губкой [175]. При анализе литературы были выявлены и другие случаи ассоциированного с БФ приапизма [176].

К. Гетерозиготные женщины

Традиционно считалось, что у гетерозигот не развиваются симптомы заболевания, и гетерозиготных женщин ошибочно описывали как «носителей дефектного гена», в той или иной степени защищенных от развития заболевания. Однако растущее число публикаций и эволюция знаний о естественном течении заболевания указывают на то, что термин «сцепленное с X-хромосомой рецессивное наследование», вероятно, может быть упразднен с описанием БФ просто как «сцепленного с X-хромосомой наследования» [177, 178].

Симптомы заболевания у гетерозиготных пациентов женского пола варьируют в широком диапазоне. Причиной этой фенотипической гетерогенности предположительно является лионизация [179] – процесс, при котором у эмбриона женского пола во всех клетках одна копия X-хромосомы беспорядочно инактивируется, и гетерозиготные женщины в конечном итоге представляют собой своего рода мозаику, состоящую из нормальных и мутантных клеток в различных пропорциях. При заболеваниях, сцепленных с X-хромосомой, у гетерозиготных женщин симптоматика заболевания может проявляться, вероятно, в результате искаженной инактивации X-хромосомы, приводящей к увеличению процента экспрессии X-хромосом, несущих дефектный ген в заинтересованных тканях. Подобная вариабельность тяжести проявления симптоматики наиболее характерна для X-сцепленных гетерозигот [180] и должна приниматься во внимание при обследовании и постановке окончательного диагноза у потенциальных пациентов.

Клиническая картина у женщин варьирует от кажущегося бессимптомного течения болезни, выявляемого случайно, до так называемого «классического» тяжелого фенотипа, встречающегося у больных мужского пола, с различными вариантами клинической презентации внутри этих вариантов [24, 26, 181–183]. У гетерозигот могут встречаться все характерные симптомы заболевания, включая боль [184], ортостатическую гипотензию [185], ангиокератомы [53], нарушения зрения [186], кохлеовестибулярного аппарата [51, 139], желудочно-кишечные симптомы [50] и признаки поражения органов ды-

хания [150]. У многих женщин развивается поражение жизненно важных органов, включая сердце [26, 78, 79, 96, 187, 188], головной мозг [111, 129, 189–191] и, в редких случаях, почек [26, 32, 73, 76, 186], возникающее на 10 лет позже, чем у мужчин [24, 184]. Из 1077 женщин, включенных в FabryRegistry®, у 69,4% отмечались типичные симптомы БФ. Средний возраст появления симптоматики у больных женского пола составил 13 лет, причем у 20% имели место серьезные цереброваскулярные, сердечно-сосудистые и почечные осложнения в среднем возрасте 46 лет [24].

При ретроспективном анализе историй болезни 279 пациентов мужского и 168 пациентов женского пола с БФ средний уровень снижения расчётной СКФ для пациентов женского пола составил $-1,02$ мл/мин/1,73 м²/в год, в сравнении с $-2,93$ мл/мин/1,73 м²/в год у мужчин, а кроме того, прогрессирующая Фабри-ассоциированная нефропатия у женщин появлялась позже, чем у мужчин [25].

Таким образом, женщины с БФ находятся в группе риска развития поражения многих органов с последующим снижением качества жизни [158], в связи с чем необходим регулярный скрининг женщин для выявления симптомов БФ [24, 51].

Л. Атипичные варианты

Долгое время БФ считалась заболеванием с системными поражениями, с яркой клинической картиной, с развитием у большинства, если не у всех страдающих ею мужчин, «классического» фенотипа болезни.

Позднее для пациентов с преимущественным поражением сердца или почек были введены подклассификации, включающие так называемые «сердечный» [29] и «почечный» [30] варианты соответственно. Для взрослых пациентов, находящихся в высокой группе риска, оказался успешным скрининг по диагностике БФ при наличии у них терминальной почечной недостаточности [30, 192, 193], необъяснимой гипертрофии миокарда [194–196] или нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте, без предрасполагающих к этому факторов [197–200]. Скрининг пациентов с атеросклерозом [201] и офтальмологической патологией [202] может оказаться менее эффективным.

При атипичных вариантах типичные симптомы классической БФ встречались крайне редко, а преобладали признаки преимущественного поражения одного органа [28, 100]. Проявляясь в более позднем периоде (4–6-я декады жизни), чем в классических случаях БФ, они часто выявлялись случайно. В противоположность классическому варианту для атипичных вариантов течения БФ характерна

остаточная активность α -галактозидазы А, варьирующая от 2 до 20% от нормальной [35, 203, 204].

Кардиальный вариант. Кардиальный вариант является наиболее распространённым атипичным вариантом течения БФ и манифестирует поражением сердца, при отсутствии каких-либо признаков вовлечения других систем [28, 29, 100]. Клиническими проявлениями в этом случае являются кардиомегалия, ЭКГ-изменения, характерные для кардиомиопатии, необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия и инфаркт миокарда, а также может выявляться умеренная протеинурия.

Первоначально сердечный вариант считался редким, но японское исследование 1603 мужчин выявило при проведении эхокардиографии, что 7 (3%) из 230 пациентов с гипертрофией левого желудочка имели клинически не диагностированную БФ [29]. Более того, на основании последних данных, считается, что во всех случаях выявления необъяснимой симметричной гипертрофической кардиомиопатии необходимо подозревать наличие БФ [194–196]. В исследовании, проведённом в Великобритании, у 6 (4%) из 153 обследованных мужчин с документированной гипертрофической кардиомиопатией выявлялось диагностически значимое для БФ снижение уровня α -галактозидазы А [194]. В испанском исследовании у 0,9% мужчин и у 1,1% женщин с гипертрофической кардиомиопатией также была диагностирована БФ [195].

Почечный вариант. Имеются также данные о случаях БФ с изолированным поражением почек у гемизиготных пациентов мужского пола. Почечный вариант был обнаружен среди пациентов на хроническом диализе в Японии, у которых причиной терминальной почечной недостаточности ошибочно считался хронический гломерулонефрит [30]. У этих пациентов было выявлено снижение или полное отсутствие активности α -галактозидазы А и впоследствии обнаружен ген *GLA* [30]. Эти данные позволяют предположить, что среди пациентов, получающих терапию гемодиализом [192], или у пациентов, перенесших трансплантацию почки [205], могут быть случаи недиагностированной БФ. Их раннее выявление является краеугольным камнем в предупреждении последующих сосудистых заболеваний сердца и головного мозга. Однако в исследовании, проведённом в Голландии [206], и другом японском исследовании [193] частота выявления случаев БФ у пациентов той же группы риска, получавших терапию ГД, составила лишь 0,22%.

Промежуточный вариант. Клиническая картина и характер течения заболевания могут варьиро-

вать в пределах вышеупомянутых фенотипов, и описан также промежуточный фенотип, при котором у пациентов в детском возрасте отсутствуют основные признаки БФ, однако в возрасте 40 лет у них появляются признаки сердечного варианта в виде гипертрофической кардиомиопатии и аритмий, с последующим развитием терминальной почечной недостаточности [207].

V. ЭТИОЛОГИЯ

A. Генетика

БФ передается как признак, сцепленный с X-хромосомой. И в противоположность широко распространённому заблуждению относительно того, что женщины, учитывая характер наследования, поражаются в меньшей степени, у многих гетерозигот симптоматика появляется рано, с последующим вовлечением в процесс жизненно важных органов [24, 26, 182]. Таким образом, использование термина «сцепленное с X-хромосомой рецессивное» наследование является дезориентирующим и не должно использоваться, а БФ следует характеризовать как «сцепленное с X-хромосомой» наследование [177, 208].

B. Локализация генов

Лизосомальная α -галактозидаза А (EC 3.2.1.22) кодируется уникальным геном *GLA*, locus которого расположен на длинном плече X-хромосомы в позиции Xq22. Ген *GLA* состоит из 7 экзонов, расположенных на отрезке, насчитывающем около 12436 пар нуклеотидов. Таким образом, существует широкая гетерогенность аллелей при отсутствии гетерогенности генетических локусов.

C. Молекулярная патология

Возникновение БФ может быть обусловлено огромным комплексом миссенс и нонсенс точечных мутаций, сплайсинг-мутаций, а также малыми делециями или вставочными мутациями [203, 204, 209–236], или же большими делециями [237, 238]. Дефекты структуры гена *GLA*, кодирующего структуру α -галактозидазы А, гетерогенны и известны, по крайней мере, 585 мутаций [239, 240], большинство из которых приводят к потере функции энзима [239]. Большинство семей имеют уникальные мутации, потенциально объясняющие значительную вариабельность остаточной активности энзима, но, в то же время, лишь отчасти объясняющие естественное течение заболевания, так как существует внутрисемейная вариабельность течения. Недавно нашей исследовательской группой были обнаружены новые мутации α -галактозидазы А [например, p.Met42Arg (c.125T > G) (рис. 26), p.Gly43Ser (c.127G > A), p.132Glu (c.395G > A), p.Lys168Asn (c.504A > C), p.Gln212Stop (c.634C

> T), p.Phe295Cys (с.884T > G) (см. рис. 26), p.Leu300Pro (с.899T > C) и p.Gly328Glu (с.983G > A), D.P. Germain, неопубликованные данные]. Кроме того, описан непатологический полиморфизм отдельных нуклеотидов, например, с.-30G > A, с.-12G > A и с.-10C > T на 5' нетранслируемом участке (5'UTR), p.Asp313Tyr в экзоне 6 [241] и другие вариации последовательности нуклеотидов (VNTR) [239, 242, 243]. Вопрос о том, являются ли опубликованные изменения нуклеотидной последовательности, такие как p.Arg112His полиморфизмом или настоящими мутациями, остаётся открытым [244].

D. Структура α -галактозидазы A человека

Методом рентгеновской кристаллографии была визуализирована трёхмерная структура человеческой α -галактозидазы A. Кристаллическая структура представляет собой гомодимерную молекулу, каждый мономер которой содержит два домена. N-концевой домен является классическим (β/α)₈ цилиндром, а C-концевой домен включает в себя 8 антипараллельных β -цепочек, упакованных в β -складчатую структуру (сэндвич). Аминокислотные остатки 32–328 составляют N-концевой домен, а остатки 329–421 складываются в антипараллельный C-концевой домен. N-концевой домен содержит в себе активный центр, расположенный на C-конце β -складчатости β 1– β 7, рядом с центром β -цилиндра. На поверхности молекулы найдены три N-связанные углевода, расположенные вдали от активного центра и границы раздела димеров. Остатки углеводов связаны с остатками аспарагиновой кислоты N139, N192 и N215 и, таким образом, располагаются на отдалении от поверхности молекулы [245]. В конечном итоге фермент представляет собой трёхмерную структуру, включающую в себя 15 остатков, формирующих, в свою очередь, специфическую для α -галактозидаз конфигурацию активного центра. Активный центр состоит из остатков боковых цепей W47, D92, D93, Y134, C142, K168, D170, C172, E230, L206, Y207, R227, D231, D266 и M267. Остатки C142 и C172 образуют дисульфидный мостик. Два активных центра в димере находятся на расстоянии примерно 50 Å [245]. Ключевым в механизме работы α -галактозидазы A является реакция двойного замещения, в ходе которой аномерный углерод субстрата подвергается двум последовательным нуклеофильным атакам, в результате чего происходит разрыв гликозидной связи и фиксация аномера продукта. В человеческой α -галактозидазе A каталитический нуклеофил представляет собой D170, а каталитическая кислота/основание – D231 [246].

VI. Диагноз

Раннее появление симптомов БФ обеспечивает

быструю постановку диагноза, что особенно важно, учитывая доступность ЗЭТ. Тем не менее, раннее выявление БФ в клинической практике может быть затруднено по ряду причин. Проявления заболевания обычно гетерогенны, симптомы могут быть схожими с таковыми при других, более частых болезнях, а значительное нарушение функции почек и сердца не характерно для пациентов детского возраста. Даже в наше время диагностика может быть значительно отсрочена, и пациенты часто обследуются у нескольких специалистов, прежде чем будет выставлен окончательный диагноз. По последним данным средняя длительность процесса диагностики для пациентов обоих полов составляет 15 лет [24]. Если в ходе клинического обследования пациента возникают подозрения на БФ, необходимы соответствующие биохимические и/или генетические подтверждения [247].

A. Биохимический диагноз

Ферментный анализ. Снижения активности α -галактозидазы в плазме или лейкоцитах является ключевым методом, который необходимо использовать для подтверждения клинического диагноза и окончательной диагностики БФ у пациентов мужского пола [248]. Определение активности α -галактозидазы в плазме иногда может давать ложный результат и всегда должно сопровождаться определением активности фермента в лейкоцитах [249]. У пациентов женского пола, как у девочек, так и у женщин, снижение активности фермента может не выходить за пределы нормальных значений [250]. Поэтому всем женщинам необходимо для окончательной верификации диагноза выполнение генотипирования (выявление мутации гена *GLA*) [208].

Не так давно был предложен флюорометрический метод ферментной диагностики, при котором в качестве субстрата – источника фермента вместо лейкоцитарного осадка используются карты фильтровальной бумаги, содержащие высушенные мазки крови пациента, что позволяет, благодаря стабильности фермента, хранение образцов до 6 мес [251–255].

Концентрация глоботриаозилцерамида. Ранее для биохимической диагностики БФ было предложено определение концентрации глоботриаозилцерамида в плазме, но недостатком метода является его длительность и то, что у женщин, в отличие от мужчин, концентрация Gb₃ в плазме несколько ниже и обычно находится в пределах нормальных значений [256].

Концентрация Gb₃ в моче является более надёжным маркером и позволяет поставить диагноз у

большинства как мужчин, так и женщин [257–260]. Однако у некоторых пациентов с поздним началом заболевания и/или особой мутацией гена *GLA* (р.Asn215Ser) концентрация мочевого Gb₃ не повышена [261–263].

Анализ состава тканевых гликолипидов [264] и использование масс-спектрометрии с химической ионизацией при атмосферном давлении (МС ХИАД) для определения типов молекул Gb₃ [265] и MALDI-TOF визуализация биомаркеров [266] в обычной практике не применяются и используются в исследовательских лабораториях.

В. Генотипирование. У гетерозиготных пациентов женского пола активность α-галактозидазы А может находиться в пределах нормальных значений [250, 252], таким образом, в случае подозрения на БФ ключевым методом в постановке окончательного диагноза будет генетический анализ (см. рис. 26). Публикация данных, касающихся комплементарной ДНК (сDNA) [267] и геномной ДНК [268] последовательностей гена *GLA* (Genbank X14448), указала путь к пониманию молекулярных основ БФ. Прямой молекулярный анализ и характеристика мутации не вызывают затруднений, учитывая малый размер гена *GLA*. Недавно был разработан метод подтверждения энзимного диагноза, заключающийся в построении последовательностей, позволяющий генотипирование из высушенных мазков крови, как источника ДНК, на фильтровальной бумаге (рис. 27) [196].

Денатурирующая высокоэффективная жидкостная хроматография (ДВЭЖХ) показала себя как полезный скрининговый метод [269]. Учитывая то, что в ходе прямого определения аминокислотных остатков в экзонах существует вероятность пропуска делеций, в случаях, когда снижение активности энзима не может быть патогенетически связано с точковой мутацией, рекомендуется использование MLPA (MultiplexLigation-dependent Probe Amplification) [270].

С. Скрининг. Скрининг при наличии семейного анамнеза БФ, а также программы скрининга новорожденных являются единственными практическими методами выявления пациентов до развития у них симптомов. Более того, скрининг пациентов, находящихся в группе высокого риска, у которых вероятен поздний дебют БФ, но диагноз еще не поставлен, может иметь решающее значение для оптимизации лечения у этих пациентов.

Любой скрининг требует использование надежных, предпочтительно быстрых и дешёвых методик. Ранее предлагалось определение накопления Gb₃ в моче [258], однако достоверность этого био-

маркера БФ, в особенности при обследовании женщин, не доказана [262, 271]. Скрининг пациентов, входящих в группу риска, часто осуществляется посредством измерения активности α-галактозидазы А плазмы, однако в этом случае практикующие врачи должны понимать, что данный метод не в силах выявить все случаи БФ [272]. Определение активности энзима в высушенных мазках крови может оказаться более надежным методом скрининга БФ, и этот подход уже ратифицирован у мужчин [198, 250–252, 273, 274], но оказался неинформативным при диагностике БФ у одной трети гетерозиготных женщин [250, 252, 253].

Д. Гистология

Световая микроскопия. Изучение биоптатов с помощью световой микроскопии обычно существенно не помогает в диагностике, но окрашивание липидов в нефробиоптатах позволяет выявить в гломерулах клетки, содержащие депозиты, и в случаях, когда электронная микроскопия по тем или иным причинам не может быть выполнена. Окраска полутонких срезов толудиновым синим или трихромом по Массону может помочь в диагностике (см. рис. 3, 4). Однако, учитывая большое число ложноотрицательных результатов и неспецифичность данных, инвазивные методы исследования не должны быть использованы в диагностических целях.

Электронная микроскопия. Ультроструктурное исследование биоптатов эндокарда, миокарда и почки позволяет выявить лизосомальные накопления в кардиомиоцитах и различных типах клеток почки соответственно. При электронной микроскопии выявляются включения, представляющие собой бледные, различной плотности извитые слои вещества («шкура зебры» или миелиновые тельца) (см. рис. 5–7). Однако, учитывая инвазивность процедуры и широкую доступность достоверных методов биохимического или молекулярного исследования, использование указанных выше методов предполагается только лишь в редких случаях, когда, к примеру, у пациентов мужского пола остаётся остаточная активность α-галактозидазы А или имеются сомнения причинной связи клинических данных с изменениями последовательности ДНК при молекулярном-генетическом анализе у пациентов женского пола. В случаях тщательного анализа квалифицированным патоморфологом полезным дополнительным методом исследования может быть электронная микроскопия биоптата кожи [275]. Однако при ряде приобретённых нарушений метаболизма, например в случае терапии хиномом, при микроскопии во многих клетках могут

выявляться накопления ультраструктурно схожих включений как при БФ, что ведет к неправильной интерпретации [276]. Также необходимо отметить, биоптаты кожи часто не изменены у гетерозиготных пациенток и поэтому не имеют большой диагностической ценности.

Е. Дополнительные маркеры

Хотя обычно у пациентов с БФ результаты рутинных лабораторных исследований не изменены, у ряда пациентов описаны анемия [162], гипергомоцистеинемия [277], повышенный уровень холестерина ЛПВП [278] и повышенный уровень Lp(a) (Germain D.P., неопубликованные данные). Исследование мочевого осадка может выявить цилиндры, эритроциты и клетки, содержащие Gb₃. У пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ обнаружено повышение уровней В натрийуретического пептида (BNP) и тропонина I-C (Germain DP, неопубликованные данные). Учитывая факт обнаружения недостаточности витамина D примерно у 40% пациентов с БФ во Франции, необходимо определять уровень 25(OH) витамина D у всех без исключения пациентов с данной патологией (Germain D.P., неопубликованные данные).

Г. Биомаркеры

Одной из наиболее насущных исследовательских проблем является наличие надежного и достоверного биомаркера(ов), с помощью которого стало бы возможным оценивать прогрессирование заболевания и эффективность терапии. В идеале при измерении этих суррогатных маркеров использовались бы неинвазивные методики. Несмотря на то, что различные визуализирующие методы исследования продемонстрировали многообещающие результаты, их клиническая значимость при обследовании пациентов с БФ должна оцениваться в соответствии с конечными клиническими результатами. В настоящее время подходящего плазменного или мочевого маркера для диагностики БФ не существует.

Умеренно повышенные уровни цитотриозидазы плазмы выявлялись у пациентов мужского пола, однако отсутствовали у гетерозиготных пациентов женского пола [279].

Имеются данные о повышении уровня глобтриаозилфингазина или Lyso-Gb₃ у пациентов с БФ. Анализируемое вещество повышено в плазме гомозиготных пациентов мужского пола и, в меньшей степени, в плазме у взрослых женщин с классическим вариантом БФ, и определение уровня Lyso-Gb₃ представляется интересным при контроле эффективности заместительной энзимной терапии [244, 280]. Lyso-Gb₃ является независимым

фактором риска развития поражения белого вещества головного мозга у пациентов мужского пола с БФ, тогда как у женщин концентрация Lyso-Gb₃ плазмы коррелировала лишь с общей тяжестью заболевания [281].

Lyso-Gb₃ может оказаться перспективным биомаркером, поскольку у пациентов с БФ, получающих ЗЭТ, отмечалось повышение этого показателя до начала терапии и гораздо более существенное, по сравнению с Gb₃, снижение на терапии [282]. Lyso-Gb₃ мочи также может оказаться потенциальным биомаркером [283]. Lyso-Gb₃ может играть роль в гломерулярном повреждении при БФ, вызывая высвобождение медиаторов вторичного гломерулярного повреждения [трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и рецептора макрофагального ингибирующего фактора CD74], наиболее характерных для диабетической нефропатии [284].

Недавно был обнаружен еще один биологически активный фактор роста – сфингозин-1-фосфат (S1P), участвующий в ремоделировании сердца и сосудов у пациентов обоих полов с БФ [285]. У пациентов мужского пола выявлены значительно более высокие уровни S1P плазмы в сравнении со здоровыми представителями контрольной группы. Более того, выявлена высокая корреляция между уровнями S1P плазмы и индексом массы миокарда ЛЖ, а также увеличенной ТКИМ общей сонной артерии у пациентов с БФ [285]. Показано, что сфингозин-1-фосфат вызывает *in vitro* пролиферацию гладкомышечных сосудистых клеток посредством различных сигнальных путей [285].

В интересах будущих исследований настоятельно рекомендуется создание банков образцов плазмы, сыворотки и мочи у всех пациентов с БФ до начала заместительной энзимной терапии.

VII. Дифференциальный диагноз

У пациентов детского возраста необходимо исключать другие возможные причины болевого синдрома, такие как ревматоидный артрит [286], ревматическая лихорадка, системная красная волчанка, болезнь Рейно и так называемые боли роста (частая причина ошибочного диагноза у детей с БФ). У взрослых наиболее часто упоминаемыми заболеваниями в качестве дифференциального диагноза являются целиакия и рассеянный склероз, особенно у женщин. Аналогично в случаях, когда мутация гена *GLA* не обнаруживается, необходимо учитывать вероятность мимикрии фенокопий БФ [288].

И наконец, может ли комбинация нескольких полиморфизмов однонуклеотидных позиций (SNPs) в гене *GLA*, приводящая к снижению, но, тем не менее, сохранению активности α -галактозидазы,

быть фактором риска развития гипертрофической кардиомиопатии и/или ишемического инсульта при наличии сопутствующих генетических предпосылок и факторов внешней среды неизвестно и требует дальнейших исследований.

VIII. Генетическое консультирование

В противоположность подавляющему большинству лизосомальных болезней накопления, наследуемых по аутосомно-рецессивному механизму, БФ, как и мукополисахаридоз типа 2 (синдром Гюнтера) и болезнь Данона (недостаточность LAMP2), наследуется по X-сцепленному пути [208]. В результате не существует механизма передачи БФ по мужской линии, однако отцы передают дефектный ген всем дочерям, тогда как у гетерозиготных женщин имеется лишь 50% риск передачи этого гена при каждом зачатии; у сыновей, унаследовавших мутантный ген от матерей, разовьётся заболевание, тогда как у дочерей, являющихся гетерозиготами, симптомы заболевания могут развиваться, а могут и не развиваться.

Как только диагноз поставлен, необходимо заключение генетика и скрининг в семье [289]. Анализ родословной и эффективный скрининг родственников взрослого пациента с поставленным диагнозом с высокой вероятностью приведет к выявлению нескольких ранее не диагностированных случаев БФ у членов семьи, включая молодых людей на относительно ранней стадии заболевания [208, 290]. Это предусматривает генетическое консультирование и своевременные лечебные мероприятия [290]. Необходимо обеспечить адекватную поддержку такой семьи, что может быть достигнуто при помощи ассоциаций пациентов (Приложение).

IX. Пренатальная диагностика

Биохимическая или молекулярная пренатальная диагностика БФ технически осуществима путем установления активности α -галактозидазы А напрямую и/или в культивированных ворсинах хориона на 10-й неделе беременности, или в культивированных амниотических клетках примерно на 14-й неделе соответственно. В ряде случаев выполняется определение пола плода при анализе материнской крови на 9–11-й неделях беременности. Пренатальной диагностике должно предшествовать генетическое консультирование с целью обсуждения альтернативы и рисков, учитывая, что внутрисемейная вариация фенотипов, а также существование атипичных вариантов с поздним началом и появившаяся возможность специфической терапии осложняют генетическое консультирование и пренатальную диагностику. По этическим соображениям пренатальная диагностика

БФ всегда являлась спорной для плодов женского пола, а в настоящее время, после появления заместительной энзимной терапии, стала таковой и для плодов мужского пола. Опыт преимплантационной диагностики БФ еще крайне недостаточный, однако, имеются данные о её успешности (в литературе данных нет) [291].

X. Тактика ведения

БФ представляет собой модель мульти-системного состояния и проявляется симптомами поражения многих органов [25, 51, 292, 293]. Максимальная полномасштабная терапия БФ включает в себя заместительную энзимную терапию [294, 298], традиционные методы лечения [51] и дополнительные методы [181, 299, 300].

A. Традиционные и дополнительные методы лечения ассоциированных с БФ состояний

Поддерживающее лечение очень важно. Эффективная терапия БФ требует мультидисциплинарного подхода [301]. Коррекция симптомов БФ может включать изменение образа жизни и профилактическую лекарственную терапию [51, 299].

Боль. Нейропатические боли у пациентов могут облегчаться при исключении обстоятельств, провоцирующих острые атаки болей, таких как значительная физическая активность, резкие смены температур. Нейропатические боли, ассоциированные с БФ, могут купироваться приёмом анальгетиков, однако нестероидные противовоспалительные средства обычно оказываются неэффективными (и потенциально вредны для функции почек), тогда как применения наркотических анальгетиков следует избегать [292], хотя этот вопрос до настоящего времени является дискуссионным [302]. Классически для коррекции болевого синдрома при БФ используются карбамазепин [303, 304], окскарбазепин, габапентин [299, 305], прегабалин и фенитаин [306] (табл. 3) [51, 299]. Некоторые пациенты для контроля боли используют нелегальные препараты, в особенности, марихуану для обезболивания и купирования симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нередко в случаях, когда симптомы были пропущены докторами.

Гастроинтестинальные симптомы. Симптомы со стороны ЖКТ, появляющиеся вследствие замедления кишечной перистальтики и задержки эвакуации кишечного содержимого, могут корректироваться приёмом метоклопрамида [307], а также изменением режима приёма пищи (частое дробное питание). Некоторый успех в коррекции диспепсии был достигнут при применении H_2 -блокаторов [51].

Кожные симптомы. Методы лазеротерапии в коррекции ангиокератом при БФ не имели успеха

Рекомендации по базовому обследованию и наблюдению пациентов с болезнью Фабри

Орган/система	Оцениваемые параметры	Рекомендации
Общие данные	Общий статус, качество жизни (опросники SF36®, Healthsurvey, EuroQOL или PedsQL®), успеваемость в школе / трудоспособность, депрессия, беспокойство, прием препаратов, соматический рост	Исходно (при первом посещении), каждые 12 мес
	Полное объективное обследование	Исходно, каждые 12 мес
	Генетическое консультирование	Исходно, по требованию
	Активность и генотип α -галактазидазы А	Если ранее не исследовалось или не установлено
Почки	Креатинин сыворотки, электролиты, мочевины, соотношение белок / креатинин и альбумин/креатинин в общем анализе мочи Gb3 мочи (оптимально)	Исходно. Каждые 3 мес при ХБП 1 или 2 стадии и протеинурии > 1 г/сут или в случае ХБП 4 стадии Каждые 6 мес при ХБП 3 стадии Каждые 12 мес при ХБП 1 или 2 стадии и протеинурии < 1 г/сут
	Сердце	Сердцебиения, стенокардия Артериальное давление, ритм
Сердце	ЭКГ, ЭХО-КГ в 2-D режиме с доплерографией	Исходно, каждые 12 мес
	Холтеровское мониторирование	В случае подозрения на аритмию или при наличии сердцебиения
	МРТ сердца	1 раз в два года
	Коронарография	При наличии стенокардии
	Нервная система	Акропарестезии, утомляемость, лихорадка, переносимость высоких и низких температур, ОНМК, ТИА
Нервная система	Неврологический статус, опросники (Brief Pain Inventory)	Исходно, каждые 12 мес
	МРТ головного мозга без контраста	Исходно Во время ТИА или ОНМК У женщин, с целью выявления заинтересованности ЦНС Каждые 3 года
	МР-ангиография	Для исключения васкулопатии головного мозга
	Коморбидные факторы риска ОНМК: холестерин (общий, ЛПВП, ЛПНП), триглицериды, Lpa, общий гомоцистеин плазмы	Исходно, каждые 12–24 мес
	Лор-органы	Шум в ушах, потеря слуха, вертиго, головокружения
Лор-органы	Аудиометрия, тимпанометрия, отоакустическая эмиссия	Исходно, в последующем каждые 12 мес
	Органы зрения	Общий офтальмологический осмотр (щелевая лампа, прямая офтальмоскопия, поля зрения, острота зрения),
Органы дыхания	Кашель, одышка при нагрузке, свистящие хрипы, снижение толерантности к физической нагрузке	Исходно, каждые 12 мес
	Спирометрия	При наличии симптомов
ЖКТ	Абдоминальные боли после еды, метеоризм, диарея, тошнота, рвота, раннее насыщение, трудность набора веса Эндоскопическое обследование	Исходно, каждые 12 мес Если симптомы сохраняются или нарастают несмотря на лечение
Кости	Минеральная плотность костей, уровень 25(ОН) витамина D	Исходно

и неспособны предотвратить появление новых очагов поражения [57].

Кохлеовестибулярные симптомы. Умеренное снижение слуха может корректироваться применением слуховых аппаратов, тогда как тотальная глухота требует выполнения кохлеарной имплантации [51, 137]. Тошнота, связанная с головокружением, может корректироваться приёмом триметобензамида или прохлорперазина [51].

Функция почек. БФ часто сопровождается протеинурией и, по-видимому, лечебные мероприятия, доказавшие свою эффективность при диабетической нефропатии и других заболеваниях по-

чек, проявляющихся протеинурией, могут также оказаться эффективными при БФ [308]. Так, использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов АТ рецепторов (БАР) эффективно у пациентов с протеинурией (см. табл. 3) [299]. Более того, эти препараты могут оказывать антигипертензивный эффект при наличии артериальной гипертензии. В самом деле, выраженная протеинурия не регрессирует при применении только заместительной энзимной терапии, но доказано уменьшается при использовании тщательно подобранных доз комбинированной терапии иАПФ/ и БАР [299, 310, 311]. В пилотном исследе-

довании у небольшого числа пациентов с тяжелой Фабри-нефропатией, получавших комбинированную терапию агалзидазой-бета в дозе 1 мг/кг через неделю в сочетании с иАПФ/БАР, было достигнуто существенное снижение уровня протеинурии со стабилизацией функции почек [312].

Несмотря на то, что БФ представляет собой интереснейший пример прогрессирующей патологии почек с протеинурией, при котором в большинстве случаев цифры артериального давления оказываются ниже, чем при других заболеваниях почек, артериальная гипертензия всё же может появляться [313], и в этих случаях должна производиться адекватная её коррекция. Многие пациенты с БФ и заинтересованностью почек в патологическом процессе будут нуждаться в диализе [314] и/или трансплантации почки [315]. Накопление Gb₃ в трансплантатах не происходит и пятилетняя выживаемость органа выше средней для почечных трансплантатов [315–318].

Цереброваскулярное поражение. В рекомендациях, разработанных клиническими экспертами, предлагается использование кишечнорастворимой формы аспирина с целью минимизации риска ОНМК [51]. В случаях непереносимости аспирина может быть использован клопидогрель. При ОНМК или транзиторной ишемической атаке возможно одновременное применение обоих препаратов. У пациентов, перенесших ОНМК на фоне комбинированной терапии аспирином и клопидогрелем, часто используется кумадин. Также рекомендуется адекватный прием витаминов В₁₂, В₉, В₆ [51], особенно в случае гипергомоцистеинемии [277]. Определенный положительный эффект могут оказывать статины [319].

Поражение сердца. В случае наличия болей в грудной клетке при нагрузке необходимо назначение традиционной антиангинальной терапии [блокаторы кальциевых каналов, не урежающие ЧСС, предпочтительнее, чем β-блокаторы, которые могут усиливать синусовую брадикардию, а ряд пациентов имеют тенденцию к развитию атриоventрикулярных (АВ) блокад]. β-блокаторы не противопоказаны, но должны применяться с осторожностью. В случаях изолированного увеличения левого предсердия возможно назначение аспирина, а при наличии фибрилляции предсердий у пациента с БФ требуется обсуждение назначения варфарина. Возрастает число случаев имплантации дефибрилляторов-кардиовертеров у пациентов с БФ и АВ-блокадой или для предотвращения внезапной смерти вследствие устойчивой желудочковой тахикардии и злокачественных аритмий [81].

Учитывая то, что амиодарон влияет на лизосомальный метаболизм, его назначения, вероятно, следует избегать при проведении заместительной энзимной терапии. При наличии проявлений сердечной недостаточности, иАПФ, БАР и диуретики предпочтительнее, чем β-блокаторы, учитывая вышеупомянутые негативные эффекты [88]. В случаях выраженной застойной сердечной недостаточности методом выбора является трансплантация сердца [207, 320]. Также необходимо контролировать липидный спектр, уровень витамина D, и, в случае необходимости, проводить их коррекцию, используя как диету, так и статины (см. табл. 3).

Поражение дыхательной системы. Необходимо стимулировать отказ от курения [299].

Нарушение функции эндокринной системы. Следует проводить адекватный мониторинг функции эндокринных желез и при необходимости, в случаях субклинической эндокринной дисфункции, назначение заместительной гормональной терапии [171].

Поражение костной системы. Несмотря на отсутствие данных, в настоящее время исследуется применение бифосфонатов. Умеренная и/или выраженная недостаточность витамина D требует медикаментозной коррекции.

Психологические аспекты. Должна быть обеспечена психологическая помощь. В случаях тревоги и депрессии необходима адекватная коррекция [159, 161].

В. Профилактические мероприятия

Пациенты должны быть проинструктированы, иметь при себе письменную информацию о своём заболевании или карту экстренной помощи (рис. 28), с информацией об их заболевании, возможных осложнениях, получаемой терапии и с контактной информацией лечащего врача. Не рекомендуется интенсивная физическая активность и инсоляция. Назначения таких препаратов, как хинин и амиодарон, учитывая их воздействие на лизосомальный метаболизм, противопоказано в лицензии к рекомбинантной α-галактозидазе А (агалзидаза альфа и агалзидаза бета), и поэтому не должны назначаться при проведении заместительной энзимной терапии.

XI. Заместительная энзимная терапия

Традиционные методы лечения не оказывают воздействия на непосредственную причину БФ. В 2001 г. была представлена ЗЭТ с использованием рекомбинантной человеческой α-галактозидазы А. С тех пор проводится исследование отсроченной эффективности и безопасности такой терапии. ЗЭТ квалифицируется как болезнь-специфичное лече-

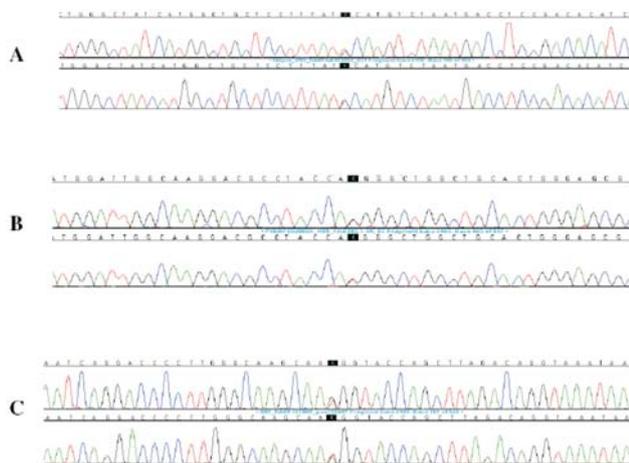


Рис. 26. Генотипирование GLA-гена у гетерозиготных женщин. А. У пациентки СВ, 17 лет, носителя трансверсии Т на G в экзоне 6 в позиции 884 кДНК последовательности. При этой нуклеотидной перестройке фенилаланин в кодоне (TTC) заменяется на цистеин в кодоне (TGC) в позиции 295 протеина α -галактозидазы А (р.Phe 295 Cys). В. У пациентки ZB, 46 лет, было показано носительство Т-G-трансверсии в экзоне 1 в позиции 125 кДНК последовательности. В ходе этой нуклеотидной перестройки метионин в кодоне (ATG) заменяется на аргинин в кодоне (AGG) в позиции 42 протеина α -галактозидазы А (р.Met 42Arg). С. У пациентки NL, 63 лет, было показано носительство G на Т-трансверсии в экзоне 6 в позиции 982 в последовательности кДНК. В ходе данной нуклеотидной перестановки глицин в кодоне (GGG) заменяется на триптофан в кодоне (TGG) в позиции 328 протеина α -галактозидазы А (pGly 328 Trp). При сканировании оставшейся части гена других аномалий последовательности выявлено не было. С разрешения Dr. Xavier Jeune Maitre и Dr. Fenne-Laure Fauret, HEGP, Paris, France.

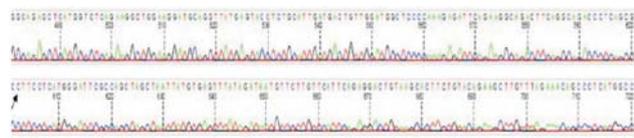


Рис. 27. Секвенирование продуктов ПЦР, полученных при амплификации ДНК, напрямую извлеченной из 3 мм иглы методом сухой капли (МСК) на фильтровальной бумаге. Мужчина, 60 лет, с ГЛЖ неизвестной этиологии был включен в скрининговый протокол по болезни Фабри. При МСК было выявлено значимое снижение активности α -галактозидазы. При повторном МСК у пациента было последовательно обнаружено носительство транспозиции Т на С в экзоне 2 позиции 337 в последовательности к ДНК гена GLA (с.337Т>С). При указанной нуклеотидной перестановке фенилаланин в кодоне (TTT) меняется на лейцин в кодоне (CTT) позиции 113 протеина α -галактозидазы А (р.Phe 113Leu). Dr. Dominique Germain, University of Versailles - St Quentin en Yvelines (UVSQ), Versailles, France.

ние для пациентов с БФ, однако с того же времени пришло понимание того, что множество аспектов ещё предстоит открыть и осмыслить. К примеру, существующие рекомендации, касающиеся начала заместительной энзимной терапии, отличаются в разных странах, и по сей день являются широко обсуждаемым вопросом, особенно для гетерозиготных женщин и детей. В табл. 4 приведены последние рекомендации экспертов [51], которые также могут измениться в будущем. На сегодняшний день



Рис. 28. Карта неотложной помощи Французского Министерства Здравоохранения. Карта неотложной помощи была разработана Министерством Здравоохранения, Центром подготовки специалистов по болезни Фабри, ассоциациями пациентов с болезнью Фабри или лизосомальными болезнями накопления. Карта состоит из 2 частей: одна из которых содержит основную информацию по болезни Фабри, другая – включает персональные данные истории болезни и медикаментозной терапии у конкретного пациента, чтобы предоставить полезную информацию в случае ситуаций, требующих неотложной помощи.

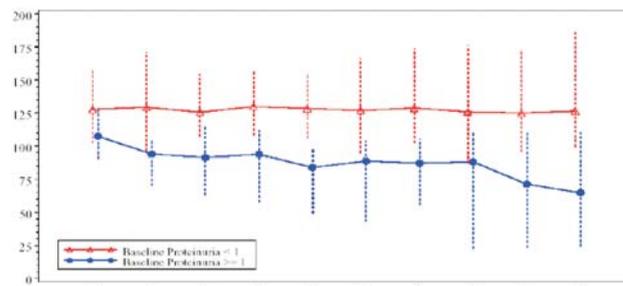


Рис. 29. Средняя расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ, мл/мин/1,73 м²) в динамике у 44 пациентов, получавших терапию агалзидазой бета в течение 54 мес. У пациентов, получавших терапию, сохранялась стабильная средняя рСКФ в течение 54 мес терапии. При анализе подгрупп пациентов, стратифицированных по уровню исходной протеинурии (>1 г/24 ч vs <1 г/24 ч), выявлены различия уровней снижения рСКФ в течение 54 мес терапии [309]. Высокая (>1 г/24 ч) исходная протеинурия была ассоциирована с более высоким уровнем снижения рСКФ и повышенной вероятностью почечных событий.

в Европе коммерчески доступны два энзимных препарата [321, 322]: агалзидаза альфа (Replagal®; Shire, Cambridge, MA, USA), изготовленная посредством использования культивированных человеческих фибробластов кожи и рекомендованная к использованию в дозе 0,2 мг/кг один раз в две недели, и агалзидаза бета (Fabrazyme®; Genzyme Corp, Cambridge, MA, USA), изготовленная посредством

Современные рекомендации по началу заместительной энзимной терапии у пациентов с болезнью Фабри

Субпопуляция	Рекомендации по началу ЗЭТ
Взрослые мужчины (старше 16 лет)	С момента постановки диагноза болезни Фабри
Мальчики	При развитии выраженных клинических проявлений. В случае бессимптомного течения обсуждается в возрасте 7–10 лет
Женщины (любой возраст)	Клинические симптомы или подтверждение прогрессирования поражения органов

Примечание. Рекомендации предложены международной группой врачей, специализирующихся на болезни Фабри [51]. В настоящее время этим рекомендациям следуют не во всех странах, они могут быть пересмотрены после того, как станут доступны данные дополнительных исследований исходов, безопасности и эффективности ЗЭТ.

экспрессии человеческой кДНК α -галактозидазы в овариальных клетках китайского хомячка и зарегистрирована к использованию в дозе 1,0 мг/кг 1 раз в две недели. Безопасность и эффективность обоих энзимных препаратов исследовалась в ходе рандомизированных двойных слепых, плацебо контролируемых исследований [323–326], в продлённых фазах для α -агалтидазы [327, 328] и β -агалтидазы [309, 329], в исследованиях по программе Министерства здравоохранения [330–333] и исследованиях, спонсируемых независимо от министерства [334–338]. Здесь мы приводим данные о клинической эффективности для каждого из лекарств, доступные с момента разрешения на его реализацию в Европейском союзе (ЕС) [339, 340].

А. Данные о безопасности и эффективности агалтидазы альфа

Агалтидаза альфа (Replagal[®]; Shire, Cambridge, MA, USA) представляет собой энзимный препарат для лечения БФ. Впервые разрешение на реализацию агалтидазы альфа в ЕС было получено в августе 2001 года, препарат был одобрен к использованию для лечения БФ в 45 странах. Агалтидаза альфа выделяется из устойчиво трансфицированной линии человеческих клеток и вводится внутривенно в дозе 0,2 мг/кг в течение 40 мин каждые 14 дней [294, 341]. Двойные слепые рандомизированные клинические исследования заместительной энзимной терапии агалтидазой альфа проводились на относительно небольшом числе пациентов [324, 326] и большинство данных, приведенных в этой статье, были получены в ходе ведомственных FOS[®] или открытых (без контроля плацебо) клинических исследованиях.

Коррекция ранних клинических симптомов

В ходе двух педиатрических клинических исследований ЗЭТ агалтидазой альфа, включавших 37 детей [342, 343], у мальчиков наблюдалось снижение уровней Gb₃ плазмы, у пациентов обоих полов отмечалось уменьшение нейропатических болей и использования обезболивающих препаратов. Вариабельность ЧСС, которая традиционно снижена у

мальчиков с БФ, статистически значительно улучшалась в течение 6 мес терапии агалтидазой альфа [342–344]. Без учета особенностей клиренса препарата у более молодых пациентов агалтидаза альфа имеет сравнимые фармакокинетические и фармакодинамические профили для пациентов детского и взрослого возраста обоих полов [345]. В ходе 3,5-летнего педиатрического клинического исследования было установлено статистически значимое улучшение клинических показателей, включая снижение уровней Gb₃ плазмы, уменьшение выраженности болевого синдрома, оцененного с помощью краткого опросника боли (ВРП), а также увеличение вариабельности ЧСС. Средние уровни Gb₃ мочи снижались до нормальных значений, функция почек и масса миокарда левого желудочка, рассчитанные с поправкой на рост, оставались стабильными в течение всего исследования [346].

В небольшом открытом исследовании после двух лет терапии агалтидазой альфа отмечалось уменьшение акропарестезии и ангидрома, ассоциированных с нормализацией симпатических кожных реакций [347].

В крупной когорте пациентов из наблюдательной базы данных FOS[®] у 81 пациента на фоне двух лет терапии агалтидазой альфа и у 62 пациентов на фоне трёх лет терапии отмечалось значительное снижение болевого синдрома, и все показатели ощущения боли улучшились [43]. Улучшение качества жизни, связанное с состоянием здоровья, соответствовало уменьшению болей и сохранялись после 24 мес ЗЭТ [330, 331].

При анализе результатов заместительной терапии агалтидазой альфа у пациентов с БФ, включенных в исследование FOS[®], отмечалось клинически значимое уменьшение болей (определяемое по улучшению одного и более показателей в опроснике боли ВРП) для умеренно и ярко выраженного болевого синдрома после 5 лет терапии (60,4 и 53,1% пациентов соответственно) [333]. До начала ЗЭТ качество жизни у пациентов с БФ было достоверно хуже, чем в общей популяции. Средний

уровень качества жизни, его колебания, по сравнению с нормальными значениями опросника по здоровью EuroQoL, значительно улучшились после 5 лет заместительной терапии [от 0,24 (0,30) до 0,17 (0,28) $p=0,0483$] [333].

Существуют ряд работ, свидетельствующих, что ЗЭТ агалтидазой альфа может уменьшать абдоминальные боли и диарею, ассоциированные с БФ. Уменьшение частоты возникновения гастроинтестинальных болей отмечалось после 12 мес ЗЭТ у 62 пациентов (от 49 до 39% пациентов) и у 58 пациентов после 24 мес ЗЭТ [50]. Также снизилась частота диареи после 12 и 24 мес ЗЭТ в сравнении с исходным уровнем. Лимитирующим фактором данного исследования явилось отсутствие контрольной группы [50].

Функция почек. В нескольких исследованиях уровень расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и клиренс креатинина оставались стабильными после 1–2 лет ЗЭТ [330, 332, 348]. Однако в исследовании, анализирующем эффект ЗЭТ агалтидазой альфа на функцию почек у пациентов с Фабри-нефропатией, у мужчин с ХБП 1 и 2 стадии, в течение трёх лет получавших лечение агалтидазой альфа в дозе 0,2 мг/кг, отмечалось снижение рСКФ, хотя у всех пациентов, задействованных в этом открытом исследовании, значения точной протеинурии не превышали 1 г/сут [349].

В случае прогрессирующего ухудшения функции почек при терапии агалтидазой альфа в дозе 0,2 мг/кг (снижение рСКФ ≥ 5 мл/мин/1,73м²/год), возможно положительный эффект может быть достигнут при удвоении дозы посредством еженедельных инфузий (средний показатель рСКФ улучшился от $-8,0$ до $-3,3$ мл/мин/1,73м²/год, $p=0,01$) [328].

Недавний мета-анализ показал, что ЗЭТ агалтидазой альфа приводит к замедлению прогрессирования снижения СКФ у пациентов с лёгкой и умеренной нефропатией и базовым уровнем протеинурии менее 1 г/сут [350]. Пациенты с более тяжёлой нефропатией и/или значимой протеинурией не отвечали на монотерапию агалтидазой альфа. Гистологические данные относительно клиренса Gb₃ из подоцитов и других клеток почки отсутствуют. Терапия агалтидазой альфа не оказала положительного воздействия на уровень протеинурии [350].

Морфология и функция сердца. В открытом исследовании у гетерозиготных женщин, получавших терапию агалтидазой альфа в течение 27 нед, отмечалось значительное уменьшение массы левого желудочка (МЛЖ) [351]. Также в большей группе пациентов из исследования FOS® после 1 и 2 лет ЗЭТ было выявлено снижение толщины миокарда

и МЛЖ [330]. Примечательно, что наиболее значимое уменьшение МЛЖ наблюдалось у пациентов с исходно более выраженной гипертрофией [330], что резко контрастирует с данными, полученными в ходе ряда исследований терапии агалтидазой бета [20, 91, 338, 352]. В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании у небольшого числа пациентов с БФ и вовлечённостью сердца результатом ЗЭТ явилось прогрессивное уменьшение МЛЖ, измеренное при МРТ ($p=0,041$) после 6 мес терапии агалтидазой альфа в дозе 0,2 мг/кг, один раз в две недели [326]. Вместе с тем, клиренс Gb₃ в кардиомиоцитах, являющийся первичным показателем эффективности терапии, не достиг статистической значимости [326].

При анализе ЗЭТ агалтидазой альфа у пациентов с БФ, задействованных в исследовании FOS®, отмечалось существенное уменьшение индекса МЛЖ с 71,4 г/м^{2,7} (SD=22,5) до 64,1 г/м^{2,7} (SD=18,7) по прошествии 5 лет ($p=0,0111$), а также значительное увеличение фракции укорочения от 14,3% (SD=2,3) до 16,0% (SD=3,8) после 3 лет ($p=0,02$) [333]. После 5 лет терапии значимые кардиальные и цереброваскулярные события отмечались в большей степени у пациентов с ГЛЖ, чем без неё [333].

Цереброваскулярные события. Начальные результаты терапии агалтидазой альфа 0,2 мг/кг каждые две недели при БФ с вовлечением ЦНС показали прогрессирование поражения белого вещества у 2 из 7 пациентов [128]. В этом исследовании было задействовано небольшое число пациентов с ограниченным периодом наблюдения длительностью 1 год [128], и в настоящее время неизвестно, может ли терапия агалтидазой альфа уменьшать или предотвращать ассоциированные с БФ цереброваскулярные осложнения и потерю слуха [353]. В течение 4,5 лет наблюдения в фазу III базового клинического исследования у четырёх из 25 пациентов (16%) имели место цереброваскулярные катастрофы или транзиторные ишемические атаки [327].

Шкала тяжести заболевания и причины смерти. С помощью шкал показателей тяжести БФ, таких как Mainz Severity Score Index (MSSI) [354], продемонстрировано общее уменьшение тяжести болезни после одного года ЗЭТ агалтидазой альфа [355, 356].

Были проанализированы данные по причинам смерти в когорте из 1453 пациентов (699 мужчин и 754 женщины) из 19 стран, включённых в исследование FOS®, тогда как причины смерти их родственников с БФ анализировались отдельно. Основными причинами летальных исходов у 181 родственника, большинство из которых умерли до 2001 г.,

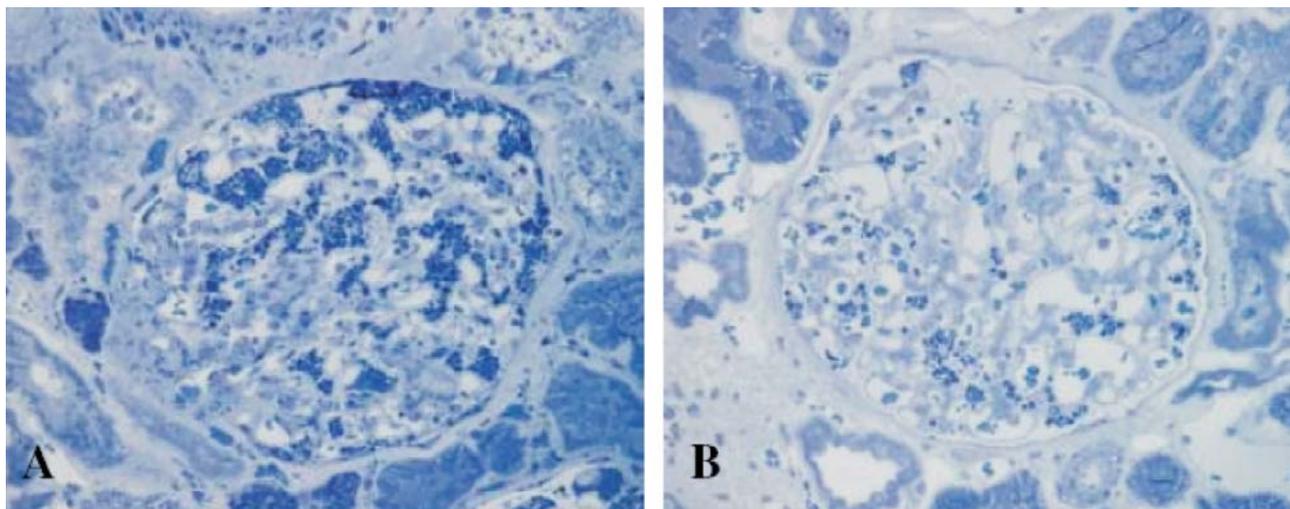


Рис. 30. Длительная терапия агалктидазой бета снижает аккумуляцию Gb3 в подоцитах. А). При биопсии, выполненной до терапии агалктидазой бета, выявляются тёмные гранулы в подоцитах. В). Через 54 мес у этого же пациента при микроскопическом исследовании выявлялось меньшее количество включений Gb3. Окраска: метиленовый синий/ азур II, ув. 400 [309].



Рис. 31. Высыпания на коже во время инфузии рекомбинантной α -галактидазы А у пациента с наличием антител класса IgE к агалктидазе β . В 2002 г. пациенту, 39 лет, с болезнью Фабри (мутация GLAr.Ala121Pro) была начата терапия агалктидазой бета (1 мг/кг каждые 2–4 нед.), через 18 мес в связи с плохой переносимостью (отёк гортани, уртикарии и озноб во время инфузий) терапия заменена на агалктидазу альфа. Два года спустя сыпь появилась на обеих верхних конечностях на фоне инфузии агалктидазы альфа. В 2007 г появилось также ухудшение функции почек на фоне терапии агалктидазой альфа (средняя СКФ снизилась с 85 до 70 мл/мин/1,73 м²), что вынудило вновь перейти на терапию агалктидазой бета. Данные относительно наличия антител (IgG и IgE) к агалктидазе альфа получены не были. Через 1 год терапии агалктидазой бета, несмотря на премедикацию (гидроксизин, парацетамол, пероральные стероиды), а также минимальную скорость инфузии (0,05–0,2 мг/мин) во время инфузий развились бронхоспазм и распространенные кожные высыпания, функция почек продолжала ухудшаться (средняя СКФ=54 мл/мин/1,73 м²). У пациента выявлены антитела класса IgE к агалктидазе бета, после чего ЗЭТ была остановлена. Мутация p.Ala121Pro не отвечает на ШСАУ деоксигалактоноиримидин [424]. В настоящее время предполагается возобновление заместительной энзимной терапии с одновременным проведением иммуносупрессивной терапии.

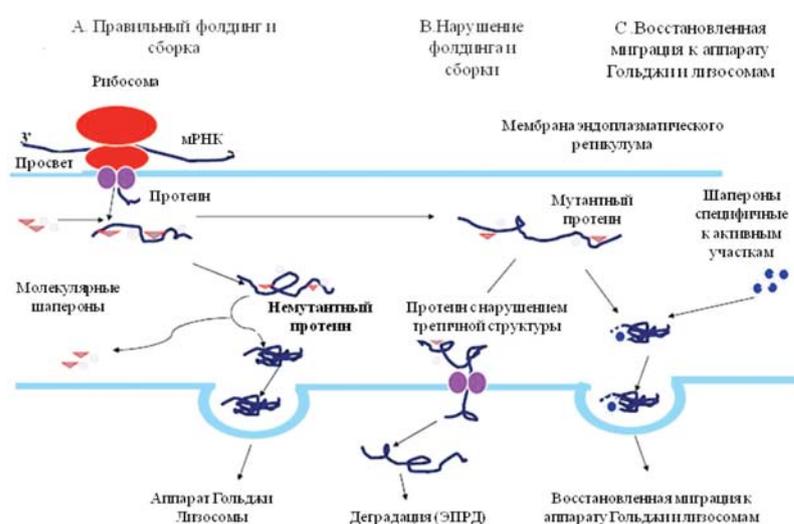


Рис. 32. Предполагаемый механизм действия шаперонов, специфичных к активным участкам (ШСАУ). А. В ходе синтеза нативного лизосомального энзима клетки собирают аминокислоты в правильно сложенную третичную структуру. Молекулярные шапероны – природные молекулы, участвующие в процессе фолдинга протеинов. В. В противоположность мутантные лизосомальные энзимы с нарушением третичной структуры нестабильны и задерживаются в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР), где они подвергаются ЭПР-ассоциированной деградации. С. ШСАУ созданы для стабилизации и спасения лизосомальных энзимов с нарушением третичной структуры, уменьшая их задержку или аккумуляцию в ЭПР, стимулируя транспорт в аппарат Гольджи и лизосомы, где ШСАУ диссоциируют от энзима.

явились: почечная недостаточность у мужчин (42%) и цереброваскулярные болезни у женщин (25%). Наоборот, основной причиной смерти 42 пациентов, включенных в исследование FOS[®] в период с 2001 по 2007 г., явилась кардиальная патология как у мужчин (34%), так и у женщин (57%) [87].

В. Данные по безопасности и эффективности терапии агалктидазой бета

Агалктидаза бета (Fabrazyme[®], Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA) предназначена для долговременной ЗЭТ у пациентов с подтвержденным диагнозом БФ. Она возмещает не-

достаток эндогенной α -галактозидазы А у этих пациентов. На сегодняшний день агалзидаза бета одобрена в 55 странах, включая США. В феврале 2008 г. Комитетом европейских медицинских агентств по использованию медицинской продукции человеком (СНМР), было выдано разрешение на реализацию фабразима (Fabrazyme®), отодвигая процедуру его одобрения ввиду исключительных обстоятельств [Fabrazyme Summary of Product Characteristics (SPC) [339]].

Клиренс Gb_3 из клеток почки, мочи и клеток сердца. В первом, мультицентровом, рандомизированном, плацебо контролируемом, двойном слепом, трехфазовом клиническом исследовании после 20 нед терапии агалзидазой бета в дозе 1 мг/кг 1 раз в две недели у 98% пациентов был установлен практически полный клиренс Gb_3 из эндотелиальных клеток почечных капилляров [323]. У большинства пациентов также отмечался полный клиренс Gb_3 из клеток мезангия и интерстиция [357]. Все улучшения сохранялись на фоне непрерывной терапии в течение 4,5 лет, также было отмечено умеренное улучшение клиренса Gb_3 из эпителиальных клеток (подоцитов, эпителиальных клеток дистальных канальцев), хотя полной элиминации Gb_3 из подоцитов никогда не было зафиксировано [309]. Уменьшение концентрации Gb_3 было менее выраженным в некапиллярных гладкомышечных клетках. Способность агалзидазы бета в дозе 1 мг/кг 1 раз в две недели нормализовывать содержание Gb_3 в эндотелиальных клетках почечных капилляров после 20 нед терапии была подтверждена во вспомогательном исследовании, включившем 13 пациентов мужского пола из Японии [358]. В обоих исследованиях после 20 нед терапии было установлено снижение мочевой экскреции Gb_3 [323, 358].

В сердце после 5 мес терапии агалзидазой бета в ходе третьей фазы клинического исследования [323] у 72% пациентов отмечался полный клиренс Gb_3 из микроциркуляторного русла в сравнении с 3% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$) [359]. В открытом исследовании, после 6 мес терапии в группе плацебо были отмечены такие же результаты [359]. В дополнение у 6 из 8 пациентов, давших согласие на выполнение биопсии сердца в конце исследования [359], в эндотелиоцитах капилляров отмечалось полное отсутствие Gb_3 на сроке до 60 мес [309]. В процессе исследования клиренс Gb_3 из кардиомиоцитов выявлен не был [359].

Интересно, что повторные инфузии агалзидазы бета в течение длительного периода времени не приводили к значимому клиренсу аккумулярованного материала в клетках, отличных от эндоте-

лиоцитов сосудов в описаниях двух случаев [360, 361]. В биоптатах сердца и ряда других тканей у двух пациентов мужского пола после нескольких месяцев ЗЭТ агалзидазой бета полный клиренс Gb_3 был зафиксирован только в эндотелиоцитах, тогда как в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках, фибробластах и потовых железах отмечалось персистирование накоплений [361]. Точно также при аутопсии 47-летнего пациента мужского пола, умершего после 2,5 лет ЗЭТ агалзидазой бета, во всех органах, за исключением эндотелиоцитов сосудов, выявлялись депозиты, представленные гликолипидами [36].

