

# 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

N.N.Gorskaya

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

«PUBLISHER  
«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

ST.PETERSBURG • 2012

**Volume 16 • № 4 • 2012**

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

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ  
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

НПО «НЕФРОН»

# НЕФРОЛОГИЯ

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор  
А.В.СМИРНОВ

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

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

Ответственный секретарь  
И.И.Трофименко

Зав. редакцией  
Н.Н.Горская

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  
«ЛЕВША. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2012

Том 16 • № 4 • 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](mailto: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 25.09.2012. Подписан в печать 09.11.2012. Формат бумаги 60x90<sup>1/8</sup>. 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](mailto: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](mailto: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.

*Уважаемые читатели!*

Рады сообщить Вам о том, что с 2013 года журнал «Нефрология» будет выходить в объеме шести номеров. Один из дополнительных номеров будет посвящен проблемам педиатрической нефрологии (ответственная за выпуск д-р мед. наук проф. Надежда Дмитриевна Савенкова), второй будет освещать проблемы нефрологии Южного Федерального округа РФ (ответственный за выпуск – д-р мед. наук проф. Михаил Михайлович Батюшин).

Как уже могли отметить постоянные читатели, продолжается работа над совершенствованием сайта журнала. Для всех, интересующихся вопросами нефрологии, в ближайшее время на сайте возможно будет не только ознакомиться с оглавлением номеров журнала за предыдущие годы, но и получить доступ к полнотекстовым статьям за период более двух лет до текущего года издания (только для подписчиков). Всегда готовы обсудить Ваши пожелания и критические замечания.

С пожеланием здоровья,  
главный редактор журнала «Нефрология»  
проф. А.В. Смирнов.

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

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

«Актуальные вопросы педиатрической нефрологии»  
на 2011–2012 годы

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

**Сроки проведения сертификационных циклов по педиатрической нефрологии**

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

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

*Заявки просим присылать по адресу:*

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, ГОУ ВПО СПбГПМА.  
Деканат ФПК и ПП ГОУ ВПО СПбГПМА, тел.: (812) 554-43-03.  
Кураторы: доцент Ривкин Арнольд Маркович, тел: (812) 542-96-27,  
профессор Савенкова Надежда Дмитриевна, тел/факс: (812) 542-91-08  
E-mail: Savenkova@NS12254.spb.edu

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П. ПАВЛОВА**  
**РАСПИСАНИЕ ЦИКЛОВ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ  
НА КАФЕДРЕ НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА**  
**на 2013 год**

№	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	21.01 – 02.03	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	21.01 – 27.04	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	21.01 – 16.02	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	18.03 – 27.04	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	18.03 – 22.06	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	18.03 – 13.04	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	20.05 – 08.06	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, каб 233	Асс. А.А. Яковенко
8	ТУ « <i>Клиническая нефрология и диализ</i> » Врачи нефрологических и диализных отделений	16.09 – 26.10	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	16.09 – 21.12	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	16.09 – 12.10	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	25.11 – 14.12	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](mailto:essaian.ashot@gmail.com)

Профессор кафедры – **Каюков Иван Глебович**

Тел.: 812-346-3926

E-mail: [kaukov@nephrolog.ru](mailto:kaukov@nephrolog.ru)

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

Тел.: 812-234-5736

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

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

**ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

ТИТОВ В.Н.  
Через полтора века после гуморальной теории  
К. Рокитанского и клеточной теории  
Р. Вирхова – филогенетическая теория патологии

**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

КЕТТЕЛЕР М., МАРТИН К.ДЖ., ВОЛЬФ М., АМДАЛЬ М.,  
КОЦЗОЛИНО М., ГОЛДСМИТ Д., ШАРМА А.,  
МАРКС С., ХАН С.

Парикальцитол в сравнении с цинакальцетом  
в сочетании с низкими дозами витамина D в лечении  
вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на гемоди-  
ализе: результаты исследования IMPACT SHPT

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ****Клинические исследования**

ДОБРОНРАВОВ В.А., ЛАПИН С.В., ЛАЗАРЕВА Н.М.,  
СИПОВСКИЙ В.Г., ТРОФИМЕНКО И.И., КИСИНА А.А.,  
ТИТОВА В.А., САГАНОВА Е.С., СМОРНОВ А.В.

Циркулирующие антитела к рецептору фосфолипазы  
A<sub>2</sub> при первичной мембранозной нефропатии

КОРЮШКИНА Т., СИПОЛ А.В., ДОБРОНРАВОВ В.А.

Циркулирующие регуляторные CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>FOXP3<sup>+</sup>  
Т-клеток у реципиентов почечного трансплантата  
(предварительное сообщение)

ЕСАЯН А.М., КАЮКОВ И.Г., НИМГИРОВА А.Н.,  
ЗУЕВА Е.Е., ДЕНИСОВА Т.В., ГАЛКИНА О.В.  
Фактор роста фибробластов 23-го типа у реципиентов  
почечного аллотрансплантата

ВАСИЛЬЕВА И.А., БАБАРЫКИНА Е.В.,  
ДОБРОНРАВОВ В.А.

Социально-демографические характеристики  
и качество жизни больных на гемодиализе

ЭРМАН М.В., ПЕРВУНИНА Т.М., МОИСЕЕВА О.М.  
Эпидемиология кардиоренального синдрома у детей

ЗАЙКОВА Н.М., ДЛИН В.В., СИНИЦЫНА Л.

Прокальцитонин в моче – как маркер тяжести  
повреждения почечной ткани у детей  
с пузырно-мочеточниковым рефлюксом

**Экспериментальные исследования**

СМОРНОВ А.В., КУЧЕР А.Г., ДОБРОНРАВОВ В.А.,  
БЕРЕСНЕВА О.Н., ПАРАСТАЕВА М.М.,  
СИПОВСКИЙ В.Г., ЗАРАЙСКИЙ М.И., ИВАНОВА Г.Т.,  
СИПОВСКАЯ Е.Б., КАЮКОВ И.Г.

Диетарный соевый протеин замедляет развитие  
интерстициального почечного фиброза у крыс  
с односторонней обструкцией мочеточника:  
введение в нутритивную эпигеномику

ВОЛОБОЙ Н.Л., СМОРНОВ И.В., БОНДАРЕВ А.А.

Сравнение мочегонной активности арбутина  
и гидрохинона при различных способах введения  
в эксперименте на крысах

**LEADING ARTICLE**

11 TITOV V.N.  
One and a half century after humoral pathology theory  
of K.Rokitansky and cellular pathology theory of  
R.Virchow – phylogenetic pathology theory

**REVIEWS AND LECTURES**

28 KETTELER M., MARTIN K.J., VOLF M., AMDAHL M.,  
COZZOLINO M., GOLDSMITH D., SHARMA A.,  
MARKS S., KHAN S.

Paricalcitol compared to cinacalcet with low-dose  
vitamin D therapy for the treatment of secondary  
hyperparathyroidism in patients receiving  
haemodialysis: results of the IMPACT SHPT research

**ORIGINAL ARTICLES****Clinical investigations**

39 DOBRONRAVOV V.A., LAPIN S.V., LAZAREVA N.M.,  
SIPOVSKYI V.G., TROFIMENKO I.I., KISINA A.A.,  
TITOVA V.A., SAGANOVA E.S., SMIRNOV A.V.