Коррекция ранней клинической симптоматики. В ходе плацебо неконтролируемого педиатрического клинического исследования было обследовано четырнадцать мальчиков и две девочки от 8 до 16 лет. Периоду лечения агалзидазой бета (1 мг/кг) в/в каждые две недели длительностью 48 нед предшествовал 16-й недельный период сбора исходных данных. Основной показатель эффективности лечения определен не был [362]. По результатам биопсий кожи у 12 пациентов мужского пола до начала терапии было выявлено умеренное и значительное накопление Gb_3 в эндотелиоцитах поверхностных капилляров кожи, с полным клиренсом Gb_3 на 24-й неделе лечения у всех 12 пациентов и во всех доступных биоптатах на 48-й неделе. Переносимость агалзидазы бета в целом была удовлетворительной; основными побочными эффектами являлись ассоциированные с процессом инфузии озноб, лихорадка или ринит. У детей при терапии агалзидазой бета отмечалась меньшая выраженность болевого синдрома, желудочно-кишечных расстройств, а также лучшее самочувствие; выросла посещаемость школ по данным дневников пациентов [362]. После 48 нед лечения в группе педиатрических пациентов значительных изменений креатинина сыворотки и рСКФ выявлено не было, сохранялась умеренная протеинурия [362].

В ходе первой фазы третьего расширенного клинического исследования у взрослых пациентов с исходным наличием болевого синдрома, на фоне постоянной терапии агалзидазой бета в дозе 1 мг/кг 1 раз в две недели при оценке болевого синдрома по опроснику McGill, отмечалось его уменьшение, также у ряда пациентов снижалось использование обезболивающих препаратов [309, 329]. После длительной терапии агалзидазой бета (Fabrazyme®) было зафиксировано улучшение по большинству компонентов опросника качества жизни SF-36. Средние изменения от времени до лечения и по прошествии 54 мес, касающиеся физической ак-

Таблица 5

Сравнение безопасности и эффективности заместительной энзимной терапии

Данные	Фабразим (Fabrazyme®), агалзидаза бета – 1мг/кг/14 дней	Реплагал (Replagal®), агалзидаза альфа – 0,2 мг/кг/14 дней
Данные эффективности по гистологии почки	Через 6 мес (n=58): -Полный клиренс Gb ₃ из эндотелия интерстициальных капилляров почки [323] - Полный клиренс Gb ₃ из клеток гломерул, мезангия и интерстиция[323] - Частичный клиренс Gb ₃ из гладкомышечных клеток сосудов [357] Через 54 мес: -Сохраняется значительный клиренс в нескольких типах клетках почки (n=8) [309]	Через 6 мес (n=26) у пациентов, получавших агалзидазу альфа, число гломерул с расширением мезангия сократилось в среднем на 12,5%, против 16,5% увеличения их числа в группе плацебо (p=0,01) [324]
Данные эффективности по функции почки	Значительное уменьшение риска (-61%) почечных, сердечных и цереброваскулярных осложнений и смерти при анализе согласно протоколу, с коррекцией по исходной протеинурии (n =74, p= 0,034) [325]. К 54 мес (n=44) [309]:стабилизация рСКФ у 90% пациентов (-0,4мл/мин/1,73 м ² /год) (n=42)	К 6 мес (n=26) [324]: -Значительное увеличение клиренса креатинина в группе, получавшей терапию по сравнению с группой плацебо -Отсутствие значимых различий клиренса инулина между двумя группами К 54-му месяцу (n=25) [327]: -Пациенты с ХБП 1 ст: среднее уменьшение рСКФ = -1,6 мл/мин/1,73 м ² /год -Пациенты с ХБП 2 ст: среднее уменьшение рСКФ = -2,6 мл/мин/1,73 м ² /год -Пациенты с ХБП 3 ст: среднее снижение рСКФ = -4,9 мл/мин/1,73 м ² /год [327] К 5-му году (данные FOS®): -Пациенты с ХБП 1 ст: среднее годовое снижение рСКФ = -2,83 мл/мин/1,73м ² /год -Пациенты с ХБП 2 ст: среднее годовое снижение рСКФ = -2,17 мл/мин/1,73м ² /год -Пациенты с ХБП 3 ст: среднее годовое снижение рСКФ = -3,0 мл/мин/1,73м ² /год [333]
Данные эффективности по гистологии сердца	Выраженный клиренс Gb ₃ из эндотелиальных клеток сердца через 6 мес [323], сохраняющийся через 54 мес [309,354]. Отсутствие клиренса Gb ₃ из кардиомиоцитов [359]	Уменьшение в среднем на 20% содержания Gb ₃ в миокарде через 6 мес ЗЭТ по сравнению с его увеличением в среднем на 10% в группе плацебо (p=0,42) [326]
Данные эффективности по функции и геометрии сердца (клинические исследования)	Значительное уменьшение риска (-61%) почечных, сердечных и цереброваскулярных осложнений и смерти при анализе согласно протоколу, с коррекцией по исходной протеинурии (n =74, p= 0,034) [325]	Выраженное снижение массы левого желудочка по данным МРТ в течение 6 мес терапии агалзидазой альфа по сравнению с плацебо (p = 0,041) [326]
Данные эффективности по состоянию периферической нервной системы, (клинические исследования)	Выраженное улучшение по шкале боли к 54-му месяцу (p=0,016) [309]. Значительное улучшение качества жизни к 54-му месяцу (p=0,007) (n=52) [309]	Значительное улучшение по шкале боли к 6-му месяцу (n=26) [324]
Данные эффективности в детской популяции (клинические исследования)	К 12-му месяцу (n=16): -Значительный клиренс Gb ₃ плазмы (нормализация) -Значительный клиренс Gb ₃ в образцах кожи -По дневникам пациентов документировано значительное уменьшение пропусков в школе в связи с болезнью -Уменьшение ЖКТ-симптомов [362]	ЗЭТ агалзидазой альфа была безопасна При анализе показателей эффективности было документировано увеличение клиренса Gb ₃ , уменьшение нейропатических болей и использования обезболивающих препаратов, уменьшение вегетативной дисфункции (n=24) [342, 346]
Иммуногенетика	Сообщается о IgG у 90% пациентов[323] Сообщается о IgE у нескольких пациентов [295, 376]	Сообщается о IgG у 56% пациентов. Нет сообщений о IgE
Время инфузии	90 (при установлении безопасности) – 180 мин	40–60 мин
Доступность лечения на дому после начала его в стационаре	Да	Да
Стоимость лечения (во Франции)	-Стоимость ампулы (35 мг): 3370 Евро -Годовая стоимость терапии для взрослого пациента массой 70 кг составляет: 161781 Евро (2010 г.)	-Стоимость ампулы (3,5 мг): 1685 Евро -Годовая стоимость терапии для взрослого пациента массой 70 кг: 161781 Евро (2010 г.)
Одобрение допуска на рынок	-Одобрение допуска на европейский рынок: август 2001 г. -Европейским агентством по контролю за оборотом лекарственных средств (ЕМА) установлены исключительные обстоятельства (февраль 2008 г.) -Одобрение допуска на рынок США – апрель 2003 г.	- Одобрение допуска на европейский рынок: август 2001 г. -Европейским агентством по контролю за оборотом лекарственных средств (ЕМА) подтверждены исключительные обстоятельства -Одобрение допуска на рынок США отсутствует

Примечание. Сравнение было лимитировано рандомизированными, плацебо – контролируруемыми клиническими исследованиями, их продленными фазами и исследованиями у детей.

тивности, ролевого функционирования, связанного с эмоциональным состоянием, болевого синдрома, стандартизированного индекса физического здоровья (для пациентов с количеством баллов менее 100 при первом измерении до терапии), были статистически значимыми ($p < 0,015, 0,031, 0,003$ и $0,006$ соответственно) [309].

В двух других исследованиях после ~ 20 мес терапии агалтидазой бета в дозе 1 мг/кг 1 раз в две недели также было отмечено уменьшение болевого синдрома [334, 363]. В одном из этих исследований у 22 пациентов мужского пола с Фабри, ассоциированной нейропатией, оценивалась функция нервных волокон и сообщалось о подкласс-зависимых улучшениях функции мелких нервных волокон [363]. Подобные изменения не наблюдались у пациентов со значимым нарушением температурной чувствительности в начале исследования [363].

Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, определялось также с помощью опросника SF-36® у 71 мужчины и 59 женщин, задействованных в Fabry Registry®, получавших терапию агалтидазой бета и подвергавшихся исследованию качества жизни в начале лечения и по крайней мере дважды после его окончания. Долговременная терапия агалтидазой бета приводила к значительному улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, как у мужчин, так и у женщин [364].

Функция почек. Было установлено, что у взрослых пациентов функция почек может оставаться сохранной при постоянной терапии агалтидазой бета в дозе 1 мг/кг 1 раз в две недели [309]. У большинства пациентов, получавших терапию в течение 4,5 лет (54 мес), расчётная скорость клубочковой фильтрации, уровень протеинурии и креатинина сыворотки оставались стабильными [309]. Повышение креатинина сыворотки отмечалось у шести пациентов, имевших сходные базовые данные, включая возраст >40 лет ($n=4/6$), высокий уровень протеинурии (>2 г/24 ч, $n=4/6$), выраженный гломерулосклероз ($>50\%$, $n=4/4$). Указанные параметры являлись предрасполагающими факторами для прогрессирования болезни почек, даже несмотря на терапию агалтидазой бета. Средний уровень снижения рСКФ у группы оставшихся пациентов ($n=52$) составил 0.4 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2/\text{год}$ и значительно не отличался от нуля ($p=0,6785$). Был предпринят анализ подгрупп, с тем, чтобы установить влияние базовой протеинурии или гломерулосклероза на функцию почек в течение периода исследования. Среднее годовое снижение рСКФ у пациентов ($n=42$) с изначально низким (<1 г/24 ч) уровнем протеинурии было минимальным [кривая средней

рСКФ=1,0 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2/\text{год}$ ($1,0 \text{ р}=0,3052$) (рис. 29) [309] и статистически не отличалось от нормального годового снижения СКФ [365]. По результатам биопсий почки ($n=8$) после 54 мес ЗЭТ был отмечен прогрессирующий клиренс Gb_3 из подоцитов (рис. 30) [309].

Также сообщается о благоприятных почечных исходах у пациентов с менее выраженным нарушением функции почек [334]. У пациентов с исходно нормальной функцией почек (СКФ=90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$), получавших лечение в среднем 23 мес, отмечалась стабилизация функции почек, тогда как у больных с СКФ < 90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ было выявлено значительное снижение средней рСКФ (от 71 до 60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$) [334].

Морфология и функция сердца. Несколько исследовательских групп обнаружили уменьшение ГЛЖ, ригидности ЛЖ и улучшение локальной сократимости миокарда у пациентов с БФ, получавших терапию агалтидазой бета в дозе 1 мг/кг каждые две недели. У 16 взрослых пациентов (средний возраст 42 года), получавших терапию в течение 1 года при доплер-ЭХО-КГ в режиме оценки скорости деформации отмечалось значительное уменьшение ГЛЖ и улучшение его функции [91].

В другом исследовании изучалось влияние агалтидазы бета (1 мг/кг 1 раз в две недели) на морфологию, функцию миокарда, а также на поздний захват гадолиния в течение 12 мес ЗЭТ. Только у пациентов с изначальным отсутствием позднего захвата гадолиния было отмечено значительное уменьшение МЛЖ на фоне ЗЭТ. В этой группе пациентов поздний захват гадолиния также не появлялся и на фоне ЗЭТ. По данным ЭХО-КГ, определялось улучшение региональной сократимости миокарда при отсутствии позднего захвата. В противоположность у пациентов с наличием позднего захвата гадолиния при базовом обследовании уровень захвата значительным образом увеличивался и, по результатам последующих обследований, ни снижения МЛЖ, ни улучшения региональной сократимости миокарда не отмечалось [20].

По результатам открытого исследования после 1 года терапии агалтидазой бета в дозе 1 мг/кг 1 раз в две недели у пациентов старше 30 лет с изначально значительно выраженной гипертрофией миокарда отмечалась стабилизация средней МЛЖ [335]. В противоположность в течение ЗЭТ не было изменений ни перфузии миокарда в покое или стимулированной дипиридамолом, ни резерва миокардиальной перфузии [335]. В ходе открытого проспективного исследования ЗЭТ агалтидазой бета в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 нед длительностью 24 мес

у пациентов мужского и женского пола отсутствовали изменения субъективной оценки состояния сердечно-сосудистой системы, качества жизни, диастолической функции, толерантности к физическим нагрузкам, ЭКГ параметров, фракции выброса и массы желудочка. Отмечался минимальный эффект ЗЭТ на симптомы, морфологию и функцию миокарда [366].

В открытом исследовании, включавшем 11 пациентов (8 мужчин и 3 женщины), после периода лечения агалзидазой бета в дозе 1 мг/кг 1 раз в две недели, длительность которого в среднем составляла 45 мес, было выявлено значительное уменьшение T2 времени миокардиальной релаксации всех участков миокарда по данным МРТ (межжелудочковой перегородки, верхушки, боковой стенки) [367].

Прогрессирование заболевания с развитием тяжелых почечных, сердечных, цереброваскулярных осложнений или смерти. В ходе многоцентрового, двойного слепого, рандомизированного, плацебо контролируемого исследования IV фазы было показано, что терапия агалзидазой бета в дозе 1 мг/кг 1 раз в две недели может замедлять развитие опасных, угрожающих жизни осложнений БФ, даже у пациентов, уже имевших выраженную почечную дисфункцию [325]. Это исследование включило 82 пациента (72 мужчины и 10 женщин в возрасте 20–72 года), период наблюдения составил 18,5 мес (медиана). Группа из 51 пациента с наличием болезни почек в начале исследования (средняя рСКФ – 53 мл/мин) была рандомизирована для лечения агалзидазой бета. По данным проведенного анализа, скорректированного по исходной протеинурии [отношение рисков 0,39 (CI 0,16 – 0,93); $p=0,034$], у пациентов, получавших терапию, в сравнении с пациентами группы плацебо отмечалось значительное (61%) уменьшение риска развития опасных почечных, сердечных, цереброваскулярных событий или летального исхода. У пациентов с изначально менее выраженным снижением функции почек (рСКФ > 55 мл/мин/1,73 м²) отмечались более значимые эффекты терапии [325].

На сегодняшний день неизвестно, может ли терапия агалзидазой бета уменьшать или предотвращать развитие цереброваскулярных осложнений и потерю слуха у пациентов с БФ [309, 329]. В ходе длительного расширенного базового исследования у 5 из 58 пациентов (9%) возникли ОНМК или транзиторные ишемические атаки [309].

Возможность использования более низких доз агалзидазы бета для поддержания клиренса Gb₃, достигнутого на фоне терапии в дозе 1,0 мг/кг, опре-

делялась в исследовании, включившем 21 пациента мужского пола, получавших терапию агалзидазой бета в дозе 1,0 мг/кг/ 1 раз в две недели в течение 6 мес с последующим переходом на 0,3 мг/кг в две недели в течение 18 мес. У некоторых пациентов, но не у всех, более низких доз агалзидазы бета было достаточно для поддержания достигнутого при терапии в дозе 1,0 мг/кг/2 нед, клиренса Gb₃ из клеток. Отсроченные клинические эффекты перехода на более низкие дозы ещё не исследованы [368].

С. Сравнение терапии агалзидазой альфа и агалзидазой бета

Рандомизированные контролируемые исследования. Результаты опубликованных рандомизированных контролируемых клинических исследований и их продлённых вариантов в совокупности с результатами педиатрических исследований по 2 энзимным препаратам агалзидазы альфа [324, 326, 327, 342] и агалзидазы бета [309, 323, 329, 359, 362] суммированы в табл. 5.

Прямые сравнительные исследования. Сравнение эффективности и переносимости двух препаратов агалзидазы, назначенных в одинаковых дозах (0,2 мг/кг/14 дней), проводилось в ходе рандомизированного контролируемого, открытого исследования. В результате после 12 и 24 мес терапии агалзидазой альфа (Replagal®) и бета (Fabrazyme®) в дозе 0,2 мг/кг каждые 2 нед не отмечалось различий в уменьшении МЛЖ или других параметров. В обеих группах часто регистрировалось неэффективное лечение, что, вероятно, было связано с возрастом и тяжестью заболевания до начала терапии [336]. В другом сравнительном исследовании у 52 пациентов после 12 мес терапии агалзидазой альфа (10 мужчин, 8 женщин) в дозе 0,2 мг/кг или агалзидазой бета (8 мужчин, 5 женщин) в дозе 1,0 мг/кг оценивалось появление антитела к α -галактозидазе А и их эффект на концентрацию Gb₃ мочи и плазмы, хитотриазидазу и клинические исходы [337]. Антитела к α -галактозидазе А часто появляются у пациентов мужского пола (18/28) и влияют на экскрецию Gb₃ с мочой. При исследовании Gb₃ мочи складывается впечатление, что персистенция антител уменьшает эффект ЗЭТ в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 нед. Инфузия препарата в дозе 1,0 мг/кг приводит к более выраженному снижению концентрации Gb₃, уменьшению влияния антител, снижению МЛЖ и стабилизации функции почек [337]. Методологический дизайн и интерпретация данных упомянутого исследования вызвали ряд замечаний [369].

В настоящее время в Канаде продолжается независимое исследование пациентов с БФ, призван-

ное сравнить эффекты агалзидазы альфа 0,2 мг/кг/14 дней и агалзидазы бета 1,0 мг/кг/14 дней на клинические исходы [370]. Тем не менее, интерпретация результатов указанного исследования будет значимой только в случае устранения дисбаланса базовых показателей между группами пациентов, получающих терапию агалзидазой альфа и агалзидазой бета, и в случае адекватного анализа данных, касающихся побочных, искажающих конечные результаты факторов, таких как половая принадлежность пациентов и происхождение клинических событий.

В связи с проблемами на производстве с июля 2009 г. поставки агалзидазы бета сократились. Поэтому некоторые пациенты были переведены на терапию агалзидазой альфа либо на меньшие дозы агалзидазы бета. Возможный эффект IgG-антител на эффект ЗЭТ у этих пациентов остается неясным [327, 337, 368, 371, 372]. Пациенты, у которых дозы или рецептура ЗЭТ были изменены, требуют тщательного наблюдения с тем, чтобы оценить безопасность и клиническую эффективность терапии [27] и помочь в принятии решения, когда поставки агалзидазы бета будут восстановлены.

Функция почек. Задачей лечения Фабри, нефропатии является уменьшение уровня снижения СКФ до $< 1,0$ мл/мин/1,73 м²/год [77, 373].

После 5 лет терапии агалзидазой альфа в дозах, рекомендованных производителем (0,2 мг/кг 1 раз в две недели), по данным базы FOS®, среднее годовое падение расчётной СКФ составило 2,83 мл/мин/1,73 м² у пациентов мужского пола с ХБП 1 ст. в начале исследования [333], что статистически отличалось ($p=0,0001$) от нормального годового уменьшения СКФ, составляющего 0,9 мл/мин/1,73 м² [365]. Среднее годовое снижение расчётной СКФ у мужчин с ХБП 2 ст. в начале исследования составило 2,17 мл/мин/1,73 м² ($p=0,0004$). У пациентов мужского пола с ХБП 3 ст. в начале исследования среднее годовое падение рСКФ по прошествии 5 лет было 3,0 мл/мин/1,73 м² ($p=0,006$) [333, 374]. Напротив, при оценке СКФ у пациентов с ХБП 1 или 2 ст. и протеинурией < 1 г/день в начале исследования, после 5 лет терапии агалзидазой бета в дозе 1 мг/кг/ 1 раз в две недели, среднегодовое снижение СКФ составило 1,005 мл/мин/1,73 м²/год [309], что статистически не отличалось ($p=0,3052$) от естественной скорости снижения СКФ [365].

Д. Практические рекомендации по заместительной энзимной терапии при БФ

Тактика инфузионной терапии. В важнейших двойных слепых исследованиях агалзидазы альфа (Replagal®) [324] и агалзидазы бета (Fabrazyme®)

[323] у 57% (8/14) и у 59% (34/58) пациентов соответственно отмечались незначительно и умеренно выраженные реакции, связанные с инфузией препарата. Частота их возникновения была максимальной в период с 5-й по 8-ю инфузию. Лихорадка, озноб и тремор были единственными побочными эффектами терапии, появлявшимися с гораздо большей частотой в группе пациентов, получавших терапию, в сравнении с группой плацебо. Все побочные эффекты были транзиторными, незначительной или умеренной тяжести и купировались на фоне консервативной терапии [323]. В проспективном исследовании агалзидазы альфа у 13 из 25 пациентов во время или вскоре после одной или более инфузий имелись реакции, в типичных случаях представленные тремором и покраснением кожных покровов лица [327]. После 3–5 лет лечения агалзидазой бета количество пациентов с побочными реакциями снизилось до 10–20%, что предполагает развитие со временем толерантности к инфузиям [309, 329].

Действительная причина реакций, связанных с инфузией, неизвестна, но может быть обусловлена активацией системы комплемента или опосредована действием IgG-антител, тропных к вводимому энзиму (сероконверсия IgG отмечалась у 24% пациентов, получавших терапию агалзидазой альфа [339, 340] и у 51 из 58 (88%) пациентов, получавших агалзидазу бета в ходе двойного слепого [323] или открытого исследований [329]).

Опыт, накопленный в нашем центре [375], позволяет предположить, что реакции, ассоциированные с инфузией (РАИ), обычно появляются в течение первых 6 мес терапии, обычно после 20–40 мин инфузии и продолжаются примерно 10–30 мин. Риск развития РАИ увеличивается при нарастании скорости введения лекарственного препарата. Исходя из этого, при первом появлении РАИ рекомендуется измерение температуры тела пациента, мониторинг показателей жизненно важных функций с временным уменьшением скорости инфузии, вплоть до её полной остановки. В случае тяжелой реакции необходимо остановить инфузию и назначить антигистаминные и/или кортикостероидные препараты. В случае незначительно выраженных реакций инфузия может быть продолжена под тщательным контролем. После купирования или уменьшения симптомов возможно возобновление инфузии препарата с постепенным увеличением скорости до первоначального уровня. Последующие инфузии необходимо начинать с меньшей скоростью, постепенно увеличивая её каждые 30 мин. Может обсуж-

даться премедикация антигистаминными препаратами, парацетамолом и/или дексаметазоном за 1 ч до инфузии [295].

У незначительного числа из примерно 3000 пациентов, получающих терапию агалзидазой бета к настоящему времени, отмечается образование в плазме IgE-антител, еще у небольшой части пациентов имел положительный прик-тест вместе с образованием уртикарий или кожной сыпи (рис. 31). Большинство пациентов успешно прошло повторную проверку иммунологической реактивности по отношению к агалзидазе бета [376]. На фоне терапии агалзидазой альфа образование антител IgE не выявлялось [327]. Влияет ли сероконверсия на эффективность лечения, остаётся неизвестным, однако показано наличие нейтрализующих антител как к агалзидазе альфа, так и к агалзидазе бета [371], что, как было показано, ведет к возврату накопления мочевого [327, 336, 377] и кожного [372] Gb₃. Это обосновывает необходимость проведения будущих исследований, учитывая, что при болезни Гоше [378], другой лизосомальной болезни накопления, связанной с недостаточной активностью acid β-глюкозидазы [379], нейтрализующие антитела, как было показано, в редких случаях их наличия блокируют каталитическую активность эндогенного энзима и приводят к ухудшению клинического течения заболевания [380]. В подобных случаях необходимо исследовать потенциальную возможность проведения иммуносупрессивной терапии в комбинации с ЗЭТ [381].

Инфузионная терапия в течение диализа и после трансплантации почки. Многие врачи, участвующие в лечении пациентов с БФ с применением ЗЭТ, уже задавались вопросом, влияет ли терапия гемодиализом на фармакокинетику рекомбинантного энзима. И хотя опыт инфузии энзима в течение процедуры диализа ещё невелик, до настоящего времени каких-либо проблем отмечено не было. Практически независимо от того, проводилась ли инфузия во время процедуры гемодиализа или нет, никаких различий активности агалзидазы бета плазмы выявлено не было [382]. Во время процедуры использовался полисульфоновый фильтр с низкой интенсивностью потока, в результате чего потеря энзима отсутствовала. Теоретически может происходить абсорбция энзима на фильтре. Таким образом, рекомендуется начинать инфузию энзима примерно через 15 мин после начала диализа, к этому времени поверхность мембраны будет покрыта протеинами плазмы, такими как фибриноген или альбумин, что снижает вероятность адсорбции энзима на мембране и в си-

стеме трубок. Возможность выполнения инфузии ЗЭТ в течение диализа предоставляет существенное практическое преимущество у пациентов, получающих диализ [382].

Беременность. Несмотря на то, что ЗЭТ теоретически противопоказана при беременности и лактации, как агалзидаза альфа [383, 384], так и агалзидаза бета [385, 386], уже были использованы в ограниченном числе случаев. Данные о наличии побочных эффектов отсутствуют, оба рекомбинантных энзима представляются безопасными. Тем не менее, учитывая недостаточное количество данных, решение о начале и продолжении ЗЭТ в течение беременности должно осуществляться на индивидуальной основе, под тщательным наблюдением [385].

Амбулаторное лечение. Выполнение инфузионной ЗЭТ на дому позволяет нивелировать неудобства, связанные с процедурой внутривенных инфузий каждые 14 дней у стабильных пациентов, хорошо переносящих лечение и имеющих благоприятные условия проживания [387].

Ряд исследований показали, что пациенты положительно относятся к терапии на дому, и в случае адекватного её выполнения ЗЭТ является безопасной и надежной [310, 327, 388]. Этот факт, тем не менее, не должен влиять на качество медицинского обеспечения, и пациенты в идеальном варианте должны направляться центральные медицинские учреждения каждые 6–12 мес.

ХII. Прогноз

С возрастом прогрессирует поражение жизненно важных систем и органов, и на определённом этапе может развиваться недостаточность их функции. Терминальная почечная недостаточность и опасные для жизни сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения сокращают ожидаемую продолжительность жизни мужчин и женщин, не получающих терапию, до 50 и 70 лет, что составляет снижение на 20 и 10 лет соответственно в сравнении с общей популяцией [25, 26]. Несмотря на надежды на возможность с помощью долговременной энзимной терапии остановить прогрессирование заболевания, необходимо отметить важность дополнительных методов лечения. Возможность разработки пероральной терапии направляет исследования в область разработки шаперонов, специфичных к активным участкам.

ХIII. Текущие исследования

А. Базовое исследование: клеточная модель болезни Фабри

В недавнем исследовании была создана клеточная модель БФ [389]. Экспрессия α-галактозидазы

А в НК₂-клетках и первичных почечных эпителиальных клетках человека была транзитивно остановлена с помощью РНК-интерференции, а с помощью ретровирусной трансформации малыми РНК, образующими шпильки (мшРНК) в НК₂ клетках, была остановлена полностью. У молчащих клеток была снижена выживаемость, отмечалось выраженное накопление внутриклеточного Gb₃, а также умеренное, но всё же значимое увеличение экспрессии мембранного Gb₃ (CD77) в сравнении с немолчащими клетками. После восстановления активности молчащих НК₂-клеток с помощью агалтидазы альфа отмечалось снижение всех уровней экспрессии мембранного CD77 до уровней, неотличимых от немолчащих клеток. Эти данные свидетельствуют о том, что уровни мембранного CD77 могут отражать тканевую нагрузку Gb₃ и что определение этих уровней может быть использовано для мониторинга эффективности ЗЭТ [390].

В. Базовые исследования: модели животных

Среди многих видов млекопитающих спонтанно появляются животные с лизосомальными болезнями, генетически идентичными человеческим. Тем не менее, большинство случаев отмечены у крупных домашних или сельскохозяйственных животных, и у грызунов зарегистрировано лишь несколько четко очерченных генетических лизосомальных болезней. Данная ситуация коренным образом изменилась после появления комбинированной гомологичной рекомбинации и технологии использования эмбриональных стволовых клеток, позволяющих выполнять прямую генерацию мышинных моделей с генетическими болезнями, эквивалентными человеческим [391]. Эта технология позволила производить нокаутных мышей с БФ [392, 393], а также трансгенных мышей [394, 395]. Эти модели животных уже сыграли важную роль в исследованиях патогенеза [15, 396, 397] и терапии болезни Фабри (включая трансплантацию костного мозга [398], депривацию субстрата [399], ЗЭТ [322, 377, 400], использование шаперонов, специфичных к активным участкам [401] и генной терапии [402–407]). Хотя польза указанных мышинных моделей очевидна, необходимо помнить о видовых различиях метаболических путей, если цель исследования состоит в их применении к больным людям.

С. Клинические исследования: реестры и исследования исходов

Fabry Registry® [408] и FOS® (Fabry Outcome Survey) [409] являются продолжающимися наблюдательными исследованиями, сочетающимися

клинические и лабораторные данные пациентов с БФ. К марту 2010 г. в Fabry Registry® и FOS® были включены 3200 и 1700 пациентов соответственно. Все пациенты с БФ могут быть включены в Fabry Registry независимо от возраста, пола, клинической картины и вне зависимости от того, получают ли пациенты ЗЭТ или нет. А включение в FOS® ограничено для пациентов, получающих лечение агалтидазой альфа или не получавших ЗЭТ вовсе. Участие пациентов и врачей добровольно. Все пациенты предоставляют информированное согласие в местных комитетах по этике и комиссиях по биомедицинской этике и имеют возможность отказаться или забрать согласие на участие в исследованиях в любое время. Практикующие врачи устанавливают частоту обследований в соответствии с индивидуальными нуждами пациентов. Расписание рекомендованных клинических обследований доступно в Fabry Registry [408]. Учитывая добровольную форму подачи данных, возраст пациентов на момент клинических обследований, интервалы времени между обследованиями варьируют. В связи с редкостью данной болезни клинические исследования ЗЭТ и БФ в основном включают относительно небольшое количество пациентов, и большая часть доступных данных относительно естественной истории заболевания и долговременной безопасности, а также эффективности рекомбинантных энзимов, доступных в литературе, происходят из FOS® [40, 43, 53, 84, 87, 144, 293, 330, 331, 410] или Fabry Registry [23, 24, 51, 76, 111, 184, 411, 412].

XIV. Будущие перспективы

А. Использование модифицированной α -N-ацетилгалактозаминидазы в разработке заместительной энзимной терапии болезни Фабри

Человеческие лизосомальные энзимы α -галактозидаза (α -гал А, ЕС 3.2.1.22) и α -N-галактозаминидаза (α -NAGAL, ЕС 3.2.1.49) имеют на 46% общую последовательность аминокислот и одинаковую складчатую структуру. На долю активных участков молекул энзимов приходится 11–13 аминокислот, отличающихся только в локусе, взаимодействующем со 2-й позицией субстратов. Посредством использования рациональной методики белковой инженерии была установлена возможность взаимозаменяемости энзимной специфичности α -галактозидазы А и α -NAGAL. Моделированная α -NAGAL [или α -NAGAL (EL)] сохраняет антигенность α -NAGAL, однако приобрела энзимную специфичность α -галактозидазы А. При сравнении кристаллических структур синтезированного энзима с немутантными энзимами установлено, что

активные участки α -галактозидазы А и α -NAGAL хорошо перекрывают друг друга, что указывает на эффективность рационального дизайна. Синтезированные энзимы могут быть полезными неиммунными альтернативами в ЗЭТ при БФ [413].

В другом эксперименте на базе структурных исследований была синтезирована и продуцирована в овариальных клетках китайского хомячка модифицированная α -N-ацетилгалактозаминидаза (NAGA или α -NAGAL, EC 3.2.1.49.) с субстратной специфичностью, подобной α -галактозидазе А. Энзим приобрёл способность катализировать деградацию 4-MU- α -D-галактопиранозиды. Иммунологической кросс-реактивности между модифицированной NAGA и α -галактозидазой А отмечено не было, также модифицированная NAGA не реагировала на сыворотку пациента с БФ, получавшего терапию рекомбинантной α -галактозидазой А. Энзим расщеплял Gb₃, аккумулированный в культивируемых фибробластах от пациента с БФ. Более того, подобно рекомбинантным агалактидазам, уже использованным в ЗЭТ при БФ, энзим, введённый внутривенно у экспериментальной мыши с БФ, предотвращал накопление Gb₃ в печени, почках и сердце и уменьшал патологические изменения в указанных органах. Учитывая то, что модифицированная NAGA предположительно не вызывает аллергическую реакцию у пациентов с БФ, она является новым многообещающим, безопасным энзимом для ЗЭТ [414].

В. Шапероны, специфичные к активным участкам

В случае БФ значительное число мутаций, вызывающих заболевание, являются миссенс-мутациями, приводящими к нестабильности вновь синтезированных лизосомальных протеинов, сохраняющих, тем не менее, каталитическую активность [231, 415]. Несмотря на то, что нестабильные мутантные α -галактозидазы сравнимы по каталитической активности с их немутантными типами в очищенных формах [204], вновь синтезированные энзимы лишены возможности транспорта к месту действия в клетке – лизосомальный компартмент (рис. 32). По результатам исследований траффика и деградации различных мутантных форм α -галактозидазы А установлено, что мутантные энзимы задерживаются в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) и разрушаются в результате ЭПР-ассоциированной деградации (ЭПР-АД) в связи с их изменённой конформацией. [204]. Этот процесс является точкой терапевтического воздействия с использованием шаперонов, специфичных к активным участкам, для стабилизации конформа-

ции или уменьшения неправильной упаковки мутантного протеина с тем, чтобы предотвратить преждевременную деградацию в процессе ЭПС-АД (рис. 32) [416–419].

Была показана эффективность ингибиторов энзима из семейства имино-углеводов, как шаперонов, специфичных к активным участкам. В результате их действия увеличивалась остаточная активность энзима, стабилизировалась активность энзима в культивируемых лимфоцитах и трансфицированных COS-1 клетках [420, 421]. Впоследствии пациенту мужского пола с сердечным вариантом БФ выполнялась внутривенная инфузия галактозы, слабого ингибитора α -галактозидазы А в дозе 1 г/кг массы тела 1 раз в два дня. После 3 мес инфузаций галактозы изначально значительно гипертрофированные и экстенсивно вакуолизованные миокардиальные волокна уменьшились в размере, снизилась их вакуолизация [422].

Имино-углеводы представляют собой моносахаридные миметики, характеризующиеся наличием атома азота в участке кольца, где у моносахаридов располагается атом кислорода, и зачастую являются потенциальными ингибиторами гликозидаз. Поскольку иминовые углеводы обладают высоким сродством к активному участку энзима-мишени, они также могут действовать как шапероны, специфичные к активным участкам, принимая участие в процессах фолдинга протеина или стабилизации нарушенной структуры энзимов [423]. 1-Деоксигалактоноиримицин (DGJ), в настоящее время проходящий испытания под торговым названием Amigal™ (мигаластат гидрохлорид; Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA), является небольшим иминовым углеводом, при присоединении к активному участку энзима, имитирующему α -галактозу глоботриаозилцерамида, субстрата для α -галактозидазы А. Прочная связь между DGJ и мутантным энзимом изменяет процесс фолдинга и стабильность энзима с получением должной конформации, потенциально обеспечивающей беспрепятственный выход энзима из ЭПР для дальнейшего созревания и траффика в лизосомальный компартмент [419] (см. рис. 32). DGJ может быть эффективен только у пациентов со специфичными «ответчающими» мутациями *GLA*, кодирующими мутантную α -галактозидазу с остаточной энзимной активностью [419, 424]. DGJ активен при пероральном приёме, молекула лекарства мала, может обеспечивать дополнительные преимущества, касающиеся удобства использования и снижения расходов. Учитывая, что DGJ первично является ингибитором активности α -галактозидазы А, ключевым мо-

ментом этого нового терапевтического подхода является поиск адекватных доз и режима шаперонирования [419]. Вторая и третья фазы клинических исследований продолжаются.

Приложение

I. Организации, оказывающие поддержку и информирование пациентов с БФ и их семей
Международная сеть Фабри – Fabry International Network (FIN),

<http://www.fabryintnetwork.com>

Группа поддержки и информации Фабри – Fabry Support and Information Group (FSIG)

<http://www.fabry.org>

Центр передовых технологий Франции для болезни Фабри – French Centre of excellence for Fabry disease

<http://www.centre-geneo.com>

II. Веб-сайты с медицинской, технической и библиографической информацией о БФ и/или гене GLA

Orphanet

Портал по редким заболеваниям и орфанным препаратам

<http://www.orpha.net>

База данных мутации генов человека при Институте Медицинской Генетики в Кардиффе – The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff

<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)

Каталог человеческих генов и генетических нарушений. База данных содержит текстовую информацию, рисунки, справочную информацию, ссылки на базу данных медицинских статей NCBI's Entrez

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

ClinicalTrials.gov

База клинических исследований в США и по всему миру, организованных на частные и государственные средства. Сайт предоставляет информацию относительно цели исследования, места проведения, тех, кто может участвовать, телефонные номера и другую информацию.

<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=fabry>

III. Реестры болезни Фабри

Fabry Registry®

<https://www.lsdregistry.net/fabryregistry/>

Fabry . Outcome Survey® (FOS®)

<http://globaloutcomesurveys.com>

Список аббревиатур

APPI-MS – фотоионизационная масс-спектрометрия;

BNP – мозговой натрийуретический пептид; BPI – Brief Pain Inventory (краткий опросник оценки боли); ЕС – Европейский союз; Gb₃ – глоботриаозилцерамид; Lyso-Gb₃ – глоботриаозилфингазин; MALDI-TOF – времяпролётная масс-спектрометрия с лазерной ионизацией и десорбцией из жидкой матрицы; MLPA – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; MSSI – Mainz Severity Score Index ; S1P – сфингозин-1-фосфат; SD – стандартное отклонение; SF-36 (Short form with 36 items) – опросник качества жизни SF-36; α-NAGAL – α-N-галактозаминидаза; АВ – атриовентрикулярный; БАР – блокаторы АТ-рецепторов; БФ – болезнь Фабри; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ГПЖ – гипертрофия правого желудочка; ДВЭЖХ – денатурирующая высокоэффективная жидкостная хроматография; ДЭРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЗЭТ – заместительная энзимная терапия; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ЛЖ – левый желудочек; МЛЖ – масса левого желудочка; МРА – магнитно-резонансная ангиография; МРС – протонная магнитно-резонансная спектроскопия; МРТ – магнитно-резонансная томография; МСК – метод сухой капли; МС ХИАД – масс-спектрометрии с химической ионизацией при атмосферном давлении; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОСА – общая сонная артерия; ПЖ – правый желудочек; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; РАИ – реакции, ассоциированные с инфузией; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; С1Р – сфингозин-1-фосфат; СКВ – системная красная волчанка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТКД – транскраниальная доплерография; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; ХБП – хроническая болезнь почек; ЦТГ – церамидтригексозид; ШСАУ – шапероны, специфичные к активным участкам; ЭКГ – электрокардиография; ЭПР – эндоплазматический ретикулум; ЭПР-АД – эндоплазматический ретикулум-ассоциированная деградация.

Признательности.

Я особенно благодарен моим пациентам и их семьям. Я благодарю своего сотрудника Dr. Karelle BENISTAN, MD. Я благодарю Genzyme Corporation и Shire HGT за их постоянную научную поддержку. Эта работа была поддержана Министерством Здоровья Франции в рамках программы «Plan National Maladies Rares».

Конфликт интересов

Доминик П. Гермэйн является консультантом Genzyme Corporation и Shire HGT. Он получил оплату выступлений, поддержку исследований и гонорар от Genzyme Corporation и Shire HGT.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Anderson W. A case of «Angeio-keratoma». *Br J Dermatol* 1898; 10:113-117
2. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa hemorrhagica Hebrae). *Arch Dermatol Syphilol* 1898; 43:187-200
3. Sweeley CC, Klionsky B. Fabry's disease: classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *J Biol Chem* 1963; 238:3148-3150
4. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, et al. Enzymatic defect in Fabry's disease: ceramide-trihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967; 276:1163-1167

5. Kint JA. The enzyme defect in Fabry's disease. *Nature* 1970; 227:1173
6. De Duve C. Exploring cells with a centrifuge. *Science* 1975; 189:186-194
7. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Edited by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B. New York, McGraw Hill; 2001; 3733-3774
8. Popli S, Leehey DJ, Molnar ZV, et al. Demonstration of Fabry's disease deposits in placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 464-465
9. Vedder AC, Strijland A, vd Bergh Weerman MA, et al. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J Inher Metab Dis* 2006; 29: 106-111
10. Hers HG. Inborn Lysosomal Diseases. *Gastroenterology* 1965; 48:625-633
11. Neufeld EF. Lysosomal storage diseases. *Annu Rev Biochem* 1991; 60:257-280
12. Lucke T, Hoppner W, Schmidt E, et al. Fabry disease: reduced activities of respiratory chain enzymes with decreased levels of energy-rich phosphates in fibroblasts. *Mol Genet Metab* 2004; 82:93-97
13. Palecek T, Bultas J, Hajek M, et al. Association between cardiac energy metabolism and gain of left ventricular mass in Fabry disease. *Int J Cardiol* 2009; 144:337-339
14. Das AM, Naim HY. Biochemical basis of Fabry disease with emphasis on mitochondrial function and protein trafficking. *Adv Clin Chem* 2009; 49:57-71
15. Park JL, Shu L, Shayman JA. Differential involvement of COX1 and COX2 in the vasculopathy associated with the {alpha}-galactosidase A-knockout mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296:1133-1140
16. Park S, Kim JA, Joo KY, et al. Globotriaosylceramide leads to KCa3.1 channel dysfunction: A new insight into endothelial dysfunction in Fabry disease. *Cardiovasc Res* 2010; in press
17. Shen JS, Meng XL, Moore DF, et al. Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells. *Mol Genet Metab* 2008; 95:163-168
18. Chevrier M, Brakch N, Lesueur C, et al. Autophagosome maturation is impaired in Fabry disease. *Autophagy* 2010; in press
19. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. JM: The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J* 2005; 26:1221-1227
20. Beer M, Weidemann F, Breunig F, et al. Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97:1515-1518
21. Moon JC, Sheppard M, Reed E, et al. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8:479-482
22. Torra R. Renal manifestations in Fabry disease and therapeutic options. *Kidney Int Suppl* 2008; S29-32
23. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, et al. Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res* 2008; 64:550-555
24. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008; 93:112-128
25. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2102-2111
26. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001; 38:769-775
27. Mehta A, Beck M, Eyskens F, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM* 2010; 103:641-659
28. Elleder M, Bradova V, Smid F, et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. *Virchows Arch Pathol Anat Histopathol* 1990; 417:449-455
29. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995; 333:288-293
30. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, Kanzaki T, Enriquez AL, Eng CM, Tanaka H, Tei C, Desnick RJ: et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a «renal variant» phenotype. *Kidney Int* 2003; 64:801-807
31. Maier EM, Osterrieder S, Whybra C et al. Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95:30-38
32. Migeon BR. X inactivation, female mosaicism, and sex differences in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:2052-2059
33. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105:151-156
34. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carrey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281:249-254
35. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006; 79:31-40
36. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G > A (IVS4+919G > A). *Hum Mutat* 2009; 30:1397-1405
37. Lin HY, Chong KW, Hsu JH, et al. High Incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2:450-456
38. Dutsch M, Marthol H, Stemper B, et al. Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19:575-586
39. Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD. Fabry disease: impaired autonomic function. *Neurology* 1982; 32:498-502
40. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 2006; 95:86-92
41. Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. *J Pediatr* 2004; 144:S20-26.
42. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet* 2008; 372:1427-1435
43. Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, et al. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy--a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin J Pain* 2007; 23:535-542
44. Charrow J. A 14-year-old boy with pain in hands and feet. *Pediatr Ann* 2009; 38:190-192
45. Hilz MJ, Stemper B, Kolodny EH. Lower limb cold exposure induces pain and prolonged small fiber dysfunction in Fabry patients. *Pain* 2000; 84:361-365
46. Miners AH, Holmes A, Sherr L, et al. Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention. *Qual Life Res* 2002; 11:127-133
47. Cole AL, Lee PJ, Hughes DA, et al. Depression in adults with Fabry disease: a common and under-diagnosed problem. *J Inher Metab Dis* 2007; 30:943-951
48. Naleschinski D, Arning K, Baron R. Fabry disease – Pain doctors have to find the missing ones. *Pain* 2009; 145:10-11.
49. Sheth KJ, Werlin SL, Freeman ME, Hodach AE. Gastrointestinal structure and function in Fabry's disease. *Am J Gastroenterol* 1981; 76:246-251
50. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1447-1453
51. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006; 8:539-548
52. Kang WH, Chun SI, Lee S. Generalized anhidrosis associated with Fabry's disease. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:883-887

53. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry Outcome Survey. *Br J Dermatol* 2007; 157:331-337
54. Gupta SN, Ries M, Murray GJ, et al. Skin-impedance in Fabry Disease: a prospective, controlled, non-randomized clinical study. *BMC Neurol* 2008; 8:41
55. Shelley ED, Shelley WB, Kurczynski TW. Painful fingers, heat intolerance, and telangiectases of the ear: easily ignored childhood signs of Fabry disease. *Pediatr Dermatol* 1995; 12:215-219
56. Germain DP. [Fabry's disease (alpha-galactosidase-A deficiency): physiopathology, clinical signs, and genetic aspects]. *J Soc Biol* 2002; 196:161-173
57. Mohrenschlager M, Braun-Falco M, Ring J, Abeck D. Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4:189-196
58. Wattanasrichaigoon D, Svasti J, Cairns JR, et al. Clinical and molecular characterization of an extended family with Fabry disease. *J Med Assoc Thai* 2006; 89:1528-1535
59. Keilmann A, Hajioff D, Ramaswami U. Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32:739-744
60. Ries M, Gupta S, Moore DF, et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics* 2005; 115:e344-355
61. Kampmann C, Wiethoff CM, Whybra C, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr* 2008; 97:463-469
62. Cabrera-Salazar MA, O'Rourke E, Charria-Ortiz G, Barranger JA. Radiological evidence of early cerebral microvascular disease in young children with Fabry disease. *J Pediatr* 2005; 147:102-105
63. Gubler MC, Lenoir G, Grunfeld JP, et al. Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *Kidney Int* 1978; 13:223-235
64. Sessa A, Meroni M, Battini G, et al. Renal pathological changes in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24:66-70
65. Tondel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:767-776
66. Ramaswami U, Najafian B, Schieppati A, et al. Assessment of renal pathology and dysfunction in children with Fabry disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:365-370
67. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58:259-263
68. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:629-637
69. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, et al. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976; 51:875-878
70. Tondel C, Ramaswami U, Aakre KM, et al. Monitoring renal function in children with Fabry disease: comparisons of measured and creatinine-based estimated glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:1507-1513
71. Fogo AB, Bostad L, Svarstad E, et al. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the international study group of fabry nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:2168-2177
72. Fervenza FC, Torra R, Lager DJ. Fabry disease: an under-recognized cause of proteinuria. *Kidney Int* 2008; 73:1193-1199
73. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, et al. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1600-1607
74. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:122-138
75. Froissart M, Benistan K, Germain DP. [Functional renal investigation in Fabry disease]. *Presse Med* 2007; 36:S36-42
76. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; in press
77. Warnock DG, Valbuena C, West M, Oliveira JP. Renal manifestations of Fabry disease. In *Fabry disease*. Edited by Elstein D, Altarescu G, Beck M. Dordrecht, Heidelberg, Springer; London, New-York, 2010;211-244
78. Linhart A, Palecek T, Bultas J, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 2000; 139:1101-1108
79. Kampmann C, Baehner F, Whybra C, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1668-1674
80. Senechal M, Germain DP. Fabry disease: a functional and anatomical study of cardiac manifestations in 20 hemizygous male patients. *Clin Genet* 2003; 63:46-52
81. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2005; 96:842-846
82. Elliott PM, Kindler H, Shah JS, et al. Coronary microvascular dysfunction in male patients with Anderson-Fabry disease and the effect of treatment with alpha galactosidase A. *Heart* 2006; 92:357-360
83. Hasegawa H, Takano H, Shindo S, et al. Images in cardiovascular medicine. Transition from left ventricular hypertrophy to massive fibrosis in the cardiac variant of Fabry disease. *Circulation* 2006; 113:e720-721
84. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007; 28:1228-1235
85. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 130:367-373
86. Takenaka T, Teraguchi H, Yoshida A, et al. Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study. *J Cardiol* 2008; 51:50-59
87. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS – Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2009; 46:548-552
88. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart* 2007; 93:528-535
89. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, et al. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003; 107:1978-1984
90. Pieroni M, Chimenti C, Russo A, et al. Tissue Doppler imaging in Fabry disease. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19:452-457
91. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003; 108:1299-1301
92. Palecek T, Dostalova G, Kuchynka P, et al. Right ventricular involvement in Fabry disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:1265-1268
93. Niemann M, Breunig F, Beer M, et al. The right ventricle in Fabry disease: natural history and impact of enzyme replacement therapy. *Heart* 2010; in press
94. Kampmann C, Baehner FA, Whybra C, et al. The right ventricle in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94:15-18
95. Sheth KJ, Thomas JP Jr. Electrocardiograms in Fabry's disease. *J Electrocardiol* 1982; 15:153-156
96. Yokoyama A, Yamazoe M, Shibata A. A case of heterozygous Fabry's disease with a short PR interval and giant negative T waves. *Br Heart J* 1987; 57:296-299
97. Wise D. Short P-R intervals and tachyarrhythmias in Fabry's disease. *Postgrad Med J* 1986; 62:969
98. Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system. *British Heart J* 1992; 68:323-325
99. Mehta J, Tuna N, Moller JH, Desnick RJ. Electrocardiographic and vectorcardiographic abnormalities in Fabry's disease. *Am Heart J* 1977; 93:699-705

100. Von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991; 324:395-399
101. Goldman ME, Cantor R, Schwartz MF, et al. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:1157-1161
102. Weidemann F, Strotmann JM, Niemann M, et al. Heart valve involvement in Fabry cardiomyopathy. *Ultrasound Med Biol* 2008; 35:730-735
103. Kalliokoski RJ, Kalliokoski KK, Sundell J, et al. Impaired myocardial perfusion reserve but preserved peripheral endothelial function in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:563-573
104. Bierer G, Kamangar N, Balfe D, et al. Cardiopulmonary exercise testing in Fabry disease. *Respiration* 2005; 72:504-511
105. Lobo T, Morgan J, Bjorksten A, et al. Cardiovascular testing in Fabry disease: exercise capacity reduction, chronotropic incompetence and improved anaerobic threshold after enzyme replacement. *Intern Med J* 2008; 38:407-414
106. Hilz MJ, Marthol H, Schwab S, et al. Enzyme replacement therapy improves cardiovascular responses to orthostatic challenge in Fabry patients. *J Hypertens* 2010; 28:1438-1448
107. Germain DP, Diebold B, Peyrard S, et al. Aortic root dilatation is highly prevalent in male patients affected with Fabry disease and correlates with the presence of a megadolicho-ectatic basilar artery [abstract]. *Am J Hum Genet* 2007; 81:300
108. Kahn P. Anderson-Fabry disease: a histopathological study of three cases with observations on the mechanism of production of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36:1053-1062
109. Maag R, Binder A, Maier C, et al. Detection of a characteristic painful neuropathy in Fabry disease: A pilot study. *Pain Med* 2008; 9:1217-1223
110. Fellgiebel A, Muller MJ, Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5:791-795
111. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009; 40:788-794
112. Mitsias P, Levine SL. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol* 1996; 40:8-17
113. Clavelou P, Besson G, Elziere C, et al. [Neurological aspects of Fabry's disease]. *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162:569-580
114. Mendez MF, Stanley TM, Medel NM, et al. The vascular dementia of Fabry's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8:252-257
115. Okeda R, Nishihara M. An autopsy case of Fabry disease with neuropathological investigation of the pathogenesis of associated dementia. *Neuropathology* 2008; 28:532-540
116. Fellgiebel A, Keller I, Marin D, et al. Diagnostic utility of different MRI and MR angiography measures in Fabry disease. *Neurology* 2009; 72:63-68
117. DeGraba T, Azhar S, Dignat-George F, et al. Profile of endothelial and leukocyte activation in Fabry patients. *Ann Neurol* 2000; 47:229-233
118. Moore DF, Scott LT, Gladwin MT, et al. Regional cerebral hyperperfusion and nitric oxide pathway dysregulation in Fabry disease: reversal by enzyme replacement therapy. *Circulation* 2001; 104:1506-1512
119. Moore DF, Altarescu G, Ling GS, et al. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. *Stroke* 2002; 33:525-531
120. Schiffmann R. Fabry disease. *Pharmacol Ther* 2009; 122:65-77
121. Kaneski CR, Moore DF, Ries M, et al. Myeloperoxidase predicts risk of vasculopathic events in hemizygous males with Fabry disease. *Neurology* 2006; 67:2045-2047
122. Hilz MJ, Kolodny EH, Brys M, et al. Reduced cerebral blood flow velocity and impaired cerebral autoregulation in patients with Fabry disease. *J Neurol* 2004; 251:564-570
123. Fellgiebel A, Albrecht J, Dellani PR, et al. Quantification of brain tissue alterations in Fabry disease using diffusion-tensor imaging. *Acta Paediatr Suppl* 2007; 96:33-36
124. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 1993; 43:1683-1689
125. Ginsberg L, Manara R, Valentine AR, et al. Magnetic resonance imaging changes in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95:57-62
126. Tedeschi G, Bonavita S, Banerjee TK, et al. Diffuse central neuronal involvement in Fabry disease: a proton MRS imaging study. *Neurology* 1999; 52:1663-1667
127. Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM, et al. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. *Neurology* 1998; 50:1746-1749
128. Jardim L, Vedolin L, Schwartz IV, et al. CNS involvement in Fabry disease: clinical and imaging studies before and after 12 months of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27:229-240
129. Fellgiebel A, Muller MJ, Mazanek M, et al. White matter lesion severity in male and female patients with Fabry disease. *Neurology* 2005; 65:600-602
130. Buechner S, Moretti M, Burlina AP, et al. Central nervous system involvement in Anderson-Fabry disease: a clinical and MRI retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:1249-1254
131. Schreiber W, Udvardi A, Kristoferitsch W. Chronic meningitis and lacunar stroke in Fabry disease. *J Neurol* 2007; 254:1447-1449
132. Lidove O, Chauveheid MP, Benoist L, et al. Chronic meningitis and thalamic involvement in a woman: Fabry disease expanding phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:1007
133. Moore DF, Ye F, Schiffmann R, Butman JA. Increased signal intensity in the pulvinar on T1-weighted images: a pathognomonic MR imaging sign of Fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1096-1101
134. Takanashi J, Barkovich AJ, Dillon WP, et al. T1 hyperintensity in the pulvinar: key imaging feature for diagnosis of Fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:916-921
135. Burlina AP, Manara R, Caillaud C, et al. The pulvinar sign: frequency and clinical correlations in Fabry disease. *J Neurol* 2008; 255:738-744
136. Germain DP, Benistan K, Halimi P. Chiari type I malformation in four unrelated patients affected with Fabry disease. *Eur J Med Genet* 2006; 49:419-425
137. Germain DP, Avan P, Chassaing A, Bonfils P. Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genet* 2002; 3:10
138. Sakurai Y, Kojima H, Shiwa M, et al. The hearing status in 12 female and 15 male Japanese Fabry patients. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36:627-632
139. Conti G, Sergi B. Auditory and vestibular findings in Fabry disease: a study of hemizygous males and heterozygous females. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 92:33-37
140. Ries M, Kim HJ, Zalewski CK, et al. Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. *Brain* 2007; 130:143-150
141. Palla A, Hegemann S, Widmer U, Straumann D. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy. *J Neurol* 2007; 254:1433-1442
142. Orssaud C, Dufier J, Germain DP. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet* 2003; 24:129-139
143. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, et al. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005; 33:164-168
144. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:210-214
145. Falke K, Buttner A, Schittkowski M, et al. The microstructure of cornea verticillata in Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy: a confocal laser-scanning microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247:523-534

146. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol* 1979; 97:671-676
147. Rosenberg DM, Ferrans VJ, Fulmer JD, et al. Chronic airflow obstruction in Fabry's disease. *Am J Med* 1980; 68:898-905
148. Brown LK, Miller A, Bhuptani A, et al. Pulmonary involvement in Fabry disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1004-1010
149. Magage S, Lubanda JC, Germain DP, et al. [Respiratory involvement in patients with Fabry disease]. *Med Sci (Paris)* 2005; 21:37-39
150. Magage S, Lubanda JC, Susa Z, et al. Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:790-799
151. Wang RY, Abe JT, Cohen AH, Wilcox WR. Enzyme replacement therapy stabilizes obstructive pulmonary Fabry disease associated with respiratory globotriaosylceramide storage. *J Inherit Metab Dis* 2008; Short Report #126
152. Germain DP, Benistan K, Khatchikian L, Mutschler C. [Bone involvement in Fabry disease.]. *Med Sci (Paris)* 2005; 21:43-44
153. Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, Mutschler C. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized symptoms of Fabry disease. *Clin Genet* 2005; 68:93-95
154. Mersebach H, Johansson JO, Rasmussen AK, et al. Osteopenia: a common aspect of Fabry disease. Predictors of bone mineral density. *Genet Med* 2007; 9:812-818
155. Germain DP. Bone and muscle involvement in Fabry disease. In *Fabry disease*. Edited by Elstein D, Altarescu G, Beck M. Dordrecht, Heidelberg, Springer; London, New-York, 2010:293-298
156. Sadek J, Shellhaas R, Camfield CS, et al. Psychiatric findings in four female carriers of Fabry disease. *Psychiatr Genet* 2004; 14:199-201
157. Gold KF, Pastores GM, Botteman MF, et al. Quality of life of patients with Fabry disease. *Qual Life Res* 2002; 11:317-327
158. Street NJ, Yi MS, Bailey LA, Hopkin RJ. Comparison of health-related quality of life between heterozygous women with Fabry disease, a healthy control population, and patients with other chronic disease. *Genet Med* 2006; 8:346-353
159. Crosbie TW, Packman W, Packman S. Psychological aspects of patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32:745-753
160. Segal P, Kohn Y, Pollak Y, et al. Psychiatric and cognitive profile in Anderson-Fabry patients: a preliminary study. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33:429-436
161. Laney DA, Gruskin DJ, Fernhoff PM, et al. Social-adaptive and psychological functioning of patients affected by Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33:429-436
162. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, et al. Anemia is a new complication in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Kidney Int* 2005; 67:1955-1960
163. Oliveira JP, Valbuena C, Baldaia Moreira A, et al. Splenomegaly, hypersplenism and peripheral blood cytopaenias in patients with classical Anderson-Fabry disease. *Virchows Arch* 2008; 453:291-300
164. Boutouyrie P, Laurent S, Laloux B, et al. Non-invasive evaluation of arterial involvement in patients affected with Fabry disease. *J Med Genet* 2001; 38:629-631
165. Boutouyrie P, Laurent S, Laloux B, et al. Arterial remodeling in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91:62-66
166. Barbey F, Brakch N, Linhart A, et al. Increased carotid intima-media thickness in the absence of atherosclerotic plaques in an adult population with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95:63-68
167. Barbey F, Brakch N, Linhart A, et al. Cardiac and vascular hypertrophy in Fabry disease: evidence for a new mechanism independent of blood pressure and glycosphingolipid deposition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:839-844
168. Papaxanthos-Roche A, Deminiere C, Bauduer F, et al. Azoospermia as a new feature of Fabry disease. *Fertil Steril* 2007; 88:212. e215-218
169. Cox-Brinkman J, Vedder A, Hollak C, et al. Three-dimensional face shape in Fabry disease. *Eur J Hum Genet* 2007; 15:535-542
170. Hauser AC, Gessl A, Lorenz M, et al. High prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:715-722
171. Faggiano A, Pisani A, Milone F, et al. Endocrine dysfunction in patients with Fabry disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4319-4325
172. Amann-Vesti BR, Gitzelmann G, Widmer U, et al. Severe lymphatic microangiopathy in Fabry disease. *Lymphat Res Biol* 2003; 1:185-189
173. Ries M, Bettis KE, Choyke P, et al. Parapelvic kidney cysts: a distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease. *Kidney Int* 2004; 66:978-982
174. Sayer JA, Haslam P, Brennan P. Parapelvic cysts leading to a diagnosis of Fabry disease. *Kidney Int* 2008; 74:1366
175. Foda MM, Mahmood K, Rasuli P, et al. High-flow priapism associated with Fabry's disease in a child: a case report and review of the literature. *Urology* 1996; 48:949-952
176. Backenroth R, Landau EH, Goren M, et al. Fabry disease and G6PD in three family members with priapism: is the nitric oxide pathway to blame? *J Sex Med* 2010; 7:1588-1591
177. Germain DP. General aspects of X-linked diseases. In *Fabry disease. Perspectives from 5 years of FOS*. Edited by Mehta AB, Beck M, Sunder-Plassman G. Oxford, Oxford Pharmagenesis; 2006; 63-68
178. Germain DP. [Genetics of Fabry disease: diagnostic and therapeutic implications]. *Presse Med* 2007; 36:S14-19
179. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*mus musculus* L.). *Nature* 1961; 190:372-373
180. Dobyns WB, Filauro A, Tomson BN, et al. Inheritance of most X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. *Am J Med Genet A* 2004; 129:136-143
181. Germain DP. [Fabry disease. Clinical and genetic aspects. Therapeutic perspectives]. *Rev Med Interne* 2000; 21:1086-1103
182. Whybra C, Kampmann C, Willers I, et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24:715-724
183. Whybra C, Wendrich K, Ries M, et al. Clinical manifestations in female Fabry disease patients. *Contrib Nephrol* 2001; 136:245-250
184. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:184-192
185. Mutoh T, Senda Y, Sugimura K et al. Severe orthostatic hypotension in a female carrier of Fabry's disease. *Arch Neurol* 1988; 45:468-472
186. Galanos J, Nicholls K, Grigg L, et al. Clinical features of Fabry's disease in Australian patients. *Intern Med J* 2002; 32:575-584
187. Germain DP. [Fabry disease in 2004]. *Rev Prat* 2003; 53:2215-2220
188. Igawa O, Miake J, Hisatome I. Ventricular tachycardias and dilated cardiomyopathy caused by Fabry disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28:1142-1143
189. Grewal RP, McLatchey SK. Cerebrovascular manifestations in a female carrier of Fabry's disease. *Acta Neurol Belg* 1992; 92:36-40
190. Wendrich K, Whybra C, Ries M, et al. Neurological manifestations of Fabry disease in females. *Contrib Nephrol* 2001; 136:241-244
191. Giacomini PS, Shannon PT, Clarke JT, Jaigobin C. Fabry's disease presenting as stroke in a young female. *Can J Neurol Sci* 2004; 31:112-114
192. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D, et al. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1323-1329
193. Ichinose M, Nakayama M, Ohashi T, et al. Significance of screening for Fabry disease among male dialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9:228-232
194. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of

- Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105:1407-1411
195. Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marin F, et al. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2399-2403
196. Hagege AA, Caudron E, Damy T, et al. Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for Fabry disease using a filter-paper test: the FOCUS study. *Heart* 2010; in press
197. Rolfs A, Bottcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005; 366:1794-1796
198. Brouns R, Sheorajpanday R, Braxel E, et al. Middelheim Fabry Study (MiFaS): a retrospective Belgian study on the prevalence of Fabry disease in young patients with cryptogenic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109:479-484
199. Brouns R, Thijs V, Eyskens F, et al. Belgian Fabry study: prevalence of Fabry disease in a cohort of 1000 young patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2010; 41:863-868
200. Wozniak MA, Kittner SJ, Tuhim S, et al. Frequency of unrecognized Fabry disease among young European-American and African-American men with first ischemic stroke. *Stroke* 2010; 41:78-81
201. Vedder AC, Gerdes VE, Poorthuis BJ, et al. Failure to detect Fabry patients in a cohort of prematurely atherosclerotic males. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:988
202. Hauser AC, Lorenz M, Voigtlander T, et al. Results of an ophthalmologic screening programme for identification of cases with Anderson-Fabry disease. *Ophthalmologica* 2004; 218:207-209
203. Ishii S, Kase R, Sakuraba H, Suzuki Y. Characterization of a mutant alpha-galactosidase gene product for the late-onset cardiac form of Fabry disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197:1585-1589
204. Ishii S, Chang HH, Kawasaki K, et al. Mutant alpha-galactosidase A enzymes identified in Fabry disease patients with residual enzyme activity: biochemical characterization and restoration of normal intracellular processing by 1-deoxygalactonojirimycin. *Biochem J* 2007; 406:285-295
205. Kleinert J, Kotanko P, Spada M, et al. Anderson-Fabry disease: a case-finding study among male kidney transplant recipients in Austria. *Transpl Int* 2009; 22:287-292
206. Linthorst GE, Hollak CE, Korevaar JC, et al. alpha-Galactosidase A deficiency in Dutch patients on dialysis: a critical appraisal of screening for Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1581-1584
207. Germain DP. A new phenotype of Fabry disease with intermediate severity between the classical form and the cardiac variant. *Contrib Nephrol* 2001; 136:234-240
208. Germain DP, Benistan K, Angelova L. [X-linked inheritance and its implication in the diagnosis and management of female patients in Fabry disease]. *Rev Med Int* 2010; 31:S209-S214
209. Sakuraba H, Oshima A, Fukuhara Y, et al. Identification of point mutations in the alpha-galactosidase A gene in classical and atypical hemizygotes with Fabry disease. *Am J Hum Genet* 1990; 47:784-789
210. Eng CM, Resnick-Silverman LA, Niehaus DJ, et al. Nature and frequency of mutations in the alpha-galactosidase A gene that cause Fabry disease. *Am J Hum Genet* 1993; 53:1186-1197
211. Eng CM, Desnick RJ. Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. *Hum Mutat* 1994; 3:103-111
212. Ploos van Amstel JK, Jansen RP, de Jong JG, et al. Six novel mutations in the alpha-galactosidase A gene in families with Fabry disease. *Hum Mol Genet* 1994; 3:503-505
213. Blanch LC, Meaney C, Morris CP. A sensitive mutation screening strategy for Fabry disease: detection of nine mutations in the alpha-galactosidase A gene. *Hum Mutat* 1996; 8:38-43
214. Davies JP, Eng CM, Hill JA, et al. Fabry disease: fourteen alpha-galactosidase A mutations in unrelated families from the United Kingdom and other European countries. *Eur J Hum Genet* 1996; 4:219-224
215. Germain DP, Biasotto M, Tosi M, et al. Fluorescence-assisted mismatch analysis (FAMA) for exhaustive screening of the alpha-galactosidase A gene and detection of carriers in Fabry disease. *Hum Genet* 1996; 98:719-726
216. Redonnet-Vernhet I, Ploos van Amstel JK, Jansen RP, et al. Uneven X inactivation in a female monozygotic twin pair with Fabry disease and discordant expression of a novel mutation in the alpha-galactosidase A gene. *J Med Genet* 1996; 33:682-688
217. Eng CM, Ashley GA, Burgert TS, et al. Fabry disease: thirty-five mutations in the alpha-galactosidase A gene in patients with classic and variant phenotypes. *Mol Med* 1997; 3:174-182
218. Guffon N, Froissart R, Chevalier-Porst F, Maire I. Mutation analysis in 11 French patients with Fabry disease. *Hum Mutat* 1998; (Suppl 1):S288-290
219. Germain DP, Poenaru L. Fabry disease: identification of novel alpha-galactosidase A mutations and molecular carrier detection by use of fluorescent chemical cleavage of mismatches. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:708-713.
220. Topaloglu AK, Ashley GA, Tong B, et al. Twenty novel mutations in the alpha-galactosidase A gene causing Fabry disease. *Mol Med* 1999; 5:806-811
221. Ashton-Prolla P, Tong B, Shabbeer J, et al. Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. *J Invest Med* 2000; 48:227-235
222. Kase R, Bierfreund U, Klein A, et al. Characterization of two alpha-galactosidase mutants (Q279E and R301Q) found in an atypical variant of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1501:227-235
223. Lee JK, Kim GH, Kim JS, et al. Identification of four novel mutations in five unrelated Korean families with Fabry disease. *Clin Genet* 2000; 58:228-233
224. Altarescu GM, Goldfarb LG, Park KY, et al. Identification of fifteen novel mutations and genotype-phenotype relationship in Fabry disease. *Clin Genet* 2001; 60:46-51
225. Ashley GA, Shabbeer J, Yasuda M, et al. Fabry disease: twenty novel alpha-galactosidase A mutations causing the classical phenotype. *J Hum Genet* 2001; 46:192-196
226. Blyadon D, Hill J, Winchester B. Fabry disease: 20 novel GLA mutations in 35 families. *Hum Mutat* 2001; 18:459
227. Germain DP, Salard D, Fellmann F, et al. Identification of a novel de novo mutation (G373D) in the alpha-galactosidase A gene (GLA) in a patient affected with Fabry disease. *Hum Mutat* 2001; 17:353
228. Germain DP. Co-occurrence and contribution of Fabry disease and Klippel-Trenaunay-Weber syndrome to a patient with atypical skin lesions. *Clin Genet* 2001; 60:63-67
229. Germain DP, Shabbeer J, Cotigny S, Desnick RJ. Fabry disease: twenty novel alpha-galactosidase A mutations and genotype-phenotype correlations in classical and variant phenotypes. *Mol Med* 2002; 8:306-312
230. Yasuda M, Shabbeer J, Osawa M, Desnick RJ. Fabry disease: novel alpha-galactosidase A 3'-terminal mutations result in multiple transcripts due to aberrant 3'-end formation. *Am J Hum Genet* 2003; 73:162-173
231. Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. *J Mol Biol* 2004; 337:319-335
232. Dobrovolny R, Dvorakova L, Ledvinova J, et al. Recurrence of Fabry disease as a result of paternal germline mosaicism for alpha-galactosidase A gene mutation. *Am J Med Genet A* 2005; 134:84-87
233. Shabbeer J, Robinson M, Desnick RJ. Detection of alpha-galactosidase A mutations causing Fabry disease by denaturing high performance liquid chromatography. *Hum Mutat* 2005; 25:299-305
234. Schaefer E, Mehta A, Gal A. Genotype and phenotype in Fabry disease: analysis of the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94:87-92
235. Shabbeer J, Yasuda M, Benson SD, Desnick RJ. Fabry disease: identification of 50 novel alpha-galactosidase A mutations causing the classic phenotype and three-dimensional structural analysis of 29 missense mutations. *Hum Genomics* 2006; 2:297-309

236. Shimotori M, Maruyama H, Nakamura G, et al. Novel mutations of the *GLA* gene in Japanese patients with Fabry disease and their functional characterization by active site specific chaperone. *Hum Mutat* 2008; 29:331
237. Bernstein HS, Bishop DF, Astrin KH, et al. Fabry disease: six gene rearrangements and an exonic point mutation in the alpha-galactosidase gene. *J Clin Invest* 1989; 83:1390-1399
238. Kornreich R, Bishop DF, Desnick RJ. α -Galactosidase A gene rearrangement causing Fabry disease. Identification of short direct repeats at breakpoints in an *Alu*-rich gene. *J Biol Chem* 1990; 265:9319-9326
239. Gal A. Molecular genetics of Fabry disease and Genotype-phenotype correlation. In *Fabry disease*. Edited by Elstein D, Altarescu G, Beck M. Dordrecht, Heidelberg, Springer; London, New-York: 2010:3-19
240. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff [http://www.hgmd.cf.ac.uk.]
241. Froissart R, Guffon N, Vanier MT, et al. D313Y is an alpha-galactosidase A sequence variant that causes pseudodeficient activity in plasma. *Mol Genet Metab* 2003; 80:307-314
242. Davies JP, Winchester BG, Malcolm S. Sequence variations in the first exon of alpha-galactosidase A. *J Med Genet* 1993; 30:658-663
243. Fitzmaurice TF, Desnick RJ, Bishop DF. Human alpha-galactosidase A: high plasma activity expressed by the -30G > A allele. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20:643-657
244. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:2812-2817
245. Guce AI, Garman SC. The structure of human α -galactosidase A and implications for Fabry disease. In *Fabry disease*. Edited by Elstein D, Altarescu G, Beck M. Dordrecht, Heidelberg, London, New-York: Springer; 2010:21-38
246. Guce AI, Clark NE, Salgado EN, et al. Catalytic mechanism of human alpha-galactosidase. *J Biol Chem* 2010; 285:3625-3632
247. Linthorst GE, De Rie MA, Tjiam KH, et al. Misdiagnosis of Fabry disease: importance of biochemical confirmation of clinical or pathological suspicion. *Br J Dermatol* 2004; 150:575-577
248. Mayes JS, Scheerer JB, Sifers RN, Donaldson ML. Differential assay for lysosomal alpha-galactosidases in human tissues and its application to Fabry's disease. *Clin Chim Acta* 1981; 112:247-251
249. Hoffmann B, Georg Koch H, Schweitzer-Krantz S, et al. Deficient alpha-galactosidase A activity in plasma but no Fabry disease--a pitfall in diagnosis. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43:1276-1277
250. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JM, Hollak CE. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta* 2005; 353:201-203
251. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2001; 308:195-196
252. Caudron E, Moliere D, Zhou JY, et al. [Recent advances of Fabry disease screening for at risk population]. *Med Sci (Paris)* 2005; 21:48-50
253. Lukacs Z, Keil A, Kohlschutter A, et al. The ratio of alpha-galactosidase to beta-glucuronidase activities in dried blood for the identification of female Fabry disease patients. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:803-805
254. Zhang XK, Elbin CS, Chuang WL, et al. Multiplex enzyme assay screening of dried blood spots for lysosomal storage disorders by using tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2008; 54:1725-1728
255. Olivova P, der Veen KV, Cullen E, et al. Effect of sample collection on alpha-galactosidase A enzyme activity measurements in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2009; 403:159-162
256. Vedder AC, Linthorst GE, van Breemen MJ, et al. The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:68-78
257. Roy S, Gaudin K, Germain DP, et al. Optimisation of the separation of four major neutral glycosphingolipids: application to a rapid and simple detection of urinary globotriaosylceramide in Fabry disease. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004; 805:331-337
258. Auray-Blais C, Cyr D, Mills K, et al. Development of a filter paper method potentially applicable to mass and high-risk urinary screenings for Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:106
259. Auray-Blais C, Cyr D, Ntwari A, et al. Urinary globotriaosylceramide excretion correlates with the genotype in children and adults with Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2008; 93:331-340
260. Touboul D, Roy S, Germain DP, et al. Fast fingerprinting by MALDI-TOF mass spectrometry of urinary sediment glycosphingolipids in Fabry disease. *Anal Bioanal Chem* 2005; 382:1209-1216
261. Mills K, Morris P, Lee P, et al. Measurement of urinary CDH and CTH by tandem mass spectrometry in patients hemizygous and heterozygous for Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:35-48
262. Young E, Mills K, Morris P, et al. Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease? *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94:51-54
263. Piraud M, de Goiffon F, Froissart R, et al. [Globotriaosylceramide measurement in urine]. *Med Sci (Paris)* 2005; 21:45-47
264. Hozumi I, Nishizawa M, Ariga T, Miyatake T. Biochemical and clinical analysis of accumulated glycolipids in symptomatic heterozygotes of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease) in comparison with hemizygotes. *J Lipid Res* 1990; 31:335-340
265. Delobel A, Roy S, Touboul D, et al. Atmospheric pressure photoionization coupled to porous graphitic carbon liquid chromatography for the analysis of globotriaosylceramides. Application to Fabry disease. *J Mass Spectrom* 2006; 41:50-58
266. Touboul D, Roy S, Germain DP, et al. MALDI-TOF and cluster-TOF-SIMS imaging of Fabry disease biomarkers. *Int J Mass Spectrometry* 2007; 260:158-165
267. Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein HS, et al. Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:4859-4863
268. Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human alpha-galactosidase A gene. *Nucl Acids Res* 1989; 17:3301-3302
269. Rodriguez-Mari A, Coll MJ, Chabas A. Molecular analysis in Fabry disease in Spain: fifteen novel *GLA* mutations and identification of a homozygous female. *Hum Mutat* 2003; 22:258
270. Schirinzi A, Centra M, Praticchizzo C, et al. Identification of *GLA* gene deletions in Fabry patients by Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). *Mol Genet Metab* 2008; 94:382-385
271. Bekri S, Lidove O, Jaussaud R, et al. The role of ceramide trihexoside (globotriaosylceramide) in the diagnosis and follow-up of the efficacy of treatment of Fabry disease: a review of the literature. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2006; 4:289-297
272. Andrade J, Waters PJ, Singh RS, et al. Screening for Fabry disease in patients with chronic kidney disease: limitations of plasma alpha-galactosidase assay as a screening test. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:139-145
273. Li Y, Scott CR, Chamoles NA, et al. Direct multiplex assay of lysosomal enzymes in dried blood spots for newborn screening. *Clin Chem* 2004; 50:1785-1796
274. Gelb MH, Turecek F, Scott CR, Chamoles NA. Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29:397-404
275. Navarro C, Teijeira S, Dominguez C, et al. Fabry disease: an ultrastructural comparative study of skin in hemizygous and heterozygous patients. *Acta Neuropathol* 2006; 111:178-185
276. Albay D, Adler SG, Philipose J, et al. Chloroquine-induced lipidoses mimicking Fabry disease. *Mod Pathol* 2005; 733-738
277. Demuth K, Germain DP. Endothelial markers and homocysteine in patients with classic Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91:57-61

278. Cartwright DJ, Cole AL, Cousins AJ, Lee PJ. Raised HDL cholesterol in Fabry disease: response to enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27:791-793
279. Vedder AC, Cox-Brinkman J, Hollak CE, et al. Plasma chitotriosidase in male Fabry patients: a marker for monitoring lipid-laden macrophages and their correction by enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* 2006; 89:239-244
280. van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta* 2010; in press
281. Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, et al. Plasma globotriaosylsphingosine: Diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta* 2010; 180:741-748
282. Togawa T, Kodama T, Suzuki T, et al. Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2010; 100:257-261
283. Auray-Blais C, Ntwari A, Clarke JT, et al. How well does urinary lyso-Gb3 function as a biomarker in Fabry disease? *Clin Chim Acta* 2010; 411:1906-1914
284. Sanchez-Nino MD, Sanz AB, Carrasco S, et al. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2010; in press
285. Brakch N, Dormond O, Bekri S, et al. Evidence for a role of sphingosine-1 phosphate in cardiovascular remodelling in Fabry disease. *Eur Heart J* 2010; 31:67-76
286. Lacomis D, Roeske-Anderson L, Mathie L. Neuropathy and Fabry's disease. *Muscle Nerve* 2005; 31:102-107
287. Saip S, Uluduz D, Erkol G. Fabry disease mimicking multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109:361-363
288. Linthorst GE, Hollak CE. Chloroquine-induced phospholipidosis of the kidney mimicking Fabry's disease. *Hum Pathol* 2003; 34:1358
289. Bennett RL, Hart KA, O'Rourke E, et al. Fabry disease in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2002; 11:121-146
290. Laney DA, Fernhoff PM. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *J Genet Couns* 2008; 17:79-83
291. Desnick RJ. Prenatal diagnosis of Fabry disease. *Prenat Diagn* 2007; 27:693-694
292. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138:338-346
293. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34:236-242
294. Beck M. Agalsidase alfa – a preparation for enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11:851-858
295. Germain DP. Fabry disease: recent advances in enzyme replacement therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11:1467-1476
296. Desnick RJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4:1167-1176
297. Beck M. Agalsidase alfa for the treatment of Fabry disease: new data on clinical efficacy and safety. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9:255-261
298. Morel CF, Clarke JT. The use of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in the treatment of Fabry disease. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9:631-639
299. Germain DP. [Fabry's disease (alpha-galactosidase-A deficiency): recent therapeutic innovations]. *J Soc Biol* 2002; 196:183-190
300. Germain DP. [Current practice in Fabry disease: a comprehensive multidisciplinary approach]. *Presse Med* 2007; 36:S3-6
301. Weidemann F, Sommer C, Duning T, et al. Department-related tasks and organ-targeted therapy in Fabry disease: an interdisciplinary challenge. *Am J Med* 2010; 123:658e1-658e10
302. Gordon KE, Ludman MD, Finley GA. Successful treatment of painful crises of Fabry disease with low dose morphine. *Pediatr Neurol* 1995; 12:250-251
303. Lenoir G, Rivron M, Gubler MC et al. [Fabry's disease. Carbamazepine therapy in acrodyniform syndrome]. *Arch Fr Pediatr* 1977; 34:704-716
304. Filling-Katz MR, Merrick HF, Fink JK, et al. Carbamazepine in Fabry's disease: effective analgesia with dose-dependent exacerbation of autonomic dysfunction. *Neurology* 1989; 39:598-600
305. Ries M, Mengel E, Kutschke G, et al. Use of gabapentin to reduce chronic neuropathic pain in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26:413-414
306. Lockman LA, Hunninghake DB, Krivit W, Desnick RJ. Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. *Neurology* 1973; 23:871-875
307. Argoff CE, Barton NW, Brady RO, Ziessman HA. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide. *Nucl Med Commun* 1998; 19:887-891
308. Warnock DG. Fabry disease: diagnosis and management, with emphasis on the renal manifestations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:87-95
309. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1547-1557
310. Wanner C, Breunig F. Fabry nephropathy and the case for adjunctive renal therapy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2426-2428
311. Warnock DG, Remuzzi G, Brenner BM, et al. Introduction to Focus on Fabry nephropathy: biomarkers, progression, and disease severity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:359
312. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2609-2617
313. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, et al. Prevalence of uncontrolled hypertension in patients with Fabry disease. *Am J Hypertens* 2006; 19:782-787
314. Thadhani R, Wolf M, West ML, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002; 61:249-255
315. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, et al. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1628-1635
316. Cybulla M, Walter KN, Schwarting A, et al. Kidney transplantation in patients with Fabry disease. *Transpl Int* 2009; 22:475-481
317. Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, et al. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation* 2000; 69:2337-2339
318. Shah T, Gill J, Malhotra N, et al. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation* 2009; 87:280-285
319. Politei JM. Can we use statins to prevent stroke in Fabry disease? *J Inherit Metab Dis* 2009; 32:481-487
320. Cantor WJ, Daly P, Iwanochko M, et al. Cardiac transplantation for Fabry's disease. *Can J Cardiol* 1998; 14:81-84
321. Lee K, Jin X, Zhang K, et al. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology* 2003; 13:305-313
322. Sakuraba H, Murata-Ohsawa M, Kawashima I, et al. Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice. *J Hum Genet* 2006; 51:180-188
323. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A – replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345:9-16
324. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2743-2749

325. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:77-86
326. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008; 94:153-158
327. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, et al. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:345-354
328. Schiffmann R, Askari H, Timmons M et al. Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1576-1583
329. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry's Disease. *Am J Hum Genet* 2004; 75:65-74
330. Beck M, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004; 34:838-844
331. Hoffmann B, Garcia de Lorenzo A, Mehta A, et al. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet* 2005; 42:247-252
332. Schwarting A, Dehout F, Feriozzi S, et al. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. *Clin Nephrol* 2006; 66:77-84
333. Mehta A, Beck M, Elliott P, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009; 374:1886-1896
334. Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, et al. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int* 2006; 69:1216-1221
335. Kallikokoski RJ, Kantola I, Kallikokoski KK, et al. The effect of 12-month enzyme replacement therapy on myocardial perfusion in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29:112-118
336. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One* 2007; 2:e598
337. Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab* 2008; 94:319-325
338. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009; 119:524-529
339. Fabrazyme (agalsidase beta) European Public Assessment Report (EPAR) Replagal (agalsidase alfa) European Public Assessment Report (EPAR) [<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/fabrazyme/fabrazyme.htm>.]
340. Replagal (agalsidase alfa) European Public Assessment Report (EPAR). [<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/replagal/replagal.htm>].
341. Pastores GM, Thadani R. Advances in the management of Anderson-Fabry disease: enzyme replacement therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2002; 2:1-9
342. Ries M, Clarke JT, Whybra C, et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics* 2006; 118:924-932
343. Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Acta Paediatr* 2007; 96:122-127
344. Pintos-Morell G, Beck M. Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment. *Eur J Pediatr* 2009; 168:1355-1363
345. Ries M, Clarke JT, Whybra C, et al. Enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetics and pharmacodynamics of agalsidase alfa in children and adolescents. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:1222-1230
346. Schiffmann R, Martin RA, Reimschisel T, et al. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr* 2010; 156:832-837
347. Jardim LB, Gomes I, Netto CB, et al. Improvement of sympathetic skin responses under enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29:653-659
348. Dehout F, Schwarting A, Beck M, et al. Effects of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa on glomerular filtration rate in patients with Fabry disease: preliminary data. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 92:14-15
349. Feriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassmann G, et al. Agalsidase alfa slows the decline in renal function in patients with Fabry disease. *Am J Nephrol* 2008; 29:353-361
350. West M, Nicholls K, Mehta A, et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1132-1139
351. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, et al. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26:617-627
352. Germain DP. Fabry disease: the need to stratify patient populations to better understand the outcome of enzyme replacement therapy. *Clin Ther* 2007; 29:S17-S18.
353. Brady RO, Schiffmann R. Enzyme-replacement therapy for metabolic storage disorders. *Lancet Neurol* 2004; 3:752-756
354. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F et al. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet* 2004; 65:299-307.
355. Parini R, Rigoldi M, Santus F, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in a cohort of Italian patients with Anderson-Fabry disease: testing the effects with the Mainz Severity Score Index. *Clin Genet* 2008; 74:260-266.
356. Whybra C, Miebach E, Mengel E, et al. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genet Med* 2009; 11:441-449.
357. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 2002; 62:1933-1946.
358. Eto Y, Ohashi T, Utsunomiya Y, et al. Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: the results of a phase 2 bridging study. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:575-583.
359. Thurberg BL, Fallon JT, Mitchell R, et al. Cardiac microvascular pathology in Fabry disease: evaluation of endomyocardial biopsies before and after enzyme replacement therapy. *Circulation* 2009; 119:2561-2567.
360. Schiffmann R, Rapkiewicz A, Abu-Asab M, et al. Pathological findings in a patient with Fabry disease who died after 2.5 years of enzyme replacement. *Virchows Arch* 2006; 448:337-343
361. Keslova-Veselikova J, Hulkova H, Dobrovolny R, et al. Replacement of alpha-galactosidase A in Fabry disease: effect on fibroblast cultures compared with biopsied tissues of treated patients. *Virchows Arch* 2008; 452:651-665.
362. Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr* 2008; 152:563-570
363. Hiltz MJ, Brys M, Marthol H, et al. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Adelta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology* 2004; 62:1066-1072.
364. Watt T, Burlina AP, Cazzorla C, et al. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2010; in press
365. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33:278-285
366. Koskenvuo JW, Hartiala JJ, Nuutila P, et al. Twenty-four-month alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry disease has only minimal effects on symptoms and cardiovascular parameters. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31:432-441

367. Imbriaco M, Pisani A, Spinelli L, et al. Effects of enzyme-replacement therapy in patients with Anderson-Fabry disease: a prospective long-term cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart* 2009; 95:1103-1107
368. Lubanda JC, Anijalg E, Bzduch V, et al. Evaluation of a low dose, after a standard therapeutic dose, of agalsidase beta during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *Genet Med* 2009; 11:256-264
369. Mehta A, Beck M, Kampmann C, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: comparison of agalsidase alfa and agalsidase beta. *Mol Genet Metab* 2008; 95:114-115
370. Sirrs S, Clarke JT, Bichet DG, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Mol Genet Metab* 2010; 99:367-373
371. Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, et al. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int* 2004; 66:1589-1595
372. Benichou B, Goyal S, Sung C, et al. A retrospective analysis of the potential impact of IgG antibodies to agalsidase beta on efficacy during enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2009; 96:4-12
373. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473-2483
374. Waldek S, Germain DP, Wanner C, Warnock DG. Enzyme replacement therapy for Fabry's disease. *Lancet* 2010; 375:1523
375. Centre de référence pour la maladie de Fabry et les maladies héréditaires du tissu conjonctif [<http://www.centre-geneo.com>]
376. Bodensteiner D, Scott CR, Sims KB, et al. Successful reinstitution of agalsidase beta therapy in Fabry disease patients with previous IgE-antibody or skin-test reactivity to the recombinant enzyme. *Genet Med* 2008; 10:353-358
377. Ohashi T, Iizuka S, Ida H, Eto Y. Reduced alpha-Gal A enzyme activity in Fabry fibroblast cells and Fabry mice tissues induced by serum from antibody positive patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2008; 94:313-318
378. Germain DP. Gaucher's disease: a paradigm for interventional genetics. *Clin Genet* 2004; 65:77-86
379. Germain DP, Puech JP, Caillaud C, et al. Exhaustive screening of the acid beta-glucosidase gene, by fluorescence-assisted mismatch analysis using universal primers: mutation profile and genotype/phenotype correlations in Gaucher disease. *Am J Hum Genet* 1998; 63:415-427
380. Germain DP, Kaneski CR, Brady RO. Mutation analysis of the acid beta-glucosidase gene in a patient with type 3 Gaucher disease and neutralizing antibody to alglucerase. *Mutat Res* 2001; 483:89-94
381. Garman RD, Munroe K, Richards SM. Methotrexate reduces antibody responses to recombinant human alpha-galactosidase A therapy in a mouse model of Fabry disease. *Clin Exp Immunol* 2004; 137:496-502
382. Kosch M, Koch HG, Oliveira JP, et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2004; 66:1279-1282
383. Wendt S, Whybra C, Kampmann C, et al. Successful pregnancy outcome in a patient with Fabry disease receiving enzyme replacement therapy with agalsidase alfa. *J Inher Metab Dis* 2005; 28:787-788
384. Kalkum G, Macchiella D, Reinke J, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in pregnant women with Fabry disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144:92-93
385. Germain DP, Bruneval P, Tran TC, et al. Uneventful pregnancy outcome after enzyme replacement therapy with agalsidase beta in a heterozygous female with Fabry disease: A case report. *Eur J Med Genet* 2010; 53:111-112
386. Politei JM. Treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36:428-429
387. Cousins A, Lee P, Rorman D, et al. Home-based infusion therapy for patients with Fabry disease. *Br J Nurs* 2008; 17:653-657
388. Linthorst GE, Vedder AC, Ormel EE, et al. Home treatment for Fabry disease: practice guidelines based on 3 years experience in The Netherlands. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:355-360
389. Thomaidis T, Relle M, Golbas M, et al. Downregulation of alpha-galactosidase A upregulates CD77: functional impact for Fabry nephropathy. *Kidney Int* 2009; 75:399-407
390. Pastores GM, Hughes DA. To see a world in a grain of sand: elucidating the pathophysiology of Anderson-Fabry disease through investigations of a cellular model. *Kidney Int* 2009; 75:351-353
391. Suzuki K, Proia RL. Mouse models of human lysosomal diseases. *Brain Pathol* 1998; 8:195-215
392. Ohshima T, Murray GJ, Swaim WD, et al. Alpha-galactosidase A deficient mice: a model of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:2540-2544
393. Gotlib RW, Bishop DF, Wang AM, et al. The entire genomic sequence and cDNA expression of mouse alpha-galactosidase A. *Biochem Mol Med* 1996; 57:139-148
394. Ishii S, Yoshioka H, Mannen K, et al. Transgenic mouse expressing human mutant alpha-galactosidase A in an endogenous enzyme deficient background: a biochemical animal model for studying active-site specific chaperone therapy for Fabry disease. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1690:250-257
395. Shimmoto M, Kase R, Itoh K, et al. Generation and characterization of transgenic mice expressing a human mutant alpha-galactosidase with an R301Q substitution causing a variant form of Fabry disease. *FEBS Lett* 1997; 417:89-91
396. Eitzman DT, Bodary PF, Shen Y, et al. Fabry disease in mice is associated with age-dependent susceptibility to vascular thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:298-302
397. Shu L, Park JL, Byun J, et al. Decreased nitric oxide bioavailability in a mouse model of Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1975-1985
398. Ohshima T, Schiffmann R, Murray GJ, et al. Aging accentuates and bone marrow transplantation ameliorates metabolic defects in Fabry disease mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:6423-6427
399. Abe A, Gregory S, Lee L, et al. Reduction of globotriaosylceramide in Fabry disease mice by substrate deprivation. *J Clin Invest* 2000; 105:1563-1571
400. Ioannou YA, Zeidner KM, Gordon RE, Desnick RJ. Fabry disease: preclinical studies demonstrate the effectiveness of alpha-galactosidase A replacement in enzyme-deficient mice. *Am J Hum Genet* 2001; 68:14-25
401. Ishii S, Chang HH, Yoshioka H, et al. Preclinical efficacy and safety of 1-deoxygalactonojirimycin in mice for Fabry disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328:723-731
402. Takenaka T, Murray GJ, Qin G, et al. Long-term enzyme correction and lipid reduction in multiple organs of primary and secondary transplanted Fabry mice receiving transduced bone marrow cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:7515-7520
403. Jung SC, Han IP, Limaye A, et al. Adeno-associated viral vector-mediated gene transfer results in long-term enzymatic and functional correction in multiple organs of Fabry mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:2676-2681
404. Takahashi H, Hirai Y, Migita M, et al. Long-term systemic therapy of Fabry disease in a knockout mouse by adeno-associated virus-mediated muscle-directed gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:13777-13782
405. Park J, Murray GJ, Limaye A, et al. Long-term correction of globotriaosylceramide storage in Fabry mice by recombinant adeno-associated virus-mediated gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:3450-3454
406. Nakamura G, Maruyama H, Ishii S, et al. Naked plasmid DNA-based alpha-galactosidase A gene transfer partially reduces systemic accumulation of globotriaosylceramide in Fabry mice. *Mol Biotechnol* 2008; 38:109-119
407. Koeberl DD. Age-related efficacy with an AAV vector in Fabry disease mice. *Mol Genet Metab* 2009; 96:83-84
408. Fabry Registry [<http://www.lsdregistry.net/fabryregistry/>]
409. Fabry Outcome Survey [<http://www.globaloutcome-surveys.com>]

410. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2006; 43:347-352
411. Giannini EH, Mehta AB, Hilz MJ, et al. A validated disease severity scoring system for Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2010; 99:283-290
412. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:769-775
413. Tomasic IB, Metcalf MC, Guce AI, et al. Interconversion of the specificities of human lysosomal enzymes associated with Fabry and Schindler diseases. *J Biol Chem* 2010; 285:21560-21566
414. Tajima Y, Kawashima I, Tsukimura T, et al. Use of a modified alpha-N-acetylgalactosaminidase in the development of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2009; 85:569-580
415. Garman SC. Structure-function relationships in alpha-galactosidase A. *Acta Paediatr Suppl* 2007; 96:6-16
416. Yam GH, Zuber C, Roth J. A synthetic chaperone corrects the trafficking defect and disease phenotype in a protein misfolding disorder. *FASEB J* 2005; 19:12-18
417. Yam GH, Bosshard N, Zuber C, et al. Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry disease caused by trafficking-incompetent variants. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290:C1076-1082
418. Fan JQ, Ishii S. Active-site-specific chaperone therapy for Fabry disease. Yin and Yang of enzyme inhibitors. *FEBS J* 2007; 274:4962-4971
419. Germain DP, Fan JQ. Pharmacological chaperone therapy by active-site-specific chaperones in Fabry disease: in vitro and preclinical studies. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47:S111-117
420. Okumiya T, Ishii S, Takenaka T, et al. Galactose stabilizes various missense mutants of alpha-galactosidase in Fabry disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214:1219-1224
421. Fan JQ, Ishii S, Asano N, Suzuki Y. Accelerated transport and maturation of lysosomal alpha-galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor. *Nature Med* 1999; 5:112-115
422. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, et al. Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy. *N Engl J Med* 2001; 345:25-32
423. Sugawara K, Tajima Y, Kawashima I, et al. Molecular interaction of imino sugars with human alpha-galactosidase: Insight into the mechanism of complex formation and pharmacological chaperone action in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2009; 96:233-238
424. Benjamin ER, Flanagan JJ, Schilling A, et al. The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin increases alpha-galactosidase A levels in Fabry patient cell lines. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32:424-440
425. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38:750-760
426. Ozkara HA, Topcu M. Sphingolipidoses in Turkey. *Brain Dev* 2004; 26:363-366
427. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 2004; 12:87-92

Перевод с английского К.А.Смирнов

Поступила в редакцию 04.06.2012 г.
Принята в печать 28.06.2012 г.

© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, 2012
УДК 616.155.153-092.19:616.61

Я.Ф. Зверев¹, В.М. Брюханов¹

СТРЕСС ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА ГЛАЗАМИ НЕФРОЛОГА (СООБЩЕНИЕ I)

Ya.F. Zverev, V.M. Bruhanov

NEPHROLOGIST'S IMPRESSION OF ENDOPLASMATIC RETICULUM STRESS (TEXT 1)

¹ Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре приводятся данные, касающиеся стресса эндоплазматического ретикулума (ЭПР-стресса). Приводятся сведения относительно биологической роли ЭПР-стресса, причин его возникновения, внутриклеточных событий, обеспечивающих развитие адаптивного и проапоптозного биохимических каскадов, лежащих в основе UPR, реакции на ЭПР-стресс, и определяющих судьбу клетки, подвергшейся воздействию этого стресса. Обсуждаются физиологические и патофизиологические аспекты ЭПР-стресса, его связь с гипоксией, воспалением, оксидативным стрессом. Рассматривается роль ЭПР-стресса в патогенезе ряда заболеваний.

Ключевые слова: стресс эндоплазматического ретикулума, реакция клетки, физиологическая и патофизиологическая роль.

ABSTRACT

Review provides data about endoplasmatic reticulum stress (ER-stress). Data about biological role of ER-stress, its causes, intracellular events which provide adaptive and proapoptotic biochemical cascades underlying UPR, ER-stress reaction and identifying fortune of cell which has been exposed to influence of this stress is given. Physiological and pathophysiological aspects of ER-stress are discussed, its connection with hypoxia, inflammation, oxidative stress. ER-stress role in pathogenesis of some diseases is observed.

Key words: endoplasmatic reticulum stress, cell's reaction, physiological and pathophysiological role.

Как известно, эндоплазматический ретикулум (ЭПР), как органоид эукариотической клетки, выполняет ряд важных функций, среди которых синтез различных липидов и стероидов, участие в метаболизме глюкозы, нейтрализация токсинов, депонирование ионизированного кальция. Все это происходит, главным образом, в агранулярном (гладком) ЭПР. Важнейшей же функцией гранулярного (шероховатого) эндоплазматического ретикулума является фолдинг протеинов. Полипептидные цепочки, синтезированные на поверхности рибосом, прилежащих к гранулярному ЭПР, поступают в его полости, где созданы уникальные условия для их обрезания и правильного сворачивания. Таким образом, благодаря транслокации в эндоплазматический ретикулум линейные последовательности аминокислот приобретают необходимую трехмерную структуру, после чего функционально зрелые протеины перемещаются в цитозоль. Этот процесс,

характерный в основном для образования секреторных и мембранных протеинов, требует наличия АТФ, ионизированного Ca^{2+} и уникальной окисляющей окружающей среды, позволяющей образовывать дисульфидные связи в белковых молекулах [1]. Правильность же конформации поступивших в ЭПР молекул обеспечивается присутствием резидентных энзимов (фолдаз) и шаперонов. При этом фолдинг катализируется пептидилпролил изомеразами и поддерживается классическими шаперонами, такими как глюкозорегулируемые протеины GRP 78 и GRP 94, кислородрегулируемый протеин ORP 150 и лектин-подобные шапероны калнексин и калретикулин [2, 3]. Не удивительно, что столь тонкий процесс, каковыми является фолдинг, весьма чувствителен к любым изменениям окружающей среды. Гипоксия, ишемия, воспаление, недостаток питательных веществ, изменения редокс-баланса, кальциевого гомеостаза, вирусная и бактериальная инфекции, экспрессия непригодных для нормального фолдинга мутантных протеинов, переполнение ЭПР белками, нуждающимися-

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

ся в фолдинге – вот далеко не все факторы, нарушающие нормальные условия функционирования ЭПР [4–8]. Они приводят к нарушению нормального фолдинга и накоплению в просвете ЭПР аберрантных несвернутых или неправильно свернутых протеинов с их последующей агрегацией. Накопление таких протеинов и получило название «Стресс эндоплазматического ретикулума» («ЭПР-стресс»).

Естественно, клетка должна реагировать на возникновение ЭПР-стресса. Для этого предназначена своеобразная система контроля качества фолдинга протеинов, представляющая собой комплекс эволюционно сохраненных высокоспецифических внутриклеточных сигнальных путей, которая получила наименование UPR (unfolded protein response). Изначально биологическая значимость UPR состоит в облегчении адаптации к изменяющейся окружающей среде и восстановлении нормальной функции ЭПР [5, 6, 8]. Для достижения этой цели используются следующие возможности: 1. Повышение способности к фолдингу протеинов за счет активации транскрипции таргетных генов, обеспечивающих синтез дополнительных шаперонов и детоксицирующих энзимов эндоплазматического ретикулума. 2. Снижение биосинтеза новых белков для предупреждения переполнения ЭПР. 3. Индукция системы деградации несвернутых и неправильно свернутых протеинов [8–10]. Комплекс указанных возможностей обеспечивает реализацию адаптивной ветви UPR. Однако не зря в последних обзорах литературы все чаще для характеристики UPR используются метафоры «двуликий Янус» или «обоюдоострый меч» [10–12]. Выяснилось, что если ЭПР-стресс является продолжительным или по силе превосходит адаптивные возможности клетки, включается последнее средство – вторая ветвь UPR, характерная для многоклеточных организмов, запускающая апоптоз и ведущая к гибели клетки [11, 13]. Рассмотрим механизмы обеих ветвей UPR и попытаемся понять, каким образом адаптивная ветвь реакции на ЭПР-стресс трансформируется в проапоптозную.

Механизм адаптивной ветви UPR

Сегодня можно считать установленным, что адаптивная ветвь UPR реализуется тремя основными сигнальными каскадами. При этом центральная регуляторная роль в запуске UPR принадлежит глюкозорегулируемому шаперону GRP 78 (BiP). В обычных условиях этот шаперон находится в состоянии, связанном с тремя основными сенсорно-сигнальными энзимами, локализованными на мем-

бране ЭПР: киназами PERK (RNA-dependent protein kinase-like ER kinase) и IRE1 (inositol-requiring enzyme 1), а также фактором транскрипции ATF6 (activating transcription factor 6). Все эти сенсоры имеют ЭПР-люминальный домен, который ощущает присутствие несвернутых или неправильно свернутых протеинов, трансмембранный домен и цитозольный функциональный домен. Итак, в покое все эти три стрессовых рецептора поддерживаются в неактивном, связанном с шапероном GRP 78, состоянии. Когда же возникает ЭПР-стресс, данный шаперон благодаря более высокому аффинитету к несвернутым протеинам отщепляется от комплекса с сенсорами, что обуславливает активацию последних и обеспечивает запуск UPR [7, 14]. Дальнейшие внутриклеточные события представлены на рис. 1.

IRE1-медируемый путь

После диссоциации комплекса шаперон GRP 78 – неактивная киназа IRE1 происходит активация последней путем гомодимеризации и трансавтофосфорилирования. IRE1, проявляя эндорибонуклеазную активность, обеспечивает удаление 26 азотистых оснований малого интрона из мРНК X-box связывающего протеина 1 (XBP1). Как следует из рис. 1, сплайсированная мРНК XBP1 индуцирует экспрессию генов, которые кодируют дополнительный синтез шаперонов, облегчающих фолдинг и секрецию протеинов в эндоплазматическом ретикулуме [5, 15–17]. Кроме того, под влиянием XBP1 индуцируется транскрипция генов, кодирующих систему ERAD, обеспечивающую деградацию несвернутых протеинов. По-видимому, важная роль в ходе этой деградации принадлежит убиквитин-протеасомной системе клетки. Несвернутые и неправильно свернутые протеины ковалентно связываются с молекулой многократно используемого малого протеина убиквитина и затем подвергаются протеолизу в протеасомном комплексе [18–20].

PERK-медируемый путь

PERK – это серин/треониновая киназа, активный гомодимер которой после отрыва от связи с GRP 78, как видно из рис. 1, фосфорилирует эукариотический трансляционный иницирующий фактор 2 α (eIF2 α), инактивируя его, что обеспечивает выключение общей трансляции протеинов и посредством этого предупреждает необходимость чрезмерного фолдинга протеинов [11, 21, 22]. Одновременно PERK обеспечивает селективную активацию транскрипции индуцируемых UPR генов, кодирующих шапероны ЭПР, а также антиоксидантные и оксидант-детоксицирующие энзимы,

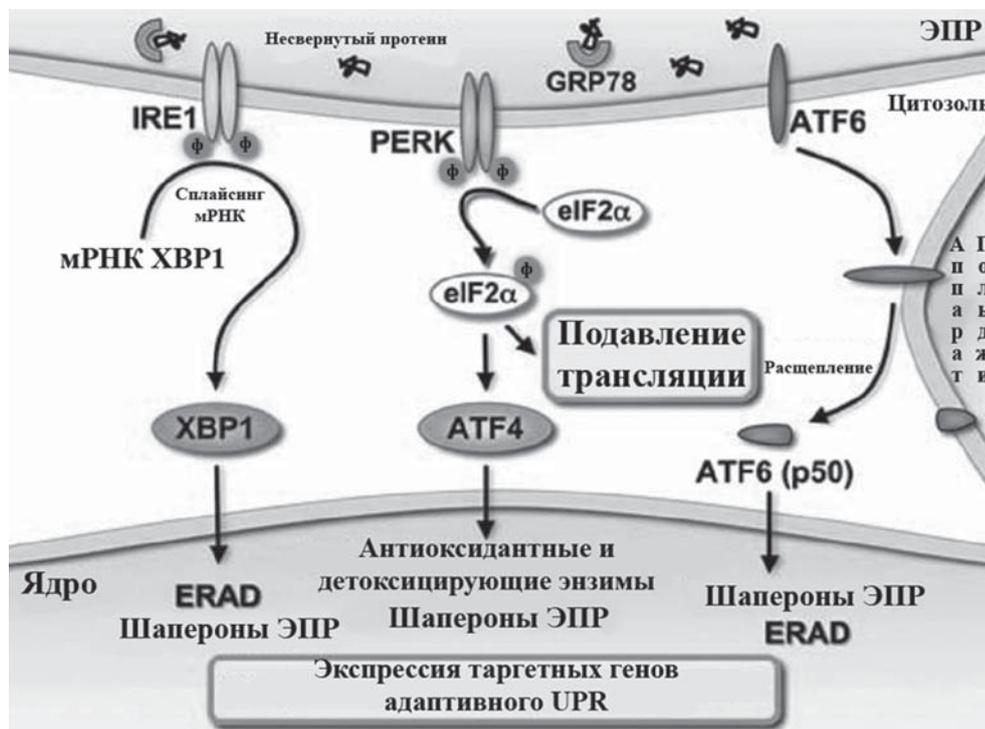


Рис. 1. Стресс эндоплазматического ретикула. Адаптивная ветвь UPR. Здесь и на рисунке 2: ф – фосфорилирование; расшифровка аббревиатур – в тексте.

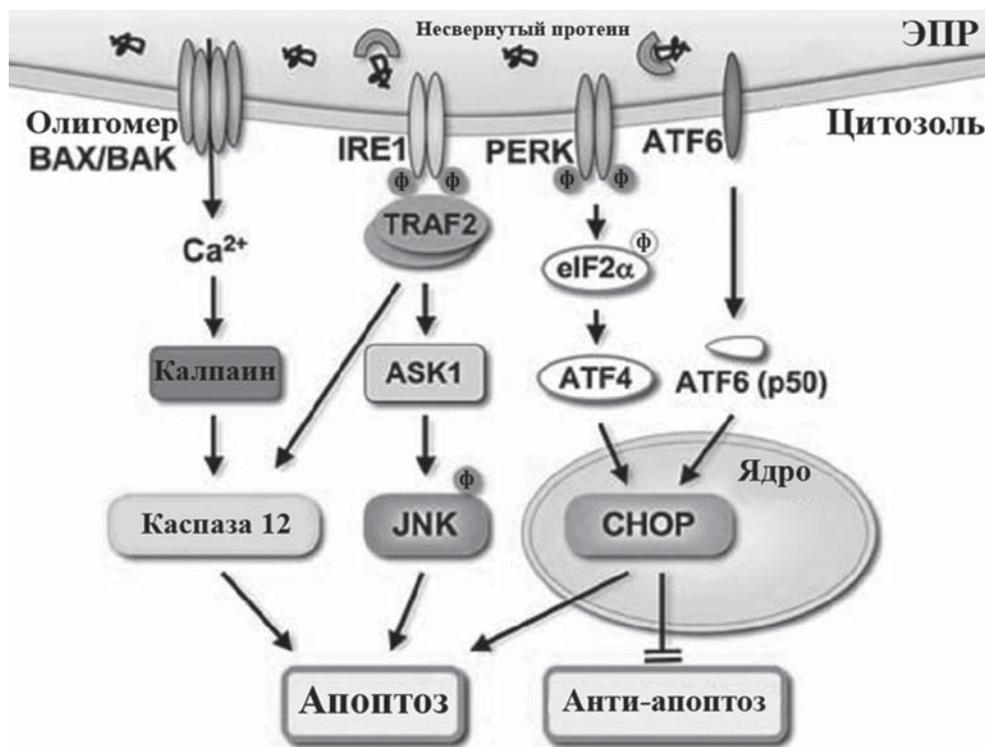


Рис. 2. Стресс эндоплазматического ретикула. Проапоптотная ветвь UPR. Расшифровка аббревиатур в тексте.

такие как глутатион-S-трансфераза и гемоксигеназа-1, для защиты клеток как от оксидативного, так и от ЭПР-стрессов [23].

ATF6-медируемый путь

ATF6, подобно XBP1, является регуляторным протеином, который повышает экспрессию ин-

дуцируемых UPR генов. После освобождения от связи с GRP 78 ATF6 (90 kDa) транспортируется в аппарат Гольджи, где расщепляется протеазами с образованием активного трансмембранного фактора (см. рис. 1). Отсеченный цитозольный фрагмент ATF6 (50 kDa) транслоцируется к ядру, где активирует транскрипцию таргетных генов, которые кодируют ЭПР-шапероны и компоненты системы ERAD [17, 24, 25].

Все перечисленные выше пути вносят вклад в выживание клеток в условиях стресса эндоплазматического ретикула.

Следует отметить, что описанные адаптивные пути стресса эндоплазматического ретикула вряд ли функционируют изолированно и, по всей вероятности, существуют возможности их взаимодействия и взаимопроникновения. Так, показано, что нокаутные клетки, лишённые IRE1, все же способны индуцировать шапероны в ответ на ЭПР-стресс [16], в то время как потеря ATF6а, одной из двух изоформ ATF6, ведет к подавлению активации компонентов ERAD, которые, предположительно, являются IRE1-зависимыми [17]. По всей видимости, имеется также конвергенция ATF6 и PERK, обеспечивающая взаимный контроль мишеней обоих путей [26]. Высказано предположение о том, что такие пересечения адаптивных путей UPR характер-

ные как глутатион-S-трансфераза и гемоксигеназа-1, для защиты клеток как от оксидативного, так и от ЭПР-стрессов [23].

ны для высокоразвитых эукариотов, повышая их шансы на выживание в условиях тяжелого стресса эндоплазматического ретикула [27].

Отдельно отметим, что в последнее время появляется все больше сведений о том, что под влиянием ЭПР-стресса, наряду с уже упоминавшейся деградацией поврежденных или аномальных протеинов с помощью убиквитин-протеасомной системы, активизируется такой внутриклеточный процесс, как аутофагия [20, 28–30]. Аутофагия – это процесс, при котором компоненты клетки доставляются внутрь ее лизосом, где подвергаются деградации. При этом аутофагии могут подвергаться различные макромолекулы, обломки мембран, отдельные органоиды, «отслужившие свой срок», а также дефектные, частично денатурированные и неправильно свернутые белки. Сегодня выяснено, что аутофагия может не только способствовать развитию апоптоза, как полагали ранее, но и протекать по альтернативному пути, освобождая клетку от накопления избыточных или неправильно свернутых протеинов и посредством этого способствуя ее выживанию [31–35]. Так, в экспериментах на клеточной культуре проксимальных почечных канальцев человека индукторы ЭПР-стресса инициировали аутофагию, что защищало клетки от гибели [28]. При этом высказано мнение, согласно которому при возникновении стресса эндоплазматического ретикула аутофагия индуцируется IRE1- и PERK-, но не ATF6-путями UPR [36, 37].

Механизм проапоптозной ветви UPR

На рис. 2 схематически представлены внутриклеточные события, происходящие на фоне продолжительного или чрезмерного стресса эндоплазматического ретикула, когда возможности клетки к выживанию исчерпаны. В этом случае клетка следует по пути запрограммированной гибели, подвергаясь апоптозу. Стресс эндоплазматического ретикула обеспечивает развитие этого суицидального процесса, запуская проапоптозную ветвь UPR.

СНОР-медируемый путь

Апоптоз, инициируемый ЭПР-стрессом, медируется, главным образом, протеином СНОР (CCAAT/enhancer-binding protein-homologous protein). Активация СНОР происходит в результате запуска описанного выше PERK-пути. Как отмечалось, индукция активности PERK изначально выполняет протективную роль, способствуя выживанию клеток в условиях ЭПР-стресса. Однако, как оказалось, действие PERK, приводящее к общему выключению трансляции посредством фосфорили-

рования eIF α , не является единственным. Ряд специфических мРНК при этом селективно активируются, в том числе мРНК, обеспечивающая синтез ATF4, транскрипционного фактора, индуцирующего экспрессию генов, кодирующих синтез протеинов, вовлеченных в биосинтез и транспорт аминокислот, ответ на оксидативный стресс и индуцируемый ЭПР-стрессом апоптоз [24, 38]. Выяснилось также, что, кроме этого, ATF4 обеспечивает индукцию СНОР. Активации СНОР способствует также ATF6-путь UPR, равно как и его посттрансляционная стимуляция с помощью р38 MAPK-киназы [5]. Активированный СНОР индуцирует ряд генов, кодирующих протеины, участвующие в апоптозе, такие как GADD34 и TRB3. Кроме того, СНОР подавляет экспрессию антиапоптозного гена bcl2 и транскрипцию соответствующего протеина, что ведет к усилению оксидативного стресса и апоптоза [39, 40]. Это согласуется с данными о том, что повышенная экспрессия BCL2 в эндоплазматическом ретикуле специфически защищает клетки почечных канальцев от индуцируемого ЭПР-стрессом апоптоза [41]. Как бы там ни было, проапоптозная роль СНОР наглядно продемонстрирована на нокаутных мышах. Исследование фибробластов животных, лишенных гена *chnp*, показало частичную резистентность клеток к апоптозу, индуцируемому стрессом эндоплазматического ретикула [42].

IRE1-медируемый путь

Кроме сплайсирования XBP1, что обеспечивает адаптивную направленность UPR, активированная под влиянием ЭПР-стресса киназа IRE1, как видно из рис. 2, взаимодействует с адапторным фактором TRAF2 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 2), что ведет к апоптозу. Выяснено, что комплекс IRE1-TRAF2 активирует киназу ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1), которая, в свою очередь, рекрутирует митоген-активируемые протеинкиназы JNK (c-Jun N-terminal kinase) и р38 MAPK [43–45]. Названные киназы вовлечены в разнообразные пути проапоптозного сигнализирования. Например, показано, что активация JNK способствует запуску механизма клеточной гибели через фосфорилирование антиапоптозных протеинов семейства BCL2, что подавляет активность последних [46]. Кроме того, показано, что комплекс IRE1-TRAF2 способен активировать зависимый от каспазы-12 апоптозный путь, значимость которого более подробно освещена ниже.

Каспаза-медируемый путь

Каспазы относятся к семейству внутриклеточных протеаз и представляют собой эффекторное звено апоптозного процесса. Первоначально они

синтезируются как зимогены (неактивные проферменты), а их активация происходит при протеолитическом расщеплении с образованием субъединиц для активных форм [47]. Семейство из 14 идентифицированных каспаз подразделяется на инициаторные и эффекторные. Эффекторные каспазы активируются путем их расщепления с помощью инициаторных каспаз. Показано, что в условиях стресса эндоплазматического ретикулума происходит активация каспазного проапоптозного пути. По-видимому, этот процесс осуществляется с помощью двух механизмов. Во-первых, было установлено, что у мышей при ЭПР-стрессе TRAF2 взаимодействует с прокаспазой-12 с цитозольной стороны мембраны эндоплазматического ретикулума [48]. Согласно предположению приведенных авторов, во время ЭПР-стресса происходит отщепление прокаспазы-12 от TRAF2, в результате чего возникает активация каспазы-12, а TRAF2, возможно, рекрутируется для связи с IRE1. Каспаза-12 активирует каспазу-9, которая, в свою очередь, образует апоптосому при участии высвобождающегося из митохондрий в цитозоль цитохрома с протеазоактивирующего фактора Араf1. Это необходимо для активирования эффекторной каспазы-3, реализующей апоптозную гибель клеток [49–51]. Попутно заметим, что каспаза-12 идентифицирована у грызунов, а у человека ее роль предположительно исполняет каспаза-4 [45, 52]. Во-вторых, активация каспазы-12 в условиях стресса эндоплазматического ретикулума, по-видимому, осуществляется с вовлечением Ca^{2+} -медируемого сигнального пути (см. рис. 2). При возникновении ЭПР-стресса происходят конформационные изменения и/или олигомеризация проапоптозных генов *bax* и *bak* на мембране эндоплазматического ретикулума, что ведет к повреждению кальциевых хранилищ в ЭПР и выходу Ca^{2+} в цитозоль [53, 54]. Усиленный цитозольный ток Ca^{2+} активирует m-калпаин, представителя семейства Ca^{2+} -зависимых цистеиновых протеаз [50, 55]. Калпаин, в свою очередь, расщепляет прокаспазу-12 до каспазы-12, что приводит к активации апоптоза [55–59]. С другой стороны – снижение содержания Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме индуцирует ЭПР-стресс с увеличением экспрессии соответствующих маркеров, что было показано недавно на почечных клетках эмбриона человека HEK-293T [60].

Естественные и очень важные вопросы возникают после анализа адаптивной и проапоптозной ветвей UPR, индуцируемых стрессом эндоплазматического ретикулума. Каково взаимоотношение этих ветвей, чем обусловлено преобладание того

или иного механизма, определяющего в конечном счете судьбу клетки? Как относиться к ЭПР-стрессу и названным ветвям UPR: как к «Двуликому Янусу» или как к цепи последовательных событий? К сожалению, точных и исчерпывающих ответов пока нет, кроме уже неоднократно употреблявшегося утверждения: «... если ЭПР-стресс является продолжительным или чрезмерно выраженным, он из адаптивного процесса переходит в проапоптозный...». Сегодня предложены ряд объяснений этого феномена, которые, впрочем, носят скорее умозрительный, чем подкрепленный солидной экспериментальной базой характер.

Согласно предположению, высказанному ирландскими исследователями E.Szegezdi и соавт. [5], важная роль в преобладании той или иной ветвей UPR принадлежит IRE1. Авторы полагают, что IRE1-путь является последним из активируемых путей UPR. Первоначальная же реакция на стресс эндоплазматического ретикулума обеспечивается активацией PERK, за которой быстро следует активация ATF6-пути. По-видимому, иницирование этих двух тесно связанных путей является попыткой разрешить ЭПР-стресс «малой кровью», т.е. до активации IRE1. Если же эта попытка оказывается недостаточной, активируется IRE1-путь. Однажды активировавшись, первоначально IRE1 помогает цитопротективному воздействию UPR. IRE1 иницирует сплайсинг мРНК XBP1, активируя таким путем дополнительное образование антистрессовых шаперонов и помогая клетке вернуться к состоянию нормального функционирования. Если же предпринимаемые усилия не дают достаточного цитопротективного эффекта, IRE1, рекрутируя ASK1 и JNK, запускает систему самоликвидации клетки.

В соответствии с другой моделью, предложенной группой исследователей по руководством P. Walter [61], различные комбинации отдельных путей UPR определяют клеточную судьбу при стрессе эндоплазматического ретикулума. Они предполагают, что активность IRE1 и ATF6 ослабляется при стойком ЭПР-стрессе. В то же время, сигнальная трансдукция, обеспечиваемая PERK, в том числе общее выключение трансляции и индукция CHOP, сохраняется даже в хронической фазе. Когда активность IRE1 поддерживается искусственно, у клетки больше шансов выжить, что указывает на причинную связь между судьбой клетки и длительностью UPR. Согласно предлагаемой модели, первоначальная совместная активация PERK, ATF6 и IRE1 обеспечивает цитопротективные выходы, такие как ослабление трансляции, повышение спо-

способности к сворачиванию протеинов и клиренс несвернутых протеинов параллельно с проапоптозными выходами, такими как индукция СНОР. При этом цитопротективные выходы в эту раннюю фазу стресса эндоплазматического ретикула «перевешивают» проапоптозные выходы. Эта фаза обеспечивает своеобразное «окно спасения» для клетки, перенаправив их ЭПР на борьбу со стрессом. Если же эти шаги не способны восстановить гомеостаз, IRE1- и ATF6-пути ослабляются (возможно, за счет истощения соответствующих протеинов?), приводя к дисбалансу, при котором уже проапоптозные выходы преобладают над адаптивными.

Здесь следует упомянуть еще об одном исследовании, в котором было показано, что после стимулирования клеток малыми дозами веществ, вызывающих стресс эндоплазматического ретикула, наблюдалась индукция мРНК как шаперона GRP 78, так и проапоптозного фактора СНОР. Но в то время как уровень мРНК GRP 78 оставался устойчивым, мРНК СНОР – нестабильным и снижающимся. В этом контексте преобладала цитопротективная ветвь UPR. Когда же стимулирование клеток производилось большими дозами тех же индукторов, экспрессия мРНК СНОР становилась более стабильной, что обусловило переключение UPR на проапоптозный путь [62].