Circulating phospholipase A<sub>2</sub> receptor antibodies in  
primary membranous nephropathy

45 KORUSHKINA T., SIPOL A.V., DOBRONRAVOV V.A.  
Circulating regulatory T-cells CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>FOXP3<sup>+</sup>  
in kidney transplant recipients  
(preliminary report)

50 ESAYAN A.M., KAYUKOV I.G., NIMGIROVA A.N.,  
ZUYEVA E.E., DENISOVA T.V., GALKINA O.V.  
Fibroblast growth factor 23 in renal  
allograft recipients

55 VASILIEVA I.A., DOBRONRAVOV V.A.,  
BABARYKINA E.V.  
Social-demographic characteristics and quality of life of  
patients on the hemodialysis

62 ERMAN M.V., PERVUNINA T.M., MOISEEVA O.M.  
Pediatric cardiorenal syndrome epidemiology

69 ZAIKOVA N.M., DLIN V.V., SINITSINA L.  
Procalcitonin in urine – as a marker of  
renal tissue severe damage in children  
with vesicoureteral reflux

**Experimental investigations**

75 SMIRNOV A.V., KUCHER A.G., DOBRONRAVOV V.A.,  
BERESNEVA O.N., PARASTAEVA M.M.,  
SIPOVSKYI V.G., ZARAIISKYI M.I., IVANOVA G.T.,  
SPOVSKAYA E.B., KAYUKOV I.G.  
Dietary soya protein slows down interstitial renal fibrosis  
development in rats with unilateral ureteral obstruction:  
introduction to nutritional epigenomics

84 VOLOBOY N.L., SMIRNOV I.V., BONDAREV A.A.  
Comparison of diuretic activity of arbutin and  
hydroquinone at various introduction ways in  
experiments on rats

<p><b>ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ</b> <b>Актуальные проблемы урологии</b></p>		<p><b>JOURNAL IN THE JOURNAL</b> <b>Actual problems of urology</b></p>
<p>АЛЬ-ШУКРИ С.Х., ГИОРГОБИАНИ Т.Г., АМДИЙ Р.Э. Расстройства мочеиспускания после оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы</p>	88	<p>AL-SHUKRI S.H., GIORGOBIANI T.G., AMDIY R.E. Disuria after operative therapy of benign prostatic hyperplasia</p>
<p>ЕСАЯН А.М., АЛЬ-ШУКРИ С.Х., МОСОЯН М.С. Почечно-клеточный рак и хроническая болезнь почек: внимание к отдаленным неонкологическим исходам</p>	94	<p>YESAYAN A.M., AL-SHUKRI S.H., MOSOYAN M.S. Renal cell carcinoma and chronic kidney disease: attention to distant non-oncologic results</p>
<p>МОСОЯН М.С., АЛЬ-ШУКРИ С.Х., ЕСАЯН А.М., КАЮКОВ И.Г. Ранние клинико-функциональные показатели у больных раком почки, перенесших резекцию почки или радикальную нефрэктомия</p>	100	<p>MOSOYAN M.S., AL-SHUKRI S.Kh., ESAYAN A.M., KAYUKOV I.G. Early clinical and functional data in kidney cancer survivors after the partial resection or radical nephrectomy</p>
<p><b>ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ</b></p>		<p><b>PROGRAMME OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY</b></p>
<p>ЗОРЧЕВА Р.И., ИКОНОМОВ В.Х. Перитонеальный диализ у пожилых больных</p>	105	<p>ZORTCHEVA R.Y., IKONOMOV V.Ch. Peritoneal dialysis in elderly</p>
<p><b>УКАЗАТЕЛИ</b></p>		<p><b>INDEXES</b></p>
<p>Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 16 журнала «Нефрология» в 2012 г.</p>	109	<p>The systematic sequence index of articles published in v. 16 of the «Nephrology» journal in 2012</p>
<p>Именной указатель (ссылки даны на систематизированный порядковый указатель)</p>	112	<p>Author Index</p>

© В.Н.Титов, 2012  
УДК 616:576.11

*В.Н. Титов<sup>1</sup>*

## ЧЕРЕЗ ПОЛТОРА ВЕКА ПОСЛЕ ГУМОРАЛЬНОЙ ТЕОРИИ К. РОКИТАНСКОГО И ЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ ТЕОРИИ Р. ВИРХОВА – ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ПАТОЛОГИИ

*V.N. Titov*

## ONE AND A HALF CENTURY AFTER HUMORAL PATHOLOGY THEORY OF K.ROKITANSKY AND CELLULAR PATHOLOGY THEORY OF R.VIRCHOV – PHYLOGENETIC PATHOLOGY THEORY

<sup>1</sup> ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ, Москва

### РЕФЕРАТ

В целлюлярной патологии Р.Вирхова есть косвенные указания, что а) между клеткой и органом *in vivo* имеются структурные и функциональные единицы и б) механизмы формирования состояния здоровья и болезни являются едиными. Для понимания единения патогенеза атеросклероза, сахарного диабета, метаболического синдрома и ожирения мы предлагаем использовать филогенетическую теорию. Она включает: 1. Рассмотрение физиологических и патологических процессов *in vivo* с позиций биологических функций и биологических реакции. 2. Становление в филогенезе регуляции метаболизма на трех уровнях: а) уровне клеток (аутокринном); б) в паракринных сообществах клеток – структурных и функциональных единицах каждого из органов (паракринном уровне) и в) на уровне организма. Биологическими функциями являются: функция трофологии, гомеостаза, функция эндозоологии («чистота» межклеточной среды); адаптации, функция локомоции (движения), функция продолжения вида и когнитивная функция. 3. Рассмотрение становления биологических функций и реакций патологического процесса в филогенезе последовательно на трех ступенях. Методологическими приемами в филогенезе являются: а) преемственность становления биологических функций и реакций и б) биологическая субординация, когда гуморальные медиаторы, сформированные в филогенезе более поздно, не могут отменить действие филогенетически более ранних медиаторов. Несоответствие гуморальной регуляции на разных ступенях филогенеза, на аутокринном, паракринном, уровне организма и составляет основу и единение патогенеза всех метаболических пандемий, включая эссенциальную артериальную гипертонию и синдром резистентности к инсулину.

**Ключевые слова:** Р.Вирхов, патогенез, филогенез, биологические функции, биологические реакции.

### ABSTRACT

R. Virchow's cellular pathology contains some indirectly instructions: a) there are structural and functional units between cells and organ *in vivo* and b) mechanisms underlying the condition of health or disease are universal. In order to substantiate similarity of pathogeneses of atherosclerosis, diabetes mellitus, metabolic syndrome and obesity we suggest to use phylogenetic theory. It includes following postulates: 1) consideration of physiological and pathological processes *in vivo* from the viewpoint of biological functions and biological reactions. 2) Phylogenesis of metabolic regulation at the levels of: a) cells (autocrine), b) paracrine cell communities – structural and functional units of each organ (paracrine level), and c) the entire organism. Biological functions are: trophology, homeostasis, endoecology ("purity" of the intercellular medium), adaptation, locomotion (moving), reproduction, and cognition. 3) A three-step successive phylogenesis of biological functions and pathological responses. Methodological approaches in phylogenesis are: a) succession of biological functions and reactions and b) biological subordination where phylogenetically late humoral mediators cannot abolish the effects of phylogenetically early mediators. Incompliance of humoral regulation at different steps of phylogenesis, autocrine, paracrine and the organism levels is the basis and similarity of pathogeneses of all metabolic pandemics, including essential hypertension and insulin resistance syndrome.

**Key words:** R. Virchow, pathogenesis, phylogenesis, biological functions, biological reactions.

Характерной особенностью начала XXI века в медицине является то, что достижения биолого-

медицинских [1], диагностических дисциплин, а порой и новых методов лечения (эндоскопическая хирургия и постановка стентов коронарных артерий) в значительной мере опережают успехи, которые достигнуты в клинике при лечении наиболее распространенных в популяции заболеваний. Это

Титов В. Н. – лаборатория клинической биохимии липидов и липопротеинов Института клинической кардиологии ФГУ, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития, тел.: 414-63-10, e-mail: vn\_titov@mail.ru

атеросклероз, сахарный диабет и резистентность к инсулину (ИНС), эссенциальная артериальная гипертония, ожирение, метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени; образно эти заболевания мы именуем «метаболическими пандемиями» [2]. Частота этих заболеваний в популяциях экономически развитых странах продолжает возрастать, и все усилия клиницистов и фармацевтических фирм не приносят желаемого результата. При этом этиологические факторы начинают становиться более понятными, что, однако, не скажешь в отношении патогенеза [3]. Если большие ожидания относительно использования в клинике достижений генетики и геномики, полиморфизма генов себя не оправдали, то возможности метаболомики, (липидомики) и протеомики столь велики, что использование их в диагностике еще не начато. Мы не готовы дать диагностическую трактовку тем биохимическим данным, которые предлагают нам современные методы физической химии и которые способны одновременно определить концентрацию десятков протеинов, сотен субстратов и метаболитов. Мы не можем использовать результаты современных методов диагностики; у нас нет теоретической базы – современной теории патологии, теории биологического единения патогенеза заболеваний. Образовался большой разрыв между возможностями использовать современные методы исследования и их реальным применением в диагностике метаболических пандемий, наиболее распространенных заболеваний в популяции *Homo sapiens*.