Физиологическая роль стресса эндоплазматического ретикула

ЭПР-стресс и клеточная дифференцировка

Ответ на ЭПР-стресс в виде UPR предусмотрен не только для борьбы с возникающими внутриклеточными вызовами, определяющими дальнейшую судьбу клетки. Он обеспечивает широкий круг физиологических сигналов, направленных на обеспечение нормального функционирования ряда клеточных типов. Отдельные пути UPR играют специфическую роль в процессах метаболизма и развития, включая дифференцировку таких клеток, как лимфоциты, β -клетки поджелудочной железы, гепатоциты, остеобласты, миоциты [6, 10, 63, 64].

Так, в процессе дифференцировки В-лимфоцитов UPR в значительной степени управляет биогенезом эндоплазматического ретикула в ответ на высокий уровень синтеза секреторных протеинов [65]. Особая роль в ходе этого процесса, по-видимому, принадлежит пути IRE1-XBP1. По крайней мере, *in vitro* IRE1-дефицитные В-клетки были неспособны к дальнейшей дифференцировке в плазменные клетки, так же как и XBP1-дефицитные В-клетки в условиях *in vivo* [66, 67]. Кроме того, было по-

казано, что внесение извне сплайсинговой формы XBP1 в XBP1-дефицитные В-клетки восстанавливало продукцию иммуноглобулинов *in vitro* [68]. Установление того факта, что путь IRE1-XBP1 ветви UPR необходим для нормальной дифференцировки В-лимфоцитов *in vivo*, некоторые авторы считают весьма значимым событием, открывающим путь к пониманию таких патологических состояний, как иммунодефицит, множественная миелома, амилоидоз и аутоиммунные заболевания [69].

В панкреатических β -клетках эндоплазматический ретикулум является ключевым местом в процессе биосинтеза инсулина, поскольку здесь осуществляется фолдинг этого секреторного протеина. Естественно, что периодически возникающая необходимость в секреции инсулина обуславливает повышенную нагрузку на ЭПР и может вести к ЭПР-стрессу. Поэтому активация UPR жизненно необходима для выживания β -клеток, а чрезмерный ЭПР-стресс делает этот ответ недостаточным, что ведет к апоптозу и развитию сахарного диабета [27]. У мышей делеция гена *perk* приводит к прогрессирующей потере панкреатических β -клеток и сахарному диабету, а у людей мутация того же гена вызывает синдром Уолкотта-Раллисона с проявлениями юношеского инсулинзависимого сахарного диабета [70, 71].

У мышей, имевших дефицит IRE1 и XBP1, развивалась гипопластическая фетальная печень. При этом для гепатоцитов нокаутных мышей, лишенных XBP1, были характерны подавленный клеточный рост и усиленный апоптоз [72]. Дефект печеночных клеток обнаруживался и у *perk*-дефицитных мышей [71]. Эти данные указывают на важную роль различных путей UPR в нормальном развитии клеток печени.

Установлено, что активирующийся при PERK-eIF2 α -каскаде фактор ATF4 регулирует синтез коллагена I типа, экспрессию остеобласт-специфического гена и терминальную дифференцировку остеобластов [73]. А люди и мыши с делецией гена *perk* имеют такую же аномалию костных трабекул, что и ATF4-дефицитные мыши [70, 74]. Приведенные сведения указывают на существенную значимость пути PERK-eIF2 α -ATF4 в остеогенезе.

Предварительные сообщения подтверждают факт индукции шаперона GRP 78 и СНОР в ходе дифференцировки C₂C₁₂-миоцитов в миоциты [63]. При этом, по-видимому, происходит активация трансдуктора ATF6, что вносит вклад в дифференцировку миоцитов. Кроме того, индукторы ЭПР-стресса туникамицин и тапсигаргин усили-

вали образование миофибрилл, что также предполагает участие ветви UPR в процессе дифференцировки миобластов [75].

Патофизиологическое значение стресса эндоплазматического ретикулума

ЭПР-стресс и гипоксия

Гипоксия и ишемия являются известными индукторами стресса эндоплазматического ретикулума. Нехватка энергетических ресурсов в результате гипоксии инициирует дисбаланс между способностью к фолдингу протеинов и белковой нагрузкой на эндоплазматический ретикулум. Это приводит к накоплению несвернутых и неправильно свернутых протеинов в просвете ЭПР, что индуцирует ЭПР-стресс и активирует UPR. Рассматривая взаимосвязь между гипоксией и стрессом эндоплазматического ретикулума, нельзя не упомянуть о роли индуцируемого при гипоксии фактора HIF (hypoxia-inducible factor). Недавно проведенный протеомный анализ культивируемых в условиях гипоксии эпителиальных клеток показал наличие повышенной экспрессии шаперонов GRP 78 и GRP 94, а также активацию каспазы-12. Сходным образом индуктор химической гипоксии хлорид кобальта, стабилизирующий индуцируемый гипоксией уровень вышеупомянутого транскрипционного фактора HIF, повышал экспрессию GRP 78 и GRP 94 [76]. Полученные результаты позволили цитируемым авторам прийти к заключению о том, что снижение напряжения кислорода, по-видимому, хотя бы отчасти, изменяет адаптивную и проапоптотную ветви UPR через активацию HIF. Последний же, как известно, обеспечивает адаптацию клеток к условиям гипоксии [76]. Этот вывод согласуется с данными о том, что индукторы ЭПР-стресса туникамицин и брэфелдин А повышают экспрессию мРНК HIF в клетках линии HepG2 гепатоцитов человека в условиях гипоксии [77]. Важно отметить и то, что оксид азота (NO), продуцируемый в избыточных количествах вследствие ишемии, также вносит вклад в развитие стресса эндоплазматического ретикулума [78]. На клеточной культуре RAW 64.7 макрофагов мышей воздействие оксида азота приводило к индукции UPR, включая активацию ATF6 и экспрессию CHOP с последующим апоптозом. В то же время, перитонеальные макрофаги, взятые у CHPO-нокаутных мышей, проявили резистентность к индуцируемому NO апоптозу [79]. В экспериментах *in vivo* на фоне делеции гена эндотелиальной NO-синтазы (NOS) активация PERK с последующим фосфорилированием

eIF α полностью предотвращалась в отличие от нормальных животных, что указывает на вклад NO в развитие ЭПР-стресса [80]. Факт такой роли NO косвенно поддерживается наблюдением, согласно которому хранилище Ca²⁺ в эндоплазматическом ретикулуме полностью опустошалось после ишемического эпизода с последующим накоплением Ca²⁺ в митохондриях, где он инициировал образование активных форм кислорода [81]. Отмеченный эффект мог быть обусловлен прямым ингибирующим воздействием NO на Ca²⁺-АТФазу сарко/эндоплазматического ретикулума [82]. Восстановление же кальциевого гомеостаза в ЭПР происходило лишь у животных, которым предварительно вводили ингибитор NOS [81]. Так что избыточное накопление NO в эндоплазматическом ретикулуме в условиях гипоксии, изменяя кальциевый гомеостаз как в ЭПР, так и в митохондриях, вполне может обусловить возникновение как стресса эндоплазматического ретикулума, так и оксидативного стресса [83].

ЭПР-стресс и редокс-баланс клетки

Роль и механизмы взаимного влияния стресса эндоплазматического ретикулума и оксидативного стресса детально рассмотрены в недавно опубликованных японским исследователем R.Inagi обзорах [8, 84]. Реперфузия, сменяющая ишемию, как известно, инициирует оксидативный стресс с продукцией активных форм кислорода (АФК). Это обуславливает изменение клеточных редокс-зависимых реакций и обеспечивает взаимодействие АФК с дисульфидными связями протеинов, что должно приводить к нарушению нормального фолдинга последних в эндоплазматическом ретикулуме. И действительно, показано, например, что в клетках сосудистого эндотелия пероксинитрит (ONOO⁻) вызывал умеренное повышение экспрессии шаперонов GRP 78 и GRP 94, а также индуцировал апоптоз [85]. С другой стороны – на модели стресса эндоплазматического ретикулума было зафиксировано, что неправильное сворачивание и агрегация протеинов индуцировали образование АФК [86]. Таким образом, выявляется четкая связь между оксидативным стрессом и стрессом эндоплазматического ретикулума. Исследование антиоксидантного статуса показало, что в условиях индуцированного ишемией оксидативного стресса у животных с повышенной активностью антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы выраженность каскадов UPR была существенно ослаблена, косвенно подтверждая вклад супероксидных радикалов в инициирование стресса эндоплазматического ретикулума [87]. В другом исследовании

трансфекция супероксиддисмутазы в культивируемые клетки проксимальных почечных канальцев линии LLC-PK1, как и применение антиоксидантов, ингибировало развитие индуцируемого кадмием ЭПР-стресса и последующего апоптоза [88]. Интересно, что в этой же работе подавление ЭПР-стресса не повлияло на запускаемый кадмием оксидативный стресс, что позволило авторам сделать вывод о причинно-следственных взаимоотношениях, определив в качестве иницирующего фактора оксидативный, но не ЭПР-стресс. С другой стороны – существует мнение, согласно которому накопление АФК, как результат оксидативного стресса, является следствием стресса эндоплазматического ретикула [89]. При этом приведенные авторы полагают, что важную роль в борьбе с оксидативным стрессом играет PERK-путь адаптивной ветви UPR. PERK, активируя транскрипционные факторы ATF4 и Nrf2, поддерживает редокс-гомеостаз, обеспечивая посредством этого клеточное выживание. Значимость PERK-пути согласуется с находками, согласно которым PRRK-дефицитные, но не обычные, клетки в условиях воздействия индуктора ЭПР-стресса туникамицина продемонстрировали накопление активных форм кислорода [89]. Эти данные поддерживаются недавно обнаруженными фактами, демонстрирующими, что выключение общей трансляции, обеспечиваемое PERK-eIF2 α -путем, эффективно предотвращает оксидативный стресс и способствует выживанию клеток [90]. В любом случае приведенные данные недвусмысленно указывают на тесное переплетение двух рассматриваемых видов стресса.

Вопрос о механизмах этой конвергенции во многом остается открытым. Из отдельных сведений трудно пока сложить цельную картину. И все же, отметим ряд интересных данных. Ранее проведенные исследования показали, что в условиях оксидативного стресса ингибируется активность Ca²⁺-АТФазы на мембранах эндо/саркоплазматического ретикула. По-видимому, именно с этим связана способность накапливающихся активных форм кислорода вызывать опустошение кальциевых хранилищ в ЭПР [91–93]. А это, в свою очередь, провоцирует возникновение ЭПР-стресса. Другая возможность состоит в том, что АФК могут индуцировать стресс эндоплазматического ретикула через накопление оксидативно модифицированных протеинов, не подлежащих нормальному фолдингу. К тому же, накопление несвернутых или неправильно свернутых протеинов в просвете ЭПР может происходить из-за нарушения нормального фолдинга вследствие воздействия АФК

на функциональную активность фолдаз и/или шаперонов [94]. Отдельно отметим важное исследование, проведенное в этом направлении специалистами из Массачусетса (США). С.Hung и соавт. [95] на культуре клеток проксимальных почечных канальцев человека линии LLC-PK1 установили, что прекодиция ЭПР-стресса с помощью малых доз индукторов туникамицина и тапсигаргина вызывала рост экспрессии протеинов ЭПР-стресса, но при этом клетки теряли чувствительность к последующему клеточному повреждению, вызываемому перекисью водорода. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что индуцируемая адаптивная ветвь UPR вовлекается в процесс самозащиты клеток от оксидативного стресса. Далее в этом же исследовании было показано, что прекодиция ЭПР-стресса предотвращала рост внутриклеточной концентрации Ca²⁺, характерный для воздействия H₂O₂. Наконец, трансфекция в клетки антисыворотки к шаперону GRP 78 повышала чувствительность клеток к повреждающему действию перекиси водорода [95].

Все приведенные сведения подчеркивают наличие тесной связи между оксидативным стрессом и стрессом эндоплазматического ретикула, что, кроме всего прочего, открывает определенные терапевтические возможности воздействия на ЭПР-стресс [86].

ЭПР-стресс и воспаление

В последнее время появляется все больше свидетельств вовлечения стресса эндоплазматического ретикула в различные типы воспалительной реакции [96]. Так, показано, что при воспалительном процессе, протекающем в головном мозге, γ -интерферон индуцировал ЭПР-стресс и апоптоз олигодендроцитов, а при воспалении легких, развившемся в результате введения липополисахарида, инициированные последним ЭПР-стресс и повышенная экспрессия СНОР обусловили апоптоз легочных клеток [97, 98]. Применение того же липополисахарида вызывало у мышей системный воспалительный ответ, вовлекающий легкие, печень, селезенку и сердце, что сочеталось с параллельным ростом активности шаперона GRP 78 [99]. Как выяснилось, стресс эндоплазматического ретикула вовлекается также в патогенез иммунного воспаления. Анализ мышечной ткани, взятой у пациентов с аутоиммунным миозитом, позволил выявить в клетках индукцию экспрессии GRP 78 и СНОР, указывая на то, что ЭПР-стрессовый ответ реализуется в виде повреждения и дисфункции скелетной мышцы, столь характерных для данного заболевания [100]. Имеются сведения и о вовлече-

нии стресса эндоплазматического ретикулума в патогенез ревматоидного артрита [101].

По-видимому, важнейшую роль в провоспалительном эффекте ЭПР-стресса играет активация ядерного фактора NF-κB, ключевого транскрипционного регулятора генов, вовлеченных в воспалительный ответ [102]. Очевидно, активация этой киназы происходит несколькими путями, порождаемыми ветвями UPR, в ответ на инициацию стресса эндоплазматического ретикулума [96]. Первый путь – медируемое сигнальным каскадом PERK-eIF2α выключение общей трансляции, что каким-то образом усиливает активацию NF-κB. Как это происходит, пока не ясно. Известно лишь, что для этого требуется обязательное фосфорилирование eIF2α [103, 104]. Второй путь предусматривает ослабление активности и деградацию IκB, ингибитора NF-κB, благодаря сигнальному каскаду IRE1-TRAF2. При этом в ответ на ЭПР-стресс киназа IκB образует комплекс с IRE1α через адапторный протеин TRAF2, что и ведет к активации NF-κB [105]. Подтверждением этого механизма являются данные, согласно которым в условиях нокаута или нокадауна как IRE1α, так и TRAF2, активация NF-κB нарушается [106, 107]. В эпителиальных клетках кишечника мышей и людей с воспалительными заболеваниями кишечника была выявлена активация UPR с повышением экспрессии GRP 78 [108]. Авторы полагают, что именно шаперон GRP 78 играет ключевую роль в активации NF-κB через связывание с IκB. Роль активации киназы NF-κB в реализации провоспалительного эффекта стресса эндоплазматического ретикулума нашла подтверждение и в других экспериментах. Так, трансфекция в эпителиальные клетки линии HEK 293 почек эмбриона человека мутантных форм сурфактантного протеина индуцировала ЭПР-стресс, признаком которого была активация JNK, что сочеталось с развитием воспалительной реакции. Последняя проявлялась в активации NF-κB и повышении секреции провоспалительного цитокина IL-8 [109]. Интересно, что обработка таких клеток 4-фенил-бутировой кислотой, химическим шапероном, способствующим фолдингу протеинов, блокировала активацию NF-κB, но не высвобождение IL-8. В другом недавнем исследовании, проведенном на клетках канальцев коры почки человека, глюкозная депривация активировала ЭПР-стресс и реакцию на него в виде UPR, что сопровождалось активацией NF-κB и усиливало транскрипцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая IL-6, IL-8, TNF-α и MCP-1 [110]. При этом воспалительная реакция модули-

ровалась активацией проапоптозного IRE1-пути UPR. Параллельная активация ЭПР-стресса и воспаления была зафиксирована этими же авторами в почках крыс и в почечных трансплантатах человека [110]. Приведенные данные указывают на прямую связь между стрессом эндоплазматического ретикулума и индукцией воспалительного ответа, реализуемого через активацию киназы NF-κB.

Недавно, однако, появились сведения о противоположном воздействии ЭПР-стресса и UPR на активность NF-κB. Исследователями из лаборатории M.Kitamura было показано, что предшествующий ЭПР-стресс способен ослаблять активацию NF-κB. В гломерулярных подоцитах и мезангиальных клетках почечных клубочков экспрессия хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1) и индуцируемой NO-синтазы в ответ на применение фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α), известного активатора NF-κB, предотвращалась предварительным использованием индукторов UPR [111, 112]. При этом было зафиксировано подавление активности NF-κB. Не исключено, что такой дуализм в действии ЭПР-стресса в отношении NF-κB объясняется тем, что на ранних стадиях стресс эндоплазматического ретикулума активирует NF-κB, способствуя проявлению его флогистических эффектов, но впоследствии, в поздних стадиях, UPR подавляет клеточные ответы на эти воспалительные стимулы. Молекулярные механизмы такого двойственного влияния, к сожалению, остаются неизвестными. Однако недавно было показано, что в клетках почечного мезангия ЭПР-стресс индуцировал экспрессию протеина A20, внутриклеточного отрицательного регулятора транскрипции NF-κB, что могло привести к ослаблению ответа на воспалительные стимулы в условиях стресса эндоплазматического ретикулума [113].

Таким образом, напрашивается предположение о сходной двухфазной природе адаптивной и проапоптозной ветвей UPR в условиях стресса эндоплазматического ретикулума, с одной стороны, и провоспалительного и противовоспалительного эффектов NF-κB на разных стадиях этого стресса – с другой. Сходство очевидно, однако точные молекулярные механизмы этих феноменов, как и их глубинную биологическую значимость, еще предстоит выяснить [6, 10].

Заболевания, связанные со стрессом эндоплазматического ретикулума

Нейродегенеративные болезни

Известно, что нейроны весьма чувствительны к накоплению в клетках неправильно свернутых

протеинов и агрегатов белковых молекул. Уже одно это указывает на возможность вовлечения стресса эндоплазматического ретикула в развитие нейродегенеративных расстройств [114]. И действительно, при болезни Альцгеймера выявлены признаки иницирования ЭПР-стресса в виде активации PERK и каспазы-4 [115, 116]. При другом тяжелом нейродегенеративном заболевании болезни Паркинсона обнаружено повышение экспрессии шаперонов ЭПР-стресса в мозге пациентов [117]. Причем установлено, что индуцирующие паркинсонизм нейротоксины б-гидроксидофамин и 1-метил-4-фенилпиридин запускают реакцию на ЭПР-стресс в виде UPR и вызывают гибель дофаминергических нейронов [118]. При этом в клетках была выявлена масса признаков ЭПР-стресса, индуцированного этими нейротоксинами: активация путей IRE1-XBP1, PERK-eIF2 α , повышенная экспрессия шаперонов, CHOP и элементов убиквитин-протеасомной системы. Предполагается, что стресс эндоплазматического ретикула характерен для патогенеза и других нейродегенеративных расстройств, в том числе бокового амиотрофического склероза, прионной болезни, полиглутаминовой болезни, GM1 ганглиозидоза, болезни Хантингтона [119].

Сахарный диабет

Как уже было отмечено, панкреатические β -клетки в силу периодически возникающей необходимости синтезировать и секретировать значительные количества инсулина периодически подвергаются воздействию физиологического стресса эндоплазматического ретикула, направленного на усиление фолдинга. Поэтому выглядит вполне естественным, что любые нарушения этого тонкого процесса чреваты развитием патологического состояния, главным образом – сахарного диабета.

Сегодня достоверно установлено, что ЭПР-стресс вовлечен в патогенез всех основных форм заболевания, являясь одним из молекулярных механизмов дисфункции β -клеток [120–122]. Представлены, например, неопровержимые доказательства участия ЭПР-стресса в развитии синдрома Вольфрама, редкого аутосомной рецессивной формы юношеского диабета, которая, кроме нарушения толерантности к углеводам, характеризуется также симптомами несахарного диабета, зрительной атрофии и глухоты [27].

Диабет 1-го типа является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием, при котором происходит деструкция панкреатических β -клеток с помощью аутореактивных киллерных Т-клеток [123, 124]. В первой половине двухты-

сячных годов появились свидетельства связи этого типа сахарного диабета со стрессом эндоплазматического ретикула. Так, в панкреатических клетках Akita-диабетических мышей была установлена повышенная активность IRE1-XBP1- и ATF6-путей UPR [125]. Делеция гена perk приводила к прогрессирующей потере β -клеток с развитием диабета 1-го типа, а у perk-дефицитных мышей регистрировались симптомы этого заболевания [71]. Сходные патологические проявления были выявлены у мышей с гомозиготной мутацией, обеспечивавшей нарушение фосфорилирования eIF2 α в каскаде PERK-eIF2 α [74, 126]. В то же время, у CHOP-дефицитных мышей была зафиксирована задержка развития сахарного диабета [127]. Рассматривая возможные механизмы отмеченной выше связи, заметим, что здесь пока имеется много белых пятен. Однако кое-какие свидетельства наличия такой связи получены. Например, показано, что важную роль в патогенезе сахарного диабета 1-го типа у людей играет повышенная продукция моноцитами и макрофагами провоспалительных цитокинов, в том числе TNF α , IL-12, IL-1 β и IFN γ [123, 128, 129]. Эти цитокины снижают в эндоплазматическом ретикуле содержание ионизированного кальция, что обуславливает тяжелый ЭПР-стресс и ведет к апоптозу β -клеток [120, 128, 130, 131]. Кроме того, такие цитокины, как IL-1 β и IFN γ , индуцируют в β -клетках продукцию оксида азота. А избыточное количество NO, как уже отмечалось, способствует повреждению в том числе и панкреатических β -клеток, указывая на важную роль оксида азота в развитии сахарного диабета 1-го типа [132]. Более того, появились сведения о том, что индуцируемый NO апоптоз β -клеток модулируется сигнальными каскадами стресса эндоплазматического ретикула. По крайней мере, в панкреатических клетках, экспонированных с NO, были зафиксированы признаки активации UPR в виде стимулирования ATF6-CHOP-пути, а клетки CHOP-дефицитных мышей проявили резистентность к иницируемому NO апоптозу [127]. По-видимому, эти результаты являются следствием того, что NO вызывает снижение концентрации Ca²⁺ в ЭПР за счет угнетения активности Ca²⁺-АТФазы на мембранах ретикула, что обуславливает тяжелый ЭПР-стресс и индукцию проапоптозных генов [83, 131, 133]. Существует также мнение, что β -клетки, подвергшиеся апоптозу в условиях ЭПР-стресса, служат своеобразным источником нео-аутоантигенов, содержащим большое количество несвернутых и неправильно свернутых протеинов, а дендритные клетки островков, кото-

рые поглощают их, могут стимулировать созревание реактивных киллерных Т-клеток, способствующих разрушению остающихся островков [134].

Относительно сахарного диабета 2-го типа отметим, что повышенная резистентность к инсулину наравне с гипергликемией обуславливает увеличенную трансляцию островковыми клетками поджелудочной железы проинсулина, превосходящую фолдинговые возможности ЭПР. В этих условиях возникает продолжительная активация UPR, что ведет к иницированию апоптоза β -клеток. И действительно, показано, что у людей на фоне прогрессирования диабета 2-го типа в результате апоптоза происходит существенное уменьшение массы β -клеток [135]. Установлено, что в условиях хронической гиперактивации, обусловленной необходимостью синтеза повышенного количества инсулина, возникает активация IRE1-JNK-проапоптозного пути [43]. Имеются также сведения, что хронический ЭПР-стресс усиливает апоптоз при диабете 2-го типа посредством ATF6-CHOP-пути [27]. На важную роль ЭПР-стресса в патогенезе сахарного диабета 2-го типа косвенно указывают и данные, согласно которым объем и плотность эндоплазматического ретикула в β -клетках лиц, страдающих сахарным диабетом, почти вдвое превосходили показатели здоровых людей [136]. В экспериментах *in vitro* добавление к клеткам печени диабетических мышей с ожирением шаперона ORP 150 значительно снижало резистентность к инсулину и повышало толерантность к глюкозе. И наоборот, трансфекция антисыворотки к ORP 150 в клетки печени здоровых мышей снижала чувствительность к инсулину [137]. В другой работе панкреатические островки больных диабетом, культивируемые в условиях высокой концентрации глюкозы, продемонстрировали индукцию шаперона GRP 78 и сплайсированного XBP1, чего не было замечено в контроле [136]. Наконец, показано, что ЭПР-стресс вовлечен в процесс инсулиновой резистентности в печени, мышцах и жировой ткани [138].

Представленные результаты о связи патогенеза сахарного диабета и стресса эндоплазматического ретикула позволяют не только проникнуть в глубинные механизмы патологии, но и наметить возможности терапевтического воздействия. Первые попытки в этом направлении показали их перспективность. Лечение мышей с экспериментальным сахарным диабетом 2-го типа и ожирением с помощью 4-фенилбутирата, химического шаперона, который стабилизирует белковую конформацию и улучшает способность к фолдингу протеинов в эндоплазматическом ретикуле, нормализовало

содержание глюкозы в крови, восстанавливало системную чувствительность к инсулину, улучшало состояние печени, мышц и жировой ткани [139].

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Данные последних лет, полученные *in vitro* на культивируемых кардиомиоцитах (КМЦ), а также *in vivo* на моделях различных заболеваний, четко указывают на участие стресса эндоплазматического ретикула в патогенезе целого ряда сердечно-сосудистых расстройств. Учитывая важную роль транспорта ионизированного кальция, энергетического метаболизма, оборота и фолдинга протеинов в КМЦ, не удивительно, что изменения и нарушения этих процессов обуславливают развитие стресса эндоплазматического ретикула и реакцию на него от адаптивной до проапоптозной ветвей UPR. Сегодня установлена важная роль ЭПР-стресса в прогрессировании ишемического повреждения, включая острый инфаркт миокарда, кардиомиопатию, патологическое сердечное ремоделирование, сердечную недостаточность [140–142].

Особо подчеркивается значимость ЭПР-стресса в развитии ишемического/реперфузионного повреждения миокарда [143, 144]. В культивируемых в условиях 16-часовой гипоксии вентрикулярных миоцитах обнаруживалась повышенная экспрессия таких маркерных протеинов стресса эндоплазматического ретикула, как GRP 78 и XBP1. Важно отметить, что последующая реоксигенация приводила к их снижению, указывая, что основным стимулом для иницирования реакции на ЭПР-стресс является гипоксия, а не реоксигенация [145]. Сходные результаты были получены и *in vivo*. Так, в сердцах мышей, подвергнутых ишемии/реперфузии, выявлялось значительное увеличение уровня шаперонов GRP 78 и GRP 94, что явилось следствием активации ATF6-пути [146]. В одной из приведенных выше работ [145] на фоне острого инфаркта миокарда у мышей обнаруживалась повышенная экспрессия шаперона GRP 78 в кардиомиоцитах вблизи инфаркта, но не в здоровых клетках вдали от некротизированного участка. В другом исследовании в миокарде мышей, подвергнутых воздействию ишемии с последующей реперфузией, выявлялась активация CHOP с последующим апоптозом кардиомиоцитов [147]. Важно отметить, что параллельно в реперфузируемом миокарде определялось повышенное образование супероксидного аниона и увеличенная экспрессия мРНК интерлейкина-6 в ответ на введение таким животным индуктора ЭПР-стресса тапсигаргина.

Это указывает на тесную связь между оксидативным и ЭПР-стрессом при ишемическом/реперфузионном повреждении КМЦ в виде индуцированного апоптоза и миокардиального воспаления [147]. Интересно, что у трансгенных мышей, лишенных гена *chop*, описанные изменения были выражены в значительно меньшей степени.

Исследование интимных механизмов, инициируемых ЭПР-стрессом в условиях ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, показало, например, что существенную роль в развитии этого процесса играет уровень активности Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулула, обеспечивающей возврат ионов кальция из цитозоля в ЭПР. Так, генный трансфер этого фермента значительно ослаблял апоптоз КМЦ на модели ишемической болезни сердца у свиней [148]. Приведенные данные согласуются с результатами, полученными при изучении роли кальций-чувствительных рецепторов (CaR) на мембранах эндоплазматического ретикулула. Стимуляция этих рецепторов, сцепленных с G-белками, через активацию фосфолипазы C вызывает запуск инозитольного каскада, что ведет к увеличению концентрации Ca^{2+} в цитозоле за счет его высвобождения из саркоплазматического ретикулула. Этот процесс значительно активировался в неонатальных кардиомиоцитах крыс, подвергнутых воздействию гипоксии и реоксигенации, что, в свою очередь, обусловило повышение активности маркеров ЭПР-стресса и индукцию апоптоза [149].

Недавно показана также протективная роль АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК). Профилактическое введение активаторов этого фермента перед воздействием гипоксии/реоксигенации культивированных кардиомиоцитов существенно ослабляло активность проапоптозных и повышало уровень антиапоптозных протеинов. В результате, активность ЭПР-стресса подавлялась, что выразилось в ослаблении апоптоза [150].

В работе американских исследователей установлена значимость экспрессии гена *derlin-3*, которая индуцируется с помощью адаптивного пути ATF6 и обеспечивает активацию ERAD. Такой протективный эффект гена *derlin-3* был показан как *in vivo* у мышей в кардиомиоцитах краевой зоны инфаркта миокарда, так и в культивируемых КМЦ [151]. Факт активации ATF6-пути на фоне экспериментального острого инфаркта миокарда отмечен и другими авторами [152]. При этом фиксировалось также кардиопротективное действие этой киназы. По крайней мере, использование ингибитора ATF6 вызывало дальнейшее ослабление сердечной функции и

на 14 дней укорачивало продолжительность жизни мышей после перенесенного инфаркта.

Сегодня появились сведения о защитном эффекте фермента PDI (протеин дисульфидизомераза), предотвращающего накопление несвернутых протеинов в эндоплазматическом ретикулуле. При исследовании аутопсийных образцов сердец человека оказалось, что активность этого фермента прямо коррелировала с количеством выживших после инфаркта миокарда кардиомиоцитов. Эти результаты подтвердились на модели острого инфаркта миокарда у мышей [153].

Наконец, в недавнем исследовании, проведенном на изолированных кардиомиоцитах, подвергнутых воздействию ишемии/реперфузии, выяснилось, что изоформа Na^+/H^+ -обменника NHE1 способствует активации апоптоза параллельно со стимуляцией проапоптозной ветви UPR ЭПР-стресса [154]. Как известно, активация NHE1 в кардиомиоцитах в условиях ишемии/реперфузии способствует развитию так называемого «кальциевого парадокса» и ослабляется в условиях применения блокаторов NHE [155]. Приведенные данные показывают, что выяснение молекулярных механизмов, способствующих вовлечению стресса эндоплазматического ретикулула в повреждение миокарда, индуцированное ишемией и последующей реперфузией, открывает новые терапевтические возможности для ослабления описанного патологического процесса [140].

Процесс накопления несвернутых и неправильно свернутых протеинов в результате нарушенного фолдинга способствует также протеканию продуктивных процессов в миокарде с развитием гипертрофии и патологического ремоделирования. И действительно, на фоне воздействия индукторов ЭПР-стресса тапсигаргина и туникамицина на неонатальные кардиомиоциты крыс Sprague-Dawley было обнаружено, что инициирование стресса эндоплазматического ретикулула фиксировалось параллельно с признаками гипертрофии клеток, ростом внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и экспрессии кальциневрина и фактора MEF2c (myocyte enhancer factor 2c). Применение же циклоспорина А, ингибитора кальциневрина, значительно подавляло ядерную транслокацию MEF2c и ингибировало индуцированную тапсигаргином гипертрофию [156]. На значимость роста концентрации цитозольного Ca^{2+} , равно как и стимуляции кальмодулина и кальциневрина, указывают и другие исследователи, отмечая, что гипертрофия миокарда, изначально являющаяся адаптивным процессом, в условиях тяжелого и длительного ЭПР-стресса

может привести к апоптозу кардиомиоцитов [157]. По-видимому, определенную роль в развитии сердечного моделирования в условиях стресса эндоплазматического ретикулаума играет связь последнего с эффектами ангиотензина II (АП). Показано, например, что АП стимулирует образование шаперонов ЭПР-стресса и индуцирует апоптоз в культуре кардиомиоцитов взрослых крыс [158]. Высказанное предположение хорошо согласуется с фактом подавления экспрессии шаперонов стресса эндоплазматического ретикулаума, сердечной гипертрофии и апоптоза у крыс и мышей в условиях применения блокаторов АП-рецепторов 1-го типа [158, 159].

При наложении лигатуры на коронарную артерию мышей через 4 нед у животных развивалась сердечная недостаточность [160]. Авторы выяснили, что сердечное моделирование обеспечивалось за счет комбинирования провоспалительного, профиброзного и проапоптозного эффектов, которые, в свою очередь, были обусловлены активацией транскрипционного фактора NF-κB. Как оказалось, последний механизм модулировался трансформацией ответа на стресс эндоплазматического ретикулаума от адаптивного до проапоптозного, что подтверждалось активацией соответствующих маркеров ЭПР-стресса [160]. Подобное повышение экспрессии мРНК и протеинов шаперона GRP 78 и каспазы-12 было ранее выявлено на модели сердечной недостаточности у спонтанно-гипертензивных крыс [161].

В последнее время идентифицирован целый ряд новых молекул, по-видимому, участвующих в прогрессировании сердечной недостаточности на фоне активации ЭПР-стресса и UPR. Так, показано, что ЭПР-стресс в числе многих других активирует в сердечных миоцитах экспрессию гена *tribbles-3*, кодирующего соответствующий протеин, содержание которого было резко повышено в клетках краевой зоны инфаркта миокарда [162]. Проведенный другими исследователями скрининг новых молекул неонатальных кардиомиоцитов крыс позволил выявить трансмембранный протеин PARM-1 (*prostatic androgen repressed message-1*), локализованный преимущественно в мембранах ЭПР. Оказалось, что у крыс Dahl высокосолевого типа диета приводила к гипертензии, сердечной гипертрофии и сердечной недостаточности с параллельным увеличением экспрессии PARM-1 и сопутствующим ростом маркеров ЭПР-стресса [163].

Данные последних лет указывают на участие стресса эндоплазматического ретикулаума в патогенезе различных кардиомиопатий. Показано, напри-

мер, что мутация гена *kdel*, кодирующего протеины рецепторов, чувствительных к шаперонам эндоплазматического ретикулаума, повышает восприимчивость кардиомиоцитов к ЭПР-стрессу и способствует развитию дилатирующей кардиомиопатии [164]. Установлено также участие стресса эндоплазматического ретикулаума в развитии аутоиммунной кардиомиопатии. При моделировании этого заболевания у кроликов с помощью иммунизации аутоантителами к бета-адренорецепторам у животных развивались левожелудочковая дилатация, систолическая дисфункция и апоптоз кардиомиоцитов. Эти нарушения сочетались с активацией экспрессии GRP 78 и CHOP, усилением расщепления каспазы-12 и повышением ядерной транслокации расщепленного фрагмента ATF6 [165, 166]. В экспериментах на крысах аутоиммунный миокардит вызвали введением свиного кардиального миозина. Через 2 нед у животных выявлялась дисфункция левого желудочка и повышение центрального венозного давления. Отмеченные изменения сочетались с повышением экспрессии маркеров адаптивной и проапоптозной ветвей UPR [167]. Длительное же введение таким животным антиоксиданта эдаварона значительно облегчало течение заболевания. Сходным образом антагонист ангиотензиновых рецепторов 1-го типа олесартан оказывал протективное действие в отношении аутоиммунного миокардита у крыс Lewis, иммунизированных тем же антигеном. При этом благоприятный эффект препарата сочетался со снижением миокардиальной экспрессии GRP 78, CHOP, каспазы-12, MAPK и JNK, равно как и провоспалительных цитокинов и маркеров оксидативного стресса [168].

Информация о вкладе стресса эндоплазматического ретикулаума в развитие сердечно-сосудистых заболеваний была бы не полной без упоминания его возможной роли в патогенезе атеросклероза. По-видимому, эта роль многогранна и не ограничивается воздействием на какое-то одно звено болезни. Как известно, одним из факторов риска атеросклероза является накопление избыточных количеств гомоцистеина, промежуточного продукта метаболизма сульфатированных аминокислот. Оказалось, что гомоцистеин инициирует ЭПР-стресс, который в клетках сосудистого эндотелия и гладкой мускулатуры активирует механизмы, индуцирующие экспрессию генов, ответственных за биосинтез и внутриклеточное накопление холестерина и триглицеридов [169]. Кроме того, в последнее время появились сведения об участии ЭПР-стресса в процессах формирования и распада атеросклеротических бляшек. Так, при анализе сегментов коро-

нарных артерий людей выяснилось, что повышенное содержание шаперонов ЭПР-стресса и протеина СНОР имело место, главным образом, в нестабильных атеросклеротических бляшках [170]. Тот же путь СНОР проапоптозной ветви UPR активизировался в макрофагах мышей, из которых образуются пенистые клетки. Усиленный апоптоз пенистых клеток делает образующуюся атеросклеротическую бляшку более уязвимой, а распад последней увеличивает опасность острого коронарного синдрома [171]. Последнее предположение приведенные авторы подтвердили данными, согласно которым бляшки нокаутных мышей, лишенных гена *chop*, содержали лишь минимальное количество апоптозных клеток.

Другие заболевания, ассоциированные с ЭПР-стрессом

Несмотря на уверенность в том, что стресс эндоплазматического ретикула вовлечен в развитие значительного количества самых разных заболеваний, мы располагаем пока лишь единичными отрывочными сведениями относительно большинства из них. Это позволяет надеяться, что главные открытия здесь ожидают нас в самое ближайшее время.

Накапливаются сведения о том, что стресс эндоплазматического ретикула и инициируемый им UPR вносят вклад в прогрессирование опухолевого процесса. С одной стороны, гипоксия часто сопровождает развитие опухолевых клеток и определяет степень их резистентности к антибластной терапии [172]. Как уже неоднократно отмечалось, гипоксия является одним из мощных индукторов ЭПР-стресса, повышая экспрессию таких шаперонов, как GRP 78 и GRP 94 [4]. Показано, что увеличение содержания этих шаперонов наблюдается при различных опухолях, что и обуславливает повышение резистентности к химиотерапевтическим средствам. И наоборот, ингибирование с помощью специфической антисыворотки экспрессии шаперона GRP 78, как оказалось, повышает чувствительность опухолей к гипоксии и одновременно ослабляет рост опухоли *in vivo* [172]. Кроме того, установлено, что UPR, возникающий в ответ на ЭПР-стресс, индуцирует экспрессию гена множественной лекарственной резистентности MDR и посредством этого влияет на чувствительность опухолевых клеток [173]. С другой стороны – существует мнение о том, что UPR может вносить вклад в рост опухоли и другим путем – через стимуляцию ангиогенеза. Выяснено, в частности, что ЭПР-стресс запускает экспрессию сосудистого эн-

дотелиального фактора роста (VEGF), мощного индуктора ангиогенеза при гипоксии [174, 175]. По-видимому, это осуществляется благодаря усилению на фоне ЭПР-стресса экспрессии шаперона ORP 150, который облегчает синтез и секрецию VEGF [174, 176].

Логичным выглядит предположение о том, что внедрение в клетки таких внутриклеточных паразитов, как патогенные вирусы, должно инициировать стресс эндоплазматического ретикула. И действительно, появляются сведения, согласно которым инфекция, вызываемая вирусами гепатита В, гепатита С, гепатита D, болезни Борна, мышинной лейкемии Молони индуцирует ЭПР-стресс, вероятно, в связи с необходимостью синтеза в клетке «чужих» протеинов. Запускаемый вирусной инфекцией UPR способствует развитию локального воспаления и апоптоза, что, в свою очередь, может стимулировать печеночное повреждение, карциногенез и нейродегенерацию [119, 177].

Следует упомянуть и о появившейся информации относительно вклада стресса эндоплазматического ретикула в патогенез маниакально-депрессивного психоза. Генетическое исследование пациентов с биполярным расстройством показало, что нарушение экспрессии и/или функционирования протеинов GRP 78 и XBP1 может явиться фактором риска возникновения этого заболевания [178, 179]. Попутно отметим, что применяемые для лечения биполярного расстройства улучшающие настроение препараты способны корректировать нарушенную функцию XBP1 и повышают экспрессию шаперонов ЭПР-стресса [178, 180]. Не исключено, что воздействие стресса эндоплазматического ретикула при данной патологии, как и при нейродегенеративных заболеваниях, связано с развивающейся под его влиянием церебральной ишемией, что и обуславливает нарушение функционирования нейронов [181–183].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Gaut JR, Hendershot LM. The modification and assembly of proteins in the endoplasmic reticulum. *Curr Opin Cell Biol* 1993; 5: 589-595
2. Ni M, Lee AS. ER chaperones in mammalian development and human diseases. *FEBS Lett* 2007; 581: 3641-3651
3. Cybulsky AV. Endoplasmic reticulum stress in proteinuric kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77 (3): 187-193
4. Lee AS. The glucose-regulated proteins: stress induction and clinical applications. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 504-510
5. Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, Samali A. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Rep* 2006; 7 (9): 880-885
6. Kitamura M. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in renal pathophysiology: Janus faces. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295 (2): F323-F334
7. Zhang K, Kaufman DJ. Identification and characterization of

- endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in vivo. *Methods Enzymol* 2008; 442: 395-419
8. Inagi R. Endoplasmic reticulum stress in the kidney as a novel mediator of kidney injury. *Nephron Exp Nephrol* 2009; 112 (1): e1-e9
 9. Kleizen B, Braakman I. Protein folding and quality control in the endoplasmic reticulum. *Curr Opin Cell Biol* 2004; 16: 343-349
 10. Kitamura M. Endoplasmic reticulum stress in the kidney. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 317-325
 11. Malhotra JD, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress: a vicious cycle or a double-edged sword? *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 2277-2293
 12. Kitamura M. Endoplasmic reticulum stress in glomerulonephritis: the bad guy turns good? *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (9): 1871-1873
 13. Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 519-529
 14. Dickhout JG, Krepinsky JC. Endoplasmic reticulum stress and renal disease. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11 (9): 2341-2352
 15. Yoshida H, Matsui T, Yamamoto A et al. XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a highly active transcription factor. *Cell* 2001; 107: 881-891
 16. Lee AH, Iwakoshi NN, Glimcher LH. XBP-1 regulates a subset of endoplasmic reticulum resident chaperone genes in the unfolded protein response. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7448-7459
 17. Yamamoto K, Sato T, Matsui T et al. Transcriptional induction of mammalian ER quality control proteins is mediated by single or combined action of ATF6 α and XBP1. *Dev Cell* 2007; 13: 365-376
 18. Voges D, Zwicky P, Baumeister W. The 26S proteasome: a molecular machine designed for controlled proteolysis. *Annu Rev Biochem* 1999; 68: 1015-1068
 19. Brodsky JL. The protective and destructive roles played by molecular chaperones during ERAD (endoplasmic-reticulum-associated degradation). *Biochem J* 2007; 404: 353-363
 20. Cybulsky AV, Takano T, Papillon J et al. Glomerular epithelial cell injury associated with mutant α -actinin-4. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297 (4): F987-F995
 21. Harding HP, Zhang Y, Ron D. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase. *Nature* 1999; 397: 271-274
 22. Harding HP, Zhang Y, Bertolotti A et al. Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response. *Mol Cell* 2000; 5: 897-904
 23. Zhang DD. Mechanistic studies of Nrf2-Keap1 signaling pathway. *Drug Metab Rev* 2006; 28: 769-789
 24. Schroder M, Kaufman RJ. The mammalian unfolded protein response. *Ann Rev Biochem* 2005; 74: 739-789
 25. Adachi Y, Yamamoto K, Okada T et al. ATF6 is a transcription factor specializing in the regulation of quality control proteins in the endoplasmic reticulum. *Cell Struct Funct* 2008; 33: 75-89
 26. Wu J, Rutkowski DT, Dubois M et al. ATF6 α optimizes longterm endoplasmic reticulum function to protect cells from chronic stress. *Dev Cell* 2007; 13: 351-364
 27. Fonesca SG, Urano F, Burcin M, Gromada J. Stress hypER-activation in the β -cell. *Islets* 2010; 2 (1): 1-9
 28. Pallet N, Beuvier N, Legendre C et al. Autophagy protects renal tubular cells against cyclosporine toxicity. *Autophagy* 2008; 4: 783-791
 29. Pallet N, Anglicheau D, Thervet E. Autophagy is an adaptive mechanism against endoplasmic reticulum stress. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3891
 30. Kawakami T, Inagi R, Takano H et al. Endoplasmic reticulum stress induces autophagy in renal proximal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2665-2672
 31. Ogata M, Hino S, Saito A et al. Autophagy is activated for cell survival after endoplasmic reticulum stress. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 9220-9231
 32. Yorimitsu T, Nair U, Yang Z, Klionsky DJ. Endoplasmic reticulum stress triggers autophagy. *J Biol Chem* 2006; 281: 30299-30304
 33. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature* 2008; 451 (7182): 1069-1075
 34. Periyasamy-Thandavan S, Jiang M, Wei Q et al. Autophagy is cytoprotective during cisplatin injury of renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 2008; 74 (5): 631-640
 35. Hartleben D, Gödel M, Meyer-Schwesinger C et al. Autophagy influences glomerular disease susceptibility and maintains podocyte homeostasis in aging mice. *J Clin Invest* 2010; 120 (4): 1084-1096
 36. Ding WX, Ni HM, Gao W et al. Linking of autophagy to ubiquitin-proteasome system is important for the regulation of endoplasmic reticulum stress and cell viability. *Am J Pathol* 2007; 171: 513-524
 37. Høyer-Hansen M, Jäättelä M. Connecting endoplasmic reticulum stress to autophagy by unfolded protein response and calcium. *Cell Death Differ* 2007; 14: 1576-1582
 38. Harding HP, Zhang Y, Zeng H et al. An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress. *Mol Cell* 2003; 11 (3): 619-633
 39. McCullough KD, Martindale JL, Klotz LO et al. Gadd 153 sensitizes cells by downregulating Bcl2 and perturbing the cellular redox state. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 1249-1259
 40. Anding AL, Chapman JS, Barnett DW et al. The unhydrolyzable fenretinide analogue 4-hydroxybenzylretinone induces the proapoptotic genes GADD 153 (CHOP) and Bcl-2-binding component 3 (PUMA) and apoptosis that is caspase-dependent and independent of the retinoic acid receptor. *Cancer Res* 2007; 67: 6270-6277
 41. Bhatt K, Feng L, Pabla N et al. Effects of targeted Bcl-2 expression in mitochondria or endoplasmic reticulum on renal tubular cell apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 94: F499-F507
 42. Zinszner H, Kuroda M, Wang X et al. CHOP is implicated in programmed cell death in response to impaired function of the endoplasmic reticulum. *Genes Dev* 1998; 12: 982-995
 43. Urano F, Wang X, Bertolotti A et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science* 2000; 287: 664-666
 44. Nishitoh H, Matsuzawa A, Tobiume K et al. ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats. *Genes Dev* 2002; 16: 1345-1355
 45. Kim R, Emi M, Tanabe K, Murakami S. Role of the unfolded protein response in cell death. *Apoptosis* 2006; 11: 5-13
 46. Davis RJ. Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. *Cell* 2000; 103: 239-252
 47. Князькин ИВ, Цыган ВН. *Апоптоз в урологии*. Наука, СПб., 2007; 25-26
 48. Yoneda T, Imaizumi K, Oono K et al. Activation of caspase-12, an endoplasmic reticulum (ER) resident caspase, through tumor necrosis factor receptor-associated factor 2-dependent mechanism in response to the ER stress. *J Biol Chem* 2001; 276: 13935-13940
 49. Nakagawa T, Zhu H, Morishima N et al. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid- β . *Nature* 2000; 403: 98-103
 50. Rao RV, Hermel E, Castro-Obregon S et al. Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. Mechanism of caspase activation. *J Biol Chem* 2001; 276: 33869-33874
 51. Morishima N, Nakanishi K, Takenouchi H et al. An endoplasmic reticulum stress-specific caspase cascade in apoptosis. Cytochrome c-independent activation of caspase-9 by caspase-12. *J Biol Chem* 2002; 277: 34287-34294
 52. Hitomi J, Katayama T, Eguchi Y et al. Involvement of caspase-4 in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and Abeta-induced cell death. *J Cell Biol* 2004; 165: 347-356
 53. Scorrano L, Oakes SA, Opferman JT et al. BAX and BAK regulation of endoplasmic reticulum Ca²⁺: A control point for apoptosis. *Science* 2003; 300: 135-139
 54. Zong WX, Li C, Hatzivassiliou G et al. Bax and Bak can localize to the endoplasmic reticulum to initiate apoptosis. *J Cell Biol* 2003; 162: 59-69
 55. Nakagawa T, Yuan J. Cross-talk between two cysteine protease families. Activation of caspase-12 by calpain in apoptosis. *J Cell Biol* 2000; 150: 887-894
 56. Orrenius S, Zhivotovsky B, Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 552-565

57. Ryan PM, Bedard K, Breining T, Cribb AE. Disruption of the endoplasmic reticulum by cytotoxins in LLC-PK1 cells. *Toxicol Lett* 2005; 159: 154-163
58. Muruganandan S, Cribb AE. Calpain-induced endoplasmic reticulum stress and cell death following cytotoxic damage to renal cells. *Toxicol Sci* 2006; 94 (1): 118-128
59. Tan Y, Dourdin N, Wu C et al. Ubiquitous calpains promote caspase-12 and JNK activation during endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2006; 281: 16016-16024
60. Gallego-Sandin S, Alonso MT, Garcia-Sancho J. Calcium homeostasis modulator 1 (CALHM1) reduces the calcium content of the endoplasmic reticulum (ER) and triggers ER stress. *Biochem J* 2011; 437 (3): 469-475
61. Lin JH, Li H, Yasumura D et al. IRE1 signaling affects cell fate during the unfolded protein response. *Science* 2007; 318: 944-949
62. Rurkowski DT, Arnold SM, Miller CN et al. Adaptation to ER stress is mediated by differential stabilities of pro-survival and pro-apoptotic mRNAs and proteins. *PLoS Biol* 2006; 4: e374
63. Nakanishi K, Sudo T, Morishima N. Endoplasmic reticulum stress signaling transmitted by ATF6 mediates apoptosis during muscle development. *J Cell Biol* 2005; 169: 555-560
64. Wu J, Kaufman RJ. From acute ER stress to physiological roles of the unfolded protein response. *Cell Death Differ* 2006; 13: 374-384
65. Rush JS, Sweitzer T, Kent C et al. Biogenesis of the endoplasmic reticulum in activated B lymphocytes: temporal relationships between the induction of protein N-glycosylation activity and the biosynthesis of membrane protein and phospholipid. *Arch Biochem Biophys* 1991; 84: 63-70
66. Reimold AM, Iwakoshi NN, Manis J et al. Plasma cell differentiation requires the transcription factor XBP1. *Nature* 2001; 412: 300-307
67. Zhang K, Wong HN, Song B et al. The unfolded protein response sensor IRE1 α is required at 2 distinct steps in B cell lymphopoiesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 268-281
68. Iwakoshi NN, Lee AH, Vallabhajosyula P et al. Plasma cell differentiation and the unfolded protein response intersect at the transcription factor XBP1. *Nat Immun* 2003; 4: 321-329
69. Drori A, Tirosh B. Regulation of immunoglobulin synthesis, modification, and trafficking by unfolded protein response a quantitative approach. *Methods Enzymol* 2011; 491: 309-325
70. Delepine M, Nicolino M, Barrett T et al. EIFAK3, encoding translation initiation factor 2- α kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet* 2000; 25: 406-409
71. Harding HP, Zeng H, Zhang Y et al. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic dysfunction in perk $^{-/-}$ mice reveals a role for translational control in secretory cell survival. *Mol Cell* 2001; 7: 1153-1163
72. Reimold AM, Etkin A, Clauss I et al. An essential role in liver development for transcription factor XBP-1. *Genes Dev* 2000; 14: 152-157
73. Yang X, Matsuda K, Bialek P et al. ATF4 is a substrate of RSK2 and an essential regulator of osteoblast biology; implication for Coffin-Lowry syndrome. *Cell* 2004; 117: 387-398
74. Zhang P, McGrath B, Li S et al. The PERK eukaryotic initiation factor 2 α kinase is required for the development of skeletal system, postnatal growth, and the function and viability of the pancreas. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 3864-3874
75. Nakanishi K, Dohmae N, Morishima N. Endoplasmic reticulum stress increases myofiber formation in vitro. *FASEB J* 2007; 21: 2994-3003
76. Ostergaard L, Simonsen U, Eskildsen-Helmond Y et al. Proteomics reveals lowering oxygen alters cytoskeletal and endoplasmic stress proteins in human endothelial cells. *Proteomics* 2009; 19: 4457-4467
77. Werno C, Zhou J, Brüne B. A 23187 ionomycin and thapsigargin upregulate mRNA of HIF-1 α via endoplasmic reticulum stress rather than a rise in intracellular calcium. *J Cell Physiol* 2008; 215: 798-714
78. Gotoh T, Mori M. Nitric oxide and endoplasmic reticulum stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26 (7): 1439-1446
79. Gotoh T, Oyadomari S, Mori K, Mori M. Nitric oxide-induced apoptosis in RAW 264.7 macrophages is mediated by endoplasmic reticulum stress pathway involving ATF6 and CHOP. *J Biol Chem* 2002; 277 (14): 12343-12350
80. De Gracia DJ, Montie HL. Cerebral ischemia and the unfolded protein response. *J Neurochem* 2004; 91: 1-8
81. Kohno K., Higuchi T, Ohta S et al. Neuroprotective nitric oxide synthase inhibitor reduces intracellular calcium accumulation following transient global ischemia in the gerbil. *Neurosci Lett* 1997; 224: 17-20
82. Xu KY, Huso DL, Dawson TM et al. Nitric oxide synthase in cardiac sarcoplasmic reticulum. *Proc Sci USA* 1999; 96: 657-662
83. Oyadomari S, Takeda K, Takiguchi M et al. Nitric oxide-induced apoptosis in pancreatic β cells is mediated by the endoplasmic reticulum stress pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (19): 10845-10850
84. Inagi R. Endoplasmic reticulum stress as a progression factor for kidney injury. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10 (2): 156-165
85. Dickhout JG, Hossain GS, Pozza LM et al. Peroxynitrite causes endoplasmic reticulum stress and apoptosis in human vascular endothelium: implications in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2623-2629
86. Malhotra JD, Miao H, Zhang K et al. Antioxidants reduce endoplasmic reticulum stress and improve protein secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 (47): 18525-18530
87. Hayashi T, Saito A, Okuno S et al. Oxidative damage to the endoplasmic reticulum is implicated in ischemic neuronal death. *J Cereb Blood Flow Metabol* 2003; 23: 1117-1128
88. Yokouchi M, Hiramatsu N, Hayakawa K et al. Involvement of selective reactive oxygen species upstream of proapoptotic branches of unfolded protein response. *J Biol Chem* 2008; 283 (7): 4252-4260
89. Cullinan SB, Diehl JA. Coordination of ER and oxidative stress signaling: the PERK/Nrf2 signaling pathway. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38 (3): 317-332
90. Back SH, Scheuner D, Han J et al. Translation attenuation through eIF2 α phosphorylation prevents oxidative stress and maintains the differentiated state in beta cells. *Cell Metab* 2009; 10: 13-26
91. Viner RI, Hühmer AF, Bigelow DJ, Schöneich C. The oxidative inactivation of sarcoplasmic reticulum Ca $^{2+}$ -ATPase by peroxynitrite. *Free Radic Res* 1996; 24: 243-259
92. Moreau VH, Castilho RF, Ferreira ST, Carvalho-Alves PC. Oxidative damage to sarcoplasmic reticulum Ca $^{2+}$ -ATPase at submicromolar iron concentrations: evidence for metal-catalyzed oxidation. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 554-560
93. Kaplan P, Babusikova E, Lehotsky J, Dobrota D. Free radical-induced protein modification and inhibition of Ca $^{2+}$ -ATPase of cardiac sarcoplasmic reticulum. *Mol Cell Biochem* 2003; 248: 41-47
94. Brunet S, Thibault L, Lepage G et al. Modulation of endoplasmic reticulum-bound cholesterol regulatory enzymes by iron/ascorbate-mediated lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 46-54
95. Hung CC, Ichimura T, Stevens JL, Bonventre JV. Protection of renal epithelial cells against oxidative injury by endoplasmic reticulum stress preconditioning is mediated by ERK $\frac{1}{2}$ activation. *J Biol Chem* 2003; 278 (31): 29317-29326
96. Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature* 2008; 454: 455-462
97. Lin W, Harding HP, Ron D, Popko B. Endoplasmic reticulum stress modulates the response of myelinating oligodendrocytes to the immune cytokine interferon- γ . *J Cell Biol* 2005; 169: 603-612
98. Endo M, Mori M, Akira S, Gotoh T. C/EBP homologous protein (CHOP) is crucial for the induction of caspase-11 and the pathogenesis of lipopolysaccharide-induced inflammation. *J Immunol* 2006; 176: 6245-6253
99. Hiramatsu N, Kasai A, Hayakawa K et al. Real-time detection and continuous monitoring of ER stress in vitro and in vivo by ES-TRAP: evidence for systemic transient ER stress during endotoxemia. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: e93
100. Nagaraju K, Casciola-Rosen L, Lundberg I et al. Activation of the endoplasmic reticulum stress response in autoimmune

- myositis: potential role in muscle fiber damage and dysfunction. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1824-1835
101. Yamasaki S, Yagishita N, Tsuchimochi K et al. Rheumatoid arthritis as a hyperendoplasmic-reticulum-associated degradation disease. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 181-186
102. Pahl HL, Baeuerle PA. A novel signal transduction pathway from the endoplasmic reticulum to the nucleus is mediated by transcription factor NF- κ B. *EMBO J* 1995; 14: 2580-2588
103. Jiang HY, Wek SA, McGrath BC et al. Phosphorylation of the α subunit of eukaryotic initiation factor 2 is required for activation of NF- κ B in response to diverse cellular stresses. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 5651-5663
104. Deng J, Lu PD, Zhang Y et al. Translational repression mediates activation of nuclear factor- κ B by phosphorylated translation initiation factor 2. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 10161-10168
105. Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J Clin Invest* 2005; 115: 2656-2664
106. Kaneko M, Niinuma Y, Nomura Y. Activation signal of nuclear factor- κ B in response to endoplasmic reticulum stress is transduced via IRE1 and tumor necrosis factor receptor-associated factor 2. *Biol Pharm Bull* 2003; 26: 931-935
107. Hu P, Han Z, Couvillon AD et al. Autocrine tumor necrosis factor- α links endoplasmic reticulum stress to the membrane death receptor pathway through IRE1 α -mediated NF- κ B activation and downregulation of TRAF2 expression. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 3071-3084
108. Shkoda A, Ruiz PA, Daniel H et al. Interleukin-10 blocked endoplasmic reticulum stress in intestinal epithelial cells: impact on chronic inflammation. *Gastroenterology* 2007; 132: 190-207
109. Maguire JA, Mulugeta S, Beers MF. Endoplasmic reticulum stress induced by surfactant protein C BRICHOS mutants promotes proinflammatory signaling by epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 44 (3): 404-414
110. Fougeray S, Bouvier N, Beaune P et al. Metabolic stress promotes renal tubular inflammation by triggering the unfolded protein response. *Cell Death Dis* 2011; 2: e143
111. Takano Y, Hiramatsu N, Okamura M et al. Suppression of cytokine response by GATA inhibitor K-7174 via unfolded protein response. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 360: 470-475
112. Hayakawa K, Hiramatsu N, Okamura M et al. Blunted activation of NF- κ B and NF- κ B-dependent gene expression by geranylgeranylacetone: involvement of unfolded protein response. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 365: 47-53
113. Hayakawa K, Hiramatsu N, Okamura M et al. Acquisition of energy to proinflammatory cytokines in nonimmune cells through endoplasmic reticulum stress response: a mechanism for subsidence of inflammation. *J Immunol* 2009; 182 (2): 1182-1191
114. Forman MS, Lee VM, Trojanowski JQ. "Unfolding" pathways is neurodegenerative disease. *Trends Neurosci* 2003; 26: 407-410
115. Onuki R, Bando Y, Suyama E et al. An RNA-dependent protein kinase is involved in tunicamycin-induced apoptosis and Alzheimer's disease. *EMBO J* 2004; 23: 959-968
116. Hoozemans JJ, Veerhuis R, Van Haastert ES et al. The unfolded protein response is activated in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2005; 110: 165-172
117. Conn KJ, Gao W, McKee A et al. Identification of the protein disulfide isomerase family member PDip in experimental Parkinson's disease and Lewy body pathology. *Brain Res* 2004; 1022 (1-2): 164-172
118. Holtz WA, O'Malley KL. Parkinsonian mimetics induce aspects of unfolded protein response in death of dopaminergic neurons. *J Biol Chem* 2003; 278 (21): 19367-19377
119. Yoshida H. ER stress and diseases. *FEBS J* 2007; 274: 630-658
120. Kharroubi I, Ladrière L, Cardozo AK et al. Free fatty acids and cytokines induce pancreatic beta-cell apoptosis by different mechanisms: role of nuclear factor-kappa B and endoplasmic reticulum stress. *Endocrinology* 2004; 145: 5087-5096
121. Karaskov E, Scott C, Zhang L et al. Chronic palmitate but not oleate exposure induces endoplasmic reticulum stress, which may contribute to INS-1 pancreatic beta-cell apoptosis. *Endocrinology* 2006; 147: 3398-3407
122. Cnop M, Ladrière L, Hekerman P et al. Selective inhibition of eukaryotic translation initiation factor 2 α dephosphorylation potentiates fatty acid-induced endoplasmic reticulum stress and causes pancreatic beta-cell dysfunction and apoptosis. *J Biol Chem* 2007; 282: 3989-3997
123. Bach JF. Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev* 1994; 15: 516-542
124. Delovitch TL, Singh B. The nonobese diabetic mouse as a model of autoimmune diabetes: immune dysregulation gets the NOD. *Immunity* 1997; 7: 727-738
125. Nozaki J, Kubota H, Yoshida H et al. The endoplasmic reticulum stress response is stimulated through the continuous activation of transcription factors ATF6 and XBP1 in Ins2+/Akita pancreatic β cells. *Genes Cells* 2004; 9: 261-270
126. Scheuner D, Mierde DV, Song B et al. Control of mRNA translation preserves endoplasmic reticulum function in beta cells and maintains glucose homeostasis. *Nat Med* 2005; 11: 757-764
127. Oyadomari S, Koizumi A, Takeda K et al. Targeted disruption of the Chop gene delays endoplasmic reticulum stress-induced diabetes. *J Clin Invest* 2002; 109: 525-532
128. Cnop M, Welsh N, Jonas JC et al. Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. *Diabetes* 2005; 54: 97-107
129. Bradshaw E, Raddassi K, Elyaman W et al. Monocytes from patients with type 1 diabetes spontaneously secrete pro-inflammatory cytokines inducing Th17. *J Immunol* 2009; 183 (7): 4432-4439
130. Araki E, Oyadomari S, Mori M. Impact of endoplasmic reticulum stress pathway on pancreatic beta-cells and diabetes mellitus. *Exp Biol Med* 2003; 228: 1213-1217
131. Cardozo AK, Ortis F, Storling J et al. Cytokines down-regulate the sarcoendoplasmic reticulum pump Ca²⁺-ATPase 2b and deplete endoplasmic reticulum Ca²⁺, leading to induction of endoplasmic reticulum stress in pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2005; 54: 452-461
132. Eizirik DL, Flodström M, Karlén AE, Welsh N. The harmony of spheres: inducible nitric oxide synthase and related genes in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 1996; 39: 875-890
133. Cardozo AK, Heimberg H, Heremans Y et al. A comprehensive analysis of cytokine-induced and nuclear factor-kappa B-dependent genes in primary rat pancreatic beta-cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 48879-48886
134. Casciola-Rosen LA, Anhalt GJ, Rosen A. DNA-dependent protein kinase is one of a subset of autoantigens specifically cleaved early during apoptosis. *J Exp Med* 1995; 182: 1625-1634
135. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 102-110
136. Marchetti P, Bulgiani M, Lupi R et al. The endoplasmic reticulum in pancreatic beta cells of type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 2007; 50 (12): 2486-2494
137. Nakatani Y, Kaneto H, Kawamori D et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes. *J Biol Chem* 2005; 280 (1): 847-851
138. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004; 206: 457-461
139. Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science* 2006; 313: 1137-1140
140. Toth A, Nickson P, Mandl A et al. Endoplasmic reticulum stress as a novel therapeutic target in heart diseases. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2007; 7 (3): 205-218
141. Groenendyk J, Sreenivasiah PK, Kim do H et al. Biology of endoplasmic reticulum stress in the heart. *Cir Res* 2010; 107 (10): 1185-1197
142. Minamino T, Kitakaze M. ER stress in cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48 (6): 1105-1110
143. Aleshin AN, Sawa Y, Kitagawa-Sakakida S et al. 150-kDa oxygen-regulated protein attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 38: 517-525