Более полувека назад сформирован такой методологический подход общей биологии, как единая технология становления в филогенезе функциональных систем [4]. Это в полной мере относится к формированию многоплановой, причинно-следственной обусловленной функциональной системы, коим является патогенез заболевания; это в полной мере относится и к такой клинической дисциплине, как нефрология [5]. Становление его на уровне организма или в филогенетически ранних паракринно регулируемых сообществах клеток проходит согласно единому биологическому алгоритму, если на время оставить без внимания специфичные особенности, которые определяют этиологические факторы. При постановке диагноза мы всякий раз обсуждаем клинические проявления заболевания, результаты диагностических тестов, которые мы сами характеризуем как неспецифичные. Сумма неспецифичных тестов, которые можно выявить при разных заболеваниях, и формирует единый алгоритм становления патоло-

гического процесса, алгоритм его патогенеза. Этиология же определяет специфичность патологического процесса; патогенез – становление обобщенного ответа организма на афизиологичные влияния *in vivo* и внешней среды. Общие черты патогенеза при становлении разных по этиологии заболеваний и объединяет теория патологии, теория становления заболевания, биологическая теория становления патологического процесса.

#### 1. *Филогенетическая теория патологии*

Совершенствование методов диагностики, включая секвенирование и экспрессию генов, протеомику, метаболомику и липидомику, является результатом современного развития генетики, физической химии, биохимии и аналитического приборостроения [6]. Теория же становления болезней, теория патологии, которую мы имеем, сформирована в 1849 году, более 150 лет назад работами К. Рокитанского и Р. Вирхова [7, 8]. Они создавали теорию в то время, когда не было ни генетики, ни биохимии, ни клинической химии. Не поэтому ли в клинике столь отчужденно происходит восприятие информации, которую позволяют получать современные методы диагностики [9]. Совершенствование медицинской науки и практики, тенденции развития общей биологии, физической химии и диагностических дисциплин требуют формирования новой теории патологии, теории XXI века. Желательно, чтобы такая теория вобрала: а) положения гуморальной и клеточной теории патологии XIX века; б) достижения патологии в XX веке; в) положения физической химии и г) новые методологические подходы общей биологии [10] и диагностики XXI века. Важным является системное воззрение на медицину как на биологическую [11], «историческую» науку и анализ развития в филогенезе разных биологических функций и биологических реакций у вида *Homo sapiens*. Желательно, чтобы новая теория патологии в полной мере соответствовала фундаментальной медицине и на ее основе, используя систематический подход, создала условия для дальнейшего развития медицинской науки. В филогенетической теории патологии мы предлагаем рассматривать все происходящее *in vivo* с позиций биологических функций и биологических реакций.

«Любое биологическое исследование оправдано лишь в том случае, если оно имеет эволюционный выход» [12]. Становление патофизиологии, патологии, формирование патогенеза «метаболических пандемий» происходило на ступенях филогенеза одновременно (параллельно) с развитием каждой из биологических функций и биологи-

ческих реакций. Формирование их в филогенезе началось далеко не одновременно; к примеру, между становлением в филогенезе наиболее ранних липопротеинов (ЛП) высокой плотности (ЛПВП), далее ЛП низкой плотности (ЛПНП) и самых поздних ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) прошли многие миллионы лет. Между становлением на ступенях филогенеза биологической функции трофологии (питания) и биологической функции локомоции (движение за счет поперечнополосатых мышц) – дистанция в миллиарды лет. Если онтогенез – это анамнез особи, то филогенез – это единый анамнез последовательного становления на разных ступенях филогенеза физиологии, биохимии и патологии вида *Homo sapiens* [13].

Основными методологическими приемами общей биологии являются: а) единение структуры и функции; б) единение основных этапов фило- и онтогенеза; в) единая технология становления в филогенезе функциональных систем и г) использование системного подхода для объяснения происходящего *in vivo* [14]. Мы предлагаем дополнить перечень методологических приемов еще двумя: а) преемственность становления в филогенезе биологических функций и реакций и б) методологический прием биологической субординации. Становление биологических функций и биологических реакций в филогенезе происходило, главным образом, не путем формирования чего-то принципиально нового, что характерно для мутаций, а путем длительного последовательного совершенствования того, что сформировано на более ранних ступенях. Согласно же приему биологической «субординации», каждый новый уровень регуляция *in vivo* органично надстраивается над уже существующим уровнем, функционально с ними взаимодействует, но изменить регуляторное действие филогенетически более ранних гуморальных медиаторов более поздний не может. В биологии – какой процесс регуляции филогенетически старше: а) действие его более консервативно и б) изменено более поздними регуляторными медиаторами быть не может. Мы полагаем, если частота заболевания в популяции человека превышает 5–7%:

а) основу патогенеза такого заболевания составляет нарушение биологических функций и биологических реакций;

б) патогенез для каждого из них рационально выстраивать в филогенетическом аспекте и

в) по большому счету фармакологическому лечению эти заболевания метаболизма не подлежат. Необходимо выявить и устранить те факторы внешней среды, которые составляют основу столь часто-

го нарушения биологических функций и биологических реакций; *tertium non datur*.

В основу филогенетической теории патологии (алгоритма становления заболевания) мы заложили все данные гуморальной и клеточной патологии XIX века – далее сформированные нами:

- теорию и биологических функций, и биологических реакции *in vivo*;

- регуляцию биологических функций и биологических реакций, процессов метаболизма на трех филогенетически разных уровнях: а) аутокринном, на уровне клетки; б) паракринном – в паракринно регулируемых клеточных сообществах и в) на уровне организма;

- представления об одновременном формировании физиологических и афизиологических процессов (заболеваний «цивилизации») на разных ступенях филогенеза [15]. Еще Р.Вирхов [16] писал, что в макроорганизме нет патологии клеток как таковых, а есть патология функциональной единицы, которая представлена клеткой и ее окружением. Это морфологическое и функциональное образование, не имеющее границ, автор назвал микроорганом, а более поздно их стали именовать паракринно регулируемые сообщества клеток, морфологической и функциональной единицей каждого из органов.

Мы сохранили все положения клеточной патологии Р. Вирхова и основы гуморальной патологии К. Рокитанского. Теория патологии, единый алгоритм становления заболевания вне зависимости от особенностей его этиологии, дает возможность разобраться в патогенезе всех 30 000 нозологических форм, которые включены в номенклатуру заболеваний ВОЗ.

## 2. Теория биологических функций и биологических реакций

В течение сотен миллионов лет на разных ступенях филогенеза далеко не одновременно формировались: 1. биологическая функция трофологии, функция питания; 2. биологическая функция гомеостаза; 3. биологическая функция эндозологии («чистоты» межклеточной среды); 4. биологическая функция адаптации; 5. биологическая функция продолжения вида; 6. биологическая функция локомоции (движения) и 7. биологическая функция интеллекта. Становление биологических функций в филогенезе происходило не одновременно; между отдельными функциями, порой, проходили миллионы лет. Это надо принять во внимание при рассмотрении патогенеза «болезней цивилизации». Все болезни, по классификации ВОЗ, мы обоснованно рассматриваем как нарушения биологических функций и биологических реакций. Это по-

зволяет понять, почему столь часто при разных по этиологии заболеваниях мы выявляем одни и те же симптомы, количественные изменения одних и тех же физико-химических и биохимических анализов, параметров и сходные нарушения метаболизма.

### 2.1. Биологическая функция гомеостаза и трофологии

Биологическая функция гомеостаза призвана, мы полагаем, реализовать одну цель: в межклеточной среде *in vivo* для каждой из клеток всегда всего должно быть достаточно. В отличие от более обобщенного определения У. Кеннона, функция гомеостаза, мы полагаем, призвана не допускать снижения концентрации субстратов или физико-химических параметров в межклеточной среде ниже нижней границы физиологического интервала. Реализуют функцию гомеостаза десятки специфических физико-химических и биохимических реакций. Они поддерживают концентрацию анализов (вода, электролиты и протоны, микроэлементы, субстраты, метаболиты, витамины и т. д.) выше нижней границы физиологического интервала. Длительная реализация биологической функции гомеостаза невозможна без нормальной биологической функции трофологии, функции питания. При этом существенные регуляторные различия можно выявить при реализации: биологической реакции экзотрофии при приеме пищи и метаболических превращениях в клетках экзогенных субстратов и во время более длительной биологической реакции эндотрофии. Это происходит при отсутствии приема пищи и активном расходовании централизованно запасенных *in vivo* жирных кислот (ЖК) в форме гидрофобных триглицеридов (ТГ) и локально депонированной в цитозоле клеток глюкозы (ГЛЮ) в форме гидрофильного полимера гликогена. Нарушение биологической функции трофологии и биологической реакции экзотрофии вносит большой вклад в становление метаболических пандемий, эссенциальной артериальной гипертензии (АГ), в формирование метаболического синдрома и синдрома резистентности к ИНС, инсулинорезистентности (ИР).

### 2.2. Биологическая функция эндозекологии

Биологическая функция эндозекологии призвана поддерживать «чистоту» межклеточной среды многоклеточного организма, устраняя «замусоривание» ее эндогенными флогогенами (инициаторами воспаления) и экзогенными, инфекционными патогенами или ксенобиотиками. Термин введен в биологию в 1993 году для обозначения феномена интоксикации *in vivo* антропогенными токсинами (катаболитами) на уровне паракринно ре-

гулируемых сообществ клеток [17]. И если биологическую функцию гомеостаза реализуют десятки специфических биологических реакций, биологическую функцию эндозекологии реализуют в основном две биологические реакции – биологическая реакция экскреции и биологическая реакция воспаления. Однако, кроме них, реакциями, которые задействованы в реализации *in vivo* биологической функции эндозекологии, являются:

- а) биологическая реакция гидродинамического артериального давления (АД);
- б) биологическая реакция физиологической денатурации флогогенов активными формами  $O_2$ ;
- в) биологическая реакция трансцитоза;
- г) биологическая реакция гипертермии [18];
- д) биологическая реакция апоптоза и некроза [19, 20];
- ж) биологическая реакция врожденного и приобретенного иммунитета [21].

Для активации биологической реакции экскреции, удаления из межклеточной среды малого биологического «мусора» с молекулярной массой менее 70 кДа (молекулярная масса альбумина) в капилляре нефрона необходимо увеличить гидродинамическое (гидравлическое) давление над базальной мембраной гломерул. В силу этого накопление в межклеточной среде малого биологического «мусора» всегда инициирует повышение АД, вначале в физиологических пределах, а далее и выше [22]. Когда не сформировавшиеся апоВ-100 лиганды ЛП низкой плотности (ЛПНП) становятся в крови большим «мусором», они подлежат утилизации оседлыми макрофагами в локальном пуле интерстициальной рыхлой соединительной ткани, который располагается в интиму артерий эластического типа. Из внутрисосудистого локального пула межклеточной среды в интиму (в пул сбора и утилизации биологического «мусора») безлигандные ЛПНП переносят клетки моноцитарного эндотелия, реализуя биологическую реакцию трансцитоза [23]. Становление этой реакции произошло на поздних ступенях филогенеза, после формирования замкнутой системы кровообращения, путем объединения более ранних биологических реакций аутокринного уровня – эндо- и экзоцитоза. Активирует биологическую реакцию трансцитоза столь же поздняя биологическая реакция АД. Длительное время при рассмотрении патогенеза заболеваний упоминания о биологической функции, как эндозекология [24], не было, однако сходное понятие положено К. Рокитанским в основу гуморальной теории патологии [25], и биологический «мусор» назван «кразами». Высказано мнение, что недостаточность про-

точной системы в сообществе клеток может быть причиной «загрязнения» сообщества клеток и организма в целом [11].

Биологическая функция эндоэкологии, мы полагаем, призвана в физиологических условиях не допускать превышения верхнего предела нормального (физиологического) интервала ни одним из аналитов и физико-химическим параметром. Функция эндоэкологии рассматривает такое превышение как нарушение «чистоты» межклеточной среды, «замусоривание» ее эндогенным флогогенными и экзогенными патогенами. Любой из аналитов, содержание которого превышает верхний предел физиологического интервала, сенсорные системы *in vivo* расценивают как биологический «мусор». И если биологическую функцию гомеостаза реализуют десятки специфических реакций, то функцию эндоэкологии реализуют всего две неспецифические реакции: а) биологическая реакция экскреции и б) биологическая реакция воспаления [26]. Единственным условием активации *in vivo* биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления является накопление в межклеточной среде разнообразного по этиологии биологического «мусора»: эндогенные протеины и иммунные комплексы, тельца апоптоза и фрагменты мембран клеток, экзогенные бактерии, вирусы и ксенобиотики, молекулярная масса которых превышает 70 кДа. Эта пограничная величина определена размером отверстий в гломерулярной мембране между ножками подоцитов, клеточная мембрана которых имеет отрицательный заряд [27].

Со времени И.И. Мечникова неспецифичный фагоцитоз и утилизация чего-либо функциональными фагоцитами (оседлыми макрофагами, циркулирующими нейтрофилами и моноцитами) мы расцениваем как биологическую реакцию воспаления. Нежелательными в межклеточной среде является избыток воды, электролитов, ГЛЮ, гормонов, ферментов цитозоля клеток, иммунных комплексов, фрагментов плазматических мембран, бактерий и вирусов, да и самих клеток при гибели их как по типу апоптоза, так и некроза. Независимо от этиологии, если в межклеточной среде накапливается большой по молекулярной массе «мусор», для утилизации его *in vivo* Толл-подобные рецепторы иммунокомпетентных клеток (макрофагов) инициируют биологическую реакцию воспаления. Ее в клетках интерстициальной РСТ в каждом из паракринных сообществ осуществляют оседлые (резидентные) макрофаги и те, которые образуются из мигрантов, – вышедших из кровотока моноцитов гематогенного происхождения путем *per diapidesis*.

Диагностический тест микроальбуминурия неспецифично отражает: а) «замусоривание» межклеточной среды малым биологическим «мусором» и б) афизиологичное состояние нефрона как паракринного сообщества клеток, в котором уровень активной фильтрации в клубочках (гломерулах) начинает превышать возможности пассивной реабсорбции субстратов в проксимальных канальцах. В свою очередь: а) повышение содержания в плазме крови членов семейства про- и противовоспалительных интерлейкинов; б) активация окисления белков активными формами  $O_2$  (окислительный «стресс») и в) повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) отражают «замусоривание» межклеточной среды *in vivo* большим биологическим «мусором», более 70 кДа. При этом увеличение в межклеточной среде содержания СРБ мономера в субклиническом интервале (0,3–10 мг/л; определение высокочувствительным методом) указывает на замусоривание межклеточной среды только эндогенными флогогенами. Увеличение концентрации в сыворотке крови СРБ пентамера (пентраксина) в клиническом интервале (10–1000 мг/л) указывает на присутствие в межклеточной среде экзогенных, инфекционных патогенов. В этой ситуации в реализации биологической функции эндоэкологии *in vivo* на уровне организма одновременно с биологической реакцией воспаления будет задействована и биологическая реакция гипертермии [19, 21]. Она необходима при реализации биологической реакции транцитоза – выведения экзогенных инфекционных патогенов через бислойные структуры, которые разделяют локальные пулы межклеточной среды, как гематоэнцефалический барьер. Для активации биологической реакции экскреции, удаления из межклеточной среды малого биологического «мусора» над базальной мембраной в нефроне необходимо увеличить гидродинамическое (гидравлическое) давление. В силу этого накопление в межклеточной среде малого биологического «мусора» всегда инициирует повышение АД, вначале в пределах физиологического уровня, а далее и выше [22].