144. Azfer A, Niu J, Rogers LM et al. Activation of endoplasmic reticulum stress response during the development of ischemic heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H1411-H1420
145. Thuerauf DJ, Marcinko M, Gude N et al. Activation of the unfolded protein response in infarcted mouse heart and hypoxic cultured cardiac myocytes. *Circ Res* 2006; 99 (3): 275-282
146. Martindale JJ, Fernandez R, Thuerauf D et al. Endoplasmic reticulum stress gene induction and protection from ischemia/reperfusion injury in the hearts of transgenic mice with a tamoxifen-regulated form of ATF6. *Circ Res* 2006; 98 (9): 1186-1193
147. Miyazaki Y, Kaikita K, Endo M et al. C/EBP homologous protein deficiency attenuates myocardial reperfusion injury by inhibiting myocardial apoptosis and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31 (5): 1124-1132
148. Xin W, Lu X, Li X et al. Attenuation of endoplasmic reticulum stress-related myocardial apoptosis by SERCA2a gene delivery in ischemic heart disease. *Mol Med* 2011; 17 (3-4): 201-210
149. Lu F, Tian Z, Zhang W et al. Calcium-sensing receptors induce apoptosis in rat cardiomyocytes via the endo(sarco)plasmic reticulum pathway during hypoxia/reoxygenation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 106 (5): 396-405
150. Yeh C-H, Chen T-P, Wang Y-C et al. AMP-activated protein kinase activation during cardioplegia-induced hypoxia/reoxygenation injury attenuates cardiomyocyte apoptosis via regulation of endoplasmic reticulum stress. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 130636
151. Belmont PJ, Chen WJ, San Pedro MN et al. Roles for endoplasmic reticulum-associated degradation and the novel endoplasmic reticulum stress response gene derlin-3 in the ischemic heart. *Circ Res* 2010; 106: 307-316
152. Toko H, Takahashi H, Kayama Y et al. ANF6 is important under both pathological and physiological states in the heart. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 49 (1): 113-120
153. Toldo S, Severino A, Abbate A, Baldi A. The role of PDI as a survival factor in cardiomyocyte ischemia. *Methods Enzymol* 2011; 489: 47-65
154. Karki P, Fliegel L. Overexpression of the NHE1 isoform of the Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger causes elevated apoptosis in isolated cardiomyocytes after hypoxia/reoxygenation challenge. *Mol Cell Biochem* 2010; 338 (1-2): 47-57
155. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. Ингибирование Na⁺/H⁺ обмена как новый подход к защите миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения. *Обзоры клин фармакол и лек терап* 2003; 2 (3): 16-34
156. Zhang Z-Y, Liu X-H, Hu W-C et al. The calcineurin-myocyte enhancer factor 2c pathway mediates cardiac hypertrophy induced by endoplasmic reticulum stress in neonatal cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298 (5): H1499-H1509
157. Dickhout JG, Carlisle RE, Austin RC. Interrelationship between cardiac hypertrophy, heart failure, and chronic kidney disease. Endoplasmic reticulum stress as a mediator of pathogenesis. *Circ Res* 2011; 108: 629-642
158. Okada K, Minamino T, Tsukamoto Y et al. Prolonged endoplasmic reticulum stress in hypertrophic and failing heart after aortic constriction: possible contribution of endoplasmic reticulum stress to cardiac myocyte apoptosis. *Circulation* 2004; 110 (6): 705-712
159. Wu T, Dong Z, Geng J et al. Valsartan protects against ER stress-induced myocardial apoptosis via CHOP/Puma signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharm Sci* 2011; 42 (5): 496-502
160. Hamid T, Guo SZ, Kingery JR et al. Cardiomyocyte NF- κ B p65 promotes adverse remodeling, apoptosis, and endoplasmic reticulum stress in heart failure. *Cardiovasc Res* 2011; 89 (1): 129-138
161. Sun Y, Liu G, Song T et al. Upregulation of GRP78 and caspase-12 in diastolic failing heart. *Acta Biochim Pol* 2008; 55 (3): 511-516
162. Avery J, Etzion S, DeBosch BJ et al. TRB3 function in cardiac endoplasmic reticulum stress. *Cir Res* 2010; 106 (9): 1516-1523
163. Isodono K, Takahashi T, Imoto H et al. PARM-1 is an endoplasmic reticulum molecule involved in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in rat cardiac myocytes. *PLoS One* 2010; 5 (3): e9746
164. Hamada H, Suzuki M, Yuasa S et al. Dilated cardiomyopathy caused by aberrant endoplasmic reticulum quality control in mutant KDEL receptor transgenic mice. *Mol Cell Biol* 2004; 24 (18): 8007-8017
165. Mao W, Fukuoka S, Iwai C et al. Cardiomyocyte apoptosis in autoimmune cardiomyopathy: mediated via endoplasmic reticulum stress and exaggerated by norepinephrine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293 (3): H1636-H1645
166. Mao W, Iwai C, Liu J et al. Darbepoetin alpha exerts cardioprotective effect in autoimmune cardiomyopathy via reduction of ER stress and activation of the PI3K/Akt and STAT3 pathways. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45 (2): 250-260
167. Shimazaki H, Watanabe K, Veeraveedu PT et al. The antioxidant edaravone attenuates ER-stress-mediated cardiac apoptosis and dysfunction in rats with autoimmune myocarditis. *Free Radic Res* 2010; 44 (9): 1082-1090
168. Sukumaran V, Watanabe K, Veeraveedu PT et al. Olmesartan, an AT₁ antagonist, attenuates oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and cardiac inflammatory mediators in rats with heart failure induced by experimental autoimmune myocarditis. *Int J Biol Sci* 2011; 7 (2): 154-167
169. Werstuck GH, Lentz SR, Dayal S et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways. *J Clin Invest* 2001; 107: 1263-1273
170. Myoishi M, Hao H, Minamino T et al. Increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndrome. *Circulation* 2007; 116 (11): 1226-1233
171. Tsukano H, Gotoh T, Endo M et al. The endoplasmic reticulum stress-C/EBP homologous protein pathway-mediated apoptosis in macrophages contributes to the instability of atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30 (10): 1925-1932
172. Feldman DE, Chauhan V, Koong AC. The unfolded protein response: a novel component of the hypoxic stress response in tumors. *Mol Cancer Res* 2005; 3: 597-605
173. Ledoux S, Yang R, Friedlander G, Laouari D. Glucose depletion enhances P-glycoprotein expression in hepatoma cells: role of endoplasmic reticulum stress response. *Cancer Res* 2003; 63: 7284-7290
174. Ozawa K, Tsukamoto Y, Hori O et al. Regulation of tumor angiogenesis by oxygen-regulated protein 150, an inducible endoplasmic reticulum chaperone. *Cancer Res* 2001; 61: 4206-4213
175. Abcouwer SF, Marjon PL, Loper RK, Vander Jagt DL. Response of VEGF expression to amino acid deprivation and inducers of endoplasmic reticulum stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 2791-2798
176. Ozawa K, Kuwabara K, Tamatani M et al. 150-kDa oxygen-regulated protein (ORP150) suppresses hypoxia-induced apoptotic cell death. *J Biol Chem* 1999; 274: 6397-6404
177. Kaufman RJ. Orchestrating the unfolded protein response in health and disease. *J Clin Invest* 2002; 110: 1389-1398
178. Kakiuchi C, Iwamoto K, Ishiwata M et al. Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder. *Nat Genet* 2003; 35: 171-175
179. Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S et al. Functional polymorphisms of HSPA5: possible association with bipolar disorder. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 336: 1136-1143
180. Shao L, Sun X, Xu L et al. Mood stabilizing drug lithium increases expression of endoplasmic reticulum stress proteins in primary cultured rat cerebral cortical cells. *Life Sci* 2006; 78: 1317-1323
181. Tamtani M, Matsuyama T, Yamaguchi A. ORP 150 protects against hypoxia/ischemia-induced neuronal death. *Nat Med* 2001; 7: 317-323
182. Tajiri S, Oyadomari S, Yano S et al. Ischemia-induced neuronal cell death is mediated by the endoplasmic reticulum stress pathway involving CHOP. *Cell Death Differ* 2004; 11: 403-415
183. Rissanen A, Sivenius J, Jolkkonen J. Prolonged bihemispheric alterations in unfolded protein response related gene expression after experimental stroke. *Brain Res* 2006; 1087: 60-66

© Ю.Ю.Асанина, Е.Е.Корсева, А.Н.Шишкин, А.Ш.Румянцев, 2012
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.39]-06:616.33

Ю.Ю. Асанина¹, Е.Е. Корсева¹, А.Н. Шишкин¹, А.Ш. Румянцев²

ВЗАИМОСВЯЗЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И ПЕРСИСТЕНЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* С ПОКАЗАТЕЛЯМИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Yu.Yu. Asanina, E.E. Korseva, A.N. Shishkin, A.Sh. Rumiantsev

CORRELATION OF GASTRIC MUCOSA STRUCTURAL CHANGES AND HELICOBACTER PYLORI PERSISTANCE WITH NUTRIENT DEFICIENCY INDEXES IN PATIENTS RECEIVING TREATMENT BY PROGRAM HEMODIALYSIS

¹Кафедра факультетской терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ служило уточнение взаимосвязи функционального состояния слизистой желудка и выраженности персистенции *Helicobacter pylori* с основными показателями недостаточности питания у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 102 пациента с хронической болезнью почек 5-й стадии, получающих лечение ГД, среди них 52 мужчины и 50 женщин в возрасте $49 \pm 7,7$ года. Всем больным была выполнена фиброэзофагодуоденоскопия (ФГДС) с биопсией из антрального отдела и тела желудка. Материал был использован для определения *Helicobacter pylori*-инфицированности, изучения цитологической и гистологической картины слизистой оболочки желудка. Состояние питания и компонентный состав тела больного оценивались с помощью метода комплексной нутриционной оценки, калиперометрии, биоимпедансометрии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Нами были получены данные о достоверном снижении основных лабораторно-антропометрических маркеров нутриционного статуса в зависимости от выраженности атрофических изменений слизистой оболочки желудка и обсемененности *Helicobacter pylori*. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выявление данных взаимосвязей может свидетельствовать о значимой роли слизистой оболочки желудка и персистенции *Helicobacter pylori*-инфекции в развитии недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом.

Ключевые слова: недостаточность питания, слизистая оболочка желудка, *Helicobacter pylori*, гемодиализ.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH was specification of correlation between gastric mucosa functional status and *Helicobacter Pylori* persistence intensity with general nutrient deficiency indexes in patients receiving treatment by chronic hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** 102 patients with chronic kidney disease of V stage receiving treatment by hemodialysis (HD), including 52 men and 50 women at age of $49 \pm 7,7$, were examined. All patients were performed fiberoptic gastroduodenoscopy (FGDS) with biopsy from antral department and gastric corpus. Material was used for determination of *Helicobacter Pylori* contamination, study of gastric mucosa cytologic and histologic pattern. Nutritional state and patients' blend composition were estimated with complex nutritional method, caliperometry, bioimpedancemetry. **RESULTS.** Resulting data show nutritional state general laboratory-anthropometric markers decrease depending on gastric mucosa atrophic changes intensity and *Helicobacter Pylori* population. **CONCLUSION.** These correlations detection can indicate the significant role of gastric mucosa and *Helicobacter Pylori* infection in development of nutrient deficiency in patients with HD.

Key words: nutrient deficiency, gastric mucosa, *Helicobacter Pylori*, hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Недостаточность питания (НП) является одной из важнейших, трудно решаемых на сегодняшний день проблем у больных с терминальной почеч-

ной недостаточностью (ТПН), получающих терапию гемодиализом (ГД). По данным некоторых авторов, неудовлетворительный нутриционный статус встречается у половины больных, получающих терапию хроническим гемодиализом [1]. У гемодиализных больных с низкими показателями

Асанина Ю.Ю. Санкт-Петербург, Удельный проспект, д. 22, ГУЗ СПб поликлиника № 104, тел.: (812)-553-21-01, E-mail: leptin-rulit@mail.ru

Таблица 1

Распределение пациентов по полу, возрасту и основной патологии почек, приведшей к ТПН

Диагноз		Всего	Мужчины	Женщины	Возраст, лет
Всего		102	52	50	49±7,7
Первичный хронический гломерулонефрит	мембранозно-пролиферативный	52	27	25	50,1±1,7
	мезангиально-пролиферативный	21	9	12	57,8±2,2
	мембранозный	11	6	5	61,2±6,0
	без морфологической верификации	18	10	8	49,4±4,5

маркеров питания отмечается более высокая частота летальных исходов и госпитализаций [2].

Учитывая актуальность данной проблемы, важное клиническое значение имеют работы, посвященные изучению механизмов развития НП у больных на ГД. Основными причинами НП являются: снижение потребления основных нутриентов, увеличение их потерь, метаболические нарушения, свойственные самой (ТПН), интеркуррентные заболевания, среди которых ведущую роль играют заболевания желудочно-кишечного тракта, а также влияние факторов, связанных с самой процедурой ГД [3].

Следует отметить, что большой интерес среди интеркуррентных заболеваний у пациентов, получающих терапию ГД, вызывает патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в связи с ее широкой распространенностью [4]. Однако на сегодняшний день полностью не раскрыты четкие механизмы влияния измененной в условиях уремии функциональной активности слизистой оболочки желудка на развитие НП.

Мнения о характере превалирующих изменений слизистой оболочки желудка у пациентов, находящихся на программном ГД, у разных исследователей расходятся. Часть из них утверждают о преобладании больных с эрозивно-язвенными изменениями [5, 6], другие в своих исследованиях отмечают увеличение частоты поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны атрофического характера [7]. В свою очередь, исследование степени инфицированности (обсемененности) *Helicobacter pylori* биопсийного материала среди пациентов на ГД демонстрирует довольно большой процент образцов, слизистая оболочка желудка в которых в том или ином количестве заселена этим микроорганизмом, что совпадает с общероссийской статистикой в общей популяции [8].

Цель исследования – уточнить взаимосвязь функционального состояния слизистой оболочки желудка и выраженности персистенции *Helicobacter pylori* с основными показателями НП у больных, получающих лечение хроническим ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 102 пациента с хронической болезнью почек V стадии, получающих лечение ГД, среди них 52 мужчины и 50 женщин в возрасте $49 \pm 7,7$ года. Распределение пациентов по полу, возрасту и основной патологии, приведшей к терминальной почечной недостаточности, представлено в табл. 1.

Достоверных различий по возрасту и полу между подгруппами пациентов с различными диагнозами выявлено не было. Как видно, преобладали больные с мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом (50,9%) ($p < 0,001$). Число женщин оказалось несколько меньше, чем мужчин, однако различия были недостоверны. Все больные получали лечение программным гемодиализом в течение $6,5 \pm 2,5$ лет. Лечение проводилось бикарбонатным ГД на аппаратах «искусственная почка» фирм «Fresenius» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью $1,2\text{--}2,0$ м². Сеансы диализа проводились по 4–5,5 ч три раза в неделю. У всех пациентов проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники, где указывался качественный и количественный состав потребляемой ими пищи в течение недели [9]. Для оценки нутриционного статуса использовали калиперометрию с расчетом жировой массы тела (содержание жира в организме должно составлять 10–23% от общей массы тела), окружности мышц плеча (ОМП) (нормальной считалась окружность в пределах 23,0–25,5 см у мужчин и 21,0–23,0 см у женщин), активной массы тела [10]. Кроме того, больным выполнялась интегральная двухчастотная импедансометрия с помощью реографа КМ-АР-01 фирмы «Диамант» (Россия) с определением мышечной (нормальным считали диапазон 23,1–27,0% от общей массы тела) и жировой массы (нормальным считали диапазон 10–23% от общей массы тела) [10]. Изучение состояния питания больного

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели обследованных больных, $\bar{X} \pm m$

Показатели	Величина
В крови:	
гемоглобин, г/дл	11,1±0,14
pH	7,25±0,01
SB, ммоль/л	21,1±0,2
BE, ммоль/л	-5,21±0,39
В сыворотке крови:	
общий белок, г/л	60,4±0,7
альбумин, г/л	29,8±0,3
холестерин, ммоль/л	4,71±0,11
креатинин до ГД, ммоль/л	0,922±0,020
мочевина до ГД, ммоль/л	21,3±0,6
калий до ГД, ммоль/л	5,31±0,05
натрий до ГД, ммоль/л	136,4±0,2
кальций до ГД, ммоль/л	2,29±0,02
фосфор до ГД, ммоль/л	1,85±0,04
Kt/V	1,34±0,03

производилась с помощью метода комплексной нутриционной оценки [10, 11]. За нормативы по потреблению основных питательных веществ были взяты нормы, рекомендованные Американской ассоциацией диетологов [12].

Всем пациентам проведено фиброгастродуоденоскопическое обследование (ФГДС) желудка. Обследование выполнялось фиброгастродуоденоскопами фирмы «Pentax» (Япония) в эндоскопическом отделении Городского диагностического консультативного центра № 1. ФГДС выполнялось натощак по общепринятой методике. Эндоскопическое описание состояния слизистой оболочки желудка и характеристику гастрита проводили в соответствии с Международной классификацией гастрита (1996) [13]. С целью объективизации результатов исследования был использован способ полуколичественной (в баллах) оценки эндоскопических характеристик слизистой оболочки желудка – от 0 (отсутствие признака) до 3 баллов (значительная выраженность). При этом учитывались следующие характеристики: гиперемия, отек, рыхлость, ранимость, атрофия, наличие петехий, геморрагий, эрозий, язв, дуоденогастральный рефлюкс. Во время исследования проводилась оценка кислотности (красителем Конго-красным),

а также при помощи щипцов под визуальным контролем бралась биопсия из антрального отдела и тела желудка в стандартных точках [13]. Материал был использован для определения *Helicobacter pylori*-инфицированности, изучения цитологической и гистологической картины слизистой оболочки желудка. Трактовка гистологических изменений производилась согласно Сиднейской классификации гастритов (1990) [13].

Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических методов при помощи пакета прикладных программ Statistica, ver 6,0. Статистически значимой считали величину двустороннего $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 2 представлены основные клинико-лабораторные показатели обследованных больных.

В целом группа характеризовалась наличием анемии легкой степени тяжести, гипоальбуминемией, сочетающейся с уменьшением уровня общего белка. Показатель общего холестерина колебался в пределах варианта нормы. Уровень азотемии и показатели электролитного обмена соответствовали ТПН. Величина показателя Kt/V свидетельствовала об адекватности дозы ГД. Показатели кислотно-основного состояния свидетельствовали о наличии незначительного метаболического ацидоза.

Данные антропометрических показателей и показателей состава тела, полученные по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, приведены в табл. 3.

Как по данным калиперометрии, так и по результатам биоимпедансометрии, у мужчин показатели жировой массы не превышали предельно допустимые значения, у женщин показатели жировой массы – по данным калиперометрии были незначительно повышены, тогда как, по данным биоимпедансометрии, оставались в пределах нормальных величин. При этом как по данным калиперометрии, так и по результатам биоимпедансометрии, у женщин объем жировой ткани был достоверно выше по сравнению с мужчинами ($p < 0,007$ и $p < 0,018$ соответственно). Показатели мышечной массы были

Таблица 3

Основные антропометрические показатели и показатели состава тела, полученные по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от пола, $\bar{X} \pm m$

Показатель	Женщины	Мужчины	p
Жировая масса по данным калиперометрии, %	24,3±0,7	21,5±0,7	0,007
ОМП по данным калиперометрии, см	19,9±0,4	21,9±0,4	0,001
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	21,4±0,6	19,2±0,7	0,018
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	21,6±0,2	21,4±0,3	НД

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5, 7, 9: НД – недостоверно.

Таблица 4

Результаты оценки степени тяжести недостаточности питания в зависимости от пола

Пациенты	1 степень	2 степень	3 степень	Всего
Женщины	25	24	1	50
%	50,0	48,0	2,0	
Мужчины	25	24	3	52
%	48,0	46,2	5,8	
всего	50	48	4	102

снижены у мужчин и у женщин, независимо от используемого метода определения. Однако, по данным калиперометрии, мышечная масса была достоверно выше у мужчин по сравнению с женщинами ($p < 0,001$), по данным биоимпедансометрии эти различия были недостоверны ($p > 0,05$).

При проведении оценки нутриционного статуса больных с помощью комплексного метода нутриционной оценки были получены следующие данные, представленные в табл. 4.



Распределение больных по типам адекватности потребления основных питательных веществ. Норма – нормальное питание, недостаток белка – недостаточное потребление белка, недостаток энергии – недостаточное потребление калорий, смешанный тип – недостаточное потребление белка и калорий.

У всех пациентов выявлены признаки НП, НП 1 степени определялась у 50 больных (49%), НП 2 степени – у 48 больных (47%), 3 степень НП выявлена у 4 пациентов (4%).

Таблица 4

Показатели жировой и мышечной массы тела в зависимости от степени тяжести недостаточности питания, $\bar{X} \pm m$

Показатели	Недостаточность питания 1 ст., n= 50	Недостаточность питания 2 ст., n= 48	Недостаточность питания 3 ст., n= 4	p
Жировая масса по данным калиперометрии, %	26,7±0,5	19,6±0,5	15,3±0,4	1/2=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,029
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	23,7±0,5	17,3±0,5	13,3±0,7	1/2=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,023
ОМП по данным калиперометрии, см	23,2±0,3	18,9±0,3	16,7±0,6	1/2=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,035
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	22,6±0,3	20,5±0,2	20,3±0,6	1/2=НД 1/3=0,003 2/3=НД

Таблица 5

Лабораторные данные в зависимости от степени тяжести недостаточности питания, $\bar{X} \pm m$

Показатели	Недостаточность питания 1 ст., (n= 50)	Недостаточность питания 2 ст., (n= 48)	Недостаточность питания 3 ст., (n= 4)	p
В крови				
Гемоглобин, г/дл	11,1±0,2	11,1±0,2	11,0±0,1	НД
В сыворотке крови				
Общий белок, г/л	66,3±0,5	55,3±0,6	47,7±1,4	1/2=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,0005
Альбумин, г/л	32,7±0,3	27,5±0,4	22,5±0,5	1/2=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,0002
Холестерин, ммоль/л	4,8±0,2	4,5±0,2	5,0±0,4	НД
Креатинин до ГД, ммоль/л	0,95±0,03	0,90±0,03	0,82±0,10	НД
Мочевина до ГД, ммоль/л	21,2±0,9	21,6±0,8	18,8±2,5	НД
Калий до ГД, ммоль/л	5,31±0,07	5,27±0,08	5,25±0,23	НД
Натрий до ГД, ммоль/л	136,4±0,5	136,3±0,3	136,7±0,5	НД
Кальций до ГД, ммоль/л	2,26±0,02	2,31±0,04	2,17±0,07	НД
Фосфор до ГД, ммоль/л	1,85±0,06	1,85±0,06	1,73±0,26	НД

Таблица 6

Частота выявляемости атрофии слизистой оболочки тела желудка по данным визуального метода оценки атрофии слизистой оболочки желудка у пациентов с различной степенью НП

Показатели	Недостаточность питания 1 ст., n= 50	Недостаточность питания 2 ст., n= 48	Недостаточность питания 3 ст., n= 4
Атрофия 1 ст.	25 (59,6%)	16 (38,1%)	1 (2,4%)
Атрофия 2 ст.	4 (23,5%)	11 (64,7%)	2 (11,8%)
Атрофия 3 ст.	0	3 (100%)	0
Нет атрофии	21 (52,5%)	18 (45,0%)	1 (2,5%)

Таблица 7

Лабораторные показатели в зависимости от степени выраженности атрофии слизистой оболочки тела желудка по данным морфологии тела желудка, $\bar{X} \pm m$

Показатели	Атрофии нет (n =28)	Атрофия 1 ст., (n =25)	Атрофия 2 ст., (n =31)	Атрофия 3 ст., (n =18)	P
В крови					
Гемоглобин, г/дл	10,8±0,3	11,7±0,2	11,1±0,2	10,6±0,4	1/2 =0,037 1/3 =0,020
pH	7,36±0,007	7,35±0,007	7,35±0,006	7,36±0,005	НД
BE	-4,36±0,44	-5,49±0,44	-5,21±0,43	-4,92±0,55	НД
В сыворотке крови					
Общий белок, г/л	65,2±1,2	63,0±1,1	58,0±1,0	53,4±1,4	1/3=0,0001 1/4=0,0001 2/4=0,0005 3/4=0,009
Альбумин, г/л	31,9±0,6	30,7±0,7	28,9±0,5	26,8±0,8	1/3=0,001 1/4=0,0001 2/3=0,002 2/4=0,0001 3/4=0,047
Холестерин, ммоль/л	4,67±0,17	4,66±0,23	4,85±0,23	4,52±0,26	НД
Креатинин до ГД, ммоль/л	0,880±0,033	0,942±0,048	0,976±0,041	0,862±0,035	НД
Мочевина до ГД, ммоль/л	21,6±1,1	21,0±0,9	21,9±1,3	19,9±1,2	НД
Калий до ГД, ммоль/л	5,18±0,07	5,30±0,11	5,45±0,12	5,17±0,12	НД
Натрий до ГД, ммоль/л	136,7±0,51	136,9±0,7	136,3±0,5	135,2±0,3	НД
Кальций до ГД, ммоль/л	2,27±0,03	2,29±0,05	2,24±0,03	2,35±0,06	НД
Фосфор до ГД, ммоль/л	1,83±0,07	1,86±0,08	1,87±0,09	1,78±0,08	НД
Kt/V, у.е.	1,35±0,06	1,36±0,04	1,36±0,03	1,34±0,05	НД

Результаты адекватности потребления основных питательных веществ представлены на рисунке.

Больные, питавшиеся адекватно, составляли более половины всех обследованных (62%). Среди вариантов неадекватного питания преобладала недостаточная энергообеспеченность рациона (27%) ($p < 0,001$).

Характер изменений показателей нутриционного статуса в зависимости от наличия НП представлен в табл. 4.

При нарастании степени тяжести НП отмечается достоверное снижение жировой массы как по данным калиперометрии, так и по данным биоимпедансометрии. При этом достоверные различия между величиной мышечной массы по данным калиперометрии в зависимости от степени тяжести НП выявлено для всех степеней тяжести НП, тогда как достоверные различия между величиной мышечной массы, по данным биоимпедансометрии, в за-

висимости от степени тяжести НП выявлено лишь для 1 и 3 степени НП ($p = 0,003$), а для 1 и 2 степени НП, и, 2 и 3 степени НП эти различия не достоверны ($p > 0,05$).

При оценке основных лабораторных показателей с учетом степени тяжести недостаточности питания были получены следующие результаты, представленные в табл. 5.

Показатели общего белка и альбумина крови достоверно снижались по мере прогрессирования НП. Показатель общего холестерина, показатели уровня азотемии и показатели электролитного обмена достоверно не изменились в зависимости от степени тяжести НП.

При проведении ФГДС каждому пациенту была выполнена оценка атрофических изменений слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка как визуальным методом, так и по данным морфологического обследования.

Таблица 8

Данные антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от степени выраженности атрофии тела желудка по данным морфологического обследования, $\bar{X} \pm m$

Показатели	Атрофии нет, (n=28)	Атрофия 1 ст. (n=25)	Атрофия 2 ст. (n=31)	Атрофия 3 ст. (n=18)	p
ФМТ/РМТ, %	108,7±3,5	97,7±1,5	95,3±2,0	88,8±1,2	1/2=0,001 1/3=0,0001 1/4=0,0001 2/4=0,021
ИМТ, кг/м ²	24,6±0,6	23,6±0,3	22,3±0,4	20,9±0,5	1/3=0,001 1/4=0,0001 2/4=0,001
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	12,1±0,3	10,9±0,3	10,4±0,3	10,1±0,3	1/2=0,021 1/3=0,0001 1/4=0,0001
Жировая масса по данным калиперометрии, %	26,5±0,9	23,8±0,7	21,7±0,9	18,1±0,6	1/2=0,026 1/3=0,0001 1/4=0,0001 2/4=0,0001 3/4=0,007
ОМП по данным калиперометрии, см	22,4±0,4	22,3±0,4	20,3±0,4	17,6±0,5	1/3=0,001 1/4=0,0001 2/3=0,002 2/4=0,0001
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	23,6±0,8	20,7±0,7	18,8±0,7	16,6±0,8	1/2=0,013 1/3=0,0001 1/4=0,0001 2/4=0,001
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	22,6±0,3	21,3±0,3	21,3±0,3	20,3±0,2	1/2=0,001 1/3=0,004 1/4=0,004 3/4=0,036

Данные об изменении слизистой оболочки тела желудка у пациентов с различной степенью НП, по данным визуального метода оценки атрофии слизистой оболочки желудка, представлены в табл. 6.

Таблица 9

Клинико-лабораторные показатели в зависимости от обсеменённости *Helicobacter pylori*, $\bar{X} \pm m$

Показатели	<i>Helicobacter pylori</i> нет (n=23)	<i>Helicobacter pylori</i> есть (n=79)	p
В крови			
Гемоглобин, г/л	10,8±0,3	11,1±0,1	НД
pH	7,35±0,01	7,35±0,01	НД
BE	-4,96±0,40	-5,00±0,28	НД
В сыворотке крови			
Общий белок, г/л	64,0±1,4	59,3±0,7	0,006
Альбумин, г/л	31,0±0,6	29,4±0,4	НД
Холестерин, ммоль/л	4,9±0,2	4,6±0,1	НД
Креатинин до ГД, ммоль/л	0,949±0,039	0,913±0,024	НД
Мочевина до ГД, ммоль/л	21,6±1,3	21,1±0,6	НД
Калий до ГД, ммоль/л	5,38±0,10	5,26±0,06	НД
Натрий до ГД, ммоль/л	136,3±0,6	136,4±0,3	НД
Кальций до ГД, ммоль/л	2,25±0,03	2,29±0,02	НД
Фосфор до ГД, ммоль/л	1,86±0,09	1,83±0,05	НД
Kt/V	1,35±0,06	1,36±0,03	НД

При нарастании степени тяжести НП не выявлено достоверного увеличения частоты встречаемости атрофии слизистой оболочки тела желудка при визуальном осмотре. Схожие данные были получены и для антрального отдела желудка. При этом метод оценки атрофии слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка не повлиял на характер выявленной закономерности. Также следует отметить, что частота выявляемости атрофических изменений слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка как визуальным методом, так и по данным морфологического обследования, была практически одинакова. Тем не менее, ряд авторов [14, 15] отмечают наличие статистически значимой разницы между заключениями эндоскописта и описаниями гистологических препаратов, в связи с чем целесообразно использование морфологического исследования как золотого стандарта для верификации диагноза атрофического гастрита [13].

Характер изменений лабораторных показателей в зависимости от степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка, по данным морфологического обследования, представлен в табл. 7.

Таблица 10

Данные антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от обсеменённости *Helicobacter pylori*, $\bar{X} \pm m$

Показатели	<i>Helicobacter pylori</i> нет (n=23)	<i>Helicobacter pylori</i> есть (n=79)	p
ФМТ/РМТ, %	106,0±3,6	96,2±1,3	0,002
ИМТ, кг/м ²	24,3±0,5	22,7±0,3	0,016
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	11,7±0,4	10,8±0,2	0,053
Жировая масса по данным калиперометрии, %	25,9±1,1	22,0±0,5	0,001
ОМП по данным калиперометрии, см	22,1±0,5	20,6±0,3	0,029
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	23,2±1,0	19,3±0,4	0,0005
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	22,3±0,3	21,2±0,2	0,013

При нарастании степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка, выявленных по данным морфологического исследования, отмечается достоверное снижение уровня альбумина и общего белка. Показатель общего холестерина, показатели уровня азотемии и показатели электролитного обмена достоверно не изменились. Точно такие же взаимосвязи были выявлены при анализе изменений лабораторных показателей в зависимости от степени выраженности атрофических изменений антрального отдела желудка по данным морфологического обследования.

Характер изменений показателей нутриционного статуса в зависимости от степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка, по данным морфологического обследования, представлен в табл. 8.

При нарастании степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка, по данным морфологического исследования, выявлено достоверное снижение всех основных антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных как по данным калиперометрии, так и по данным биоимпедансометрии. Схожие взаимосвязи были выявлены и при анализе влияния степени выраженности атрофических изменений антрального отдела желудка, по данным морфологического обследования, на основные антропометрические показатели и показатели состава тела, полученные как по данным калиперометрии, так и по данным биоимпедансометрии.

Данные о влиянии обсеменённости *Helicobacter pylori* на основные лабораторные показатели представлены в табл. 9.

Наличие инфекции *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка приводит к достоверному снижению уровня общего белка сыворотки крови ($p < 0,006$), при этом присутствие *Helicobacter pylori* в слизистой оболочки желудка достоверно не влияет на уровень альбумина сыворотки крови ($p > 0,05$). Показатель общего холестерина, показатели уровня азотемии и показатели электролитного обмена достоверно не изменились в зависимости от обсеменённости слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* ($p > 0,05$).

Характер изменений антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии в зависимости от обсеменённости *Helicobacter pylori*, представлен в табл. 10.

Наличие *Helicobacter pylori* приводит к достоверному снижению всех основных антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных как по данным калиперометрии, так и по данным биоимпедансометрии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования выявлено достоверное снижение основных лабораторных показателей нутриционного статуса по мере нарастания степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, выявленных по данным морфологического обследования. Также выявлено достоверное ухудшение основных антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от прогрессирования атрофических изменений слизистой оболочки желудка. Аналогичные изменения основных лабораторных показателей нутриционного статуса и основных антропометрических показателей и показателей состава тела отмечаются в зависимости от обсеменённости слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*. Выявление данных взаимосвязей может свидетельствовать о значимой роли слизистой оболочки желудка и персистенции *Helicobacter pylori*-инфекции в развитии недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные требуют дальнейшего изучения для уточнения патогенетических механизмов влияния функционального состояния слизистой оболочки желудка на развитие недостаточности питания у гемодиализных пациентов. Одним из перспективных направлений по изучению данных механизмов может явиться изучение выработки орексигенного гормона грелина в зависимости от изменения функционального состояния слизистой оболочки желудка [16, 17].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Walser M. Dialysis and protein malnutrition. *Kidney Int* 1999; 56 (1): 353
2. Beto JA, Bansal VK, Hart S et al. Hemodialysis prognostic nutrition index as a predictor for morbidity and mortality in hemodialysis patients and its correlation to adequacy of dialysis. *J Renal Nutr* 1999; 9 (1): 2-8
3. Hakim RM, Levin M. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 125-137
4. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B. et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure. Evidence for relationships between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (7): 953-960
5. Nardone G, Rocco A, Fiorillo M. Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients with and without chronic renal failure. *Helicobacter* 2005; 10 (1): 53-58
6. Cano AE, Neil AK, Kang JY et al. Gastrointestinal symptoms in patients with end-stage renal disease undergoing treatment by hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (9): 1990-1997
7. Kawashima J, Ohno H, Sakurada T et al. Circulating acylated ghrelin level decreases in accordance with the extent of atrophic gastritis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 1046-1054
8. Матюшечкин ЕВ, Шишкин АН, Серебряная НБ, Кареев ВЕ, Тимоховская ГЮ. Цитокиновый статус и клинко-морфологические особенности гастродуоденальной зоны у больных, получающих заместительную почечную терапию. *Нефрология* 2007; 11 (4): 64-68
9. Румянцев АШ, Кучер АГ, Костерева ЕМ и др. Применение пищевых дневников на гемодиализе. Сборник материалов рабочего совещания нефрологов Северо-Запада России. 16 мая 1996 г. Санкт-Петербург, Россия. – СПб. 1996; 55
10. Барановский АЮ, ред. *Руководство по диетологии*. Питер, СПб., 2001; 544 (Серия «Современная медицина»)
11. *Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation*. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2003; 54-61
12. Beto JA, Bansal VK. Medical nutrition therapy in chronic kidney failure: integrating clinical practice guidelines. *J Am Diet Ass (Chicago)* 2004; 104 (3): 404-409
13. Dixon MF, Genta RM, Yardly JF, Correa P, the participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis. The up-dated Sydney systems. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181
14. Wee A, Kang JY, Ho MS, Choong HL et al. Gastroduodenal mucosa in uraemia: endoscopic and histological correlation and prevalence of helicobacter-like organisms. *Gut* 1990; 31 (10): 1093-1096
15. Nieves M, Sulbarán J, Gaona C, Alvarado M et al. Gastroduodenitis and Helicobacter pylori in uremic patients. *G E N* 1992; 46 (2): 113-120
16. Deboer MD, Zhu X, Lvasseur PR, Inui A et al. Ghrelin treatment of chronic kidney disease: improvements in lean body mass and cytokine profile. *Endocrinology* 2008; 149 (2): 827-835
17. Barazzoni R, Zhu X, Deboer M, Datta R et al. Combined effects of ghrelin and higher food intake enhance skeletal muscle mitochondrial oxidative capacity and AKT phosphorylation in rats with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77 (1): 23-28

Поступила в редакцию 04.06.2012 г.

Принята в печать 28.06.2012 г.

© Х.Рафрафи, М.М.Волков, А.В.Смирнов, О.В.Галкина, 2012
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:577.3]-08:616.12

Х. Рафрафи¹, М.М. Волков¹, А.В. Смирнов^{1,2}, О.В. Галкина²

СТАТУС ВИТАМИНА D И ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

H. Rafrafi, M.M. Volkov, A.V. Smirnov, O.V. Galkina

VITAMIN D STATE AND CARDIOVASCULAR SYSTEM PATHOLOGY AT PATIENTS WITH DIFFERENT 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. Определение связи статуса витамина D (ВД) с патологией сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек (ХБП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 102 пациентов с ХБП 1-4 стадии, М/Ж – 49/53, 60,6±12,6 года, в основном с диабетической нефропатией (91,2 %) и 79 пациентов с ХБП 5д стадии, получавших хронический бикарбонатный гемодиализ в среднем 72,0±80,0 мес, М/Ж – 36/43, 45,5% – с хроническим гломерулонефритом. Пациентам были выполнены эхокардиография, определение толщины комплекса интима–медиа сонных артерий (КИМ) и суточное мониторирование ЭКГ и АД. Помимо обычных клинических и биохимических показателей, иммуноферментным методом были определены 25(ОН)D и 1,25(ОН)2D. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов с ХБП 1-4 стадии дефицит 25(ОН)D (<30 нмоль/л) был выявлен у 14,9%, недостаточность (30–75 нмоль/л) – у 55,4% и оптимальные значения (>75 нмоль/л) – у 29,7%. У больных с ХБП 5д – недостаточность была определена у 49,4%, дефицит – у 50,6%. В группе с ХБП 1-4 стадии в 63,8% случаев был обнаружен дефицит 1,25(ОН)2D (<53 пмоль/л), в группе с ХБП 5д стадии – у всех пациентов. У больных с ХБП 1-4 стадии низкие значения 1,25(ОН)2D сыворотки сочетались с более высоким АД (p=0,01), более частыми эпизодами ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ (p=0,027). Более низкие значения 1,25(ОН)2D отмечались у пациентов с ХБП 1-4 стадии при наличии гипертрофии миокарда (p=0,034), кальциноза сердечных клапанов (p=0,042). Меньшие значения 25(ОН)D сыворотки крови были ассоциированы с клиническими проявлениями сердечной недостаточности (p=0,004), с кальцинозом сердечных клапанов (p=0,021), с большей толщиной КИМ (p=0,005), большей частотой суправентрикулярной экстрасистолии (p=0,016). У пациентов с ХБП 5д стадии при более низком уровне 25(ОН)D наблюдалась более частая суправентрикулярная экстрасистолия (Rs=-0,33; p=0,039). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У пациентов с ХБП часто встречается недостаточность и дефицит 25(ОН)D и 1,25(ОН)2D, особенно при ХБП 5д стадии. Низкие значения 25(ОН)D и 1,25(ОН)2D ассоциированы с более выраженной АГ, гипертрофией миокарда, атеросклерозом сосудов, кальцинозом сердечных клапанов, суправентрикулярной экстрасистолией, сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: витамин D, 25(ОН)D, 1,25(ОН)2D, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда, ИБС, кальциноз сердечных клапанов, суправентрикулярная экстрасистолия, сердечная недостаточность.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH. Determination of relation between vitamin D (VD) state and cardiovascular system pathology at patients with different stages of chronic kidney disease (CKD). **PATIENTS AND METHODS.** 102 patients with CKD of 1-4 stages were examined, m/f – 49/53, mean age 60,6±12,6 years, commonly with diabetic nephropathy (91,2%) and 79 patients with CKD of 5D stage, receiving chronic bicarbonate hemodialysis average for 70,0±80,0 months, m/f – 36/43, 45,5% - with chronic glomerulonephritis. Patients were performed echocardiography, Carotid intima-media thickness test (CIMT) and ECG and arterial blood pressure 24-hour monitoring. Except usual clinical and biochemical factors 25(ОН)D and 1,25(ОН)2D were determined by immunoenzyme method. **RESULTS.** At patients with CKD of 1-4 stages deficiency of 25(ОН)D (<30 nM/l) were diagnosed in 14,9%, insufficiency (30-75 nM/l) – in 55,4% and optimal values (>75 nM/l) – in 29,7%. At patients with CKD of 5D stage – insufficiency was determined in 49,4%, deficiency – in 50,6%. In group of patients with CKD of 1-4 stage 1,25(ОН)2D deficiency was determined in 63,8 cases (<53 nM/l), in group of patients with CKD of 5D stage – in all patients. At patients with CKD of 1-4 stage low values of 1,25(ОН)2D combined with higher arterial blood pressure (p=0,01), more frequent myocardial ischemia episodes according to ECG monitoring data (p=0,027). Lower values of 1,25(ОН)2D were observed in patients with CKD of 1-4 stages at myocardium hypertrophy (p=0,034), cardiac valve calcinosis (p=0,042). Lower values of 25(ОН)D blood serum were associated with clinical significant of heart failure (p=0,004), cardiac valve calcinosis (p=0,021), with more CIMT (p=0,005), with more frequent supraventricular extrasystole (p=0,016). At patients with CKD of 5D stage at lower level of 25(ОН)D more frequent supraventricular extrasystole was observed (RS=-0,33; p=0,039). **CONCLUSION.** At patients with CKD

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

insufficiency and deficiency of 25(OH)D and 1,25(OH)₂D is frequent, especially at CKD of 5D stage. Lower values of 25(OH)D and 1,25(OH)₂D are associated with more significant AH, myocardium hypertrophy, vascular sclerosis, cardiac valve calcinosis, supraventricular extrasystole, heart failure.

Key words: vitamin D, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, chronic kidney disease, arterial hypertension, myocardium hypertrophy, IHD, cardiac valve calcinosis, supraventricular extrasystole, heart failure.

ВВЕДЕНИЕ

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), широко распространенной в мире, значительно чаще, чем в общей популяции, встречается кардиоваскулярная патология [1]. При длительном проспективном исследовании доказано, что выживаемость пациентов с ИБС, получающих хронический гемодиализ (ГД), значительно снижается по сравнению с больными без ИБС [2]. Получены убедительные данные, что в общей популяции инфаркт миокарда и инсульт чаще встречаются у пожилых лиц с низким поступлением витамина D с пищей, со сниженным уровнем сыворотки крови 1,25(OH)₂D [3] и 25(OH)D [4]. Антиатерогенное действие ВД реализуется путем уменьшения продукции провоспалительных цитокинов [5] и повышения – противовоспалительных [6]. Известно, что в ответ на отложение в интима окисленных липопротеидов низкой плотности Th-1-лимфоциты начинают продуцировать интерферон гамма (IFN-γ), активирующий макрофаги, синтезирующие IL-1β, IL-6 и TNF-α. Эти провоспалительные цитокины интенсифицируют процессы инфильтрации интимы моноцитами, активируют матриксные металлопротеиназы (ММП). Лимфоциты Th-1 тормозят активность Th-2-лимфоцитов, продуцирующих противовоспалительный IL-10 [7]. Кроме того, ВД снижает экспрессию ММП [8], которые расщепляют коллаген атеросклеротических бляшек, способствуют их разрыву и тромбозу. ВД также способствует снижению уровня триглицеридов и повышению липопротеинов высокой плотности [9].

Кроме антиатерогенного действия, плейотропные кардиопротективные эффекты 1,25(OH)₂D заключаются в снижении активности ренин-ангиотензиновой системы [10] и, соответственно, выраженности артериальной гипертензии (АГ) [11, 12]. Следует подчеркнуть, что прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистых событий и выживаемости у больных на ГД имеют ряд показателей АД [13].

Влияние ВД состоит также в торможении пролиферации миоцитов [14], приводящем к уменьшению выраженности гипертрофии миокарда [15, 16], в уменьшении степени клинических проявлений сердечной недостаточности (СН) [4, 17].

Сведения о связи статуса ВД, которой характеризуется уровнями 25(OH)D и 1,25(OH)₂D, с кардиоваскулярной патологией пациентов с ХБП малочисленны. Есть данные, что низкий уровень 25(OH)D сыворотки крови способствует кальцификации сосудов у пациентов с ХБП 4-5 стадии [18], а проводимая терапия активной формой ВД – альфакальцидолом – ассоциирована с менее выраженным кальцинозом брюшной аорты пациентов, получавших ГД [19]. Обнаружено также уменьшение степени гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов на ГД, получавших терапию 1,25(OH)₂D [20] и холекальциферолом [21]. У пациентов с ХБП отсутствуют сведения о связи статуса ВД с выраженностью АГ, с тяжестью атеросклероза, кальциноза сосудов и сердечных клапанов, с частотой аритмий. Поэтому целью исследования являлось определение связи статуса ВД с патологией сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными стадиями ХБП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В поперечно-срезовое по дизайну исследование были включены 2 группы пациентов: в 1-ю отобраны больные с наличием ХБП 1-4 стадии без обострений заболевания почек в течение 6 мес, во 2-ю – пациенты с ХБП 5д стадии, получавшие ГД не менее 3 мес. 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, «интактного» паратгормона сыворотки крови. Пациентам было выполнено стандартное эхокардиографическое исследование, определение толщины комплекса интима–медиа сонных артерий (КИМ) и суточное мониторирование ЭКГ и АД. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась расчетным методом по формуле СКД-ЕРІ. В 1-ю группу с ХБП 1-4 стадии вошли 102 пациента 60,6±12,6 года (мужчин – 49, женщин – 53). У большинства (91,5%) была диагностирована диабетическая нефропатия, значительно меньше было пациентов с хроническим гломерулонефритом (4,9%), гипертонической болезнью (2,0%) и прочими заболеваниями почек (2,0%). Пациенты с 1-й стадией ХБП

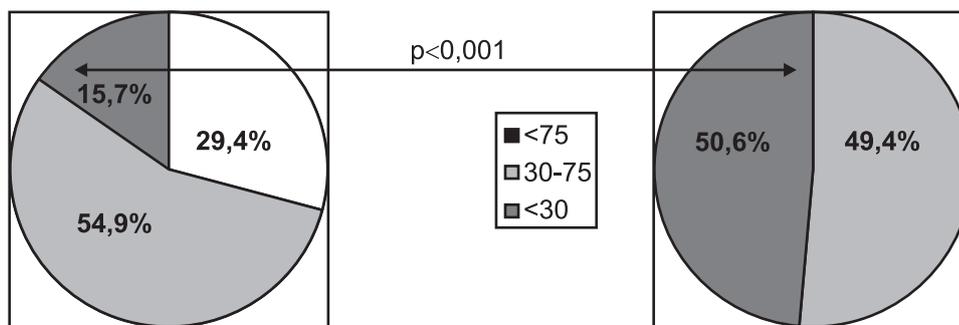


Рис. 1. Распределение по уровню 25(OH)D (нмоль/л) пациентов с ХБП 1-4 стадии (диаграмма слева; n=102) и с ХБП 5д стадии (диаграмма справа; n=79). Нормальной уровень сыворотки крови 25(OH)D – выше 75 нмоль/л, недостаточность – 30–75, дефицит – ниже 30.

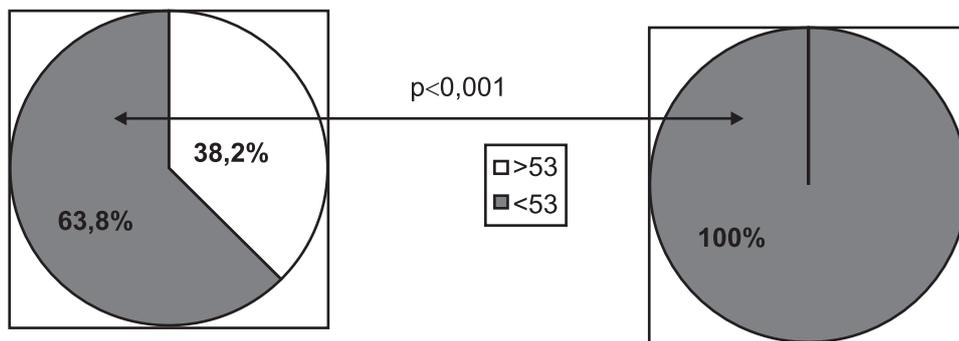


Рис. 2. Распределение по уровню 1,25(OH)2D сыворотки крови (пмоль/л) пациентов с ХБП 1-4 стадии (левая диаграмма; n=102) и с ХБП 5д стадии (правая диаграмма; n=79). Нормальной уровень 1,25(OH)2D сыворотки крови – выше 53 пмоль/л, недостаточность и дефицит – ниже 53 пмоль/л.

(СКФ 90 мл/мин и выше) составляли 8,8%, со 2-й стадией (СКФ 60–89 мл/мин) – 36,2%, с 3-й (СКФ 30–59 мл/мин) – 40,2%, с 4-й (СКФ 15–29 мл/мин) – 14,7%. Значения СКФ в среднем по группе равнялись $56,7 \pm 23,9$ мл/мин, уровень креатинина сыворотки крови – $0,12 \pm 0,06$ ммоль/л. Во 2-ю группу с ХБП 5д стадии были включены 79 больных, 36 мужчин и 43 женщины, средний возраст $52,6 \pm 15,0$ лет. У 45,6% пациентов был диагностирован хронический гломерулонефрит, у 11,2% – гипертоническая болезнь, у 10,1% – васкулиты и заболевания соединительной ткани, у 10,1% – поликистозная болезнь почек, у 7,6% – хронический пиелонефрит и другие тубулоинтерстициальные заболевания, у 6,3% – диабетическая нефропатия и у 8,9% – прочие заболевания почек. Длительность бикарбонатного ГД составляла от 3 до 336 мес, в среднем – $72,0 \pm 80,0$ мес. ИБС диагностирована у 47,1% пациентов с ХБП 1-4 стадии и у 52,5% с ХБП 5д стадии.

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. Чис-

ловые данные приведены в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$), 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

В группе с ХБП 1-4 стадии нормальный уровень 25(OH)D сыворотки крови был зарегистрирован только у 30% у пациентов (рис. 1), у остальных определялась недостаточность или дефицит. У половины больных с ХБП 5д стадии выявлена недостаточность 25(OH)D, у остальных – дефицит (см. рис. 1), причем чаще, чем в группе с ранними стадиями ХБП.

У 2/3 лиц с ХБП 1-4 стадии наблюдался дефицит 1,25(OH)₂D и у всех пациентов с ХБП 5д стадии (рис. 2).

По данным суточного мониторинга АД, было обнаружено, что у пациентов с ХБП 1-4 стадии и низким уровнем 1,25(OH)₂D отмечались более высокие значения среднего АД как в течение дня, так и в ночное время (рис. 3).

При корреляционном анализе в группе пациентов с ХБП 1-4 стадии было определено, что уровень 1,25(OH)₂D был обратно связан с толщиной задней стенки левого желудочка (ЛЖ; $R_s = -0,21$; $p = 0,048$). При сравнении групп пациентов с наличием гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) по индексу мас-

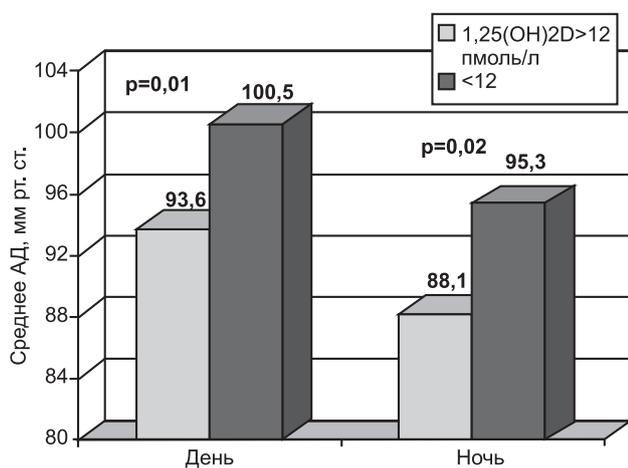


Рис. 3. Связь уровня среднего АД днем и ночью со значениями 1,25(OH)₂D сыворотки крови.

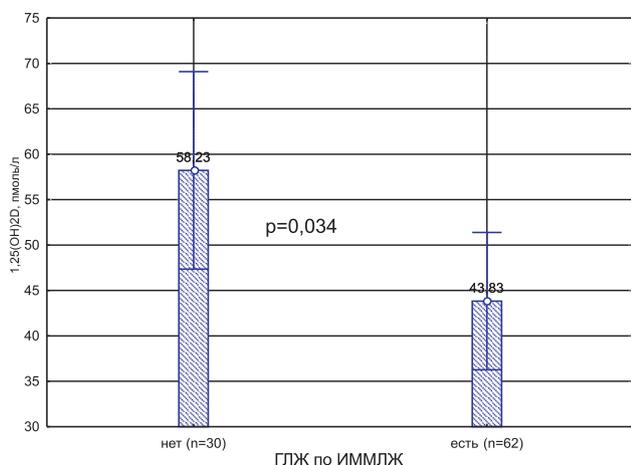


Рис. 4. ИММЛЖ и уровень 1,25(OH)₂D в группах пациентов с ХБП 1-4 стадии.

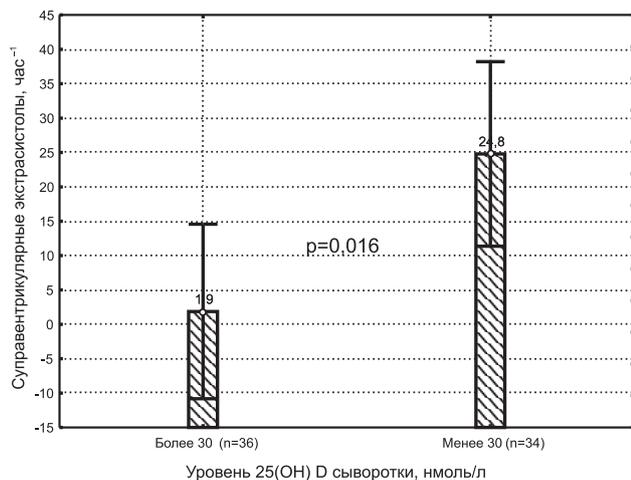


Рис. 5. Уровень 25(OH)D сыворотки крови и частота суправентрикулярной экстрасистолии у пациентов с ХБП 1-4 стадии.

сы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), и с ее отсутствием определялся более высокий уровень 1,25(OH)₂D в последней группе (рис. 4).

С помощью множественного регрессионно-

го анализа было определено, что толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) была больше у пациентов с ХБП 1-4 стадии ($R^2=0,15$; $F=8,12$; $p<0,001$): более старшего возраста $p<0,001$ и с более низким уровнем 1,25(OH)₂D сыворотки крови ($p=0,047$).

У пациентов с ХБП 1-4 стадии, обследованных в осенний сезон ($n=34$), наблюдались более низкие значения 25(OH)D при наличии клинических признаков сердечной недостаточности (СН) II и выше функционального класса по NYHA ($74,6\pm 20,1$ против $122,5\pm 11,6$; $t=3,52$; $p=0,004$). При наличии диастолической дисфункцией 1-го типа у пациентов ($n=34$) определялись более низкие значения 25(OH)D ($84,2\pm 23,7$ против $121,7\pm 30,7$; $t=2,10$; $p=0,043$).

Следует отметить, что СН чаще встречалась у лиц пожилого возраста ($p<0,001$), при наличии ИБС ($p<0,001$), при кальцинозе клапанов сердца (митрального, аортального или обоих; $p<0,001$), при более значительной толщине КИМ ($p=0,002$), при ГЛЖ, оцениваемой по толщине ЗСЛЖ ($p=0,001$), при высоком АД ($p<0,001$), суправентрикулярной экстрасистолии ($p<0,001$), при низкой СКФ ($p=0,002$), более высоком уровне фибриногена ($p<0,001$).

У больных с ХБП 1-4 стадии при наличии дефицита 25(OH)D (уровень ниже 30 нмоль/л) определялась более частая суправентрикулярная экстрасистолия по данным суточного мониторирования (рис. 5).

У больных с ХБП 5д стадии также была выявлена обратная корреляционная связь между частотой наджелудочковой экстрасистолии и уровнем 25(OH)D сыворотки крови ($R_s=-0,33$; $p=0,039$). Следует отметить, что суправентрикулярная экстрасистолия значительно чаще наблюдалась у пожилых пациентов ($p<0,001$), при большей толщине КИМ ($p=0,03$), при наличии ИБС ($p<0,001$), кальцинозе клапанов сердца ($p=0,012$), при высоком диастолическом АД по данным мониторирования ($p=0,004$) и при наличии сахарного диабета ($p=0,011$).