Когда не сформировавшие апоВ-100 лиганды ЛПНП становятся в крови большим «мусором», они подлежат утилизации оседлыми макрофагами в локальном пуле интерстициальной ткани. Этот пул интерстициальной РСТ для замкнутого внутрисосудистого пула межклеточной среды располагается в интима артерий эластического типа. Однако, чтобы Толл-рецепторы на мембране иммунокомпетентных клеток (макрофагов) признали безлигандные ЛННП «не своими» [28], их надо вна-

чале физиологично денатурировать. Эту функцию *in vivo* исполняют циркулирующие нейтрофилы в физико-химической реакции «респираторного взрыва» [29]: они образуют и секретируют в межклеточную среду активные формы  $O_2$ , которые на поверхности белков цитозоля и ЛПНП в межклеточной среде ( в крови) формируют афизиологичные антигенные эпитоты и иницируют функцию системы комплемента [30]. Этот этап биологической реакции воспаления, синдрома системного воспалительного ответа, активация функции нейтрофилов и секреция активных форм  $O_2$  всегда вторичен и зависит от количества «мусора» (субстрата) в межклеточной среде, который надо физиологично денатурировать. То, что именуют «окислительным стрессом» *in vivo* [31], всегда вторично; это облигатная, химико-биологическая реакция физиологичной денатурации эндогенного «мусора» в биологической реакции воспаления, биологической функции эндоекологии.

В интиму артерий из кровотока безлигандные ЛПНП переносят клетки монослоя эндотелия при реализации биологической реакции трансцитоза [23]. Она начала функционировать на поздних ступенях филогенеза, после формировании замкнутой системы кровообращения, Активацию биологической реакции трансцитоза клетки эндотелия осуществляют в зависимости от количества в межклеточной среде эндогенных флогогенов или экзогенных патогенов [32]. Активирует филогенетически позднюю реакцию трансцитоза столь же поздняя биологическая реакция АД. Чем больше биологического «мусора» надо вывести из сосудистого русла в интиму, в локальный пул РСТ, тем в большей мере повышается АД в пределах вначале физиологичных значений, а далее и выше. Биологическая функция эндоекология [24], однако, заложена К. Рокитанским в основу гуморальной теории патологии. Согласно этому, причиной многих болезней является нарушение состава крови – дискразии; патоморфологические изменения же являются результатом сосредоточения (накопления) дискразий в органах и тканях. Дискразии образовывали вторичный патологический очаг – «местную» болезнь, которая и определяла все клинические проявления. «Место сосредоточения кразы зависит от особенностей ее отношения к известным органам и тканям при содействии со стороны нервной системы: форма, в которой сосредотачивается краза – есть гиперемия и застой ...» [25]. Мы полагаем, что «кразами» могут быть разные по этиологии эндогенные флогогены и инфекционные патогены, которые из межклеточной среды собирают и

утилизируют пулы интерстициальной РСТ в разных органах, в том числе и в интиму артерий эластического типа. Вероятно со времен К. Рокитанского и теории дискразий в клинике стали популярны термины дисрегуляция и дисфункция [33, 34].

### 2.3. Биологическая функция адаптации и патогенез атеросклероза

Биологическую функцию адаптации реализуют:

- а) биологическая реакция стресса;
- б) биологическая реакция компенсации;
- в) биологическая реакция врожденного иммунитета;

г) биологическая реакция апоптоза. Сюда же реально отнести и биологическую реакцию шока. Заметим, что биологическая реакция стресса – филогенетически ранняя, гуморально регулируемая, реализованная еще на аутокринном уровне. Биологические реакции компенсации *in vivo* многообразны и реализованы как на уровне клеток, так и организма. Биологическую реакцию краткосрочной адаптации клетки реализуют путем синтеза спирта холестерина (ХС); они конденсируют его в плазматической мембране между молекулами фосфолипидов и отгораживаются на время от ставшей афизиологичной внешней среды. Биологическую реакцию долгосрочной адаптации к понижению в филогенезе температуры окружающей среды клетки реализуют путем синтеза более длинноцепочечных и более ненасыщенных ЖК с большим числом двойных связей, изменяя при этом физико-химические параметры плазматической мембраны. В реализации биологической функции адаптации задействован и синдром компенсаторной противовоспалительной защиты [35], который *in vivo* контролирует соответствие биологической реакции воспаления действию иницирующих факторов – эндогенных флогогенов или экзогенных патогенов. Биологической реакцией является и синтез клетками семейства белков теплового шока, белков-шаперонов с целью сохранения третичной (и четвертичной) структуры физиологично наиболее важных протеинов при биологической реакции стресса [36]. После каждой реакции стресса, даже эмоционального, остается шлейф белков-шаперонов большой молекулярной массы (65–135 кДа), которые клетки РСТ паракринных сообществ утилизируют путем биологической реакции воспаления. И это не могло быть принято во внимание при формировании девяносто лет назад Г.Ф. Лангом нейрогенной теории артериальной гипертонии (АГ) [37].

Биологическая реакция врожденного иммунитета задействована в реализации как биологической функции эндоекологии, так и биологической

функции адаптации. Связывание липополисахаридов – токсинов грамотрицательных бактерий с липополисахаридсвязывающим белком – есть реакция врожденного иммунитета, но далее удаление из межклеточной среды образованного биологического «мусора» осуществляет биологическая функция эндоекологии. Биологическая реакция патологической компенсации составляет, мы полагаем, основу патогенеза атеросклероза [38]. При алиментарном дефиците эссенциальных полиеновых ЖК или блокаде биодоступности их для РСТ клетки начинают компенсаторный синтез *in vivo* эйкозаноидов не из физиологичных  $\omega$ -3 С 20:5 эйкозапентаеновой и  $\omega$ -6 С 20:4 арахидоновой эссенциальных полиеновых ЖК, а из эндогенной ненасыщенной  $\omega$ -6 С 20:3 дигомо- $\gamma$ -линоленовой ЖК [39]. Такие простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены типа один являются афизиологичными; эта биологическая реакция патологической компенсации нарушает регуляцию каждой из клеток *in vivo*; это и есть атеросклероз с его многообразными клиническими проявлениями. Основным клиническим симптомом атеросклероза является формирование атероматоза интимы артерий эластического типа – накопление в интимае не сформировавших лиганд ЛПОНП с гидратированной плотностью ЛПНП, которые не могут физиологично поглотить миоциты, и они становятся в крови биологическим «мусором». Клетки РСТ для сбора и утилизации биологического «мусора» из внутрисосудистого пула межклеточной среды локализованы в интимае артерий эластического типа [40].