У пациентов с более низким уровнем 25(OH)D отмечалась более значительная толщина КИМ (рис. 6).

У пациентов с ХБП 5д стадии связи уровней 25(OH)D и 1,25(OH)₂D сыворотки с толщиной КИМ не выявлено ($p>0,1$).

В группе больных с уровнем 1,25(OH)₂D сыворотки крови ниже 12 пмоль/л было значимо меньше эпизодов ишемии миокарда, по данным суточного мониторирования ЭКГ, по сравнению с пациентами с более высоким уровнем 1,25(OH)₂D ($0,17\pm 0,55$ против $1,00\pm 1,73$; $t=2,26$; $p=0,027$). Противовоспа-

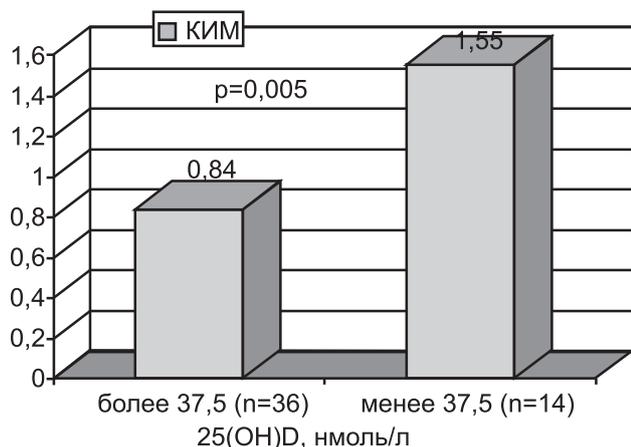


Рис. 6. Толщина КИМ в группе пациентов с ХБП 1-4 стадии с разным уровнем 25(OH)D сыворотки.



Рис. 7. Уровни 1,25(OH)2D в группах с ХБП 1-4 стадии, различающихся по наличию кальциноза сердечных клапанов.

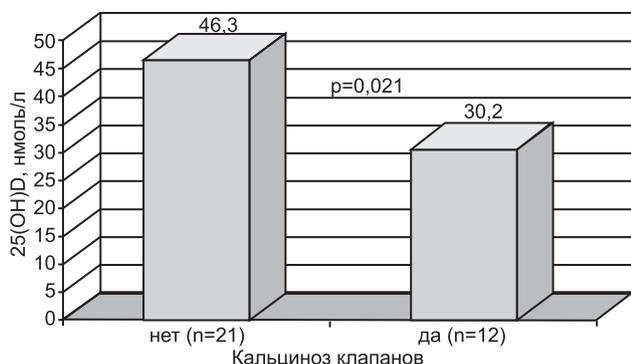


Рис. 8. Уровни 25(OH)D крови в группах пациентов с ХБП 1-4 стадии с наличием и без кальциноза сердечных клапанов.

лительная активность, являющаяся основным антиатеросклеротическим механизмом 1,25(OH)₂D, подтверждается обратной связью уровня последнего со значениями фибриногена ($r=-0,29$; $p=0,009$) и СОЭ ($r=-0,21$; $p=0,045$).

В группе с ХБП 1-4 стадии при наличии кальциноза сердечных клапанов были ниже уровни сыворотки 1,25(OH)₂D (рис. 7) и 25(OH)D (рис. 8).

Эти данные подтверждаются результатами многофакторного дискриминантного анализа: нали-

чие кальцификации клапанов сердца связано с такими независимыми факторами ($F=19,1$; $p<0,001$), как старший возраст пациентов ($p<0,001$) и низкий уровень 1,25(OH)₂D ($p=0,024$). Кальцификация только аортального клапана связана ($F=19,9$; $p<0,001$) с возрастом пациентов ($p<0,001$) и с уровнем 1,25(OH)₂D ($p=0,038$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным проведенного обследования недостаточность и дефицит 25(OH)D часто встречается у пациентов с ХБП 1-4 стадии, причем их частота увеличивается при ХБП 5д стадии. В обследованных группах недостаточность 25(OH)D наблюдалась значительно чаще, чем в общей популяции, составлявшей, по литературным данным, 34% [22]. У пациентов с ХБП, не находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ), дефицит 25(OH)D (уровень 37,5 нмоль/л) был обнаружен у 42% [23], что соответствует нашим данным. По другим сведениям субоптимальный уровень 25(OH)D имели 86% пациентов с ХБП, не получающих ЗПТ [24]. Низкий уровень 25(OH)D у наших пациентов, вероятно, обусловлен недостаточным солнечным облучением, особенностями питания при ХБП (в рационе недостаточно богатой ВД жирной морской рыбы, других продуктов животного происхождения). У пациентов, получающих ГД, по данным исследований, недостаточность и дефицит 25(OH)D зимой достигали 79–89% [25–27], что несколько меньше, чем в нашей группе (100%). Таким образом, можно сделать вывод, что в обследованной группе с ХБП 1-4 стадии уровень 25(OH)D сопоставим с данными других авторов, но у пациентов с ХБП 5д стадии он оказался ниже по сравнению с результатами других исследований. В нашей работе часто определялся уровень 1,25(OH)₂D ниже определенного A. Levin и соавт. значения 22,3 нг/мл (53 пмоль/л) [28]. Уровень 1,25(OH)₂D обратно зависел от СКФ, что соответствует данным тех же авторов [28].

В обследованной нами группе с ХБП 1-4 стадии более высокие значения 1,25(OH)₂D сыворотки крови сочетались с более низким уровнем АД по результатам суточного мониторинга. Эти данные соответствуют результатам, полученным в общей популяции [11, 12], и объясняются подавлением 1,25(OH)₂D синтеза ренина [10], рениновых рецепторов, ангиотензиногена [29].

Нами впервые было обнаружено, что у пациентов с ХБП 1-4 стадии и с наличием ГЛЖ отмечаются более низкие значения 1,25(OH)₂D сыворотки крови. По данным других исследователей, такой связи у пациентов с ХБП 4-5 стадии не было най-

дено [18]. Есть сведения о сдерживании прогрессирования ГЛЖ при назначении пациентам на ГД кальцитриола [20]. В экспериментальных исследованиях на животных была доказана роль ВД в торможении гипертрофии миокарда за счет уменьшения пролиферации и гипертрофии миоцитов [14, 30–32], снижения накопления коллагена в миокарде [16, 30] и снижения уровня ангиотензина II [33].

По результатам нашего исследования при наличии СН II ф.кл. и выше по NYHA и/или диастолической дисфункции 1-го типа отмечались более низкие значения 25(OH)D, что согласуется с результатами других авторов [4, 17], полученными в общей популяции населения. В опытах на животных и с клеточными культурами миоцитов было доказано, что ВД влияет на миокард как прямо, так и косвенно (за счет снижения уровня паратгормона и повышения концентрации Са крови) [32, 34]. Прямое влияние заключается в том, что 1,25(OH)₂D повышает сократимость кардиомиоцитов благодаря модификации тканевого распределения цепей миозина [32], снижения пролиферации [32], гипертрофии миоцитов [35, 36], уменьшения отложения коллагена в межклеточном пространстве миокарда [16, 30]. Острый эффект на миоциты после введения 1,25(OH)₂D состоит в ускорении их сокращения и расслабления в течение 5 мин, причем этот процесс осуществлялся при участии протеинкиназы, фосфорилирующей основные регуляторные протеины [37]. При длительном назначении ВД наблюдалось продолжительное расслабления миоцитов, независимое от протеинкиназы. Показано также, что ВД способствует синтезу контрактильных белков, обмену Са в миоцитах [38], снижению уровня провоспалительных цитокинов TNFα и IL-17, содействующих развитию СН [39].

В нашем исследовании впервые показано, что низкие значения 25(OH)D сочетаются с частой суправентрикулярной экстрасистолией у как пациентов с ХБП 1-4 стадии, так и у больных, получающих ГД. Данных литературы по этой проблеме мало: обнаружено лишь одно подобное исследование, в котором не найдено связи между уровнем 25(OH)D и частотой фибрилляции предсердий [40].

В обследованной группе пациентов с ХБП 1-4 стадии и с более низкими значениями 25(OH)D отмечалось увеличение толщины КИМ. Влияние 25(OH)D, неактивного метаболита, объясняется, как отмечалось выше, способностью тканей превращать его в активный 1,25(OH)₂D. Полученные результаты согласуются с клиническими наблюдениями о повышенном риске развития инфаркта миокарда и инсульта у пожилых лиц с низ-

ким поступлением ВД с пищей и со сниженным уровнем 1,25(OH)₂D [3], 25(OH)D сыворотки крови [4]. Показано, что дефицит 25(OH)D сочетается с большей толщиной КИМ у больных с сахарным диабетом 2-го типа в общей популяции [41] и у ВИЧ-инфицированных пациентов [42]. Не случайно в группе пациентов с ХБП 1-4 стадии найдена обратная зависимость между уровнем 1,25(OH)₂D сыворотки крови и частотой эпизодов ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ. В наших исследованиях ранее было показано, что кальцификация сердечных клапанов (митрального, аортального или обоих) тесно связана с атеросклерозом [43] и негативно влияет на внутрисердечную гемодинамику [44]. В данной работе было обнаружено, что при кальцинозе клапанов отмечаются более низкие значения 25(OH)D и 1,25(OH)₂D сыворотки крови у пациентов с ХБП 1-4 стадии, что подтверждает результаты ранее выполненных нами работ [45, 46]. Важно отметить, что уровень 1,25(OH)₂D сыворотки крови оказывает бимодальный эффект на состояние сосудов: при низких, а также при слишком высоких, токсичных его уровнях кальцификация сосудов (а также сердечных клапанов) больше выражена, то есть зависимость между уровнем 1,25(OH)₂D и состоянием сосудов носит U-образный характер [47–49]. В экспериментальном исследовании было показано, что активаторы рецептора ВД замедляли минерализацию сосудов за счет снижения экспрессии генов факторов трансдифференциации гладкомышечных сосудистых клеток в остеобластоподобные Cbfa1/Runx2 и гена остеокальцина [50]. Есть данные, что 1,25(OH)₂D индуцирует экспрессию остеопонтина, местного ингибитора сосудистого кальциноза [51]. Слишком высокий уровень 1,25(OH)₂D приводит к повышению всасывания в тонкой кишке кальция и фосфатов и росту их концентраций в сыворотке, что способствует пролиферации гладкомышечных сосудистых клеток [52, 53], ускоряет сосудистую кальцификацию [54].

Получены убедительные данные, что низкий уровень 25(OH)D сыворотки крови сочетается с пониженной общей и сердечно-сосудистой выживаемостью в общей популяции населения [55, 56], общей выживаемостью пациентов с ХБП, не находящихся на ЗПТ [57–59] и у больных, получающих хронический ГД [60, 61].

В обсервационных исследованиях получены сведения о позитивном влиянии лечения 1,25(OH)₂D на выживаемость пациентов с ХБП 3-5 стадии, не получавших ЗПТ [62], и у больных, находящихся на ГД [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ХБП часто встречается недостаточность и дефицит 25(OH)D и 1,25(OH)₂D, особенно при ХБП 5д стадии. Низкие значения 25(OH)D и 1,25(OH)₂D ассоциированы с более выраженной АГ, гипертрофией миокарда, атеросклерозом сосудов, кальцинозом сердечных клапанов, суправентрикулярной экстрасистолией, сердечной недостаточностью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011;80(12):1258-1270
- Владимирова ЮФ. Течение и исходы ишемической болезни сердца у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. Автореферат дис. ... канд. мед. Наук. СПб., 2010
- Marniemi J, Alanen E, Impivaara O et al. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15(3):188-197
- Anderson JL, May HT, Horne BD et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 2010;106(7):963-968
- Xing N, L Maldonado ML, Bachman LA et al. Distinctive dendritic cell modulation by vitamin D(3) and glucocorticoid pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;297(3):645-652
- Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8(4):174-179
- Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001;104(4):503-516
- Timms PM, Mannan N, Hitman GA et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM* 2002;95(12):787-796
- Смирнов АВ, Волков ММ, Добронравов ВА, Рафрафи Х. Фосфорно-кальциевый обмен и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек. *Тер архив* 2010; 6: 25-28
- Li YC, Kong J, Wei M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-238
- Kristal-Bohen E, Froom P, Harari G et al. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997;30:1289-1294
- Lind L, Hanni A, Lithell H et al. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am J Hypertens* 1995;8(9):894-901
- Боровская ЕВ. Артериальное давление у больных с хронической болезнью почек в стадии, получающих лечение гемодиализом: уровень, динамика и суточный профиль: Автореф. дис. ... канд. мед. Наук. СПб., 2010.
- Weishaar RE, Simpson RU. The involvement of the endocrine system in regulating cardiovascular function: emphasis on vitamin D3. *Endocr Rev* 1989;10(3):351-365
- Bodyak N, Ayus JC, Achinger S et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(43):16810-16815
- Mancuso P, Rahman A, Hershey SD et al. 1,25-Dihydroxyvitamin-D3 treatment reduces cardiac hypertrophy and left ventricular diameter in spontaneously hypertensive heart failure-prone (cp/+) rats independent of changes in serum leptin. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;51(6):559-564
- Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41(1):105-112
- García-Canton C, Bosch E, Ramírez A et al. Vascular calcification and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis patients with chronic kidney disease stages 4 and 5. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(7):2250-2256
- Волков ММ, Гордеева ЛА, Смирнов АВ. Кальциноз брюшной аорты у пациентов с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2009; 13 (3): 39-41
- Park CW, Oh YS, Shin YS et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999;33(1):73-81
- Bucharles S, Barberato SH, Stinghen AE et al. Impact of cholecalciferol treatment on biomarkers of inflammation and myocardial structure in hemodialysis patients without hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract* 2011;118(4):384-391
- Zadshir A, Tareen N, Pan D et al. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. *Ethn Dis* 2005;15(4 Suppl 5):S5-97-101
- 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
- Tolouian R, Rao DS, Goggins M et al. Seasonal variation of vitamin D in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol* 2010;74(1):19-24
- Jean G, Charra B, Chazot C. Vitamin D deficiency and associated factors in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2008;18(5):395-399
- Del Valle E, Negri AL, Aguirre C et al. Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. *Hemodial Int* 2007;11(3):315-321
- 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;71:31-3
- Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z et al. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int* 2008;74(11):1394-402
- Weishaar RE, Kim SN, Saunders DE, Simpson RU. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. *Am J Physiol* 1990;258(1 Pt 1):E134-142
- Xiang W, Kong J, Chen S et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288(1):E125-132
- O'Connell TD, Berry JE, Jarvis AK et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol* 1997;272(4 Pt 2):H1751-H1758
- Raizada V, Hillerson D, Amaram JS, Skipper B. Angiotensin II-Mediated Left Ventricular Abnormalities in Chronic Kidney Disease. *J Invest Med* 2012;60(5):785-791
- O'Connell TD, Giacherio DA, Jarvis AK, Simpson RU. Inhibition of cardiac myocyte maturation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology* 1995;136(2):482-488.
- Wu J, Garami M, Cheng T, Gardner DG. 1,25(OH)₂ vitamin D3, and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest* 1996; 97(7):1577-1588
- Przybylski R, McCune S, Hollis B, Simpson RU. Vitamin D deficiency in the spontaneously hypertensive heart failure [SHHF] prone rat. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20(9):641-646
- Green JJ, Robinson DA, Wilson GE et al. Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. *J Mol Cell Cardiol* 2006;41(2):350-359
- Cioffi G, Gatti D, Adami S. Vitamin D deficiency, left ventricular dysfunction and heart failure. *G Ital Cardiol (Rome)* 2010;11(9):645-653

39. Milovanovic M, Pesic G, Nikolic V et al. Vitamin d deficiency is associated with increased IL-17 and TNF α levels in patients with chronic heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2012;98(3):259-265
40. Rienstra M, Cheng S, Larson MG et al. Vitamin D status is not related to development of atrial fibrillation in the community. *Am Heart J* 2011;162(3):538-541
41. Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(5):593-597
42. Choi AI, Lo JC, Mulligan K et al. Association of vitamin D insufficiency with carotid intima-media thickness in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 2011;52(7):941-944
43. Волков ММ, Дегтерева ОА, Смирнов АВ, Шевякова ЕВ, Панина ИЮ, Трофименко ИИ. Атеросклероз как основной фактор кальциноза клапанного аппарата сердца в додиализном периоде хронической болезни почек. *Нефрология* 2007; 11(4): 47-54
44. Волков ММ, Смирнов АВ, Добронравов ВА, Дегтерева ОА, Шевякова ЕВ, Панина ИЮ, Трофименко ИИ. Кальциноз сердечных клапанов у пациентов с хронической болезнью почек: связь с клинико-биохимическими показателями и влияние на внутрисердечную гемодинамику. *Клин мед* 2009; 87(6): 31-35
45. Волков ММ, Галкина ОВ, Бурдаева ЯВ, Жлоба АА, Эмануэль ВЛ. Значимость определения 25(ОН)- и 1,25(ОН)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
46. Смирнов АВ, Волков ММ, Добронравов ВА. Кардиопротективные эффекты D-гормона: обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2009; 13(1):30-38
47. Shroff R, Egerton M, Bridel M et al. A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(6):1239-1246
48. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification. *Curr Opin Lipidol* 2007;18(1):41-46
49. Razzaque MS. The dualistic role of vitamin D in vascular calcifications. *Kidney Int* 2011;79(7):708-714
50. Aoshima Y, Mizobuchi M, Ogata H et al. Vitamin D receptor activators inhibit vascular smooth muscle cell mineralization induced by phosphate and TNF- α . *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(5): 1800-1806
51. Rebsamen MC, Sun J, Norman AW, Liao JK. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 induces vascular smooth muscle cell migration via activation of phosphatidylinositol 3-kinase. *Circ Res* 2002;91(1):17-24
52. Cardus A, Parisi E, Gallego C et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway. *Kidney Int* 2006;69(8):1377-1384
53. Yamamoto T, Kozawa O, Tanabe K et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular endothelial growth factor release in aortic smooth muscle cells: role of p38 mitogen-activated protein kinase. *Arch Biochem Biophys* 2002;398(1):1-6
54. Cardus A, Panizo S, Parisi E et al. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res* 2007; 22(6):860-866
55. Thomas GN, O Hartaigh B, Bosch JA et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Diabetes Care* 2012; 35(5):1158-1164
56. Schöttker B, Ball D, Gellert C, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and overall mortality. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Ageing Res Rev* 2012 Feb 17 [Epub ahead of print]
57. 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
58. 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
59. Ravani P, Malberti F, Tripepi G et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009;75(1):88-95
60. Krause R, Schober-Halstenberg HJ, Edenharter G et al. Vitamin D status and mortality of German hemodialysis patients. *Anticancer Res* 2012; 32(1):391-395
61. 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): 220-226
62. 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
63. 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

Поступила в редакцию 08.06.2012 г.

Принята в печать 28.06.2012 г.

© А.В.Назаров, Т.В.Жданова, Ю.Р.Садыкова, Д.В.Никитина, В.В.Серкова, 2012
УДК 616.61-036.12-036.22(471.54)

*А.В. Назаров², Т.В. Жданова¹, Ю.Р. Садыкова¹, Д.В. Никитина¹,
В.В. Серкова¹*

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПО ДАНЫМ РЕГИСТРА ЦЕНТРА БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК И ДИАЛИЗА ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ №40 ЕКАТЕРИНБУРГА

A.V. Nazarov, T.V. Zhdanova, Y.R. Sadykova, D.V. Nikitina, V.V. Serkova

PREVALENCE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE ACCORDING TO THE REGISTER CENTER OF DIALYSIS AND KIDNEY DISEASES CLINICAL HOSPITAL №40 MAU IN EKATERINBURG

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Уральская государственная медицинская академия, ²Центр Болезней почек и Диализа городской клинической больницы № 40 Екатеринбурга, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Проанализировать распространенность хронической болезни почек в г. Екатеринбурге. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Использованы данные за 2006–2010 гг. регистра Центра болезней почек и диализа городской клинической больницы 40. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В целом, на всех стадиях хронической болезни почек (ХБП) структура нозологических форм у пациентов практически одинакова. Чаще встречаются инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), хронический гломерулонефрит, диабетический и гипертонический нефросклероз. За 5 лет наблюдается прогрессирующий прирост пациентов: в 34 и 30 раз при ХБП 2 и 3 стадий, в 5,2 и 5 раз при ХБП 4 и 5 стадий соответственно. Среди нозологических форм у пациентов в преддиализной стадии число гломерулонефритов, диабетической нефропатии становится больше - 21,4% и 14,3% соответственно, однако ИМВП – остается ведущей причиной ХБП во всех стадиях. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Анализ регистра позволяет прогнозировать необходимое количество диализных мест и проводить оценку сложившейся ситуации в конкретном регионе в сравнении с показателями страны и мира.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, распространенность, регистр пациентов.

ABSTRACT

THE AIM OF THE STUDY – to analyse prevalence of a chronic kidney disease (CKD) in Yekaterinburg. **PATIENTS AND METHODS.** Data for 2006–2010 of the register of the Center of kidneys disease and dialysis of Yekaterinburg clinical hospital №40 are used. **RESULTS.** As a whole, at all stages of a chronic kidney disease the structure of nosological forms at patients is almost identical. Infections of urinary tract, chronic glomerulonephritis, diabetic and hypertensive nephrosclerosis more often meet. In 5 years the progressing gain of patients is observed: in 34 and 30 times at CKD 2 and 3 of stages, in 5,2 and 5 times at CKD 4 and 5 of stages respectively. Among nosological forms at patients in a predialysis stage the number of glomerulonephritis and diabetic nephropathy becomes more – 21,4 % and 14,3 % respectively, however infections of urinary tract – remains the leading reason of CKD in all stages. **CONCLUSION.** The analysis of the register allows to predict necessary quantity of dialysis places and to carry out a current situation appraisal in the concrete region in comparison with country and world indicators.

Key words: chronic kidney disease, prevalence, register of patients.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во всём мире и в нашей стране наблюдается тенденция к неуклонному росту числа людей с заболеваниями почек. Увеличение заболеваемости связано с широким распространением в популяции артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета, повышением доли лиц пожилого возраста, а также с совершенствованием методов диагностики.

В последние годы проведены эпидемиологические исследования по выявлению распространенности и структуры заболеваний почек. Так, в США за период 1988–1994 гг. распространенность хронической болезни почек (ХБП) 1–4 стадий составляла 10%, а к 1999–2004 г. она достигла 13,1%. При этом распределение по стадиям за период с 1999 по 2004 г. было следующим: 1 стадия – 1,8% больных, 2 стадия – 3,2% больных; 3 стадия – 7,7% больных; 4 стадия – 0,35% больных [1].

Среди населения Китая частота ХБП состави-

Садыкова Ю.Р. 620102, г.Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189. Тел.: (343) 266-96-89. E-mail: sadykova-yulia@mail.ru

ла 10,25%, в том числе 3–5 стадий – 1,38% [2]. По данным ряда исследований, распространенность ХПБ 3–5 стадий в Австралии составляет 16% [3], в Сингапуре – 10,1% [4] и в Италии – 3,3% [5]. В Индии 13,12–15,04% взрослого населения имеют начальные стадии ХБП [6]. Не следует забывать и о том, что патология почек не является исключительно привилегией взрослых. Среди детей и подростков (возрастная группа 0–18 лет) средний показатель заболеваемости ХБП 2–4 стадии составил 9,1, а ХБП 5 стадии – 5,7 на 1 млн населения данной возрастной группы [7]. Хотя ХБП 5 стадии страдает менее 1% от общей популяции, тем не менее, ее распространенность ежегодно увеличивается в среднем на 7% [8].

По данным отчета 2009 г. российского регистра заместительной почечной терапии (ЗПТ) по состоянию на 2007 г. в России ЗПТ получали 20 212 пациентов с терминальной стадией ХБП, что на 11,7% больше, чем в 2006 г. и опережает мировые темпы прироста [9]. Месте с тем, стоит подчеркнуть, что показатели обеспеченности ЗПТ в России отстают от других стран.

В исследовании, проводившемся в Московской области с 2005 по 2009 г., показано увеличение распространенности заболеваний почек в 5,8 раза, причем значительную часть пациентов составили лица трудоспособного возраста. В структуре заболеваний почек преобладали пиелонефрит (54,3%), хроническая почечная недостаточность неуточнённой этиологии (12,2%), хронический гломерулонефрит (10,4%) и диабетический нефросклероз (8,5%) [10].

Причинами ХБП могут быть как первичные заболевания почек, так и вторичные нефропатии (диабетическая, гипертоническая, ишемическая и др.), прогрессирование которых постепенно приводит к терминальной стадии почечной недостаточности. ХПН способствует резкому ухудшению качества жизни пациентов, инвалидизации и высокой смертности.

Заболевания почек являются общепризнанным фактором риска серьёзных кардиоваскулярных и инфекционных осложнений. У многих пациентов с ХБП риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений оказался больше, чем риск прогрессирования до терминальной почечной недостаточности [11]. Так, по данным исследования HOPE ХБП с уровнем креатинина плазмы 124–200 мкмоль/л независимо от других факторов риска и лечения ассоциировалась с увеличением на 40% сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда и инсульта [12]. У диализных больных смертность от

сердечно-сосудистых заболеваний в 30 раз выше, чем в общей популяции [13].

Для лечения терминальных стадий почечной недостаточности требуется применение методов заместительной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ или трансплантация почек), что сопровождается рядом социально-экономических проблем. Наиболее значимые из них – высокая стоимость данных методов, дефицит диализных мест, снижение трудоспособности пациентов, сложности подбора донора для трансплантации почки.

Таким образом, проблема ХБП чрезвычайно актуальна и имеет важное медицинское и социально-экономическое значение. В связи с этим особая роль отводится профилактике и ранней диагностике ХБП, своевременному выявлению факторов риска ее развития и прогрессирования, а также развития осложнений [14–16].

Возможностью ранней диагностики ХБП чаще обладают не нефрологи, а участковые терапевты, врачи общей практики и врачи других специальностей (эндокринологи, кардиологи, ревматологи), к которым в первую очередь обращаются, и под наблюдением которых находятся пациенты, входящие в группу риска развития заболеваний почек. Задачей этих специалистов является диагностика ХБП на ранних стадиях и своевременное направление к нефрологу. Пациенты, имеющие факторы риска заболевания почек (диабет, артериальная гипертензия, инфекции мочевыводящих путей, аутоиммунные заболевания, мочекаменная болезнь, пожилой возраст и др.) должны проходить обследование на наличие ХБП. Скрининг хронической болезни почек включает анализ мочи, определение уровня креатинина и мочевины в плазме крови с расчетом клиренса креатинина, определение микроальбуминурии и/или протеинурии, УЗИ почек [17].

Диагностика ХБП на ранних стадиях позволяет своевременно начать нефро- и кардиопротективную терапию, тем самым, продлить стадию до начала диализа, улучшить медицинский и трудовой прогноз пациентов, снизить количество осложнений и смертность, а также сократить финансовые затраты государства на лечение. Последнее достигается за счет снижения стоимости и длительности госпитализации больных, уменьшения потребности в экстренных диализах, успешного формирования сосудистого доступа, отсроченного периода проведения диализа и лечения осложнений. Выявление поражения почек в развернутых стадиях и позднее начало ЗПТ ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности и со-

кращением продолжительности жизни больных на диализе [17].

С целью совершенствования оказания специализированной нефрологической помощи больным создаются региональные и национальные регистры лиц с ХБП. В их основе – своевременное выявление и учет пациентов с заболеваниями почек и формирование групп диспансерного учета. Регистр позволяет не только вести количественный учет пациентов с различными стадиями ХБП, но и осуществлять наблюдение по эффективности проводимой терапии, так как проведение рациональной терапии способствует замедлению прогрессирования почечной недостаточности и снижению риска развития сердечно-сосудистых и других осложнений. Кроме того, данные регистра могут позволить прогнозировать количество необходимых диализных мест.

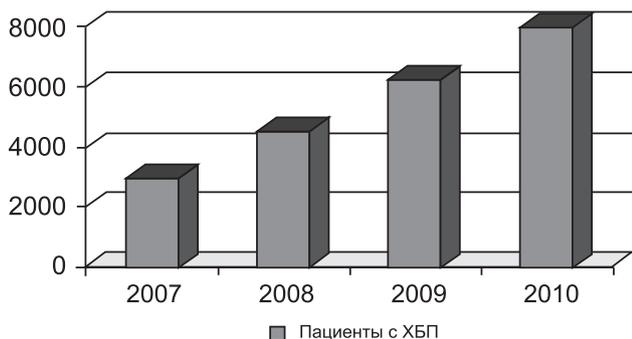


Рис. 1. Количество пациентов с ХБП, состоящих на учете в нефрологическом диспансере ГKB № 40 в 2006–2010 гг.

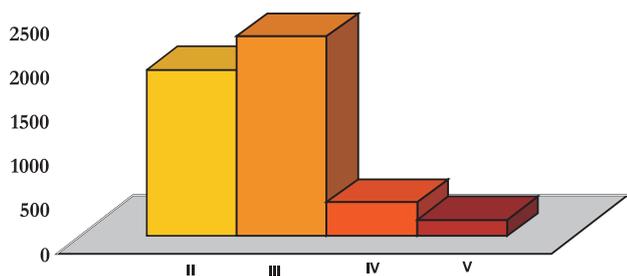


Рис. 2. Количество пациентов с ХБП 2–5 стадии, состоящих на учете в нефрологическом диспансере ГKB № 40 в 2010 г.

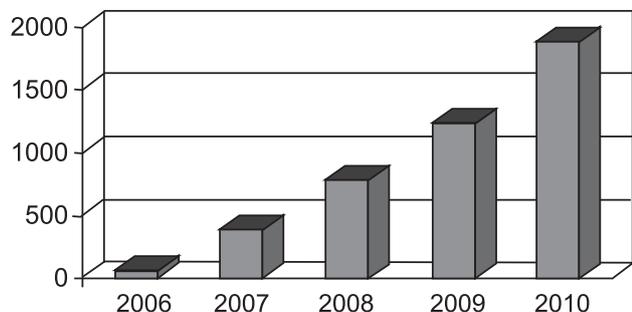


Рис. 3. Количество пациентов с ХБП 2 в 2006–2010 гг.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В Екатеринбурге на базе городской клинической больницы № 40 ведется регистр пациентов с ХБП, данные которого основаны на обращаемости пациентов в нефрологическую службу.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика прироста пациентов с различными стадиями ХБП представлена на рис. 1.

Начиная с 2006 г. наблюдается высокий прирост пациентов с ХБП. В 2008 г. прирост к 2007 г. составил 53,5%. В 2009 г. количество пациентов с ХБП увеличилось на 37,4%; в 2010 г. – на 28%. Таким образом, за период 2006–2010 гг. можно констатировать ежегодный прирост пациентов с ХБП, состоящих на учёте в нефрологическом диспансере, в среднем на 39,6%.

На рис. 2 приведены сведения о количестве больных с ХБП 2–5 стадии в 2010 г. По данным, представленным в регистре, всего на учете в нефрологическом диспансере ГKB № 40 в 2010 г. состояли 4701 пациент, из них пациентов с ХБП 2 и 3 стадий было больше по сравнению с количеством больных с ХБП 4 и 5 стадий. Однако это наиболее тяжелые пациенты, которые чаще посещают нефролога с целью коррекции лечения и профилактики развития осложнений.

На рис. 3 виден устойчивый рост количества пациентов с ХБП 2 стадии с 2006 г. по настоящее время.

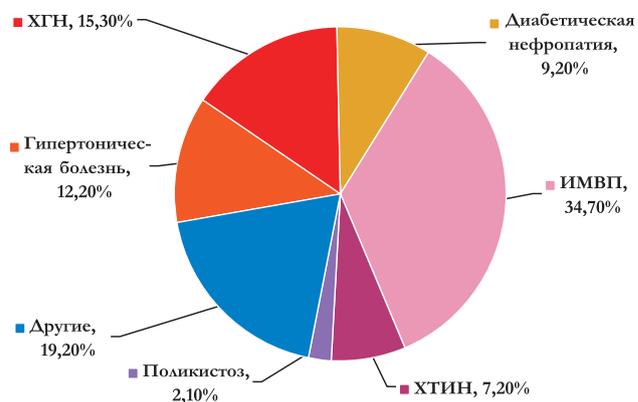


Рис. 4. Структура нозологических форм у пациентов с ХБП 2.

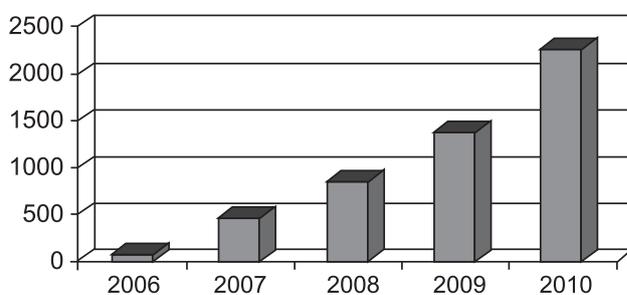


Рис. 5. Количество пациентов с ХБП 3 в 2006–2010 гг.

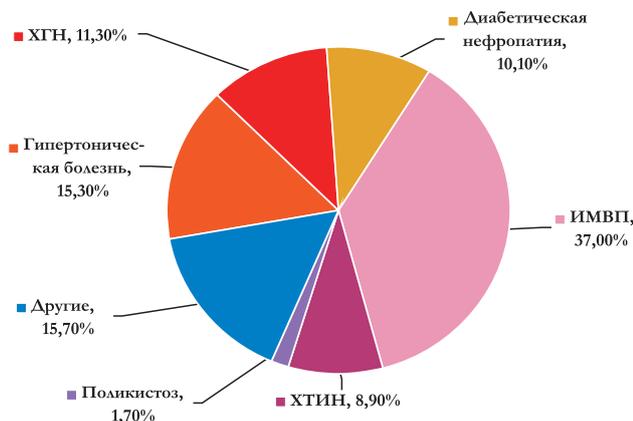


Рис. 6. Структура нозологических форм у пациентов с ХБП 3.

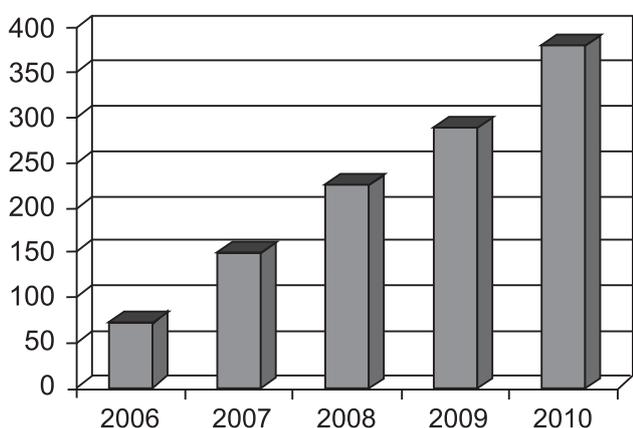


Рис. 7. Количество пациентов с ХБП 4 в 2006–2010 гг.

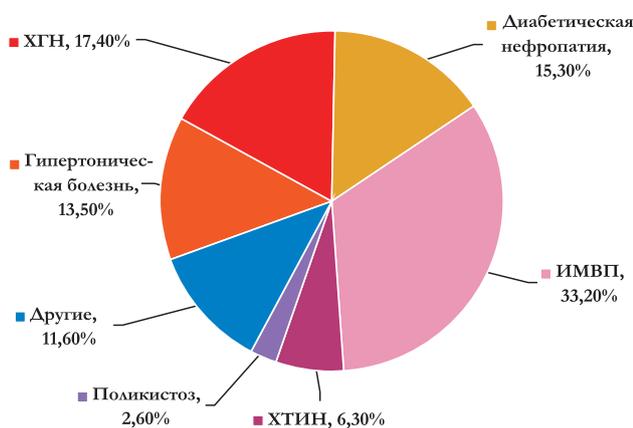


Рис. 8. Структура нозологических форм у пациентов с ХБП 4.

мя. За 2010 г. количество пациентов увеличилось на 644 человека (52%), что связано с лучшей диагностикой и направлением врачей смежных специальностей пациентов к нефрологу.

В структуре нозологических форм у пациентов с ХБП 2 стадии первое место занимают инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) – 34,7% от всех нозологических форм. На долю гломерулонефритов приходится 15,3%, гипертонической бо-

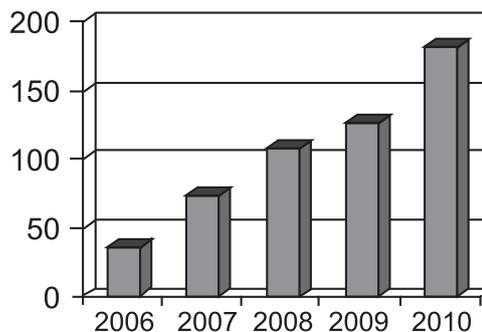


Рис. 9. Количество пациентов с ХБП 5 (СКФ < 15) 2006–2010 гг., не получающих диализ.

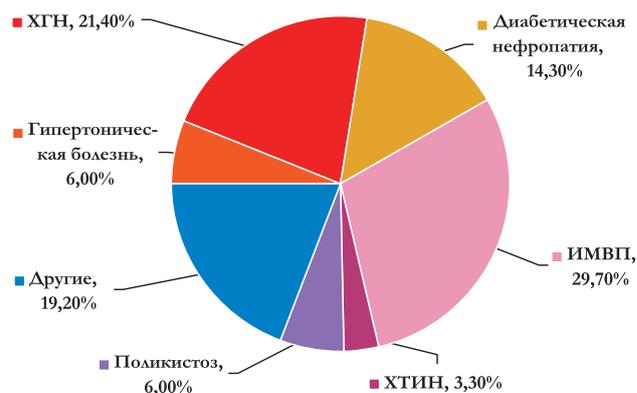


Рис. 10. Структура нозологических форм у пациентов с ХБП 5 (СКФ < 15), не получающих диализ (2010 г.).

лезни – 12,2%, диабетической нефропатии – 9,2%, хронического тубуло-интерстициального нефрита (ХТИН) – 7,2%, поликистоза почек – 2,1% и на другие заболевания почек – 19,2%.

Количество пациентов с ХБП 3 стадии значительно увеличилось с 2006 г. в регистре МАУ ГКБ № 40 и продолжает неуклонно расти. Так, за 2010 г. число пациентов с ХБП 3 стадии возросло на 64%.

Среди причин ХБП 2 и 3 стадий, преобладают ИМВП (37%), 15,3% составляет гипертоническая болезнь, хронический гломерулонефрит – 11,3%, диабетическая нефропатия – 10,1%, ХТИН – 8,9%, поликистоз – 1,7% от всех нозологических форм.

Число больных с 4 стадией ХБП также постоянно увеличивается, но темп прироста ниже, чем при ХБП 2 и 3 стадий. Начиная с этой стадии, количество развивающихся осложнений у больных значительно возрастает. Такие пациенты требуют постоянного динамического контроля для замедления прогрессирования болезни и назначения соответствующего лечения. С 2006 по 2010 г. число пациентов с 4 стадией ХБП увеличилось более чем в 5 раз. В 2010 г. прирост по отношению к 2009 г. составил 31%.

Количество пациентов с ИМВП было также самым большим – 33,2%, Несколько выше стал процент больных с гломерулонефритом (17,4%) и диабетической нефропатией (15,3%).

В настоящее время на учете состоит большая группа пациентов с преддиализной стадией почечной недостаточности – ХБП 5 стадии. За период наблюдения с 2006 по 2010 г. количество больных в данной группе увеличилось почти в 5 раз.

Среди нозологических форм у пациентов в преддиализной стадии число гломерулонефритов, диабетической нефропатии становится больше – 21,4% и 14,3% соответственно, однако ИМВП остается ведущей причиной ХБП, как и во всех стадиях.

В целом, на всех стадиях ХБП структура нозологических форм у пациентов практически одинакова. Чаще встречаются ИМВП, хронический гломерулонефрит, диабетический и гипертонический нефросклероз. За 5 лет наблюдается прогрессирующий прирост пациентов: в 34 и 30 раз при ХБП 2 и 3 стадий, в 5,2 и 5 раз – при ХБП 4 и 5 стадий соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, количество пациентов с патологией почек увеличивается год от года, что в значительной степени связано с улучшением диагностики, своевременным направлением больных к нефрологу, а также мерами, направленными на повышение информированности населения. При ХБП, особенно при 4–5 ее стадиях, снижается качество жизни пациентов, возрастает частота сердечно-сосудистых и других осложнений, инвалидизации и смертности. Формирование регистра больных с ХБП является необходимым в настоящее время, поскольку позволяет знать реальное количество больных с разными стадиями ХБП. Взятие пациентов на диспансерный учет, своевременное лечение и проведение превентивных мер позволят снизить частоту госпитализаций, стоимость лечения и уменьшить частоту осложнений, инвалидизацию и увеличить продолжительность и качество жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ регистра позволяет прогнозировать необходимое количество диализных мест и прово-

дить оценку сложившейся ситуации в конкретном регионе в сравнении с показателями страны и мира.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298: 2038-2047
2. Rong Xu, LuXia Zhang, PuHong Zhang. et al. Comparison of the prevalence of chronic kidney disease among different ethnicities: Beijing CKD survey and American NHANES *Nephro. Dial Transplant* 2009; 24(4): 1220-1226
3. Chadbran SJ, Briganti EM, Kerr PG et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: the Ausdiab kidney study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(Suppl 2):S131-S138
4. Zhang LX, Zuo L, Xu GB et al. Community-based screening for chronic kidney disease among populations older than 40 years in Beijing. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1093-1099
5. Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M. et al. Low glomerular filtration in the population: prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney Int* 2006;70:800-806
6. Varma PP, Raman DK, Ramakrishnan TS. et al. Prevalence of early stages of chronic kidney disease in apparently healthy central government employees in India. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(9): 3011-3017
7. Peco-Antic A, Bogdanovic R, Paripovic D. et al. and on behalf of the Serbian Pediatric Registry of Chronic Kidney Disease (SPRECKID). Epidemiology of chronic kidney disease in children in Serbia. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Nov 3. [Epub ahead of print]
8. White SL, Cass A, Atkins RC, Chadban SJ. Chronic kidney disease in the general population. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12:5–13
9. Бикбов БТ, Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. *Нефрология и диализ* 2009; 11 (3): 144-233
10. Ведерникова СЛ, Сайгак НВ, Алехнович А.В. Распространенность и структура заболеваний почек у пациентов по данным амбулаторно-поликлинического приема. *Нефрология и диализ* 2010; 12 (2): 111-114
11. McCullough PA. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from a cardiologist's perspective. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2004;13(6): 591–600
12. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D. et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *NEJM* 2001; 345:861-869
13. Zucchelli P. The careful correction of renal insufficiency abnormalities: early is good. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 2]: 2-6
14. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. *Нефрология* 2006; 10(1): 7-13
15. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3): 7-15
16. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004;. 8(3): 7-14
17. Назаров АВ, Жданова Т.В. Хроническая болезнь почек. Раннее направление к нефрологу. *Уральский медицинский журн* 2007; (9): 55-60

Поступила в редакцию 13.03.2012 г.

Принята в печать 28.06.2012 г.

© Н.Ю.Коростелева, А.Ш.Румянцев, А.В.Смирнов, 2012
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:612.127.2

Н.Ю. Коростелева³, А.Ш. Румянцев¹, А.В. Смирнов^{1,2}

ПОКАЗАТЕЛИ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА В ОРГАНИЗМЕ БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

N.Yu. Korosteleva, A.Sh. Rumyantsev, A.V. Smirnov

OXYGEN TRANSPORT'S INDICATORS IN THE ORGANISM OF PATIENTS ON PROGRAM HEMODIALYSIS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучение показателей дыхательной системы у диализных больных в покое. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 148 пациентов с ХБП 5 стадии, получающие лечение гемодиализом и не имеющие клинических проявлений заболеваний дыхательной системы. У всех выполнена эргоспирометрия, эхокардиография. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У всех больных в покое легочные объемы были нормальными. Отмечено умеренное снижение диффузионной способности легких ($61,6 \pm 1,3\%$) и увеличение альвеолярной вентиляции ($6,21 \pm 1,39$ л/мин). Увеличение вентиляционного эквивалента ($51,9 \pm 3,1$) и снижение кислородного эффекта дыхательного цикла ($16,9 \pm 0,9$ мл/дых) свидетельствовали о значительных энергетических затратах, связанных с обеспечением каждого дыхательного цикла. Отмечалось достоверное увеличение вентиляционно-перфузионного соотношения ($1,95 \pm 0,62$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Работа дыхательных мышц в покое у больных с ХБП V стадии, получающих лечение гемодиализом, осуществляется неэффективно. Необходимо ее тестирование и проведение регулярных занятий лечебной физкультурой, включающих элементы дыхательной гимнастики.

Ключевые слова: гемодиализ, дыхательная система, вентиляционно-перфузионное отношение, спироэргометрия.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH: studying of respiratory system indicators at rest. **PATIENTS AND METHODS.** Under investigation there were 148 hemodialysis patients without clinical manifestations of pathology of respiratory system. Spiroergometry and echocardiography were used. **RESULTS.** At all patients in rest pulmonary volumes were normal. Diffusing lung capacity decrease ($61,6 \pm 1,3\%$) and alveolar ventilation increase ($6,21 \pm 1,39$ l/min) was noted. Ventilation equivalent increase ($51,9 \pm 3,1$) and respiratory cycle oxygen effect decrease ($16,9 \pm 0,9$ ml/dyh) indicated significant metabolic cost of each respiratory cycle providing. Actual ventilation-perfusion coefficient increase ($1,95 \pm 0,62$) was noted. **CONCLUSION.** Work of respiratory muscles in rest at patients with CKD 5 stage receiving hemodialysis treatment is carried out inefficiently. Its testing and carrying out of regular exercise therapy including elements of respiratory gymnastics is necessary.

Key words: hemodialysis, respiratory system, ventilation-perfusion coefficient, spiroergometry.

ВВЕДЕНИЕ

Различные аспекты заместительной почечной терапии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии активно изучаются и обсуждаются. Большое внимание уделяется влиянию гемодиализа (ГД) на состояние сердечно-сосудистой системы. Вместе с тем, публикации, посвященные состоянию дыхательной системы у данной категории больных, единичны. В частности, одышка при физической нагрузке, как клинический симптом, рассматривается, главным образом, с точки зрения сердечной недостаточности [1, 2]. При

этом не учитывается, что сердечно-сосудистая система – лишь одно из звеньев транспорта кислорода. Гипоксия, при условии отсутствия дефицита кислорода во вдыхаемом воздухе, может возникать при различных патологических состояниях, связанных с нарушениями функций респираторной, сердечно-сосудистой систем, транспортной функции крови и распределения кровотока на микроциркуляторном уровне.

Следует признать, что ведущее положение в этой системе занимают сами легкие. Исследованиями прошлых лет было показано, что у больных, получающих лечение ГД, изменения в дыхательной системе многообразны и могут быть обусловлены гипергидратацией (интерстициальный

Румянцев А.Ш. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17. Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П.Павлова. E-mail: rash.56@mail.ru

отек легких, гидроторакс), кальцификацией легочной ткани, интерстициальным фиброзом, микроэмболизацией капилляров малого круга кровообращения [3]. Не следует забывать о важном вкладе в работу респираторной системы дыхательных мышц, слабость которых также может быть причиной одышки [4].

Целью настоящего исследования послужило изучение показателей показателя транспорта кислорода в покое у больных на программном гемодиализе

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи была сформирована группа больных в соответствии со следующими критериями.

Критерии включения:

- ХБП V стадии
- Длительность диализной терапии не более 5 лет
- Отсутствие в анамнезе хронических заболеваний бронхолегочной системы

Критерии исключения:

- Сахарный диабет
- Госпитализация в течение предшествующих 3 мес
- Осложнения во время процедуры ГД в течение предшествующего месяца
- Перитонеальный диализ в анамнезе
- Деформация грудной клетки
- Выраженные проявления полиневропатии.
- Наличие гипергидратации
- Белково-энергетическая недостаточность 3–4 степени.

Всего обследовано 148 больных, из них 84 мужчины и 64 женщины. Средний возраст пациентов составил $38,4 \pm 1,0$ год. Причиной развития ХБП V стадии послужили: хронический гломерулонефрит – у 111 больных, хронический пиелонефрит – у 18 больных, аутосомно-доминантный поликистоз почек – у 13 больных и гипертоническая болезнь – у 6 больных. У всех пациентов хроническая почечная недостаточность развивалась постепенно в течение от 5 до 17 лет, в среднем $9,2 \pm 2,7$ года. Больные находились под наблюдением нефролога и в плановом порядке направлялись на лечение хроническим ГД. Средняя длительность лечения ГД составляла $36,7 \pm 3,9$ года.

Артериальная гипертензия была зарегистрирована у всех больных. Она развивалась в среднем к 6-му году заболевания почек и предшествовала развитию хронической почечной недостаточности. У 78 (53%) артериальное давление не превышало

140/90 мм рт. ст. У оставшихся 69 – отмечалась АГ I ст. Все больные с артериальной гипертензией получали антигипертензивную терапию. В соответствии с рекомендациями ВНОК (2004), основой антигипертензивной терапии являлись ингибиторы АПФ. В случае недостаточной эффективности последних в схему лечения добавлялись антигипертензивные препараты из других групп. На момент обследования больные не получали цитостатиков, глюкокортикостероидов или препаратов, способных активно повлиять на изучаемые показатели.

У включенных в исследование пациентов показатель доза диализа составляла в среднем $1,27 \pm 0,19$ у.е., степень редукции мочевины во время сеанса ГД – $65,3 \pm 0,9\%$. До ГД уровень креатинина крови не превышал 908 ± 45 мкмоль/л, концентрации мочевины – $27,4 \pm 2,4$ ммоль/л, калия – $5,1 \pm 0,2$ ммоль/л, натрия – $140,0 \pm 0,8$ ммоль/л. С учетом величины приведенных показателей процедуру диализа считали адекватной.

У всех больных отмечалась анемия средней степени тяжести (концентрация гемоглобина – 85 ± 4 г/л, величина гематокрита – $26,6 \pm 0,8$ ед.), а также умеренный метаболический ацидоз (рН $7,35 \pm 0,01$ ед., SB $18,7 \pm 0,7$ ммоль/л, BE $-5,7 \pm 0,5$ ед.). Состояние питания у пациентов считали удовлетворительным с учетом следующих показателей: индекс массы тела – $22,2 \pm 0,5$ кг/м², общий белок – $67,5 \pm 2,7$ г/л, альбумин – $36,5 \pm 1,3$ г/л. По данным эхокардиографии, средняя величина индекса массы миокарда левого желудочка составила $145,6 \pm 3,2$ г/м², экскретируемая фракция левого желудочка по Тейхольц – $65,2 \pm 2,8\%$, отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка (Ve/Va) – $0,889 \pm 0,016$, время изоволюмического расслабления левого желудочка – $117,9 \pm 2,3$ мс, время замедления потока раннего диастолического наполнения левого желудочка – $217,1 \pm 2,5$ мс. Учитывая приведенные данные, можно говорить о наличии умеренной гипертрофии левого желудочка, не сопровождавшейся снижением сердечного выброса, а также об умеренной диастолической дисфункции левого желудочка по типу замедленной релаксации.

Также у всех пациентов была зарегистрирована умеренно выраженная анемия. Антианемическую терапию проводили по традиционной схеме, включавшей препараты железа и эритропоэтина в среднетерапевтических дозах.

Табакокурение отмечено у 9 мужчин (11%) и 5 женщин (8%), $p > 0,1$, периодическое умеренное употребление алкоголя – у 7 мужчин (8%) и 5 женщин (8%), $p > 0,1$. Таким образом, больных, имев-

ших вредные привычки, было мало, и гендерных различий по этому показателю не выявлено.

Бикарбонатный ГД проводили на аппаратах «искусственная почка» фирм «Hospal Integra», «Bellco», «Braun», «Fresenius» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью 1,2–2,0 м². У 25% больных использовали полусинтетические и у 75% – синтетические мембраны, $p < 0,001$. Сеансы диализа проводились три раза в неделю по 4–5,5 ч. В качестве сосудистого доступа использовалась артериовенозная фистула. Во время сеансов диализа в качестве антикоагулянта применяли нефракционированный гепарин в дозе от 5000 до 10000 ЕД. Скорость кровотока во время ГД составляла от 250 до 300 мл/мин (в среднем – 275 ± 30 мл/мин), скорость потока диализирующего раствора – не более 500 мл/мин. Величина ультрафильтрации определялась в зависимости от выраженности гидратации пациентов и в среднем составляла $2,3 \pm 0,1$ л. Дозу диализа рассчитывали по J.T. Daugirdas [5].

У всех пациентов проведено традиционное клиничко-лабораторное обследование по общепринятым методикам. Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате «Vivid 7 Pro» (GE, USA). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.B. Devereux и N. Reichek [6]. Компьютерную эргоспирометрию с оценкой показателей вентиляции и легочного газообмена проводили на аппарате «Exercise testing System» («Morgan», GB). Статистическую обработку полученных данных проводили с применением общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели функции внешнего дыхания в покое представлены в таблице.

Дыхательный объем (ДО) и нормализованная величина жизненной емкости легких (ЖЕЛ) были в пределах нормальных значений, средняя величина потребления кислорода также не отклонялась от нормы. Вместе с тем, отмечалась тенденция к увеличению частоты дыхательных движений до $17,1 \pm 1,4$ в 1 мин и соответственно минутной вентиляции до $10,7 \pm 0,4$ л/мин. Один из показателей,

косвенно свидетельствующих о резервных мобилизационных способностях системы вентиляции – отношение ДО к нормализованной величине ЖЕЛ, сохранялся на нормальном уровне. Отмечалось небольшое снижение продукции углекислого газа до $219,3 \pm 10,9$ мл/мин. Величина мертвого пространства не превышала нормальных значений. Вентиляционный эквивалент был увеличен практически в 2 раза по сравнению с нормой – до $51,9 \pm 3,1$. При этом кислородный эффект дыхательного цикла и коэффициент использования кислорода были снижены соответственно до $16,9 \pm 0,9$ мл/дых и $23,4 \pm 0,8$ мл/л. Парциальное напряжение кислорода в крови было на нижней границе нормы $80,7 \pm 1,2$ мм рт. ст., а парциальное напряжение углекислого газа – с тенденцией к снижению $34,9 \pm 0,7$ мм рт. ст. Отношение минутной вентиляции к продукции углекислого газа было повышено в 2,5 раза – до $72,4 \pm 5,2$. Вентиляционно-перфузионное отношение было увеличено почти в 2 раза. Отмечалось снижение диффузионной способности легких до $61,6 \pm 1,3\%$ должной величины. При этом парциальное напряжение кислорода и углекислого газа в артериальной крови сохранялось в нормальных пределах.

При проведении корреляционного анализа для частоты дыхательных движений и дыхательного

Показатели состояния дыхательной системы ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Значение
ДО, л	$0,674 \pm 0,026$
ЖЕЛ, % должной	$91,8 \pm 1,8$
ЧДД в 1 мин	$17,1 \pm 1,4$
МОД, л/мин	$10,7 \pm 0,4$
Потребление O ₂ , мл/мин	264 ± 12
Продукция CO ₂ мл/мин	$219,3 \pm 10,9$
Альвеолярная вентиляция, л/мин	$6,21 \pm 1,39$
Отношение мертвого пространства к дыхательному объему	$0,42 \pm 0,22$
ДО/ЖЕЛ, %	$18,6 \pm 0,9$
Вентиляционный эквивалент	$51,9 \pm 3,1$
Кислородный эффект дыхательного цикла, мл/дых.	$16,9 \pm 0,9$
Коэффициент использования O ₂ , мл/л	$23,4 \pm 0,8$
Минутная вентиляция/продукция CO ₂	$72,4 \pm 5,2$
Вентиляционно-перфузионное соотношение	$1,95 \pm 0,62$
ДЛ, % должной	$61,6 \pm 1,3$
Парциальное напряжение O ₂ в артериальной крови, мм рт. ст.	$80,7 \pm 1,2$
Парциальное напряжение CO ₂ в артериальной крови, мм рт. ст.	$34,9 \pm 0,7$

Примечания. ДО – дыхательный объем; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; МОД – минутный объем дыхания; ДЛ – диффузионная способность легких.

объема, а также парциального напряжения кислорода и углекислого газа в артериальной крови достоверных взаимосвязей с данными клинико-лабораторного обследования выявлено не было. Для нормализованной величины ЖЕЛ были выявлены прямые взаимосвязи с уровнем гемоглобина ($r=0,259$, $p<0,01$), гематокрита ($r=0,269$, $p<0,01$) и концентрацией мочевины крови ($r=0,329$, $p<0,005$). Для минутной вентиляции выявлена негативная взаимосвязь с уровнем мочевины до ГД ($r=-0,231$, $p<0,01$). Для потребления кислорода были выявлены следующие взаимосвязи: с возрастом ($r=-0,25,1$ $p<0,01$), длительностью диализной терапии ($r=-0,231$, $p<0,01$), величиной систолического АД ($r=0,220$, $p<0,01$), уровнем мочевины крови до ГД ($r=-0,453$, $p<0,001$) и уровнем фосфора до ГД ($r=-0,247$, $p<0,01$). Сходные взаимосвязи были выявлены для продукции углекислого газа: с возрастом ($r=-0,271$, $p<0,01$), длительностью диализной терапии ($r=-0,224$, $p<0,01$), величиной систолического АД ($r=0,206$, $p<0,05$), концентрацией мочевины крови до ГД. Для отношения дыхательного объема к нормализованной величине жизненной емкости легких выявлена взаимосвязь с уровнем мочевины крови до ГД ($r=-0,309$, $p<0,01$). Для вентиляционно-перфузионного соотношения выявлена взаимосвязь с возрастом ($r=0,615$, $p<0,001$) и концентрацией креатинина крови до диализа ($r=0,291$, $p<0,02$). Для вентиляционного эквивалента выявлена взаимосвязь с возрастом ($r=0,301$, $p<0,01$), уровнем мочевины до ГД ($r=0,500$, $p<0,001$), концентрацией кальция до ГД ($r=-0,339$, $p<0,005$), уровнем альбумина крови ($r=-0,310$, $p<0,01$). Для кислородного эффекта дыхательного цикла были выявлены следующие взаимосвязи: с возрастом ($r=0,247$, $p<0,01$), длительностью диализной терапии ($r=0,185$, $p<0,05$), уровнем мочевины до ГД ($r=0,384$, $p<0,005$), уровнем кальция до ГД ($r=-0,464$, $p<0,001$), концентрацией альбумина ($r=-0,283$, $p<0,01$). Для коэффициента использования кислорода были выявлены следующие взаимосвязи: с возрастом ($r=-0,297$, $p<0,01$), длительностью диализной терапии ($r=-0,265$, $p<0,01$), величиной систолического артериального давления ($r=0,272$, $p<0,01$), величиной диастолического артериального давления ($r=-0,207$, $p<0,05$), концентрацией мочевины крови до ГД ($r=-0,498$, $p<0,001$), уровнем альбумина крови ($r=0,240$, $p<0,01$). Для отношения минутная вентиляция/продукция CO_2 были выявлены следующие взаимосвязи: с возрастом ($r=0,247$, $p<0,01$), длительностью диализной терапии ($r=0,184$, $p<0,05$), уровнем мочевины крови до ГД ($r=0,384$, $p<0,005$), уровнем каль-

ция крови до ГД ($r=-0,464$, $p<0,001$), концентрацией альбумина крови ($r=-0,283$, $p<0,01$). Для нормализованной величины диффузионной способности легких были выявлены взаимосвязи с уровнем гемоглобина крови ($r=0,379$, $p<0,01$) и гематокрита ($r=0,379$, $p<0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Одышка при ХБП V стадии является частой жалобой у больных как получающих, так и не получающих заместительную почечную терапию. Ее описывают от 50 [7] до 80% больных [8, 9]. Причинами одышки могут быть сердечная недостаточность [10], дыхательная недостаточность [11], анемия [12], гипергидратация [13] либо сочетание этих причин в различных комбинациях. Публикаций отечественных авторов, посвященных состоянию дыхательной системы у больных с ХБП 5 стадии, за последние 10 лет нам найти не удалось.

Для нашего исследования были отобраны клинически стабильные пациенты, отмечавшие одышку лишь при больших физических нагрузках. Отсутствие хронической патологии дыхательной системы и признаков гипергидратации позволяло исключить влияние пневмофиброза, эмфиземы легких и значимого отека альвеолярно-капиллярной мембраны на изучаемые показатели. Следовательно, это не могло привести к снижению диффузионной способности легких. По данным эхокардиографии, глобальная сократимость миокарда левого желудочка была нормальной, выраженность гипертрофии левого желудочка – умеренной. Степень диастолической дисфункции левого желудочка была небольшой, соответствовала выраженности гипертрофии левого желудочка и не была достоверно взаимосвязана с показателями состояния дыхательной системы.