#### *2.4. Биологическая функция локомоции, замыкание системы кровообращения и формирование артериального русла*

Биологическая функция локомоции сформировалась далеко не на ранних ступенях филогенеза, когда гуморальная регуляция метаболизма в основном была завершена. В ходе становления функции локомоции сформировалась: а) замкнутая система кровообращения, сердце и артерии эластического типа; б) скелетные поперечнополосатые миоциты; в) специализированные адипоциты и г) система ИНС. Биологическое предназначение ИНС – обеспечение энергией биологической функции локомоции. ИНС, действуя только на уровне организма, органично надстроился над аутокринной и паракринной регуляцией метаболизма, тесно с ними взаимодействует, но повлиять на регуляцию, которая сформировалась на более ранних ступенях филогенеза при действии более ранних гормонов, ИНС не может. Результатом становления *in vivo* системы ИНС явилось:

а) формирование  $\beta$ -клеток в островках Лангерганса, которые синтезируют и запасают ИНС;

б) синтез апоЕ и образование апоЕ/В-100 ЛПОНП, которые стали переносить ЖК направленно к скелетным миоцитам как субстраты для окисления в митохондриях и выработки АТФ;

в) формирование пула инсулинозависимых клеток: 1. скелетные миоциты; 2. кардиомиоциты; 3. адипоциты жировых депо, которые накапливают ТГ в форме одной большой капли липидов в цитозоле; 4. перипортальные гепатоциты, которые запасают в печени основное количество гликогена.

#### *3. Паракринные сообщества клеток и регуляция метаболизма*

На ранних ступенях развития многоклеточных, при начале функциональной специализации *in vivo* стали формироваться ассоциаты клеток – паракринно, локально, гуморально регулируемые сообщества. Как только одна из клеток оказалась изолированной от внешней среды и сформировался пул межклеточной жидкости, встали вопросы: а) как клетке реализовать биологические функции трофологии и гомеостаза; б) как поддерживать «чистоту» межклеточной среды (биологическая функция эндоекологии); в) как организовать перемещение (циркуляцию) межклеточной среды – локальную гидродинамику [41]. Со времени Р. Вирхова все мы придерживаемся целлюлярной теории и все, что происходит *in vivo*, рассматриваем как функцию клеток. Регуляция клетки происходит на аутокринном уровне; каждая даже специализированная клетка сохранила все функции, которые она реализовала, будучи одноклеточной [42]. Каковы же были те ранние формы функционального взаимодействия, которые позже стали структурными и функциональными единицами будущих органов? В целлюлярной теории Р. Вирхова о паракринно регулируемых сообществах клеток упоминания нет, хотя и указано, что между клетками и органами существуют структуры, «...которые также составлены из клеточных элементов и представляют собой, таким образом, опять-таки множественные единицы, состоящие из бесчисленного элементарных организмов» [16]. Этими-то элементами, структурными и функциональными единицами и являются филогенетически ранние паракринно регулируемые сообщества клеток.

Паракринное сообщество, в нашем представлении, – это функциональные ассоциаты трех видов клеток: а) специализированные клетки, которые определяют функцию сообщества; б) клетки локального перистальтического насоса (эндотелий + гладкомышечные клетки), которые осуществляют

ют локальную гидро-, лимфо-, гемолимфо- и гемодинамику в сообществе и в) клетки РСТ, которые реализуют биологическую функцию эндэкологии и регулируют метаболизм на паракринном уровне. Субстраты для биологической функции трофологии и гомеостаза клетки сообщества поглощают из межклеточной среды. Ранними гуморальными медиаторами паракринных сообществ стали производные  $\omega$ -3 эйкозапентаеновой эссенциальной полиеновой ЖК – простаноиды: простациклины, тромбоксаны и лейкотриены типа 3; они же регулируют и функцию локальных перистальтических насосов, инициируя синтез оксида азота (NO) как вазодилатора и пептида эндотелина как вазоконстриктора. Функциональные потребности паракринных сообществ составили основу гуморальной регуляции и параметров перфузии. Паракринные сообщества не были отделены друг от друга и, чтобы гуморальные медиаторы проявляли активность в пределах одного сообщества, время их действия ограничено долями секунды [6]. *In vivo* нет ни одного гуморального медиатора, ни одного гормона, кроме ИНС, действие которых не было бы отработано на уровне паракринных сообществ. Так, после аутокринной регуляции клеток *in vivo* произошло формирование второго уровня регуляции метаболизма – на уровне паракринных сообществ, которые позже стали структурными и функциональными единицами каждого из органов – органной регуляцией.

Паракринным сообществом является нефрон; это функциональное единение трех видов клеток: а) функционально дифференцированный эпителий капилляра нефрона, б) афферентная и эфферентная артериолы – локальный перистальтический насос и в) паратубулярная интерстициальная ткань – пул РСТ. Клетки юкстагломерулярного аппарата и *macula densa* – филогенетически более поздние части нефрона. Из паракринных сообществ состоят все органы *in vivo*; при этом принципы гуморальной, локальной регуляции гемодинамика во всех паракринных сообществах *in vivo* (ренин-ангиотензин альдостероновая система) являются одинаковыми. Миллионы лет паракринные сообщества функционировали в условиях незамкнутого кровообращения в едином пуле межклеточной среды; перфузию и реализацию функций обеспечивали локальные перистальтические насосы – артериолы мышечного типа. Они не имеют интимы и их функцию регулировали гуморально сами паракринные сообщества. Это продолжалось пока не началось формирование биологической функции локомоции, функции движения. В био-

логической функции локомоции произошло формирование замкнутой системы кровообращения, сосудисто-сердечной системы.

Произошло это путем объединения миллионов локальных перистальтических насосов, артериол мышечного типа, при формировании артерий эластического типа и центрального насоса замкнутой системы – сердца [43]. Если быть внимательным, сердце – до неузнаваемости измененный в филогенезе многокамерный, клапанный, циклический, конструктивно совершенный и саморегулирующийся насос, однако, в принципе, это все-таки артериола мышечного типа. С этого момента артериальное русло стало состоять из двух функционально разных частей: филогенетически позднего, проксимального отдела (сердце и артерии эластического типа) и филогенетически раннего – дистального отдела, артериол мышечного типа. Функцию проксимального отдела регулируют ядра сосудодвигательного центра продолговатого мозга; тестом его функции является величина АД. Филогенетически ранний, дистальный отдел регулируют гуморальные медиаторы паракринных сообществ; тестом его функции является величина эндотелий (поток) зависимой вазодилатации. Пул интерстициальной РСТ для замкнутого, внутрисосудистого, локального пула межклеточной среды локализован в интима артерий эластического типа. В замкнутой системе большей «мусор» из сосудистого русла в интиму артерий эластического типа переносят клетки эндотелия путем биологической реакции транцитоза, фагоцитируют же и утилизируют «мусор» оседлые макрофаги интимы.

*3. Регуляция АД в паракринных сообществах и на уровне организма; патогенез эссенциальной артериальной гипертензии*

Вне реализации биологической функции локомоции (в покое) сердце и проксимальный отдел артериального русла, артерии эластического типа призваны докачать поток крови до дистального отдела, до артериол мышечного типа. Далее паракринные сообщества *in vivo*, локальные перистальтические насосы сами:

а) перераспределяют кровоток (перфузию) между тканями и органами;

б) формируют объем артериального русла;

в) величину периферического сопротивления кровотоку. Согласно приведенному нами методологическому приему биологической «субординации», филогенетически более позднее сердце и сосудодвигательный центр не могут регулировать функцию локальных перистальтических насосов. В каждый момент времени состояние дистально-

го отдела артериального русла является отражением функциональной активности органов и тканей, оптимальной величины перфузии, включая физиологичное, динамическое периферическое сопротивление кровотоку [44]. В дистальном отделе артериального русла, в паракринных сообществах физиологичным для локальных перистальтических насосов состоянием является сокращение. Вызвано оно постоянной секрецией клетками эндотелия пептида эндотелина при отсутствии временами секреции NO; между секрецией монослоем эндотелия медиаторов эндотелина и NO в паракринном сообществе существуют реципрокные взаимоотношения. Физиологично большая часть локальных артериол мышечного типа оказываются постоянно спазмированными – закрытыми. В силу этого полный объем дистального отдела артериального русла, равный примерно 20 литрам, удается заполнить в 3–4 раза меньшим объемом крови. Объем проксимального отдела артериального русла является постоянным [45].