У всех пациентов было выявлено умеренное снижение диффузионной способности легких, что компенсировалось нарастанием альвеолярной вентиляции за счет увеличения частоты дыхательных движений. Однако увеличение вентиляционного эквивалента и снижение кислородного эффекта дыхательного цикла свидетельствовали о значительных энергетических затратах, связанных с обеспечением каждого дыхательного цикла.

Таким образом, нагрузка на аппарат дыхания (и на дыхательные мышцы в частности) у диализных больных существенно возрастала даже в покое. Отмечалось достоверное увеличение вентиляционно-перфузионного соотношения. На наш взгляд, это обусловлено неравномерностью вентиляции легких, связанной, в том числе, и со слабостью дыха-

тельных мышц (и в первую очередь – диафрагмы).

Хорошо известно, что практически у всех пациентов, получающих лечение ГД, отмечается белково-энергетическая недостаточность, адекватная коррекция которой является весьма непростой задачей [14]. Если учесть среднюю частоту дыхательных движений в 1 мин у наших пациентов в покое, то 1 за сут совершается не менее 30 000 дыхательных циклов. Для обеспечения каждого из них затрачивается примерно на 1/3 больше энергии, чем у здорового человека. Можно думать, что такие значительные энергозатраты даже сами по себе с течением времени способны вызвать весьма существенные метаболические сдвиги. Однако для оценки пищевого статуса используются мышцы конечностей, а также кожно-жировые складки на туловище. Для оценки состояния дыхательных мышц (диафрагмы, межреберных) необходимы более сложные аппаратные методики: стимуляционная электромиография [15], метод определения трансдиафрагмального давления посредством стимуляции диафрагмального нерва [16], магнитометрия торакоабдоминальной области [17], измерение окклюзионного давления [18].

Результаты корреляционного анализа позволяют сделать вывод о том, что вентиляционно-перфузионные нарушения усиливались по мере увеличения возраста и выраженности уремической интоксикации. Косвенно и в меньшей степени на них влияли артериальная гипертензия, тенденция к гипоальбуминемии и выраженность анемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У клинически стабильных пациентов с ХБП 5 стадии, получающих лечение ГД, было выявлено существенное увеличение альвеолярной вентиляции в покое. При увеличении вентиляции резко возрастает работа самого мышечного аппарата дыхательной системы, что делает ее неэффективной. Полученные данные свидетельствуют о необходимости ее тестирования и проведения регулярных занятий лечебной физкультурой, включающих элементы дыхательной гимнастики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Douglas C, Murtagh FE, Chambers EJ et al. Symptom management for the adult patient dying with advanced chronic kidney disease: a review of the literature and development of evidence-based guidelines by a United Kingdom Expert Consensus Group. *Palliat Med* 2009; 23:103-110
2. Aktas A, Walsh D, Rybicki L. Review: Symptom clusters: myth or reality? *Palliative Medicine* 2010; 24 (4): 373-385
3. Navari K, Farshidi H, Pour-Reza-Gholi F et al. Spirometry parameters in patients undergoing hemodialysis with bicarbonate and acetate dialysates. *Iran J Kidney Dis* 2008; 2(3): 149-153
4. Kosmadakis GC, Bevington A, Smith AC et al. Physical exercise in patients with severe kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010; 115 (1): 7-16
5. Daugirdas JT. Simplified equations for monitoring Kt/V, PCRn, eKT/V and ePCRn. *Adv Ren Replace Ther* 1995; 2 (4): 295-304
6. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55 (4): 613-618
7. Noble H, Meyer J, Bridge J et al. Exploring symptoms in patients managed without dialysis: a qualitative research study. *J of Renal Care* 2010; 36 (1): 9-15
8. Murtagh FE, Addington-Hall JM, Edmonds PM et al. Symptoms in advanced renal disease: a cross-sectional survey of symptom prevalence in stage 5 chronic kidney disease managed without dialysis. *J Palliat Med* 2007; 10 (6): 1266-1276
9. Rolla G, Bruno M, Bommarito L et al. Breath analysis in patients with end-stage renal disease: effect of haemodialysis. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 728-733
10. Shastri S, Sarnak MJ. Cardiovascular disease and CKD: core curriculum 2010. *Am J Kidney Dis* 2010; 56 (2): 399-417
11. Lakadamyali H, Lakadamyali H, Ergun T. Thorax CT findings in symptomatic hemodialysis patients. *Transplant Proc* 2008; 40 (1): 71-76
12. Perrinet M, Décaudin B, Champs BB. et al. Chronic dialysis-associated anaemia in end-stage renal disease: analysis of management in two French centers. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35 (4): 395-400
13. Agarwal R. Hypervolemia is associated with increased mortality among hemodialysis patients. *Hypertension* 2010; 56 (3): 512-517
14. McKnight K, Farmer A, Zuberhuhler L, Mager D. Identification and Treatment of Protein-energy Malnutrition in Renal Disease. *Can J Diet Pract Res* 2010; 71 (1): 27-32
15. Bourgeily-Habr G, Rochester CL. Randomised controlled trial of transcutaneous electrical muscle stimulation of the lower extremities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 1045-1049
16. Hopkinson NS, Dayer MJ, Moxham J, Polkey MI. Abdominal muscle fatigue following exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2010; 4: 11-15
17. Mador JM, Khan S, Kufel ThJ. Bilateral antero-lateral magnetic stimulation of phrenic nerves can detect diaphragmatic fatigue. *Chest* 2002; 121: 452-458
18. Franssen F. The influence of comorbid factors on muscle function morphology and metabolism in COPD. *Eur Respir Mon* 2003; 24: 99-112

Поступила в редакцию 05.06.2012 г.
Принята в печать 28.06.2012 г.

© И.В.Бовкун, А.Ш.Румянцев, 2012
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616-008.8

И.В. Бовкун¹, А.Ш. Румянцев¹

СОСТОЯНИЕ ЖИДКОСТНЫХ ПРОСТРАНСТВ ОРГАНИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

I.V. Bovkun, A.Sh. Rumyantsev

CONDITION OF LIQUID SPACES OF THE ORGANISM AT PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE RECEIVING TREATMENT BY THE PROGRAM HEMODIALYSIS

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: сравнить оценку адекватности объема ультрафильтрации клиническим методом и методом биоимпедансометрии и определить ее влияние на динамику артериального давления во время сеанса гемодиализа (ГД) и показатели ремоделирования миокарда. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 122 пациента с ХБП Vd стадии, получающих лечение программным ГД (74 мужчины и 48 женщин). Больные были распределены на 3 группы: 1-я группа – 27 пациентов с нормогидратацией, 2-я группа – 46 пациентов с гипогидратацией, 3-я группа – 49 пациентов с гипергидратацией. Для оценки параметров центральной гемодинамики выполнялось эхокардиографическое исследование на аппарате «Vivid 7Pro». В качестве референтного клиническому методу определения необходимого объема ультрафильтрации (УФ) использовали двухчастотную биоимпедансометрию при помощи реографа Диамант-Р. Мониторинг АД проводили при помощи прикроватного монитора «Draeger Infinity Vista XL»: за 30 мин до сеанса ГД и далее каждые 30 мин, а также через 30 мин после ГД. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В группе гипогидратированных пациентов клинически рассчитанная УФ была завышена, в результате чего дефицит ОВнеКЖ после ГД увеличился до $1,682 \pm 0,079$ л. В группе нормогидратированных пациентов клинически рассчитанная величина УФ была практически адекватна. В группе гипергидратированных больных клинически рассчитанная величина УФ была занижена, в результате чего после ГД избыток жидкости составил $1,176 \pm 0,186$ л. Динамика систолического АД в группах была сходной. При эхокардиографии наиболее выраженная гипертрофия левого желудочка была выявлена как в группе гипергидратированных, так и в группе гипогидратированных больных. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Адекватная инструментальная оценка необходимого объема УФ может замедлить развитие гипертрофии левого желудочка у диализных больных.

Ключевые слова: гемодиализ, общий объем жидкости, объем внеклеточной жидкости, объем внутриклеточной жидкости, гипертрофия левого желудочка.

ABSTRACT

THE AIM OF RESEARCH: to compare an ultrafiltration volume adequacy estimation by clinical method and bioimpedance method and to define its influence on arterial pressure dynamics during hemodialysis (HD) session and myocardium remodelling indicators. **PATIENTS AND METHODS.** Examined 122 patients with CKD V receiving treatment by program HD (74 men and 48 women). Patients were divided on 3 groups: 1 group – 27 patients with the hypohydration, 2 group – 46 patients with normohydration, 3 group – 49 patients with hyperhydration. For central haemodynamics characteristics estimation echocardiographic research on the device Vivid 7Pro was carried out. As referential clinical method of ultrafiltration volume (UV) determination was used two-frequency bioimpedance with rheograph Diamant-R. Arterial pressure monitoring was carried out by bedside Draeger Infinity Vista XL monitor: 30 minutes before HD session, further each 30 minutes, and also 30 minutes after HD. **RESULTS.** In hypohydrated group clinically calculated UV was overestimated, therefore extracellular water volume deficiency after HD increased to $1,682 \pm 0,079$ l. In normohydrated group clinically calculated UV was adequate. In group of the hyperhydrated patients clinically calculated UV was underestimated, therefore after HD excess of liquid increased to $1,176 \pm 0,186$ l. Systolic arterial pressure dynamics on HD in all groups was similar. At echocardiography most expressed hypertrophy of the left ventricle was revealed both in group of hyperhydrated and in group of hypohydrated patients. **CONCLUSION.** Adequate laboratory evaluation of ultrafiltration necessary volume can slow down development of left ventricle hypertrophy in HD patients.

Key words: hemodialysis, total liquid volume, extracellular liquid volume, intracellular liquid volume.

Румянцев А.Ш. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17. Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П.Павлова.
E-mail: rash.56@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Лечение пациентов с хронической болезнью почек V стадии осуществляется чаще всего при помощи методов заместительной почечной терапии, среди которых ведущее место занимает программный гемодиализ (ГД). Для успешного выполнения данного вида лечения необходимо не только наличие современной аппаратуры и высококачественных диализаторов, но и адекватный контроль водного баланса. Считается, что поскольку у больных с терминальной почечной недостаточностью водовыделительная функция почек нарушена, они находятся в состоянии гипергидратации. Применение стандартного ГД предполагает удаление избытка жидкости до «сухого веса», определяющегося чаще всего, как наименьший вес после сеанса ГД, не сопровождающийся возникновением артериальной гипотензии. Ошибочное определение «сухого веса» может способствовать как усугублению артериальной гипертензии, так и развитию артериальной гипотензии [1–3].

Поддержание оптимального водного баланса у больных на ГД позволяет уменьшить частоту и выраженность сердечно-сосудистых осложнений, увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных [4, 5].

Среди методов контроля водного баланса привлекает внимание биоимпедансометрия. Она доступна, проста в выполнении, позволяет получать результаты с достаточно высокой точностью, а также осуществлять динамическое наблюдение за изменением водного баланса [6–8].

Цель нашего исследования – сравнить оценку адекватности объема ультрафильтрации клиническим методом и методом биоимпедансометрии и определить ее влияние на динамику артериального давления (АД) во время сеанса гемодиализа (ГД) и показатели ремоделирования миокарда.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 122 пациента с ХБП 5д стадии, получающие лечение программным ГД. Среди обследованных было 74 мужчины и 48 женщин. Средний возраст мужчин составил $47,6 \pm 1,7$ года, женщин – $53,0 \pm 1,6$ года, $p=0,039$. Длительность заместительной почечной терапии – $60,1 \pm 6,0$ мес. 95 пациентов получали антигипертензивную терапию: 55 – ингибиторами АПФ, 32 – блокаторами рецепторов ангиотензина, 52 – бетаадреноблокаторами, 37 – блокаторами кальциевых каналов.

Для оценки параметров центральной гемодинамики выполнялось эхокардиографическое исследо-

вание на аппарате «Vivid 7Pro» («GE», USA). Результаты оценивали в соответствии с рекомендациями американских ассоциаций [9]. В качестве референтного клиническому методу определения необходимого объема ультрафильтрации (УФ) использовали двухчастотную биоимпедансометрию при помощи реографа «Диамант-Р» (ЗАО «Диамант»).

У всех больных определяли концентрацию гемоглобина крови, общего белка сыворотки крови, креатинина сыворотки крови, мочевины сыворотки крови, калия сыворотки крови, натрия сыворотки крови, величину гематокрита и количество эритроцитов крови. Эффективность сеанса ГД оценивали по величине дозы диализа (КТ/V) [10], а также степени редукции мочевины [11]. Мониторинг АД проводили при помощи прикроватного монитора «Draeger Infinity Vista XL» («Draeger», Германия): за 30 мин до сеанса ГД и далее каждые 30 мин, а также через 30 мин после ГД.

Данные в таблицах приведены в виде средней арифметической \pm ошибка средней. Достоверность различий между средними арифметическими в двух группах оценивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа. Для множественных сравнений использовали тесты Краскела–Уоллиса и Фридмана. Различия между пропорциями определяли с применением χ^2 статистики. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Статистически значимой считали величину двустороннего $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки степени гидратации больных был проведен кластерный анализ, в который включили следующие показатели: общий объем жидкости (ООЖ) в л и в % от должной величины, внеклеточный объем жидкости (ОВнеКЖ) в л и в % от должной величины, объем внутриклеточной жидкости (ОВнуКЖ) в л и в % от должной величины. По его результатам в дальнейшем пациентов распределили на три группы: 1-я группа – 27 пациентов с ООЖ менее 98% должной величины, 2-я группа – 46 пациентов с ООЖ 98–102% должной величины, 3-я группа – 49 пациентов с ООЖ более 102% должной величины; $F=154,8$ $p < 0,0001$. В табл. 1 представлены клинико-лабораторные показатели испытуемых до начала исследования.

По полу и возрасту группы не различались. Средняя продолжительность заместительной почечной терапии всех групп составила около 5 лет. Не отмечалось также различий по индексу массы

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели до начала исследования, $\bar{X} \pm m$

Показатель	Гипогидратация, n=27	Нормогидратация, n=46	Гипергидратация, n=49	p
Пол, М/Ж	14/14	29/19	31/15	НД
Возраст, лет	49,1±2,3	49,2±2,1	48,7±2,2	НД
Длительность гемодиализного лечения, мес	59,7±17,0	85,0±14,9	58,1±16,5	НД
ИМТ, кг/м ²	26,6±2,4	24,7±0,8	24,3±0,7	НД
САД до ГД, мм рт. ст.	132±9	140±5	152±3	1/3=0,042
ДАД до ГД, мм рт. ст.	85±5	87±3	95±2	НД
Креатинин до ГД, ммоль/л	0,87±0,06	0,86±0,03	0,94±0,04	НД
Мочевина до ГД, ммоль/л	22,4±2,5	22,9±1,4	25,7±2,2	НД
Междиализная прибавка массы тела, кг	3,13±0,33	3,11±0,44	3,13±0,25	НД
Гемоглобин, г/л	92,0±3,5	98,4±8,6	95,1±4,8	НД
Гематокрит, у.е.	26,7±1,3	28,2±1,6	26,3±1,2	НД
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	2,56±0,12	2,77±0,24	2,71±0,15	НД
Общий белок сыворотки крови, г/л	70,7±0,9	69,1±1,1	66,0±1,4	НД
Альбумин сыворотки крови, г/л	37,3±1,6	40,1±1,7	35,6±1,4	НД
Натрий сыворотки крови, ммоль/л	137,2±1,4	139,2±0,7	139,1±0,5	НД
Калий сыворотки крови, ммоль/л	5,31±0,47	5,41±0,27	5,47±0,15	НД
Кальций ионизированный сыворотки крови, ммоль/л	1,21±0,01	1,25±0,03	1,21±0,03	НД
КТ/V	1,23±0,02	1,27±0,02	1,24±0,03	НД
Степень редукции мочевины, %	62,6±2,5	66,9±1,4	66,1±2,0	НД
Объем УФ клинически, л	3,41±0,39	3,08±0,29	2,71±0,33	НД

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; УФ – ультрафильтрация, НД – недостоверно.

Таблица 2

Динамика ООЖ на фоне процедуры ГД, $\bar{X} \pm m$

№	Показатель	Гипогидратация, n=27	Нормогидратация, n=46	Гипергидратация, n=49	p
До ГД					
1	ООЖ, л	32,9±0,9	34,3±0,1	36,5±0,7	1/2=0,045 1/3=0,025 2/3=0,003
2	ООЖ, % д	95,7±1,6	100,4±0,2	108,0±0,6	1/2=0,0003 2/3=0,0001 1/3=0,0001
3	ООЖ, % МТ	43,7±2,7	46,7±1,3	52,2±0,9	1/3=0,0005
4	ООЖ дельта	-0,616±0,164	1,189±0,105	2,841±0,233	1/2=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,000
После ГД					
5	ООЖ, л	31,4±0,9	31,5±0,9	34,1±0,6	1/3=0,013
6	ООЖ, % д	94,0±0,6	98,1±0,3	102,4±0,4	1/2=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,0001
7	ООЖ, % МТ	41,1±2,9	48,5±1,9	54,6±2,3	1/2=0,044 1/3=0,0007 2/3=0,047
8	ООЖ дельта, л	-1,532±0,043	-0,349±0,136	0,779±0,161	1/2=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,0001
p		4/8=0,0001	1/5=0,002 2/6=0,0001 4/8=0,0001	1/5=0,012 2/6=0,0001 3/7=0,016 4/8=0,0001	

тела, величина которого колебалась около верхней границы нормальных значений. Средняя междиализная прибавка массы тела (МТ) составила около 3 кг. Величина систолического АД различалась

между 1-й и 3-й группами, наиболее высокие значения были характерны для пациентов с гипергидратацией. Степень анемии у всех пациентов была умеренной. Уровень азотемии соответство-

вал ХБП 5д. Показатели общего белка и альбумина сыворотки крови соответствовали нормальным значениям. Калий, натрий и ионизированный кальций сыворотки крови также были в пределах референсных значений. Величина «дозы диализа» и степень редукции мочевины во всех группах соответствовали адекватному диализу. Клинически определенный объем УФ был одинаковым во всех трех группах.

В табл. 2 приведены значения динамика ООЖ на фоне процедуры ГД.

По величине ООЖ до гемодиализа группы достоверно различались: наиболее высокие значения отмечались у пациентов с гипергидратацией ($36,5 \pm 0,7$ л), наиболее низкие – у пациентов с гипогидратацией ($32,9 \pm 0,9$ л). Достоверные междугрупповые различия сохранялись и при перерасчете ООЖ в % от должной величины. В то же время при представлении ООЖ в % от массы тела достоверными различия были только между пациентами 1-й и 3-й групп. Стоит подчеркнуть, что даже в группе гипергидратированных пациентов ООЖ составлял менее 60%.

Таблица 3

Динамика ОВнеКЖ на фоне процедуры ГД, $\bar{X} \pm m$

№	Показатель	Гипогидратация, n=27	Нормогидратация, n=46	Гипергидратация, n=49	p
До ГД					
1	ОВнеКЖ, л	11,5±0,4	12,6±0,3	14,1±0,4	1/3=0,00013 1/2=0,049 2/3=0,007
2	ОВнеКЖ, % д	92,1±1,4	100,6±0,7	118,7±1,6	1/2=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,0001
3	ОВнеКЖ, % МТ	13,1±0,3	15,7±0,3	19,2±0,4	1/2=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,0001
4	ОВнеКЖ дельта	-0,632±0,126	1,213±0,081	2,164±0,198	1/2=0,0001 1/3=0,0001
После ГД					
5	ОВнеКЖ, л	9,1±0,5	10,2±0,3	11,7±0,3	1/2=0,004 1/3=0,0001 2/3=0,001
6	ОВнеКЖ, %д	83,2±1,1	94,0±0,9	103,4±1,2	1/2=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,0001
7	ОВнеКЖ, % МТ	12,2±1,1	15,6±0,7	17,3±0,5	1/2=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,021
8	ОВнеКЖ дельта, л	-1,682±0,079	-0,124±0,287	1,176±0,186	1/2=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,0001
p		1/5=0,0001 2/6=0,002	1/5=0,0001 2/6=0,0001 4/8=0,0001	1/5=0,0001 2/6=0,0001 3/7=0,0001	

Таблица 4

Динамика ОВнуКЖ на фоне процедуры ГД, $\bar{X} \pm m$

№	Показатель	Гипогидратация, n=27	Нормогидратация, n=46	Гипергидратация, n=49	p
До ГД					
1	ОВнуКЖ, л	22,7±0,96	22,8±0,49	23,1±0,4	НД
2	ОВнуКЖ, % д	100,9±0,37	101,9±0,3	102,1±0,4	НД
3	ОВнуКЖ, % МТ	30,1±1,2	31,9±0,6	33,4±0,7	НД
4	ОВнуКЖ дельта	0,321±0,107	0,380±0,128	0,439±0,084	НД
После ГД					
5	ОВнуКЖ, л	22,2±0,9	22,5±0,5	22,7±0,5	НД
6	ОВнуКЖ, % д	99,9±0,7	99,9±0,2	101,8±0,2	НД
7	ОВнуКЖ, % МТ	30,3±0,9	31,6±0,8	33,9±0,6	1/3=0,001
8	ОВнуКЖ дельта	0,279±0,109	0,283±0,097	0,287±0,075	
p		НД	НД	НД	

В 1-й группе ООЖ до и после процедуры ГД достоверно не различались ни в абсолютных значениях, ни в процентах от должной величины или МТ. Величина УФ составила $3,41 \pm 0,39$ л и дефицит ООЖ, который до ГД составлял $-0,616 \pm 0,164$ после процедуры увеличился в 2 раза – до $1,532 \pm 0,043$ л.

У нормогидратированных больных ООЖ снизился в соответствии с величиной УФ на $3,08 \pm 0,29$ л. При этом достоверное снижение показателя отмечалось только в процентах от должной величины, но не в процентах от МТ. В 3-й группе величина УФ составила $2,71 \pm 0,33$ л. Процедура ГД сопровождалась соответствующим достоверным снижением ООЖ как в абсолютных, так и в относительных значениях (процент от должной величины и процент от МТ).

В группе гипогидратированных больных дефицит ООЖ увеличился, в группе нормогидратированных – снизился в пределах нормальных значений, а в группе гипергидратированных – остался на значениях, выше нормальных.

Так как ООЖ является результирующей внеклеточной и внутриклеточной жидкости, далее рассмотрены отдельно оба эти компартмента. В табл. 3 приведена динамика ОВнеКЖ на фоне процедуры ГД.

По величине ОВнеКЖ до ГД группы достоверно различались: наиболее высокие значения отмечались у пациентов с гипергидратацией ($14,1 \pm 0,4$ л), наиболее низкие – у пациентов с гипогидратацией ($11,5 \pm 0,4$ л). Достоверные междугрупповые различия сохранялись и при перерасчете ОВнеКЖ в процентах как от должной величины, так и от МТ.

У гипогидратированных пациентов ОВнеКЖ до и после процедуры ГД достоверно снизился пропорционально величине УФ. Однако изменение показателя происходило только при его определении в абсолютных значениях и процентах от должной величины, но в процентах от МТ. Дефицит ОВнеКЖ, который до ГД составлял $-0,632 \pm 0,126$ л, после процедуры увеличился более чем в 2 раза –

до $-1,682 \pm 0,079$ л. У нормогидратированных больных ОВнеКЖ снизился в соответствии с величиной УФ как при определении в абсолютных значениях, так и в процентах от должной величины и в процентах от МТ. При этом после ГД появлялся небольшой гемодинамически незначимый дефицит ОВнеКЖ.

У гипергидратированных пациентов ОВнеКЖ также достоверно снизился пропорционально величине ультрафильтрации УФ как при определении в абсолютных значениях, так и в процентах от должной величины и в процентах от МТ. Однако после процедуры ГД у пациентов сохранялся избыток жидкости $1,176 \pm 0,186$ л.

В табл. 4 приведена динамика ОВнуКЖ на фоне процедуры ГД.

По величине ОВнуКЖ до ГД группы достоверно не различались как при определении в абсолютных значениях, так и в процентах от должной величины и в процентах от МТ. Достоверной динамики ВнуКЖ во время процедуры ГД не происходило ни в одной из обследуемых групп. Тем не менее, следует отметить, что после сеанса ГД появились достоверные различия ОВнуКЖ в процентах от МТ между группой гипо- и гипергидратированных больных.

Клиническая оценка объема необходимой УФ не совпадала с оценкой при использовании биоимпедансометрии. Так, с учетом жажды, эпизодов головокружения, ортостаза, слабости, судорог в икроножных мышцах величина ультрафильтрации в группе гипогидратированных пациентов была определена в 3410 ± 390 мл, а по данным биоимпедансометрии необходимо было удалить 588 ± 222 мл жидкости ($p < 0,0001$). В группе нормогидратированных пациентов величина ультрафильтрации была определена в 3080 ± 291 мл, а по данным биоимпедансометрии необходимо было удалить 2913 ± 295 мл жидкости ($p > 0,1$). В группе гипергидратированных пациентов величина ультрафильтрации была определена в 2715 ± 335 мл, а по

Таблица 5

Величина систолического АД до, во время и после сеанса ГД в зависимости от уровня гидратации, $\bar{X} \pm m$

Состояние гидратации	Систолическое АД, мм рт. ст.					
	30 мин до	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	30 мин после
Гипогидратация, n=27 (5.2)	132±9	124±8	115±8*	111±7*	108±7*	117±8*
Нормогидратация, n=46 (6.8)	140±5	135±5	131±6*	130±5*	126±7*	130±6*
Гипергидратация, n=49 (7)	152±3	148±3	145±3*	144±3*	142±4*	145±4*
p	1/3=0,042	1/3=0,004	1/3=0,0009 2/3=0,044	1/3=0,0005 2/3=0,049	1/3=0,0005 2/3=0,030	1/2=0,037 1/3=0,019 2/3=0,043

Примечание. * Достоверность различий с показателем до ГД $< 0,05$.

данным биоимпедансометрии необходимо было удалить 3917 ± 305 мл жидкости ($p < 0,0001$).

В табл. 5 представлены средние значения систолического АД до, во время и после сеанса ГД в зависимости от уровня гидратации.

До начала ГД наиболее высокие цифры АД были у пациентов с гипергидратацией. В дальнейшем во всех трех группах отмечалось снижение АД, начиная со второго часа процедуры. Однако у больных 3-й группы, в отличие от всех остальных, после сеанса ГД АД сохранялось в пределах высокого нормального – артериальной гипертензии I степени.

Артериальная гипертензия является главной причиной развития гипертрофии левого желудочка. В связи с этим мы сравнили результаты эхокардиографического исследования у пациентов трех обследованных групп (табл. 6).

У пациентов 1-й группы средний размер левого предсердия соответствовал критериям дилатации легкой степени. Значения конечного диастолического объема, ударного объема и фракции выброса были нормальными, что свидетельствовало об отсутствии глобальной систолической дисфункции миокарда. Толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка и величина индекса массы миокарда левого желудочка соответствовали критериям выраженной гипертрофии левого желудочка.

У пациентов 2-й группы средний размер левого предсердия соответствовал критериям дилатации легкой степени. Значения конечного диастолического объема, ударного объема и фракции выброса были нормальными, что свидетельствовало об отсутствии глобальной систолической дисфункции миокарда. Толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка и величина индекса массы миокарда левого желудочка соответ-

ствовали критериям выраженной гипертрофии левого желудочка. У пациентов 3-й группы средний размер левого предсердия соответствовал критериям дилатации легкой степени. Значения конечного диастолического объема, ударного объема и фракции выброса были нормальными, что свидетельствовало об отсутствии глобальной систолической дисфункции миокарда. Толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка и величина индекса массы миокарда левого желудочка соответствовали критериям выраженной гипертрофии левого желудочка.

Таким образом, основные тенденции в группах были сходными. Вместе с тем, были выявлены и различия. Так, диаметр левого предсердия достоверно различался между гипо- и гипергидратированными пациентами: соответственно $41,3 \pm 0,8$ и $44,5 \pm 0,9$, $p = 0,023$. Показатели гипертрофии левого желудочка были наименьшими у нормогидратированных больных и практически не различались у гипо-, и гипергидратированных пациентов.

При проведении корреляционного анализа между показателями эхокардиографии и общим объемом жидкости были выявлены следующие взаимосвязи. Для 1-й группы: между ООЖ и диаметром левого предсердия ($R_s = 0,475$, $p = 0,015$), ударным объемом левого желудочка ($R_s = 0,502$, $p = 0,011$), индексом массы миокарда левого желудочка ($R_s = -0,374$, $p = 0,021$). Для 2-й группы: между ООЖ и диаметром левого предсердия ($R_s = 0,310$, $p = 0,020$), диаметром левого желудочка в диастолу ($R_s = 0,351$, $p = 0,023$), конечным диастолическим объемом левого желудочка ($R_s = 0,320$, $p = 0,019$), ударным объемом левого желудочка ($R_s = 0,259$, $p = 0,045$). Для 3-й группы: между ООЖ и диаметром левого желудочка ($R_s = 0,415$, $p = 0,003$), конечным диастолическим объемом левого желудочка ($R_s = 0,428$

Таблица 6

Результаты эхокардиографического исследования, $\bar{X} \pm m$

	Гипогидратация, n = 27	Нормогидратация, n = 46	Гипергидратация, n = 49	p
Диаметр ЛП, мм	41,3±0,8	42,7±0,9	44,5±0,9	1/3=0,023
Конечный ДО, мл	105,0±6,7	112,9±7,2	116,1±5,3	НД
Ударный объем, мл	71,5±4,6	73,8±4,2	75,5±3,7	НД
ФВ, Тейхольц, %	67,8±2,6	66,5±3,5	65,1±3,0	НД
Толщина МЖП, мм	13,4±0,4	11,9±0,5	14,1±0,7	1/2=0,042 2/3=0,013
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	13,1±0,3	11,9±0,4	13,7±0,3	1/3=0,037 2/3=0,0005
ИММЛЖ, г/м ²	187,1±16,3	141,5±12,7	204,8±15,2	1/2=0,031 2/3=0,002

Примечание. ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ДО – диастолический объем; ФВ – фракция выброса; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

, $p=0,025$), ударным объемом левого желудочка ($R_s=0,566$, $p=0,0001$), индексом массы левого желудочка ($R_s=0,381$, $p=0,005$).

Как было показано выше, уровень гидратации взаимосвязан с особенностями центральной гемодинамики во время сеанса ГД. Далее был проведен корреляционный анализ между величиной ООЖ, ОВнеКЖ, ОВнуКЖ и средним артериальным давлением за 30 мин до начала, за каждый час и через 30 мин после процедуры ГД. Между ООЖ, ОВнуКЖ и перечисленными параметрами взаимосвязи выявлено не было. Вместе с тем, для 1-й группы были получены корреляции между ОВнеКЖ и систолическим АД во время 2-го часа ГД ($R_s=0,333$, $p=0,046$), 3-го часа ГД ($R_s=0,335$, $p=0,046$), 4-го часа ГД ($R_s=0,375$, $p=0,044$) и через 30 мин после ГД ($R_s=0,380$, $p=0,025$). Для 2-й группы между ОВнеКЖ и систолическим АД за 30 мин до ГД ($R_s=0,259$, $p=0,048$), во время 1-го часа ГД ($R_s=0,278$, $p=0,031$), 2-го часа ГД ($R_s=0,325$, $p=0,017$), 3-го часа ГД ($R_s=0,301$, $p=0,025$), 4-го часа ГД ($R_s=0,314$, $p=0,021$). Для 3-й группы между ОВнеКЖ и систолическим АД за 30 мин до ГД ($R_s=0,382$, $p=0,009$), во время 1-го часа ГД ($R_s=0,334$, $p=0,017$), 2-го часа ГД ($R_s=0,305$, $p=0,019$), 3-го часа ГД ($R_s=0,293$, $p=0,022$), 4-го часа ($R_s=0,287$, $p=0,025$), через 30 мин после ГД ($R_s=0,273$, $p=0,033$).

ОБСУЖДЕНИЕ

ГД является процедурой, моделирующей некоторые функции почки, в том числе и водовыделительную. УФ во время ГД, как правило, сопровождается снижением АД, что является ответом на уменьшение объема циркулирующей крови. Тактически и стратегически важной задачей является адекватное определение необходимого объема УФ. Это один из важных факторов снижения риска смертности у диализных пациентов. Недостаточная УФ ведет к гиперволемии, артериальной гипертензии и развитию гипертрофии левого желудочка. Избыточная УФ рассматривается, в первую очередь, с точки зрения эпизодов артериальной гипотензии и в связи с этим – риска обморочных состояний, ведущих к серьезным травмам у больных с нарушением фосфорно-кальциевого обмена.

Клиническая оценка объема ультрафильтрации базируется на концепции «сухого веса». «Сухой вес», по определению В. Чагга и соавт. (1983), – это МТ пациента в конце процедуры ГД, при которой больной сохраняет нормальный уровень АД до следующей процедуры без применения гипотензивных средств [12]. Однако чаще всего за «су-

хой вес» принимают наименьшую МТ больного, которого удается достичь за счет УФ, при которой не возникает эпизодов артериальной гипотензии в ходе проведения самой процедуры ГД [13].

Прибавка МТ в междиализный день по сравнению с «сухим весом» принимается за избыток жидкости в организме, который требует удаления за время ГД с помощью УФ. Наиболее стабильные результаты лечения достигаются в том случае, если прибавка в весе в абсолютных значениях не выходит за пределы 2,5–3,5 кг [14].

Однако клиническая оценка «сухого веса» чаще всего является неточной. Динамика МТ может быть обусловлена не только особенностями гидратации, но и нутритивным статусом. Симптомы, обычно ассоциируемые с гипо- или гиперволемией, не являются специфичными. Поэтому возникает потребность в инструментальной диагностике степени гидратации [15, 16].

С этой целью мы использовали метод биоимпедансометрии у 122 пациентов, получающих лечение ГД. Лишь 37,7% больных находились в состоянии нормогидратации. У 40,1% был выявлен избыток ОВнеКЖ, у 22,2% – ее недостаток. Это подтверждает предположение о том, что адекватная клиническая оценка «сухого веса» затруднительна. Одной из причин может служить то обстоятельство, что в формулах для расчета объема общей жидкости используют коэффициент 0,6 или 0,56 в связи с предположением о том, что общий объем жидкости в организме составляет 56 или 60% от МТ. В нашем исследовании показано, что общий объем жидкости составлял около 56% от МТ только у гипергидратированных больных.

Дигиталис-подобные факторы повышают внутриклеточную концентрацию натрия, что приводит к увеличению ОВнуКЖ [17]. Однако ОВнуКЖ у пациентов всех трех групп был нормальным. Следовательно, можно думать, что уровень этих стероидов был относительно невысоким, и их неблагоприятные кардиотонические эффекты были минимальны.

Пациенты с разным уровнем гидратации не различались по возрасту, полу, длительности диализной терапии, основным клинико-лабораторным показателям. Среднее АД во всех группах не превышало артериальной гипертензии I степени. Уровень азотемии соответствовал ХБП Vд стадии. Не отмечалось дизэлектролитемии. Отмечалась Анемия была выражена умеренно. Нарушений белкового обмена не наблюдалось. Имелась тенденция к увеличению МТ. Доза диализа и объемы УФ были сходными во всех группах. Таким образом, обслед-

дованные представляли собой достаточно стабильных пациентов, у которых процедуры ГД проводились в стандартном, эффективном режиме.

Однако для больных 1-й и 3-й групп такой стандартный режим не был оптимальным. В 1-й группе УФ была избыточной, что приводило к увеличению дефицита ОВнеКЖ в 2 раза после сеанса ГД. Результатом является нарушение пищевого поведения, в связи с чем больной пьет больше жидкости в междиализные дни и приходит на очередной сеанс ГД с междиализной прибавкой МТ около 3 л. Этот объем воспринимается как примерная величина УФ, и возникает замкнутый круг. В 3-й группе УФ была недостаточной, что препятствовало достижению целевого АД у пациентов данной группы.

Динамика АД во время сеанса ГД у пациентов была сходной. Начиная со 2-го часа процедуры происходило постепенное снижение АД. После ГД величина систолического АД у всех больных снижалась на 10 мм рт. ст., достигая величин в 1-й группе ниже целевых значений, а во 2-й группе – выше целевых значений. Подобные изменения в ходе длительного лечения не могли не сказаться на состоянии миокарда.

При проведении эхокардиографического исследования гипертрофия левого желудочка была выявлена у пациентов всех групп. Однако, к нашему удивлению, наиболее высокие значения индекса массы миокарда левого желудочка были отмечены не только у гипер-, но и гипогидратированных пациентов. Учитывая нормальные значения конечного диастолического объема, ударного объема и фракции выброса в 1-й группе, можно предположить, что именно гипертрофия левого желудочка поддерживает их на достаточном уровне, что подтверждается результатами корреляционного анализа. Следовательно, индивидуально подобранная при помощи биоимпедансометрии величина УФ могла бы уменьшить прогрессирование гипертрофии левого желудочка и предотвратить связанные с ней осложнения как у гипер-, так и у гипогидратированных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое определение «сухого веса» и основанный на этом расчет УФ не являются оптимальными. Одним из следствий может быть появление в когорте диализных больных пациентов с гипер- и гипогидратацией. В обоих случаях отмечается ускоренное развитие гипертрофии левого желудочка у пациентов с избыточной и недостаточной УФ. Расчет индивидуально подобранного объема УФ при помощи биоимпедансометрии может

способствовать замедлению прогрессирования гипертрофии левого желудочка.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Суворов АВ, Зубеева ГН, Суслова 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. Шишкин АН, Федорова ЮЮ. Интрадиализная гипотония: факторы, ассоциированные с процедурой гемодиализа. *Нефрология* 2012; 16 (2):64-38
3. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F et al. EBPG guideline on haemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(2): 22-44
4. Palmer BF. Can chronic volume overload be recognized and prevented in hemodialysis patients? *Semin Dial* 2009; 22(5): 489-491
5. Phillipps LM, Harris DC. Review: modeling the dialysate. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15(4): 393-398
6. Бовкун ИВ, Румянцев АШ Оценка тактики проведения сеанса гемодиализа у больных с разной величиной артериального давления. *Нефрология* 2006; 10 (3): 62-67
7. Bonello M, House AA, Cruz D et al. Integration of blood volume, blood pressure, heart rate and bioimpedance monitoring for the achievement of optimal dry body weight during chronic hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2007; 30 (12): 1098-1108
8. Jaffrin MY, Morel H Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. *Med Eng Phys* 2008 Dec; 30(10):1257-1269
9. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE et al. ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(9):1126-1166
10. Daugirdas JT. Simplified equations for monitoring Kt/V, PCRn, eKT/V and ePCRn. *Adv Ren Replace Ther* 1995; 2 (4): 295-304
11. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15(5): 458-482
12. Charra B, Caemard E, Cuhe M, Laurent G. Control of hypertension and prolonged survival on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1983;33(2):96-99
13. Raimann J, Liu L, Tyagi S. et al. A fresh look at dry weight. *Hemodial Int* 2008;12(4):395-405
14. Смирнов А.В. Заместительная почечная терапия. *Нефрология* 2011; 15 (1): 33-46
15. Brooks ER, Fatallah-Shaykh SA, Langman CB. et al. Bioelectric impedance predicts total body water, blood pressure, and heart rate during hemodialysis in children and adolescents. *J Ren Nutr* 2008;18(3):304-311
16. Onofriescu M, Mardare NG, Segall L. et al. Randomized trial of bioelectrical impedance analysis versus clinical criteria for guiding ultrafiltration in hemodialysis patients: effects on blood pressure, hydration status, and arterial stiffness. *Int Urol Nephrol* 2012;44(2):583-591
17. Kolmakova EV, Haller ST, Kennedy DJ. et al. Endogenous cardiotonic steroids in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(9):2912-2919

Поступила в редакцию 05.06.2012 г.

Принята в печать 28.06.2012 г.

© М.Н.Слесаревская, А.В.Жарких, 2012
УДК 616.62-002.289:615.849.19

М.Н. Слесаревская¹, А.В. Жарких¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ЛЕЙКОПЛАКИЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ДИОДНЫМ ЛАЗЕРОМ НА АППАРАТЕ «ЛАХТА-МИЛОН»

M.N. Slesarevskaya, A.V. Zharkikh

EFFICACY OF LASER COAGULATION AT PATIENTS WITH URINARY BLADDER LEUKOPLAKIA WITH THE DIODE LASER ON LAHTA-MILON

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценка эффективности и безопасности лазерной коагуляции лейкоплакии мочевого пузыря диодным лазером. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находилось 137 пациенток с диагнозом лейкоплакия мочевого пузыря, которым была выполнена цистоскопия, биопсия участка измененной слизистой оболочки и лазерная коагуляция измененной слизистой оболочки мочевого пузыря диодным лазером с длиной волны 810 мкм. У 103 пациенток измененной слизистой оболочки располагались в области треугольника Льюто, у 10 пациенток изменения слизистой оболочки были под устьем правого мочеточника, у 8 – под устьем левого мочеточника, у 16 женщин имелось сочетанное поражение шейки мочевого пузыря и задней стенки мочевого пузыря. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** По данным гистологического исследования у 121 (88%) пациентки был подтвержден диагноз: лейкоплакия мочевого пузыря, у 16 (12%) – хронический цистит. Через несколько суток после лазерной коагуляции измененной слизистой оболочки мочевого пузыря все пациентки отмечали исчезновение дизурии, урежение позывов к мочеиспусканию, снижение их императивности. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Преимуществами применения диодного лазера являются значительное сужение зоны некроза, необходимый эффект может быть достигнут при меньших показателях мощности, отсутствие кровотечения, заживление без грубого рубца, малая болезненность. Оптимальным сочетанием свойств, необходимых для осуществления хирургических вмешательств на мягких тканях в водной среде, обладает лазерное излучение с длиной волны $0,81 \pm 0,01$ мкм.

Ключевые слова: лейкоплакия мочевого пузыря, треугольник Льюто, лазерная коагуляция.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH. Evaluation of efficacy and safety of urinary bladder leukoplakia laser coagulation by diode laser. **PATIENTS AND METHODS.** 137 female patients with urinary bladder leukoplakia were observed. They were performed cystoscopy, biopsy of modified mucous membrane area and laser coagulation of urinary bladder modified mucous membrane by diode laser with wavelength 810 mkm. In 103 patients modified mucous membrane area located in vesical triangle, in 10 patients mucous membrane modifying was under right ureteral orifice, in 8 – under left ureter orifice, 16 women had combined injury of bladder neck and posterior bladder wall. **RESULTS.** According to histological examination data following diagnosis were confirmed: at 121 patients (88%) – urinary bladder leukoplakia, at 16 patients (12%) – chronic cystitis. Several days after laser coagulation of urinary bladder modified mucous membrane all patients noted disappearance of disuria, decrease of uriesthesia and its urgency. **CONCLUSION.** Advantages of diode laser usage are: significant reduction of necrotic zone, required effect may be reached at minor capacity measures, lack of hemorrhage, recovery without coarse cicatrix, slight tenderness. Laser radiation wavelength $0,81 \pm 0,01$ mkm have optimal combination of features necessary for surgical treatment on soft tissues in water.

Key words: urinary bladder, leukoplakia, vesical triangle, laser coagulation.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический цистит занимает одно из ведущих мест среди всех урологических заболеваний [1]. Одной из гистологических форм хронического воспалительного процесса мочевого пузыря является плоскоклеточная метаплазия переходного эпителия с различной степенью ороговения, представленная

очагами белесоватого налета, четко ограниченными от неизменной слизистой оболочки – лейкоплакия мочевого пузыря [1–3]. Она выявляется у 60–67% больных, находящихся в клинике с диагнозом хронический цистит. Заболевание охватывает в основном женщин работоспособного возраста (от 20–50 лет), значительно снижая качество жизни пациенток, способствует развитию невротического состояния, приводит к утрате работоспособности [4, 5]. Клиническими проявлениями забо-

Жарких А.В. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова, кафедра урологии. Тел.: 2349196; 89217563370; E-mail: sauri_doc@mail.ru

левания являются стойкая дизурия и синдром хронических тазовых болей.

Этиологическими факторами лейкоплакии считают: урогенитальную инфекцию, приводящую к стойкой морфологической перестройке уротелия, генетическую предрасположенность, частые сопутствующие гинекологические заболевания (воспалительные процессы, гормональные нарушения), способность Гр (-) микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс в уретре и мочевом пузыре к адгезии к клеткам эпителия вследствие наличия фимбрий и ворсин [3–5].

Консервативные методы лечения (антибактериальная терапия, симптоматическое лечение, инстилляции мочевого пузыря, физиотерапевтическое лечение) лишь временно приносят клинико-лабораторное улучшение состояния, что, в свою очередь, привело к широкому распространению хирургических методов лечения лейкоплакии мочевого пузыря [4, 5, 7].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы наблюдали 137 пациенток с жалобами на учащенное, болезненное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию, боли над лоном, мочеиспускание малыми порциями, никтурию от 1 до 10 раз, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. Количество мочеиспусканий за сутки было от 7 до 22 раз. Продолжительность заболевания у всех пациенток была от 1 года до 4 лет. Все они проходили неоднократные курсы консервативного лечения в амбулаторных условиях. Всем пациенткам были выполнены цистоскопия, биопсия и лазерная коагуляция измененной слизистой оболочки мочевого пузыря. Длительность оперативного вмешательства составляла от 5 до 7 мин. Срок наблюдения за больными после лазерной коагуляции оболочки мочевого пузыря составил от 3 мес до 1 года.

Возраст пациенток составлял от 19 до 63 лет, а средний возраст больных был равным $32,6 \pm 3,3$ года. Большинство пациенток находились в возрастной группе от 25 до 40 лет. У 103 (75%) пациенток участки измененной слизистой оболочки располагались в области треугольника Льюто, у 10 (7%) пациенток изменения слизистой оболочки были под устьем правого мочеточника, у 8 (5%) – под устьем левого мочеточника, у 16 (13%) женщин имелось сочетанное поражение шейки мочевого пузыря и задней стенки мочевого пузыря. Размеры участков уротелия с лейкоплакией были от 6 до 30 мм.

При бактериальном посеве мочи у 85% больных выявлен рост кишечной палочки числом до

10^3 КОЕ/мл, у 5% – рост эпидермального стафилококка до 10^5 КОЕ/мл, у 10% – единичный рост кокковой флоры. При исследовании мазков из уретры методом полимеразной цепной реакции у 113 (82,5%) пациенток было выявлено наличие папилломавируса человека. В остальных случаях определялись *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* и *Herpes genitalis*. Очень часто встречалась микст-инфекция. У 31 пациентки из 137 были выделены 2 микроорганизма, у 29 – три возбудителя, а у 1 пациентки – 4 возбудителя. Все пациентки перед оперативным лечением получали этиотропную антибактериальную терапию.

У больных с хроническим циститом с лейкоплакией мочевого пузыря определено уменьшение среднеэффективного объема мочевого пузыря ($126,9 \pm 21,3$), $p < 0,001$ относительно нормальных показателей. Все наблюдаемые нами больные как перед хирургическим вмешательством, так и в ближайшие и отдаленные сроки, были подвергнуты клиническим, лабораторным, ультразвуковым, уродинамическим методам исследования.

Мы применяли метод лазерной коагуляции лейкоплакии мочевого пузыря диодным лазером на аппарате «Лакта-Милон», длина волны лазерного излучения составляла 0,81 мкм, мощность излучения – 0,1–16 Вт, режим работы – непрерывный импульсный, длительность излучения – 0,05–3 с, диапазон частоты автоповтора импульсов – 0,1–10 Гц, потребляемая мощность от сети – 220 В. Для доставки лазерного излучения с указанной длиной волны в зону работы использовали тонкое (с внешним диаметром 0,4–0,6 мм), гибкое, кварцевое волокно. Оптимальным сочетанием свойств, необходимых для осуществления хирургических вмешательств на мягких тканях в водной среде, обладает лазерное излучение с длиной волны $0,81 \pm 0,01$ мкм.

Биологическими эффектами высокоэнергетического лазерного излучения в водной среде являются: нагрев, коагуляция, карбонизация (min), абляция.

Преимуществами контактного метода являются значительное сужение зоны некроза, у дистального торца световода, контактирующего с определенной тканью, хорошая теплоотдача, а значит отпадает необходимость в его охлаждении, необходимый эффект может быть достигнут при меньших показателях мощности, малоинвазивность, практическое отсутствие кровотечений, абластичность и стерилизующее действие лазерного излучения, заживление без грубого рубца.

После проведения хирургического лечения все пациентки получали комплексную консервативную

(нестероидные противовоспалительные препараты, антибактериальную, противовирусную, иммуностимулирующую) терапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты лазерной коагуляции участков измененной слизистой оболочки у пациенток с хроническим циститом с лейкоплакией мочевого пузыря оценивали на основании уменьшения или исчезновения симптомов дизурии, императивных позывов к мочеиспусканию, отсутствия тазовых и уретральных болей, отсутствия изменений воспалительного характера в общем анализе мочи, а также участков лейкоплакии, при контрольной цистоскопии через 1 и 6 мес после проведенного оперативного лечения.

Уже через 7–10 дней после проведенного оперативного лечения пациентки отмечали исчезновение дизурии, урежение позывов к мочеиспусканию, снижение их императивности.

При обследовании через один месяц количество мочеиспусканий за сутки уменьшилось в 2 раза относительно данных до проводимого лечения ($10,79 \pm 3,6$ до $5,9 \pm 1,7$, $p < 0,05$), императивные позывы беспокоили пациенток в 2,7 раза меньше по сравнению с начальными показателями ($19,5 \pm 3,1$ до $7,6 \pm 2,9$, $p < 0,05$), количество ночных мочеиспусканий уменьшилось с $1,81 \pm 1,2$ до $0,7 \pm 0,6$, $p < 0,05$. Интенсивность тазовых и уретральных болей достоверно уменьшилась в 2,5 раза.

Учитывая, что до лечения объем мочевого пузыря был уменьшен, что объясняется симптомами дизурии и наличием императивных позывов, а также возникновением болей над лоном при переполнении мочевого пузыря – скорость максимального потока мочи была снижена у всех пациенток. После проведенного лечения на фоне уменьшения ведущих симптомов заболевания объем мочи, который пациентки могли удержать до возникновения позыва, увеличился. Что подтверждается данными урофлоуметрии, проведенными на 14-й день после лазерной коагуляции. Объем мочевого пузыря увеличился с $126,9 \pm 21,3$ до $237 \pm 23,7$ мл, $p < 0,001$, максимальная скорость мочеиспускания увеличилась с $15,9 \pm 0,7$ до $23,7 \pm 1,6$ мл/с, $p < 0,001$. Урофлоуметрия не является опорным методом для определения эффективности лечения, но дополняет объективное мнение о его результатах.

Всем пациенткам через 1 и 6 мес после оперативного лечения выполняли уретероцистоскопию, по результатам которой в зоне лазерной коагуля-

ции через 1 мес определялись отек слизистой оболочки и гиперемия умеренной степени выраженности. При контрольном исследовании через 6 мес в месте коагуляции метаплазированной слизистой оболочке очагов изменений по типу лейкоплакии не было выявлено, у 15 пациенток (11%) фрагмент регенерированной стенки мочевого пузыря был изменен по типу умеренного отека и гиперемии. У 9 (6,5%) пациенток при уретероцистоскопии выявлено наличие рыхлого слоя лейкоплакии в области шейки мочевого пузыря.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с полученными данными об эффективности применения диодного лазера при лазерной коагуляции измененной слизистой оболочки мочевого пузыря, мы полагаем, что он является методом выбора при лечении хронического цистита с лейкоплакией мочевого пузыря, так как в результате удаления функционально неполноценного метаплазированного эпителия, коррекции воспалительных изменений стенки мочевого пузыря, улучшения показателей качества мочеиспускания, повышается уровень эффективности лечения больных лейкоплакией мочевого пузыря. Применение диодного лазера, преимуществами которого являются значительное сужение зоны некроза, малые показатели мощности, при котором может быть достигнут необходимый эффект, практическое отсутствие кровотечения, заживление без грубого рубца, малая болезненность, дает возможность использовать данный метод как в стационарном лечении, так и амбулаторно.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лоран ОБ, Синякова ЛА, Косова ИВ и др. Лейкоплакия мочевого пузыря – новый взгляд на проблему. *Эффективная фармакотерапия в урологии* 2008; (2): 56-61
2. Клименко ИА. Кандидомикозный цистит и лейкоплакия мочевого пузыря. *Урол Нефрол* 1989; 83: 71-73
3. Лоран ОБ, Синякова ЛА, Косова ИВ и др. *Лейкоплакия мочевого пузыря как причина стойкой дизурии*. Медицинское информационное агентство, М., 2008
4. Возианов АФ, Романенко АМ, Клименко ИА. *Предрак и ранние формы рака мочевого пузыря*. Киев, 1994
5. Неймарк АИ, Неймарк БА, Кондратьева ЮС. *Дизурический синдром у женщин*. ГЭОТАР-Медия, М., 2010; 140-167
6. Плетнев СД. *Лазеры в клинической медицине*. Медицина, М., 1981; 400
7. Царева АВ. Синдром гиперактивного мочевого пузыря у пациенток с лейкоплакией мочевого пузыря. *Современные вопросы урологии, оперативной нефрологии, андрологии и репродуктивной медицины. Сборник научных трудов*. Новосибирск, 2008; 71-74

Поступила в редакцию 05.04.2012 г.
Принята в печать 28.06.2012 г.

© И.В.Князькин, А.Г.Горбачев, С.Х.Аль-Шукри, С.Ю.Боровец, А.Г.Тюрин, 2012
УДК 616.65-002-092.4

*И.В. Князькин¹, А.Г. Горбачев¹, С.Х. Аль-Шукри¹,
С.Ю. Боровец¹, А.Г. Тюрин²*

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОСТАТИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА МЕЛКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

I.V. Knyaz'kin, A.G. Gorbachev, S.H. Al-Shukri, S.Yu. Borovets, A.G. Tyurin

PATHOGENETIC PROSTATITIS MODEL IN EXPERIMENT AT SMALL LABORATORY ANIMALS

Кафедры ¹урологии и ²патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Разработка патогенетической модели простатита, основанной на индуцировании первой фазы воспаления – альтерации (повреждения) тканей и клеток с выделением медиаторов посредством патологической венозной гиперемии предстательной железы. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Приток венозной крови вызывали однократным введением в прямую кишку крыс 1 мл смеси скипидара (метаксилола или ортоксилола) с 10 % раствором димексида в соотношении 1:4 по специальному атравматичному полужесткому катетеру длиной 25 мм (расстояние от ануса до предстательной железы у крыс). Исследование проведено на 98 беспородных белых крысах-самцах массой 180±30 г в двух сериях опытов. 1-я серия (46 крыс) посвящена острому простатиту, 2-я (52 крысы) – хроническому. В обеих сериях опыта крысы 1-й группы были интактными. Крысам 2-й и 3-й групп в прямую кишку вливали соответственно 0,25 мл димексида или 0,25 мл скипидара. Таким же способом в обеих сериях крысам 4-й группы в прямую кишку вливали 1 мл смеси скипидара с димексидом. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Результаты оценивали через 10 (в 1-й серии) и 35 сут (во 2-й серии). Крыс выводили из опыта путем гильотинизации. Микроскопическое исследование показало наличие в предстательной железе крыс опытных групп ярко выраженного острого (в 1-й серии) и хронического (во 2-й серии) воспаления. При этом характерные изменения эпителия и стромы сопровождалось выраженными изменениями венозного русла, включая микротромбоз венул. Более чем в 57% случаев хроническому воспалению предстательной железы сопутствовало хроническое воспаление семенных пузырьков, а почти в 30% случаев развивался и хронический проктит. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведенное исследование подтверждает ведущую роль патологической венозной гиперемии в патогенезе как острого, так и хронического воспаления предстательной железы. Вызываемый таким способом простатит является типичным примером неспецифической воспалительной реакции. Развитие воспаления в предстательной железе сопровождается воспалением семенных пузырьков и может осложниться сопутствующим хроническим проктитом. Результаты исследования подчеркивают необходимость применения средств патогенетического действия при комплексном лечении и острого, и хронического простатита.

Ключевые слова: простатит, патогенетическая модель, эксперимент, мелкие лабораторные животные.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH. Pathogenic prostatitis model development based on inflammation initial phase induction – alteration (injury) of tissues and cells with secretion of mediators by pathological prostate venous hyperemia. **MATERIALS AND METHODS.** Venous flow caused by one dose delivery of 1 ml cocktail of turpentine oil (metaxylene or orthoxylylene) and 10% Dimexidum solution in the ratio of 1:4 per rectum in rats via special atraumatic semihard catheter of 25 mm length (distance between anus and prostate at rats). Research was carried out in 2 sets of tests on 98 white outbreed rats males with weight 180±30 g. First set (46 rats) is dedicated to acute orostatitis, second (52 rats) – to chronic prostatitis. In both sets rats of 1 group were intact. To rats of 2-nd and 3-rd groups 0.25 ml Dimexidum or 0.25 ml turpentine were infused per rectum. In the same way in both sets 1 ml of cocktail of Dimexidum and turpentine was infused to rats of 4 group per rectum. **RESULTS.** Results were estimated after 10 days (in first set) and 35 days (in second set). Rats were taken out of test with guillotine. Microscopic research revealed presence of strongly marked acute (in 1-st set) and chronic (in 2-nd set) inflammation in prostate at rats of test groups. Thus specific changes of epithelium and stroma were associated with significant changes of venous bed, including venules microthrombosis. More than in 57% of cases chronic inflammation was associated with chronic gonocystitis and almost in 30% of cases also developed chronic proctitis. **CONCLUSION.** The study confirms leading role of pathological venous hyperemia in pathogenesis both acute and chronic prostatitis. Prostatitis caused in this way is a typical example of nonspecific inflammatory response. Development of prostatitis is associated with gonocystitis and can complicate with associated chronic proctitis. Results of research impphasize the need of pathogenetic action medicines in complex treatment of both acute and chronic prostatitis.

Key words: prostatitis, pathogenetic model, test, small laboratory animals.

Боровец С.Ю. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17,
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54, кафедра урологии. Тел.:
+7 911 299 46 05; E-mail: sborovets@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Чтобы оценить биологические свойства, терапевтическую эффективность и особенности действия новых лекарственных препаратов, необходимо иметь модель болезни на мелких лабораторных животных. При разработке модели хронического простатита исследователи обычно направляли свои усилия на прямое инфицирование предстательной железы, «создание» дисбаланса половых гормонов в организме животного или индукцию иммунных реакций в ответ на антигены, образующиеся в предстательной и придаточных половых железах [1, 2].

Цель исследования: разработка оригинальной патогенетической модели простатита. Ее идея исходит из представления о ведущей роли нарушений органной гемодинамики и микроциркуляции в патогенезе воспаления [3, 4].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Предложенный способ инициации простатита (И.В. Князькин, А.Г. Горбачев, А.Г. Тюрин. РП № 1007/92 СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова) предполагает индуцирование первой фазы воспаления – повреждения (альтерации) тканей и клеток с выделением медиаторов в результате патологической венозной гиперемии предстательной железы. Приток венозной крови вызывали однократным введением в прямую кишку крыс 1 мл смеси скипидара (метаксилола или ортоксилола) с 10% раствором димексида (в качестве проводника) в соотношении 1:4. Смесь энергично встряхивали в течение одной минуты для большей гомогенности ее и образования мелкодисперсной эмульсии, затем вливали в прямую кишку крыс по специальному атравматичному полужесткому катетеру диаметром 3 мм и длиной 25 мм (расстояние от ануса до предстательной железы у крыс).

Чтобы подтвердить патогенетическую обоснованность и эффективность такого способа моделирования воспаления предстательной железы, мы провели специальное исследование на 98 беспородных белых крысах-самцах массой 180 ± 30 г в двух сериях опытов.

1-я серия опытов (46 крыс) посвящена острому простатиту, 2-я (52 крысы) – хроническому.

В каждой серии крысы были разделены на 4 группы. Все они находились в одинаковых условиях. Способ инициации простатита и методика контроля в обеих сериях были одинаковыми. Некоторая разница касалась лишь количества крыс по группам и продолжительности исследования (острый и хронический простатит).

Характер и особенности макро- и микроскопических изменений в предстательной железе при остром и хроническом воспалении мы оценивали в соответствующие (10 и 35 суток) сроки от начала исследования. Крыс выводили из опыта путем гильотинизации под легким эфирным наркозом, после чего брали материал для морфологических исследований. Таким материалом были предстательная железа, семенные пузырьки и прилежащий к ним участок прямой кишки.

В обеих сериях опыта в 1-й группе были интактные крысы. Крысам 2-й группы в прямую кишку на глубину 25 мм вливали 0,25 мл димексида, крысам 3-й группы – 0,25 мл скипидара. Таким же способом в обеих сериях крысам 4-й группы в прямую кишку вливали 1 мл смеси скипидара с димексидом.

Одним из достоверных критериев, характеризующих патологические изменения в больном органе и организме в целом, является весовой коэффициент, определяемый как отношение массы органа в миллиграммах к массе животного в граммах [5].

После макроскопической оценки удаленных органов готовили гистологические препараты предстательной железы, семенных пузырьков и прямой кишки и окрашивали их гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При визуальной оценке через 10 сут от начала опыта (1-я серия) мы не усмотрели различий во внешних параметрах предстательной железы и семенных пузырьков у крыс 1-й и 2-й групп. Не было заметных отклонений и в показателях весового коэффициента предстательной железы и семенных пузырьков крыс обеих этих групп.

В то же время обращало на себя внимание увеличение семенных пузырьков крыс 3-й и, особенно, 4-й группы. Весовой коэффициент предстательной железы и семенных пузырьков у крыс 3-й группы увеличился по сравнению с таковым у интактных крыс 1-й группы соответственно в 1,5 и 4 раза, а в 4-й (опытной) группе это увеличение составило 3,5 и 8 раз (табл. 1). Такие изменения позволяли думать о состоявшемся воспалении этих органов.

Микроскопическая картина предстательной железы и семенных пузырьков крыс 1-й и 2-й групп была сходной. Стромально-сосудистый и паренхиматозный компоненты соответствовали гистологической норме (рис. 1). Значит димексид не является патогеном по отношению к предстательной железе и семенным пузырькам.

Таблица 1

Весовой коэффициент предстательной железы и семенных пузырьков у крыс через 10 сут после инициации простатита ($\bar{X} \pm m$)

Группы крыс (n=46)	Весовой коэффициент	
	предстательной железы	семенных пузырьков
1-я (n=6)	1,38±0,31	0,39±0,05
2-я (n=11)	1,45±0,63	0,37±0,32
3-я (n=9)	2,11±0,42**	1,25±0,32**
4-я (n=20)	4,76±0,51*	3,08±0,14*

Примечание. * p<0,001; ** p<0,01 по сравнению с соответствующим показателем в 1-й группе.

Характерными изменениями предстательной железы в препаратах крыс 3-й группы были венозное полнокровие и кровоизлияния под фиброзной капсулой, а также резко выраженное полнокровие сосудов окружающей клетчатки. Такие сосудистые изменения оказались еще более яркими в препаратах крыс 4-й группы, при гистологическом исследовании которых можно было наблюдать выраженную белковую дистрофию эпителия ацинусов, в просвете – накопление белковых масс с множественными скоплениями лейкоцитов. Этому сопутствовали отек и фиброз стромы, которая была инфильтрирована лейкоцитами и единичными макрофагами. В строме – свежие кровоизлияния, полнокровие микрососудов, стаз и микротромбы в венулах. Описанная картина подтверждала наличие острого воспаления (рис. 2).

Нарушение гемодинамики, приводившее к возникновению острого воспаления предстательной железы крыс, вызывало аналогичные изменения и в семенных пузырьках.

Микроскопически при этом были выявлены дистрофия, десквамация и некроз эпителия, отек и инфильтрация стромы лейкоцитами и единичными макрофагами. Выявленные изменения характерны для острого везикулита (рис. 3).

Значит в ранние сроки (10 сут) после введения в прямую кишку крыс скипидара в предстательной железе и семенных пузырьках развивался отчетливо выраженный острый воспалительный процесс. Гораздо большую выраженность воспаления в препаратах крыс 4-й группы мы объясняем повышением концентрации скипидара во вливаемой им в кишку смеси за счет проводникового эффекта димексида. Такой результат подтверждает целесообразность использования его в качестве синергиста химических ингредиентов патогенной смеси при моделировании воспаления.

Визуальная оценка препаратов предстательной железы и семенных пузырьков крыс 2-й и 1-й групп

во 2-й серии опыта не позволила (также как и в 1-й серии) выявить различий по их внешним признакам. Не было достоверной разницы и в величине весового коэффициента предстательной железы и семенных пузырьков крыс 2-й и 1-й групп, а гистологическая картина этих органов была у них сходной с таковой в норме.

При осмотре препаратов предстательной железы и семенных пузырьков крыс 3-й и, особенно, 4-й группы обращало на себя внимание еще большее, чем в 1-й серии, увеличение размеров и уплотнение семенных пузырьков. Как исключение, они представлялись уменьшенными и при этом уплотненными настолько, что напоминали собой комок фиброзной ткани.

Величина весового коэффициента предстательной железы и семенных пузырьков (со слизью) у крыс 3-й группы через 35 сут после инициации воспаления возросла по сравнению с аналогичными показателями у интактных крыс примерно в 1,5 и 6 раз, а в 4-й группе – в 3,5 и 11,5 раза соответственно. Столь выраженные изменения этого показателя позволяют уже с уверенностью говорить о развитии выраженного хронического воспаления (табл. 2).

Гистологическое исследование препаратов предстательной железы, удаленной через 35 дней после инициации воспаления у крыс 3-й и 4-й групп, в 80% случаев показало резкую атрофию и уплощение эпителия. Просвет ацинусов в большинстве случаев был растянут и заполнен плотными белковыми массами. В единичных ацинусах встречались выросты эпителия по типу воспалительных разрастаний. В белковом содержимом просвета ацинусов часто встречались крупные скопления клеток макрофагального ряда. Капсула и межжелезистые перегородки утолщены за счет отека и фиброза, выражена инфильтрация макрофагами и нейтрофильными лейкоцитами. Кровеносные сосуды в межуточной ткани полнокровны. Наряду с

Таблица 2

Весовой коэффициент предстательной железы и семенных пузырьков (с секретом) через 35 сут после инициации хронического простатита ($\bar{X} \pm m$)

Группа крыс (n=52)	Весовой коэффициент	
	предстательной железы	семенных пузырьков
1-я (n=6)	1,58±0,16	0,42±0,014
2-я (n=12)	1,68±0,21	0,41±0,009
3-я (n=13)	2,53±0,74	2,33±0,13
4-я (n=21)	5,38±0,63*	4,83±0,43**

Примечание. * p<0,01; ** p<0,001 по сравнению с показателями в 1-й группе.

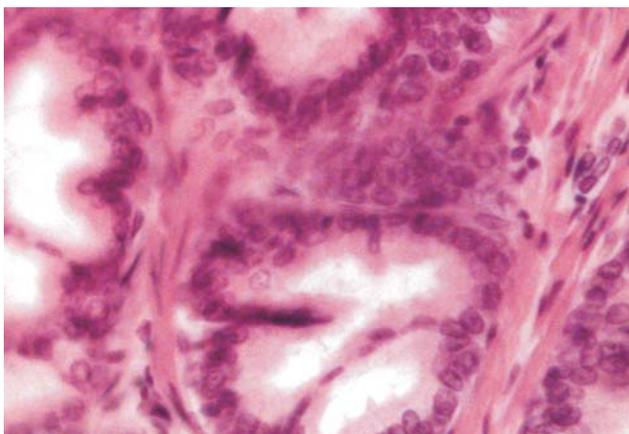


Рис. 1. Нормальная предстательная железа. Строение ацинусов и стромы соответствует норме, просвет ацинусов в основном пустой, строма рыхлая, нежная, в ней встречаются единичные макрофаги и лимфоциты. Окраска – гематоксилин-эозин, ув. 600.

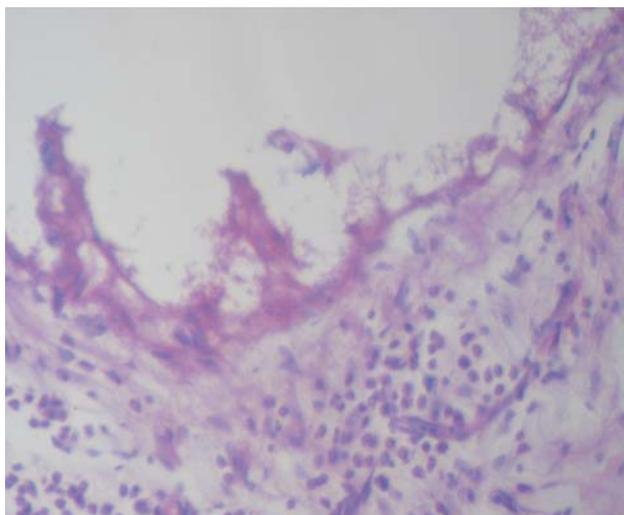


Рис. 3. Острое воспаление семенного пузырька. Резко выраженные изменения эпителия, вплоть до некроза. Смешанный инфильтрат стромы – нейтрофильные лейкоциты, единичные макрофаги и лимфоциты. Выраженный отек стромы и полнокровие микрососудов. Окраска гематоксилин-эозин, ув. 160.

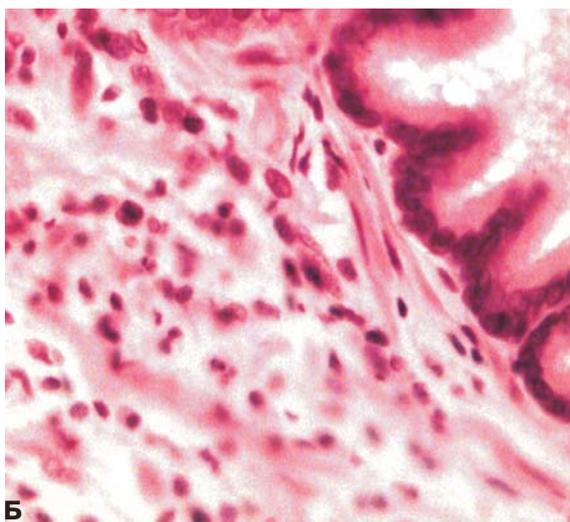
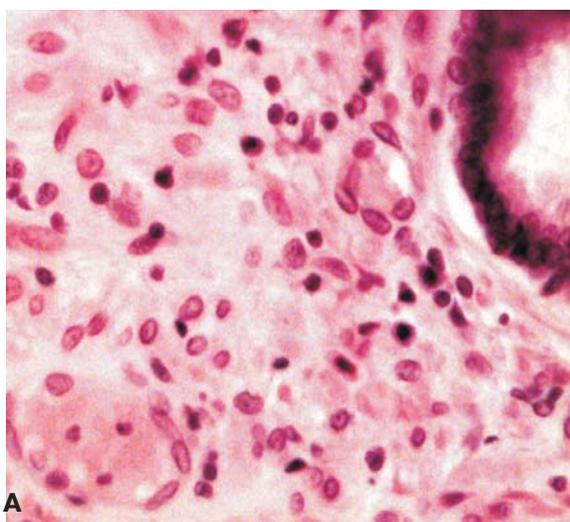


Рис. 2. Острое воспаление предстательной железы. Структура предстательной железы изменена: отмечается резкий отек стромы с инфильтратом нейтрофильными лейкоцитами, единичными макрофагами (А,Б), сосуды умеренно полнокровны(А). В просвете самих ацинусов рыхлый секрет и серозный экссудат(Б). Окраска гематоксилин-эозин, ув.600.

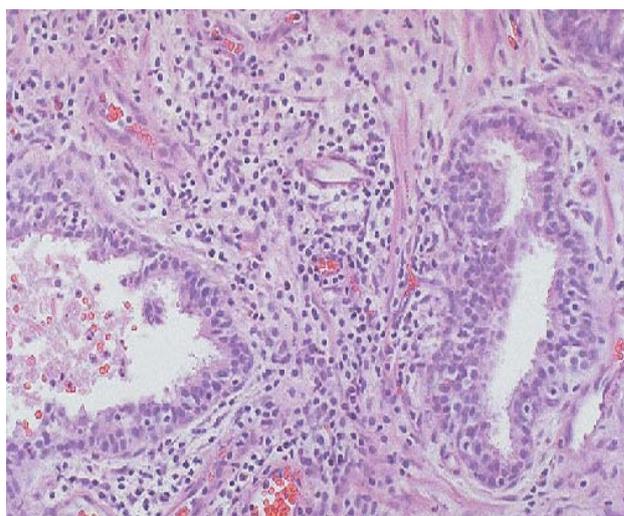


Рис. 4. Хроническое воспаление предстательной железы. Резко выражен фиброз стромы с густой лимфо- и макрофагальной инфильтрацией, умеренное полнокровие сосудов. В просвете отдельных ацинусов содержатся рыхлые эозинофильные массы, встречаются единичные интраэпителиальные лимфоциты. Окраска – гематоксилин-эозин, ув.480.

отчетливым венозным стазом, встречались микро-тромбы венул и утолщение стенок сосудов, местами следы кровоизлияний в виде скопления гемосидерофагов в строме (рис. 4).

В препаратах 14,3% крыс обеих этих групп патологические изменения ткани предстательной железы менее выражены. Просвет ацинусов растянут умеренно и заполнен коллоидоподобной массой, эпителий уплощен. Встречаются ацинусы, близкие по строению к гистологической норме и выстланные призматическим эпителием, более рых-

ло заполнены коллоидоподобным содержимым. Фиброз стромы в отдельных участках резко выражен, отек с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией, большое количество тучных клеток с признаками дегрануляции отдельных клеток. Сосуды клетчатки, окружающей предстательную железу, резко полнокровны.

В препаратах оставшихся 5,7% крыс встречались единичные растянутые ацинусы с уплощенным эпителием. Их просвет заполнен рыхлыми белковыми массами, местами – фиброз и отек стромы ацинусов, единичные лимфоциты и тучные клетки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный спектр гистологических изменений предстательной железы, развивающихся при моделировании хронического воспаления, показывает диапазон возможной индивидуальной реакции в ответ на «повреждение» предстательной железы. Такая широта индивидуальных проявлений болезни хорошо известна и в клинической практике.

При исследовании препаратов прямой кишки крыс 2-й серии опыта через 35 сут после воздействия патогенной смеси в 22,9% случаев выявлен легкий фиброз стромы, единичные гемосидерофаги. В подслизистом слое встречались редкие очаговые скопления лимфоцитов, единичные макрофаги. В других препаратах прямой кишки патологические изменения были представлены венозным полнокровием или отсутствовали.

Конечно, наличие признаков хронического воспаления прямой кишки можно объяснить избранным способом инициации простатита. Но нельзя исключить и того, что возникновению проктита могло способствовать само воспаление предстательной железы, учитывая общность их тро-

фики. Так или иначе, но в клинической практике встречаются больные хроническим простатитом, предъявляющие жалобы на неустойчивость стула. Результаты нашего экспериментального исследования показывают возможность осложнения хронического простатита развитием сопутствующего проктита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтверждает ведущую роль патологической венозной гиперемии в патогенезе и острого, и хронического воспаления предстательной железы. Вызываемый таким способом простатит является типичным примером неспецифической воспалительной реакции. Развитие воспаления в предстательной железе может осложниться сопутствующим хроническим проктитом. Все это еще раз указывает на необходимость комплексного подхода к лечению больных с применением средств не только этиотропного, но и патогенетического действия, как при остром, так и при хроническом простатите.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ткачук ВН, Горбачев АГ, Агулянский ЛИ. *Хронический простатит*. Медицина, Л., 1989; 205
2. Хейфец ВХ, Забежинский МА, Хролович АБ, Хавинсон ВХ. Экспериментальные модели хронического простатита. *Урология* 1999; (5): 48–52
3. Чернух АМ, Александров ПН, Алексеев ОВ. *Микроциркуляция*. Медицина, М., 1984; 429
4. Струков АИ, Пауков ВС, Кауфман ОЯ. Воспаление. В: Струков АИ, Серов ВВ, Саркисов ДС, ред. *Общая патология человека. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп.* Медицина, М., 1990; 3–73
5. Войно-Ясенецкий МВ, Жаботинский ЮМ. *Источники ошибок при морфологических исследованиях*. Л., Медицина, 1970; 319

Поступила в редакцию 07.06.2012 г.
Принята в печать 28.06.2012 г.

© А.Л.Арьев, Н.А.Куницкая, М.А.Андрианова, 2012
УДК 616-002.78+616.61]-053.9

А.Л. Арьев¹, Н.А. Куницкая^{1,2}, М.А. Андрианова²

ПОДАГРА И ПОЧКИ: ОСОБЕННОСТИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

A.L. Aryev, N.A. Kunitskaya, M.A. Andrainova

GOUT AND KIDNEYS: FEATURES AT ELDERLY

¹Кафедра геронтологии и гериатрии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ²Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Подагра – системное заболевание, при котором в различных органах и тканях откладываются кристаллы моноурата натрия, и у лиц с гиперурикемией развивается воспаление, обусловленное внешне средовыми и/или генетическими факторами. В настоящее время накоплено много эпидемиологических данных о продолжающемся увеличении гиперурикемии во всем мире. Считается, что подагрой страдают в основном мужчины, однако сейчас наблюдается одинаковая заболеваемость у обоих полов. Недавно проведенные исследования показали растущую распространенность подагры, особенно у лиц пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: пожилые, диуретики, почка, сердечно-сосудистые заболевания, гипертензия.

ABSTRACT

Gout is a systemic disease at which monosodium urate crystals deposit in different organs and tissues and in patients with hyperuricemia develops inflammation caused by environmental and/or genetic factors. Nowadays a lot of epidemiological data about worldwide hyperuricemia increasing is accumulated. It is considered, that generally men suffer from gout, but today equal morbidity rate occurs in both men and women. Last researches showed increasing growing prevalence of gout especially in geriatric patients.

Keywords: elderly, diuretics, kidney, cardiovascular diseases, hypertension.

Первоначально считалось, что мочевая кислота является инертным продуктом отходов, который может кристаллизоваться в почках при высоких концентрациях. Впоследствии мочевая кислота была признан как мощный антиоксидант, который защищает от сердечно-сосудистых заболеваний, старения и рака [1].

Все имеющиеся данные показывают, что мочевая кислота имеет сложный химический и биологический эффекты. А ее про-окислительные или NO-восстановительные свойства могут объяснить связь между гиперурикемией, артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [2]. Кроме того, не следует забывать, что гиперурикемия приводит к образованию микрокристаллов, которые влияют на развитие воспаления в почках. Хроническое воспаление и гиперурикозурия у пациентов с подагрой связаны с развитием тубулоинтерстициального фиброза и гломерулосклероза [3]. Таким образом, остается до конца не выясненным, обладает мочевая кислота защитными свойствами или несет патогенный потенциал.

Мочевая кислота относится к слабым органическим кислотам с рН 5,75 и при физиологических значениях рН присутствует в виде моноурата натрия. Для формирования кристаллов моноурата натрия в первую очередь необходимо наличие высокого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови [4, 5]. В нормальном состоянии процессы образования и выведения мочевой кислоты уравновешены между собой. Данное состояние может нарушаться при существовании патологических процессов в почках. У человека в отличие от приматов ураты являются конечным продуктом распада пуриновых нуклеотидов. Повышенное образование уратов является причиной гиперурикемии и подагры при наличии определенных ферментативных дефектов, а также наблюдается вследствие повышенного разрушения клеток в процессе лечения некоторых злокачественных новообразований. Известно, что 2/3 уратов выделяются почками, а оставшаяся 1/3 – кишечником. По данным некоторых исследователей, 85–90% случаев подагры являются результатом плохой почечной экскреции уратов.

Пациенты подагрой с нормальным или низким выведением мочевой кислоты являются кандидатами для лечения с использованием урикозуриче-

Арьев А.Л. 193015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; E-mail: ariev_al@mail.ru

ских препаратов с наименьшей возможностью формирования камней в почках. Клинические проявления подагры напрямую зависят от количества выводимой мочевой кислоты. У млекопитающих и человека процессы выведения мочевой кислоты значительно различаются. Так, у людей, в отличие от высших приматов, отсутствует уриказа, что еще более затрудняет перевод малорастворимой мочевой кислоты в растворимый аллатоин, который легко утилизируется [6]. У человека только 5–10% уратов выводятся из организма, остальная часть реабсорбируется в канальцах [7], в основном в их проксимальной части. В проведенных ранее исследованиях предполагалось, что ураты полностью выводятся через почки в результате почечной секреции, но, по данным последних исследований, было выявлено, что процессы секреции занимают лишь незначительную часть, основная роль принадлежит реабсорбции [8].

Следует отметить, что удельный вес реабсорбционных и секреторных механизмов отличается у людей и животных и зависит от локализации различных транспортеров уратов. Ураты плохо растворяются и поэтому должны быть каким-то образом перемещены через клеточные мембраны. Недавно была получена информация о механизмах транспортировки мочевой кислоты с помощью белков-перевозчиков: UAT, OAT1, OAT3, OAT4, URAT1 [9, 10].

Органический анионный транспортер (SLC22A семьи) – URAT1. URAT1 находится в апикальной мембране клеток проксимальных канальцев. Мутации данного транспортера были найдены у японских пациентов с идеопатической гипоурикемией [11,12]. Содержание мочевой кислоты в плазме крови у них составило менее 1 мг/дл.

OAT1 (SLC22A6) и OAT3 (SLC22A8) находятся также в проксимальных канальцах. Генетические исследования показывают, что их отсутствие несколько уменьшает урикозурию, так как их основная роль заключается в выведении уратов с мочой [13].

OAT4 (SLC22A11) находится в апикальной мембране клеток проксимальных канальцев и участвует в процессах реабсорбции уратов, его активность напрямую зависит от мочегонных препаратов, в частности от гидрохлортиазида [14].

Клиренс креатинина в нормальных условиях составляет 125 мл/мин, а уратов, около 9 мл/мин, когда эти значения отклоняются, то количество отфильтрованных уратов увеличивается. Фракционная экскреция уратов определяется разницей между количеством креатинина и уратов и в нормальных условиях соответствует 7–12%, что и опреде-

ляет собой процент отфильтрованных уратов, которые в конечном итоге выводятся из организма. Фракционная экскреция уратов может быть рассчитана по формуле F. Perez-Ruiz [15]:

$$\frac{\text{мочевая кислота мочи} \times \text{креатинин сыворотки крови}}{\text{мочевую кислоту сыворотки} \times \text{креатинин мочи}}$$

Определение фракционной экскреции уратов необходимо для определения нормального или измененного уровня уратов при различных патологических процессах. Таким образом, можно объяснить снижение содержания уратов в сыворотке у женщин в различном возрасте [16,17], у пациентов подагрой [18], заболеваниями печени [19].

Изменения процессов почечной экскреции уратов наблюдаются при метаболическом синдроме [20, 21], артериальной гипертензии [22], декомпенсированной сердечной недостаточности [23], чрезмерном потреблении алкоголя [24]. Гиперурикемия и подагра могут развиваться в результате приема различных лекарственных препаратов, таких как циклоспорин [25], низкие дозы аспирина [26] и некоторые диуретики.

Гиперурикемия широко распространена, особенно среди пациентов пожилого возраста, принимающих диуретики для лечения сопутствующих заболеваний [27, 28]. Считается, что диуретики вызывают гиперурикемию за счет увеличения реабсорбции уратов, но точно данный механизм еще до конца не выяснен [29, 30]. Различные диуретики оказывают разное воздействие на ураты, так пациенты, получающие более мощные петлевые диуретики, имеют более высокий риск развития подагры, чем те, которые получают более слабые тиазидные диуретики [31].

Однако Н.Ж. Janssens и соавт. [32] рассматривают причину появления подагры у наблюдаемых пациентов не как результат лечения диуретиками, а как результат заболевания, для лечения которого они были назначены. Это мнение не является неожиданным, так как в литературе уже имеются данные о наличии взаимосвязей повышенного содержания уратов в сыворотке крови при таких заболеваниях, как сердечная недостаточность или артериальная гипертензия [33–35]. Пациенты пожилого возраста, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями, которым необходимо назначение диуретиков, нуждаются в более тщательном наблюдении и находятся в группе риска развития подагры [36]. Назначение диуретиков при определенных условиях приводит к изменениям процессов метаболизма уратов. Известно о наличии прямой взаимосвя-

зи между гиперурикемией и приемом диуретиков посредством прямого действия диуретиков на почки и снижения сосудистого объема в целом.

Таким образом, в различных клинических ситуациях, особенно у пациентов пожилого возраста, представляется важным определять функцию почек путем расчета фракционной экскреции уратов. В тех случаях, когда существует наличие нескольких факторов, приводящих к снижению экскреции уратов и наличию повышенного уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, необходимо более строго оценивать показания к назначению диуретиков, а при их назначении проводить лечение под постоянным лабораторным контролем. Более глубокое изучение механизмов транспорта уратов помогает понимать причины гиперурикемии. В настоящее время началось развитие урикозурических препаратов, которые воздействуют на конкретные белки-транспортеры, и в конечном итоге это приведет к более широкому выбору эффективных методов лечения гиперурикемии. Наконец, несмотря на то, что основные исследования в настоящее время сконцентрированы на почечных механизмах транспорта уратов, появились сведения, о том, что в данных процессах могут участвовать также лейкоциты и хондроциты.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Pharmacol* 2005;70(3):343–354
2. Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol* 2005;25(1):39–42
3. Kang DH, Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease. *Semin Nephrol* 2005; 25(1):43–49
4. Pascual E, Ordóñez S. Orderly arrayed deposit of urate crystals in gout suggest epitaxial formation. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 255–259
5. Simkin P A. The pathogenesis of podagra. *Ann Intern Med* 1977; 86: 230–233
6. Watanabe S, Kang DH, Feng L et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt sensitivity. *Hypertension* 2002; 40: 355–360
7. Roch-Ramel F, Guisan B. Renal transport of urate in humans. *News Physiol Sci* 1999; 14: 80–84
8. Maesaka J K, Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 917–933
9. Takahashi T, Tsuchida S, Oyamada T, et al. Recurrent URAT1 gene mutations and prevalence of renal hypouricemia in Japanese. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(5):576–578
10. Enomoto A, Endou H. Roles of organic anion transporters (OATs) and a urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease. *Clin Exp Nephrol* 2005; 91: 95–205
11. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)* 2005; 20: 125–133
12. Simkin PA. When, why, and how should we quantify the excretion rate of urinary uric acid? *J Rheumatol* 2001; 28: 1207–1210
13. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron* 1991; 59: 364–368
14. Ichida K, Hosoyamada M, Kamatani N et al. Age and origin of the G774A mutation in SLC22A12 causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin Genet* 2008;74(3):243–251
15. Perez-Ruiz F, Calabozo M, García-Erauskin G. et al. Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 610–613
16. WHO World health organization/international society of hypertension (WHO/ISH) hypertension guidelines. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26: 747–752
17. Hagos Y, Stein D, Ugele B, Burckhardt G, Bahn A. Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(2):430–439
18. Eraly SA et al. Multiple organic anion transporters contribute to net renal excretion of uric acid. *Physiol Genomics* 2008;33(2):180–192
19. Waller PC, Ramsay LE. Predicting acute gout in diuretic-treated hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 457–461
20. Steele TH, Oppenheimer S. Factors affecting urate excretion following diuretic administration in man. *Am J Med* 1969; 47: 564–574
21. Suki WN, Hull AR, Rector FC et al. Mechanism of the effect of the thiazide diuretics on calcium and uric acid. *J Clin Invest* 1967; 46(1): 121–124
22. Quarantino CP, Di Sciaccio N, Rucci C, Ciaglia P, Giacomello A. The normal range of serum urate levels and of fractional urate excretion. *Adv Exp Med Biol* 1994; 370: 91–93
23. Tinahones JF, Pérez Lindón G, Soriguer FJ et al. Dietary alterations in plasma very low density lipoprotein levels modify renal excretion of urates in hyperuricemic-hypertriglyceridemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1188–1191
24. Lin JL, Yu CC, Lin-Tan DT, Ho HH. Lead chelation therapy and urate excretion in patients with chronic renal diseases and gout. *Kidney Int* 2001; 60: 266–271
25. Lin HY, Rocher LL, McQuilan MA et al. Cyclosporine induced hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 1989; 321: 287–292
26. Urano W, Yamanaka H, Tsutani H et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1950–1953
27. Simkin P A, Hoover PL, Paxson CS, Wilson WF. Uric acid excretion: quantitative assessment from spot, midmorning serum and urine samples. *Ann Intern Med* 1979; 91: 44–47
28. So A. Developments in the scientific and clinical understanding of gout. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(5): 221–229
29. Scott JT, Higgins CS. Diuretic induced gout: a multifactorial condition. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 259–261
30. Ochiai ME., Barreto ACP, Oliveira MT et al. Uric acid renal excretion and renal insufficiency in decompensated severe heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 468–474
31. Garbagnati E, Boschetti M. Uric acid homeostasis in lean and obese girls during pubertal development. *Metabolism* 1994; 43: 819–821
32. Janssens HJEM, van de Lisdonk EH, Janssens M et al. Gout, not induced by diuretics? A case-control study from primary care. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1080–1083
33. Facchini F, Chen Y-D, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266: 3008–3011
34. Bairaktari ET, Kakafika AI, Pritsivelis N et al. Hypouricemia in individuals admitted to an inpatient hospital-based facility. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1225–1232
35. Hopkinson N, Doherty M. In patients with chronic cardiac failure who have diuretic induced gout, are certain diuretics less prone at causing problems? *Br J Rheumatol* 1991; 30: 225–227
36. Caspi D, Lubart E, Graff E et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 103–108

Поступила в редакцию 06.04.2012 г.

Принята в печать 28.06.2012 г.

© М.М.Батюшин, А.А.Галушкин, Д.Г.Пасечник, А.С.Литвинов, М.З.Гасанов, Н.А.Садовничая, Д.С.Цветков, 2012
УДК 616.61

*М.М. Батюшин^{1,2}, А.А. Галушкин^{1,2}, Д.Г. Пасечник³, А.С. Литвинов²,
М.З. Гасанов¹, Н.А. Садовничая², Д.С. Цветков²*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ C1q-НЕФРОПАТИИ

*М.М. Batyushin, A.A. Galushkin, D.G. Pasechnik, A.S. Litvinov,
M.Z. Gasanov, N.A. Sadovnichaya, D.S. Tsvetkov*

CLINICAL CASE OF C1Q – NEPHROPATHY

¹Кафедра внутренних болезней №1, ²нефрологическое отделение клиники, ³кафедра патологической анатомии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону, Россия

Ключевые слова: C1q-нефропатия, клинический случай.

Key words: C1q-nephropathy, clinical case.

ВВЕДЕНИЕ

C1q-нефропатия является редким гломерулярным поражением, характеризующимся выраженным отложением C1q компонента комплемента и иммунных комплексов в мезангиальном пространстве без клинических и иммунологических признаков системной красной волчанки (СКВ).

Данная патология впервые была описана в 1985 г. J.C. Jennette, C.G. Hirst [1]. Ими наблюдались 15 пациентов, при обобщении клинических и морфологических данных которых было дано определение патологии, а также выявлены диагностические критерии заболевания. В настоящее время описано около 250 случаев данной патологии. Установлено, что C1q-нефропатией страдают преимущественно мужчины (соотношение мужчины:женщины – 1,8:1) в возрасте от 15 до 30 лет [2]. Необходимо отметить, что среди пациентов с C1q-нефропатией преобладают африканцы (соотношение африканцы:европейцы – 4,7:1). Клинически нефропатия зачастую протекает бессимптомно с развитием изолированного мочевого синдрома. Протеинурия встречается у всех больных, у половины пациентов наблюдаются отеки, 40% имеют гипертензию, 30% – гематурию. При данной патологии возможно развитие спонтанных ремиссий [3]. Трехлетняя почечная выживаемость у пациентов с данной патологией составляет 84% [2]. При электронной микроскопии чаще всего выявляются морфологические поражения клубочка

по типу минимальных изменений или фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС). Кроме отложений C1q-компонента комплемента, иммуногистохимически могут выявляться иммуноглобулины класса G, M, A, C3, компонент комплемента, однако интенсивность их свечения существенно меньше, чем C1q.

За 25 лет с момента описания заболевания до настоящего времени не разработаны четкие подходы к лечению C1q-нефропатии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В отделении нефрологии клиники РостГМУ нами наблюдался случай C1q-нефропатии, выявленный у 18-летней девушки. Пациентка К. поступила с жалобами на повышение артериального давления (АД), боли в поясничной области, периодически отеки лица, нижних конечностей. Из анамнеза известно, что первые признаки болезни возникли в возрасте 6 лет, когда появлялись эпизоды макрогематурии при возникновении простудных заболеваний, в моче обнаруживалась протеинурия до 0,5 г/л, эритроцитурия, неоднократно госпитализировалась в отделения педиатрического профиля по месту жительства с диагнозом дисметаболическая нефропатия, получала симптоматическую терапию, без положительного эффекта. С целью уточнения диагноза в марте 1999 г. госпитализировалась в нефрологическое отделение детской областной больницы г. Ростова-на-Дону, где был поставлен диагноз хронический гломерулонефрит, был назначен преднизолон в дозе 40 мг (классическая схема – общая длительность терапии 6 мес: 3 мес в максимальной дозе), после начала терапии состояние пациентки ухудшилось, отмечалось повышение протеинурии (до 1 г/л), возобновление эпизодов макрогематурии. Это повлекло за собой отказ от терапии преднизолоном спустя 1 мес от её начала. Затем проводилась симптоматическая терапия, на фоне которой постоянно сохранялись протеинурия и гематурия. Наблюдалось

Галушкин А.А. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, ГБОУ ВПО РостГМУ, кафедра внутренних болезней №1. Тел.: 8 904-342-57-94; E-mail: galushkin_al@mail.ru

повышение АД в течение года до 180/100 мм рт.ст., принимала эналаприл 10 мг/сут со снижением АД до 120/80 мм рт.ст. В октябре 2010 г. была выполнена пункционная нефробиопсия. Светооптически: 6 из 9 клубочков было гиалинизировано. Сохранившиеся клубочки умеренно увеличены, отмечалось сегментарное расширение мезангиального матрикса, сегментарное утолщение базальных мембран капилляров, сращение капиллярных петель между собой и париетальным листком капсулы Боумена (рис. 1). Выявлена белковая и жировая дистрофия эпителия извитых и прямых канальцев, очаги атрофии канальцев и протоков, с выраженным гиалинозом базальных мембран, очаги эпителиально-мезангиальной трансдифференцировки, умеренный фиброз интерстиция с умеренно выраженной лимфогистиоплазмочитарной инфильтрацией, единичные «пенистые» клетки в интерстиции. Фиброз и гиалиноз стенок междольковых артериол, утолщение внутренней эластической мембраны, гипертрофия меди аркадной артерии (рис. 2, 3). При иммунофлюоресцентном исследовании биоптата определялись гранулярные депозиты IgA, IgG, IgM, C3, C1q в мезангиуме, парамезангиально, вдоль базальных мембран капилляров клубочков, в цилиндрах и по апикальной поверхности эпителия канальцев и протоков. Интенсивность свечения была 3+ (C3, C1q) и 2+ (IgA, IgM, IgG) (рис. 4). При проведении электронной микроскопии выявлялись электронно-плотные депозиты субэндотелиально, мезангиально, интрамембранозно и субэпителиально, сегментарное расширение мезангиума и утолщение базальной мембраны, выраженные дистрофические изменения подоцитов, сглаживание и распластывание малых отростков (рис. 5). На основании данных комплексного патоморфологического исследования и с учетом данных иммунофлюоресценции, было высказано суждение, что у пациентки – системная красная волчанка с поражением почек по типу люпус-нефрита, класс III (A/C). Однако иммунологические маркеры системной красной волчанки, такие как антитела к нативной и денатурированной ДНК, антинуклеарный фактор оказались отрицательными. Инсоляцию переносит хорошо, фотосенсибилизация отсутствует, суставного синдрома и кожных проявлений не наблюдалось. Учитывая наличие по результатам нефробиопсии отложений C1q-компонента комплемента в сочетании с отрицательными клинико-иммунологическими маркерами системной красной волчанки, был поставлен диагноз: хронический гломерулонефрит, морфологически – C1q-нефропатия (нефробиопсия от 07.10.2010 г.), нефритический синдром. Хроническая болезнь почек 3 стадии (скорость клубочковой фильтрации по MDRD = 37,8 мл/мин). Хроническая почечная недостаточность 2A стадии (по С.И. Рябову). Симптоматическая нефрогенная артериальная гипертензия II степени, III стадии, риск 3. В связи с наличием активности нефрита, проявляющегося нефритическим синдромом, был назначен преднизолон в дозе 40 мг/сут (классическая схема на 1 мес с последующим снижением по 2,5 мг/нед), антигипертензивная и нефропротективная терапия – алискирен 300 мг/сут, постоянно, сулодексид 600 ЛЕ в/в капельно в течение 10 дней, гиполипидемическая терапия – аторвастатин 20 мг вечером. В течение последнего месяца у пациентки наблюдалась положительная динамика, проявляющаяся купированием протеинурии и гематурии, уровень холестерина и креатинина

оставался повышенным. Начато снижение преднизолона, на дозе преднизолона 15 мг/сут, через два месяца от начала снижения дозы преднизолона у пациентки на фоне общего благополучия возник гипертонический криз с повышением артериального давления до 180/110 мм рт.ст., купированный приемом внутрь нифедипина 10 мг, повышение температуры тела до 38,0 °С, которая снизилась на следующий день самостоятельно. Лабораторно отмечается рецидив нефритического синдрома с повышением креатинина крови до 0,3 ммоль/л. В связи с чем была повторно госпитализирована. При обследовании выявлено снижение креатинина до 0,14 ммоль/л с сохранением нефритического синдрома. В связи с чем принято решение об усилении патогенетической терапии – повышение дозы преднизолона до 40 мг/сут, внутрь в комбинации с микофенолата мофетилем в дозе 500 мг/сут. На фоне проводимой терапии пациентка отметила появление зуда головы, нижних конечностей с наличием пузырьковых высыпаний на нижних конечностях, что было расценено как активация вирусной инфекции на фоне активной иммуносупрессивной терапии. В связи с чем микофенолата мофетил был отменен с назначением терапии в объеме метилпреднизолон 500 мг, внутривенно, капельно, трехкратно, в сочетании с циклофосфамидом 600 мг, внутривенно капельно, однократно, с дальнейшим продолжением терапии метилпреднизолоном в дозе 32 мг (8 таблеток), внутрь и циклофосфамидом 200 мг/нед внутримышечно (рис. 6). Через месяц после начала курса терапии у пациентки отмечается положительная динамика, проявляющаяся купированием протеинурии и уменьшением гематурии до 10 измененных эритроцитов в поле зрения, с сохранением повышенного уровня креатинина на уровне 0,15 мкмоль/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

C1q-нефропатия – довольно редкое и малоизученное заболевание, которое не имеет четких стандартов лечения. Нами представлен собственный опыт в диагностике и лечении данной почечной патологии. Неизвестны ключевые моменты патогенеза, а также роль отложения C1q-компонента комплемента при данной патологии. На сегодняшний день известно, что при развитии C1q-нефропатии C1q-компонент комплемента прочно связывается с ламинином – белком базальной мембраны клубочка [4], а активация рецепторов C1q-компонента комплемента сопровождается связыванием иммунных комплексов с клетками мезангия [5]. Кроме того, белки C1q-компонента комплемента сами могут связываться с иммуноглобулинами, что способствует последовательной активации C1-протеазы, C1r- и C1s-компонентами комплемента, что способствует активации мембраноатакующего комплекса C5b-9 по классическому пути [5]. Все это приводит к активации иммунной системы и формированию иммунного воспаления в клубочках почек.

При обобщении клинических наблюдений пациентов с данной патологией выявлены различ-

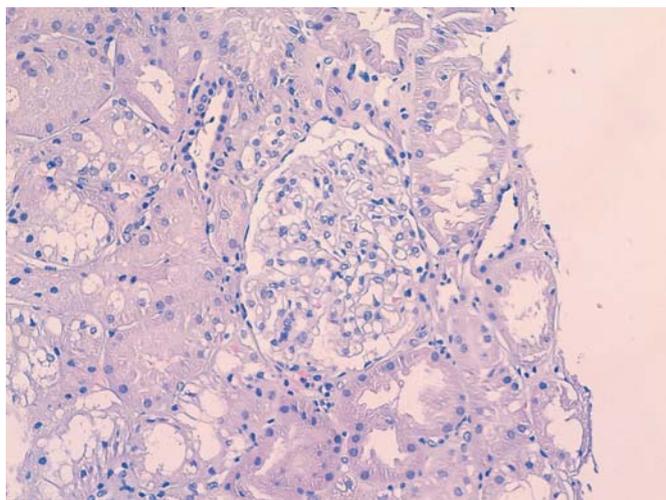


Рис. 1. Изменения в клубочке: сегментарное расширение мезангиального матрикса и утолщение стенок капилляров клубочка, сращение капиллярных петель между собой. Окраска: гематоксилин-эозин, ув. 200.

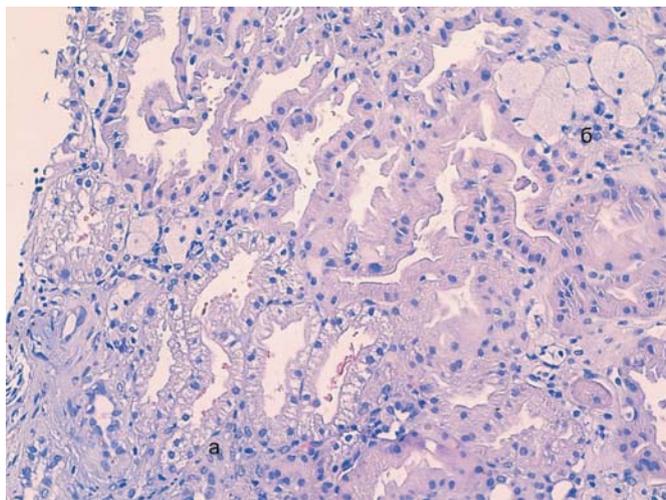


Рис. 2. Изменения в канальцево-протоковой системе и интерстиции: белковая и жировая дистрофия эпителия извитых канальцев (а), «пенистые» клетки в интерстиции (б). Окраска: гематоксилин-эозин, ув. 200.

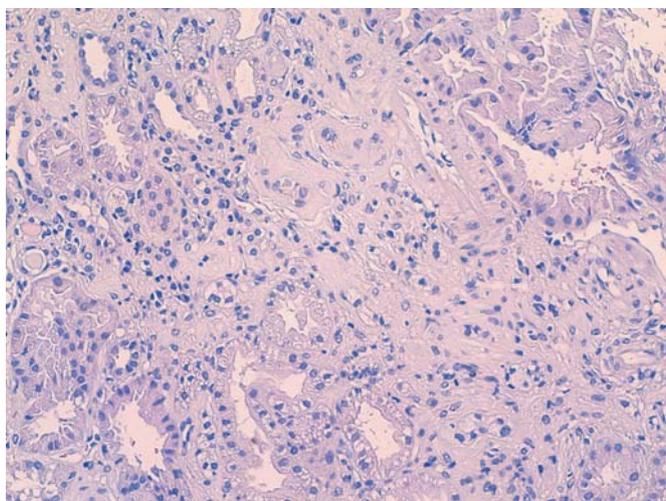
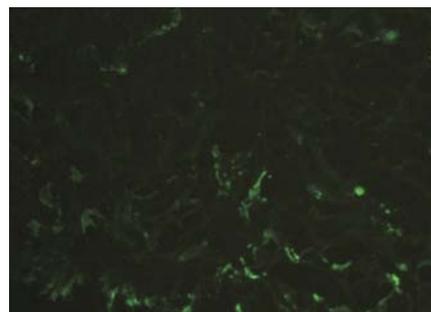


Рис. 3. Атрофия канальцев и протоков, очаги эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировки. Окраска: гематоксилин-эозин, ув. 200.

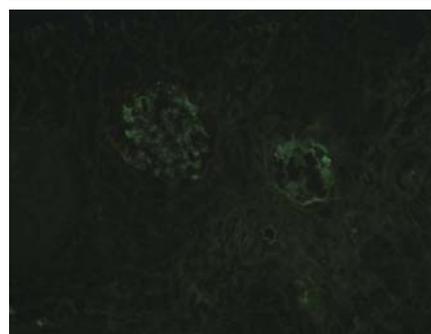
C1q



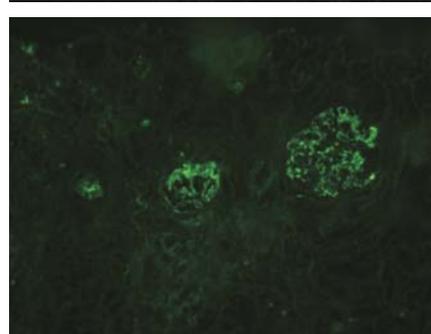
C1q



IgM



IgA



C3

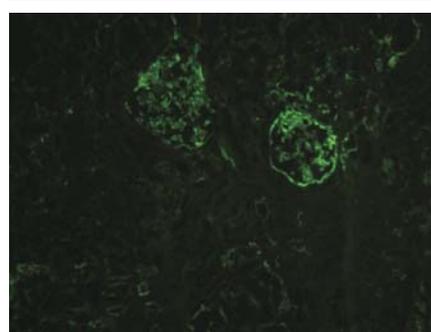


Рис. 4. Иммунофлуоресцентное исследование биоптата демонстрирует сегментарную гранулярную реакцию в мезангиуме, вдоль капилляров клубочках, в фокусах склероза и гиалиноза C1q (3+), IgM (2+), IgA (2+), C3 (3+), гранулярную реакцию с C1q (3+) в эпителии канальцев. Ув. 100.

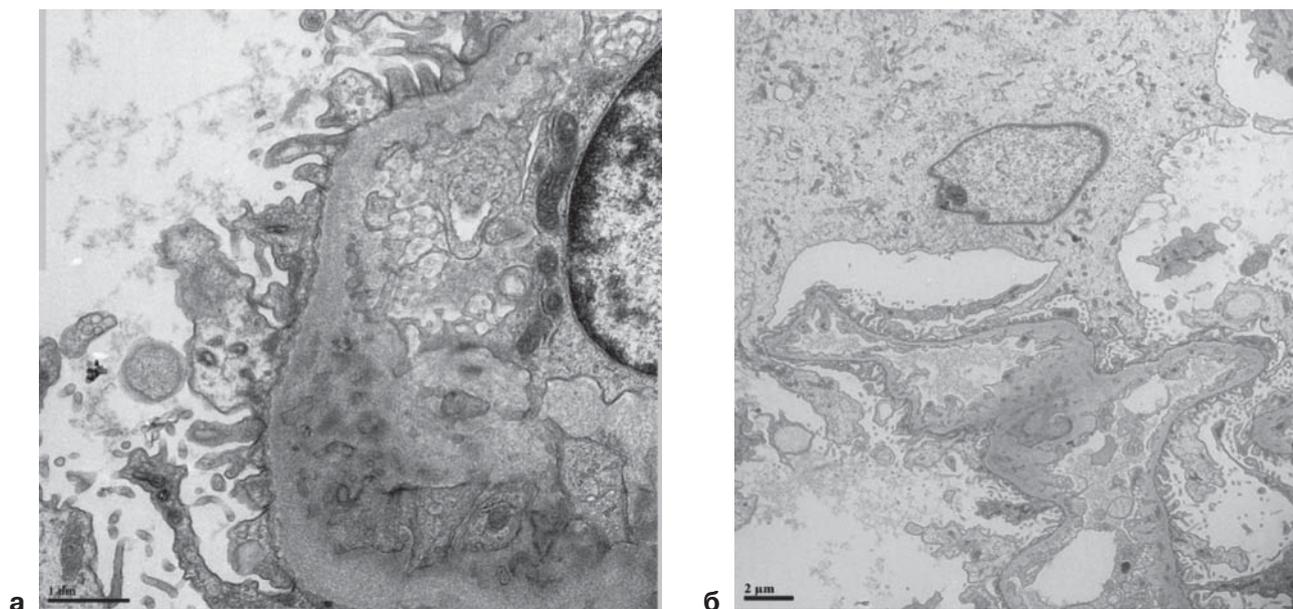


Рис. 5. Электронно-микроскопическое исследование демонстрирует субэндотелиальные, интрамембранозные и мезангиальные электронно-плотные депозиты (а). Распластывание малых отростков подоцитов на базальной мембране (б). Ув. 8000 (а), 5000 (б).

ные проявления С1q-нефропатии. Так, у некоторых гломерулопатия может проявляться изолированным мочевым синдромом, у других – нефритическим синдромом, у третьих – отмечается полный нефротический синдром или протеинурия нефротического уровня [6, 7]. В нашем случае у пациентки имеется длительно существующий нефритический синдром с эпизодами макрогематурии, связанными с простудными заболеваниями.

По результатам нефробиопсий С1q-нефропатия чаще всего проявляется минимальными изменениями или ФСГС [6–10]. По данным иммунофлюоресцентной микроскопии, у пациентов с

С1q-нефропатией, помимо С1q-компонента, могут выявляться IgA, IgG, IgM, а также компонент альтернативного пути активации комплемента С3 [11], что имеется, по данным нефробиопсии, у нашей пациентки.

На протяжении всего времени наблюдения за пациентами с данной патологией применялись различные схемы терапии [1, 6–16]. У ряда пациентов применялась исключительно симптоматическая и нефропротективная терапия, другие – получали монотерапию глюкокортикостероидами (ГКС), использовалась комбинация ГКС с циклофосфамидом (ЦФ), азатиоприном (Аза), сочетание ГКС с ЦФ и Аза, добавление к ГКС с ЦФ циклоспорина А (ЦС), а также сочетание ГКС с микофенолата мофетиллом (ММФ) или такролимусом.

Изучение С1q-нефропатии началось в 1985 г., когда J.C. Jennette, C.G. Hirr и соавт. представили результаты наблюдения 15 пациентов, 8 из которых были мужчинами в возрасте от 14 до 27 лет, средний возраст составил 17,8 года, у 9 пациентов отмечалось наличие изолированной протеинурии и у 6 – сочетание протеинурии с гематурией, морфологически у 2 выявлены минимальные изменения, у 3 – мезангиальная гиперклеточность, у 5 – фокально-пролиферативный гломерулонефрит, у 3 – диффузный пролиферативный гломерулонефрит, ле-

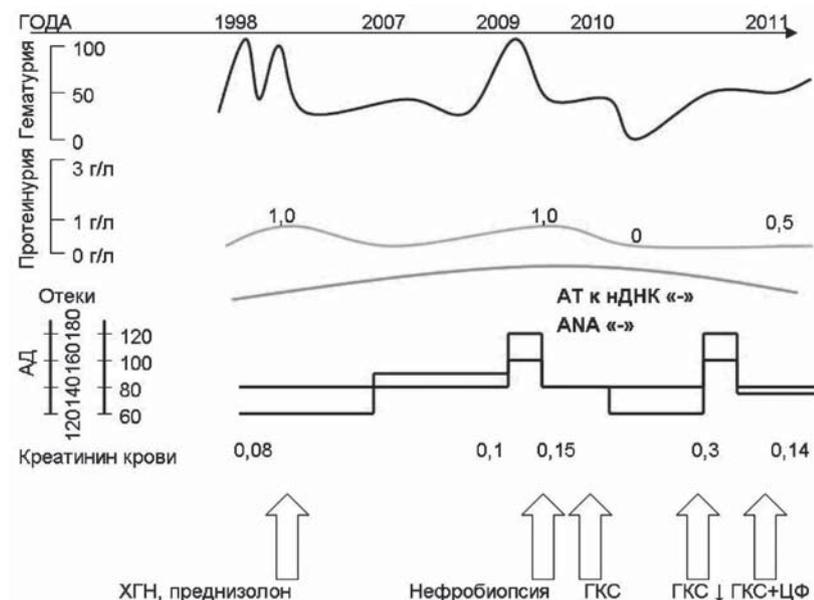


Рис. 6. Динамика клинично-лабораторных показателей в течение заболевания.

чение ГКС проводилось 9 пациентам, остальные велись без использования патогенетической терапии, через 19 мес наблюдения не было выявлено достоверных различий между группами с разными подходами к лечению [1].

При анализе немногочисленных исследований складывается впечатление, что в начале XXI в. лечение С1q-нефропатии стало более агрессивным. В 2003 г. G.S. Markowitz и соавт. публикуют одну из самых крупных работ, посвященную данной проблеме, включающую наблюдения за 19 пациентами, средний возраст которых составил 24,4 года, у 15 из которых выявлялась протеинурия нефротического уровня, а у остальных – гематурия, морфологически: ФСГС – у 17 обследованных, минимальные изменения – у 2, активная терапия была назначена 12 пациентам (ГКС – 7, КГС+ЦС – 4, ГКС+ЦФ+ЦС – 1), остальные получали нефропротективную терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и/или блокаторами рецепторов к ангиотензину II (АРА II), авторами не было получено достоверных различий в снижении почечной дисфункции и достижении ремиссии у пациентов с разными терапевтическими подходами, однако выявлена высокая корреляция степени тубулярной атрофии и интерстициального фиброза по данным нефробиопсии и почечной дисфункции ($p=0,05$ и $0,03$ соответственно) [9].

В 2005 г. К.К. Lau и соавт. в своем исследовании показали, что вне зависимости от метода терапии [полное отсутствие лечения, нефропротективное лечение (иАПФ и/или АРА II), ЦС + иАПФ, ГКС + иАПФ, ГКС + ЦС] почечная выживаемость остается одинаковой и составляет: годовая – 95%, пятилетняя – 78%, а для пациентов с нефротическим синдромом – 88 и 49% соответственно [11].

Более крупные и более поздние наблюдения за пациентами с С1q-нефропатией не выявили улучшения течения заболевания при использовании активной терапии гломерулопатии [6, 7, 14–16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Субклиническое течение С1q-нефропатии в данном случае существенно усложнило диагностику тяжелой патологии почек, что отодвинуло постановку правильного диагноза и назначение адекватной терапии на несколько лет. Необходимо отметить отсутствие корреляции между клиническими проявлениями нефрита и активностью почеч-

ного процесса по результатам нефробиопсии, что зачастую встречается при иммунных нефропатиях. Наличие С1q-компонента комплемента в нефробиоптате сразу жестораживает в плане наличия люпус-нефрита, и только тесное взаимодействие нефрологов с морфологами может привести к постановке правильного диагноза при данной патологии после получения отрицательных клинико-иммунологических маркеров системной красной волчанки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Jennette JC, Hippi CG. C1q nephropathy: a distinct pathologic entity usually causing nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1985; 6: 103–110
- Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Primary Glomerular Disease. In 8th ed. Brenner BM: *The Kidney*. Brenner and Rector's, 2007; 1006–1007
- Nishida M, Kawakatsu H, Komatsu H, et al. Spontaneous improvement in a case of C1q nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:E22
- Bohnsack JF, Tenner AJ, Laurie GW et al. The C1q subunit of the first component of complement binds to laminin: a mechanism for the deposition and retention of immune complexes in basement membrane. *Proc Nat Acad Sci* 1985; 82: 3824–3828
- van den Dobbelen ME, van der Woude FJ, Schroeijers WE et al. Both IgG- and C1q-receptors play a role in the enhanced binding of IgG complexes to human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:573–581
- Fukuma Y, Hisano S, Segawa Y et al. Clinicopathologic correlation of C1q nephropathy in children. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 412–418
- Hisano S, Fukuma Y, Segawa Y et al. Clinicopathologic correlation and outcome of C1q nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1637–1643
- Iskandar SS, Browning MC, Lorentz WB. C1q nephropathy: a pediatric clinicopathologic study. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 459–465
- Markowitz GS, Schwimmer JA, Stokes MB et al. C1q nephropathy: a variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2003; 64:1232–1240
- Kersnik LT, Kenda RB, Avgustin CM et al. C1Q nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1756–1761
- Lau KK, Gaber LW, Delos Santos N Met al. C1q nephropathy: features at presentation and outcome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 744–749
- Davenport A, Maciver AG, Mackenzie JC C1q nephropathy: do C1q deposits have any prognostic significance in the nephrotic syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 391–396
- Sharman A, Furness P, Feehally J Distinguishing C1q nephropathy from lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1420–1426
- Vizjak A, Ferluga D, Rozic M et al. Pathology, clinical presentations, and outcomes of C1q nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2237–2244
- Roberti I, Baqi N, Vyas S et al. A single-center study of C1q nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 77–82
- Wong CS, Fink CA, Baechle J et al. C1q nephropathy and minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 761–767

Поступила в редакцию 05.04.2012 г.
Принята в печать 28.06.2012 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 указываются производитель 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 приведенные в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например, «Результаты и обсуждение») недопустимо!

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, 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 расшивку 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 глянцевой бумаге. В таком случае на оборотной стороне мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер фотографии, обозначение верха фотографии. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов.* Авторы, желающие поместить 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 автор 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, Базаев ВВ и др. «Идеальное» дренирование верхних мочевых путей при лечении мочекаменной болезни. *Материалы Первого Российского конгресса по эндоурологии* (Москва, 4–6 июня 2008). М., 2008; 265–266

Сведения об авторах включают: фамилию, имя, отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, полный почтовый адрес, номер телефона (с указанием кода города и, если

статья представляется не из России, то и страны) *каждого автора*. Следует указать, с кем из авторов редакция и читатели могут вести переписку и по возможности указать номер его факса и, *в обязательном порядке, E-mail*. Поскольку информация о контактном лице размещается в журнале, не рекомендуется указывать домашние адреса.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Редакция, если сочтет необходимым, может потребовать копию разрешения соответствующего этического комитета на проведение работы, результаты которой стали основой для статьи.

При направлении статьи только по электронной почте страницы, требующие подписей, печатей, разрешительных виз должны быть сканированы с оригинала и в таком виде представлены в Редакцию.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6–8 страниц, лекций и обзоров – 20–25 страниц.

Как правило, статьи, направленные в журнал публикуются в порядке поступления в Редакцию. **При прочих равных условиях подписчики имеют право на первоочередное размещение материалов**. В последнем случае к статье должна быть приложена копия квитанции о подписке на журнал.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Авторские гонорары журнал не выплачивает.

Автор (авторы) материалов, представленных в журнал «Нефрология» для публикации, передают журналу на безвозмездной основе на неограниченный срок следующие права:

1. Право на воспроизведение (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение материалов) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать имя автора (авторов);
2. Право на распространение материалов любым способом;
3. Право на переработку материалов (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение изменений в материалы, не представляющих собой их переработку;
4. Право на публичное использование материалов и демонстрацию их в информационных, рекламных и прочих целях;
5. Право на доведение до всеобщего сведения;
6. Право переуступить на договорных условиях частично или полностью полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты автору (авторам) вознаграждения.
7. Автор (авторы) гарантирует, что материалы, права на использование которых переданы журналу, являются оригинальным произведением автора (авторов);
8. Автор (авторы) гарантирует, что данные материалы никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавались для воспроизведения и иного использования;
9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисключительной лицензии;
10. Журнал обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права автора (авторов), а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами;
11. Территория, на которой допускается использование прав на материалы, не ограничена.

Направление автором (авторами) материалов в журнал «Нефрология» для публикации считается согласием автора (авторов) на передачу журналу прав, перечисленных выше.

Адрес редакции: 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Корпус 54, журнал «Нефрология»

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

E-mail: akulikova952@gmail.com интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечатать».
 Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45861**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на <u>газету</u> на журнал		индекс издания									
		45861									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									

Доставочная на <u>газету</u> на журнал		индекс издания									
карточка		45861									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов									
наименование издания											
Стоимость подписки на 20__ год по месяцам		руб. коп.									
		Количество комплектов									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									
		Телефон:									

Абонемент на <u>газету</u> на журнал		индекс издания									
		45860									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									

Доставочная на <u>газету</u> на журнал		индекс издания									
карточка		45860									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов									
наименование издания											
Стоимость подписки на 20__ год по месяцам		руб. коп.									
		Количество комплектов									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									
		Телефон:									

<p style="text-align: center;">Абонемент на газету журнал</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center; float: right; width: 100px;"> 47959 <small>индекс издания</small> </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <tr> <td colspan="12" style="text-align: center;">НЕФРОЛОГИЯ <small>наименование издания</small></td> </tr> <tr> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">9</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">11</td> <td style="text-align: center;">12</td> </tr> </table> <p style="margin-top: 10px;">Куда <small>почтовый индекс</small> _____ <small>адрес</small></p> <p>Кому _____ <small>фамилия, инициалы</small></p>	НЕФРОЛОГИЯ <small>наименование издания</small>																								1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	<p style="text-align: center;">Доставочная на газету журнал</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center; float: right; width: 100px;"> 47959 <small>индекс издания</small> </div> <p style="text-align: center; margin-top: 10px;">карточка</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <tr> <td colspan="12" style="text-align: center;">НЕФРОЛОГИЯ <small>наименование издания</small></td> </tr> <tr> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">9</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">11</td> <td style="text-align: center;">12</td> </tr> </table> <p style="margin-top: 10px;">Стоимость подписки на 20__ год по месяцам</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">9</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">11</td> <td style="text-align: center;">12</td> </tr> </table> <p style="margin-top: 10px;">Куда <small>почтовый индекс</small> _____ <small>адрес</small></p> <p>Кому _____ <small>фамилия, инициалы</small></p> <p style="text-align: right; margin-top: 10px;">Телефон: _____</p>	НЕФРОЛОГИЯ <small>наименование издания</small>																								1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
НЕФРОЛОГИЯ <small>наименование издания</small>																																																																																																	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																						
НЕФРОЛОГИЯ <small>наименование издания</small>																																																																																																	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																						