При реализации биологической функции локомоции, функции интенсивного движения доминирует функция проксимального отдела артериального русла и миокарда. В этих условиях артерии и артериолы мышечного типа функционируют синхронно с сокращениями миокарда. Когда пульсовая волна достигает дистального отдела, артериол мышечного типа, срабатывают механизмы паракринной регуляции кровообращения, механизмы потокзависимой вазодилатации [46]. Используя реакцию сдвига на эндотелии, инициированную пульсовой волной, клетки эндотелия формируют волну вазодилатации [47], которая опережает пульсовую волну и сопровождает ударный объем крови, доводя его до малых по диаметру артериол и обменных капилляров. Вне физической активности, согласно методологическому приему биологической субординации, параметры гемодинамики и АД определяет функция дистального отдела артериального русла, т.е. состояние кровотока в паракринных сообществах.

При формировании локальных патологических процессов в паракринных сообществах клеток взаимоотношение регуляции в дистальном и проксимальном отделе артериального русла становится не столь безоблачным. При разных по этиологии нарушениях биологической функции трофологии, гомеостаза или эндоэкологии всего в нескольких паракринных сообществах формирование локальной биологической реакции воспаления быстро меняет параметры дистального отдела артериального русла. Экспрессия продукции активных форм  $O_2$

в очаге воспаления *in situ* блокирует доступность NO для гладкомышечных клеток, превращает NO в пероксинитрит ( $ONOO^-$ ) и нарушает реакцию эндотелийзависимой вазодилатации [48]. Как следствие, увеличивается периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла. Для того, чтобы перфузия клеток в сообществах оставалась на физиологичном уровне и в условиях биологической реакции воспаления, сердцу приходится увеличивать АД в проксимальном отделе артериального русла пропорционально нарушению реакции эндотелийзависимой вазодилатации. Это можно расценивать как реакцию компенсации, биологическую функцию адаптации. И если деструкция клеток, «замусоривание» межклеточной среды большими эндогенными флогогенами и биологическая реакция воспаления продолжается, компенсация сердцем функции периферических насосов в ответ на повышенное периферическое сопротивление кровотоку становится постоянной. Стабилизируется при этом и повышенный уровень АД [50].

Возможно, что в нескольких паракринных сообществах *in vivo* по каким-то причинам произошло нарушение перфузии, биологической функции гомеостаза, и клетки испытывают дефицит, к примеру,  $O_2$  или глюкозы (ГЛЮ). В этой ситуации, можно полагать, механизмы регуляции метаболизма на уровне организма, интероцептивная эфферентная сигнализация по волокнам вегетативной нервной системы достигают ядер продолговатого мозга и далее сосудодвигательного центра. В ответ симпатическая, афферентная иннервация из ядер продолговатого мозга достигает сердца, инициирует увеличение ударного объема и частоту сердечных сокращений, повышая АД в пределах физиологичных величин в проксимальном, далее дистальном, отделах артериального русла. Увеличение перфузии, биологической функции адаптации, биологическая реакция компенсации устраняют нарушение биологических функций гомеостаза и эндоэкологии. Однако, если не локальная, а системная компенсация нарушенной перфузии в паракринных сообществах, увеличение АД продолжают длительное время, это приводит к нарушению: а) локальной гидродинамики в паракринных сообществах почек, в нефроне; б) в сообществах клеток головного мозга и в) функциональных сообществах клеток легких. Нарушение функции происходит в тех органах, которые мы считаем органами-мишенями; только они имеют собственные локальные системы гемо- и гидродинамики, и поражение их столь часто можно наблюдать в клинике у пациентов с АГ.

Увеличение гидродинамического давления в афферентной и эфферентной артериолах мышечного типа в паракринном сообществе может привести к нарушению собственной гидродинамики нефрона, которая в филогенезе сформировалась намного ранее большого круга кровообращения. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла и далее в афферентной артериоле над базальной мембраной может увеличить активную фильтрацию в клубочках в такой степени, что она станет выше возможностей пассивной реабсорбции субстратов из пула первичной мочи в проксимальных канальцах нефрона. В конечном итоге это может привести к потере части локального пула первичной мочи и единого пула межклеточной среды. Чтобы этого не произошло, на уровне паракринной регуляции нефрона происходит активация механизмов тубулогломерулярной обратной связи. При этом собственная регуляция нефрона не позволяет уровню гломерулярной фильтрации превысить возможности пассивной реабсорбции. Реализует тубулогломерулярную обратную связь в нефроне конечный продукт каскада реакций протеолиза: ренин → ангиотензиноген → ангиотензин превращающий фермент → ангиотензин I → ангиотензин II. Последний, будучи вазоконстриктором и действуя на паракринном уровне, понижает гидродинамическое давление над базальной мембраной гломерул путем спазмирования локального перистальтического насоса нефрона – афферентной артериолы нефрона. Действие ангиотензина II снижает (нормализует) гломерулярную фильтрацию, локальную гидродинамику и функцию нефрона. Однако при этом происходит увеличение периферического сопротивления кровотоку и далее следует более выраженное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла. Так формируется прочный круг, в результате которого постепенно происходит склероз гломерул, гибель нефронов и параллельно развивается интерстициальный нефроз [50].

Подобное же несоответствие механизмов регуляции АД на уровне организма и в филогенетически ранних паракринных сообществах происходит и в легких. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла увеличивает скорость кровотока в артериолах и обменных капиллярах паракринных сообществах легких, в стенке альвеол. Однако параллельно возрастанию скорости кровотока снижается диффузия газов –  $O_2$  и  $CO_2$  через бислой клеток эндотелий: пневмоциты с развитием состояния гипоксии и гиперкапнии. И опять механизмы обратной связи на уровне паракринных сообществ легких спазмируют легочные артериолы мышеч-

ного типа (перистальтические насосы сообществ), ликвидируют гипоксию и нормализуют в крови легочных вен парциальное давление  $O_2$  и  $CO_2$ . Однако при этом происходит повышение периферического сопротивления кровотоку в дистальном отделе и ожидаемая реакция сердца и проксимального отдела артериального русла.

Такие же патофизиологические изменения происходят и в паракринных сообществах головного мозга в ответ на увеличение АД в проксимальном отделе артериального русла. Повышение АД в артериолах мышечного типа активируют паракринные сообщества мозга, что приведет к увеличению давления спинномозговой жидкости, чему сообщества клеток будут усиленно противостоять, спазмируя свои перистальтические насосы – артериолы мышечного типа. Происходит формирование синдрома Кушинга, согласно которому повышение АД в проксимальном отделе артериального русла приводит к падению скорости кровотока в артериолах мозга [51]; этот феномен известен с 1903 года. Р. Вирхов писал, что «...в количественном и качественном отношении питание является результатом деятельности клетки, причем, разумеется, она находится в зависимости от количества и качества достижимого для нее питательного материала. Но при этом она несколько не принуждена принимать в себя все, что бы и сколько бы к ней не притекало».

Еще Р. Вирхов обратил внимание на то, «...что увеличение притока крови или повышение давления крови в сосуде не только не приводит к улучшению питания, но, напротив, может вызвать его глубокие расстройства». Этими словами в плане активного и пассивного поглощения клетками разных субстратов выражена реализация разных биологических функций: биологической функции трофологии, функции гомеостаза и эндоекологии. Согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, механизмы регуляции перфузии во всех паракринных сообществах *in vivo* одни и те же: это каскад реакции протеолиза ренин → ангиотензин II. К какому же разделу клинической медицины правильно отнести биологическую реакцию гидродинамического АД? На основании того, что АД является одной из основных в реализации биологических функций гомеостаза, эндоекологии и адаптации, повышение АД в проксимальном отделе сосудистого русла относится ко всем, без исключения, разделам клинической медицины, но измеряют АД чаще кардиологи. АД является, в первую очередь, тестом нарушенного метаболизма, той биологической реакцией, ко-

торая призвана компенсировать нарушения метаболизма путем усиления перфузии, в частности, в паракринных сообществах. Раздельная регуляция функции двух отделов артериального русла – филогенетически раннего дистального, артериол мышечного типа (миллионов локальных перистальтических насосов) и более позднего проксимального отдела (сердца и артерий эластического типа) явилась причиной того, что регуляцию метаболизма на уровне организма, как и патогенез эссенциальной артериальной гипертонии, стали определять *in vivo* их функциональные несоответствия.

Основу патогенеза эссенциальной АГ составляют нарушения биологических функций гомеостаза, экзотрофии, эндоэкологии, адаптации и функции продолжения вида. Именно поэтому столь велика в популяции частота эссенциальной АГ во всех развитых странах. Первичные нарушения формируются на уровне паракринных сообществ разных органов в дистальном отделе артериального русла. И только позже, когда в порядке компенсации происходит повышение АД в проксимальном отделе артериального русла и формируется несоответствие регуляции на уровне паракринных сообществ и организма, в процесс вторично вовлекаются органы мишени; ими являются почки, легкие, головной мозг, а также сердце, которое *in vivo* вынуждают работать «на износ». Несоответствие регуляции метаболизма на уровне организма и в паракринных сообществах клеток является основой патогенеза такой «метаболической пандемии», как эссенциальная АГ.

После формирования биологической реакции локомоции и когнитивной функции (интеллекта) оказалось, что возможностей филогенетически поздней регуляции метаболизма на уровне организма, которых бы не было в паракринных сообществах клеток, не столь уж много. И это, главным образом, не химические и биохимические, а физические факторы, которыми являются: а) системное повышение АД; б) гипертермия; в) гуморально-электрически-гуморальное проведение сигнала по нервным волокнам вегетативной нервной системы и г) активация трансцитоза – регуляция взаимоотношения между локальными, функционально разными пулами межклеточной среды. Возможно, существуют и иные физические способы регуляции метаболизма на уровне организма, о которых мы пока можем только догадываться. Эффективным способом регуляции нарушения биологических функций является АД; инициирует повышение АД нарушение биологических функций гомеостаза, трофологии, эндоэкологии и адаптации. Почки

не регулируют АД, системное повышение АД при патологии почек – это стремление на уровне организма хоть в какой-то мере компенсаторно восстановить функцию паракринных сообществ нефрона – гломерулярную фильтрацию путем увеличения гидравлического давления над гломерулярной мембраной. При этом активация системы ренин → ангиотензин II является не более чем компенсаторной реакцией в ответ на действие афизиологического повышения АД, вызванного, вероятно, интероцептивной сигнализацией. Это глубоко патологическое состояние, с одной стороны, приводит к гипертрофии миокарда и последующей сердечной недостаточности, с другой – к прогрессированию гломерулосклероза и хронической почечной недостаточности.

Обращено внимание и на различие вариантов ремоделирования артериол мышечного типа – локальных перистальтических насосов в условиях повышения АД. В то же время, при симптоматической АГ гипертрофия явно выражена при уменьшении просвета артериол. При эссенциальной АГ в артериолах мышечного типа происходят изменения вокруг не суженного просвета и это не сопровождается выраженным изменением в просвете артериол. При этом отношение толщина интима+медия к просвету артериолы мышечного типа имеет прогностическое значение, которое превышает достоверность иных факторов риска сердечно-сосудистой патологии. При эффективной антигипертензивной терапии это отношение достоверно меняется. Это происходит при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов к ангиотензину II и  $\beta$ -блокаторами [52]. Если для поражения крупных артерий эластического типа характерна выраженная гипертрофия и отложение коллагена, то этого нет в артериолах мышечного типа. Нарушение эндотелий (поток) зависимой вазодилатации средних и мелких артериол – это тоже достоверный фактор риска [53]. Вместе с тем, величина АД и длительность АГ являются самым достоверным фактором оценки ремоделирования артериол мышечного типа [54] как локальных перистальтических насосов паракринных сообществ клеток. Высказано мнение, что эссенциальную АГ можно оценивать как болезнь нарушенной регуляции с «мозаичным» патогенезом [55].

Нормальный уровень биологической реакции АД означает, что: а) *in vivo* нет клеток в состоянии гипоксии и нарушенного метаболизма; б) в межклеточной среде не происходит накопление малого и большого биологического «мусора» (эндоген-

ных флогогенов и экзогенных, инфекционных патогенов); в) нет усиления гломерулярной фильтрации; г) нет активации биологической реакции воспаления; д) нет нарушения проницаемости бислойных структур клеток на границе локальных пулов межклеточной среды (эндотелий–подоциты, эндотелий–астроциты, эндотелий–пневмоциты, эндотелий–трофобласты и эндотелий–матрикс интимы) и ж) нет гиперсекреции филогенетически более ранних, чем инсулин (ИНС), гормональных медиаторов в паракринных сообществах клеток.

4. *Становление биологической функции инсулина; патогенез синдрома резистентности к инсулину*

«И сотворил бог человека по образу своему, по образу Божию сотворил мужчину и женщину; сотворил их. И благословил их Бог и сказал им плодитесь и размножайтесь... И был вечер, и было утро: день шестой». (Ветхий завет, Первая книга Моисея. Бытие). Многие из нас представляют себе, что человек создан единожды, сразу, «по образу и подобию». По-сути же, нашими «ранними предками» миллионы лет назад явились простейшие, как известная всем сенная палочка, «туфелька», *Paramecia caudatum*. Уже в аутокринной регуляции у простейших заложены основы биологических функций, биологических реакций и дифференцированных клеток. Развитие каждой из биологических функций и реакций, паракринных сообществ и, наконец, органов происходило на протяжении миллионов лет и трудно сказать, сколько было сформировано вариантов; информация о наиболее важных этапах становления структуры и функции заложена в геноме каждой из специализированных клеток [56]. Поэтому теория патологии облигатно включает филогенетическую составляющую.

Филогенетически поздний ИНС: а) действует в рамках биологической функции локомоции; б) проявляет активность только на уровне организма (не в паракринных сообществах); в) экспрессирует синтез глюкозных транспортеров ГЛЮТ4 в клетках, которые имеют рецепторы к ИНС; г) не оказывает действия на филогенетически ранние ГЛЮТ 1–3. ИНС проявляет активность вазодилатора, экспрессируя синтез клетками эндотелия NO и активирует эндотелийзависимую вазодилатацию. ИНС не ускоряет пассивное поглощение клетками ГЛЮ; его активирует филогенетически ранняя гипергликемия; ИНС только создает для этого благоприятные условия, экспрессируя увеличение количества ГЛЮТ4 на мембране скелетных миоцитов, адипоцитов, кардиомиоцитов и перипортальных гепатоцитов. Филогенетический предшественник

ИНС – инсулинподобный фактор роста-1 экспрессирует синтез клетками ГЛЮТ1–3 и в малой степени способствует поглощению клетками ГЛЮ [57].

Гипергликемия и ИНС – два филогенетически разных гуморальных медиатора; ранняя гипергликемия активирует поглощение ГЛЮ всеми клетками по градиенту концентрации межклеточная среда → цитозоль. Поэтому в цитозоле всех клеток уровень ГЛЮ всегда несколько ниже, чем в плазме крови. Филогенетически поздний ИНС создает условия для усиления поглощения ГЛЮ при действии гипергликемии. В филогенезе синтез ИНС произошел поздно при становлении биологической функции локомоции; к этому моменту вся регуляция метаболизма ГЛЮ на паракринном уровне была завершена. Регуляцию метаболизма ГЛЮ осуществляют гипергликемия и глюкагон, который секретируют  $\alpha$ -клетки поджелудочной железы и который активирует гидролиз гликогена – гликогенолиз [58].

Биологическое предназначение ИНС – энергетическое обеспечение биологической функции локомоции. ИНС, действуя на уровне организма, органично надстроился над паракринной регуляцией клеточных сообществ, тесно с ней взаимодействует, но повлиять на процессы регуляции метаболизма, которые сформировались на более ранних ступенях филогенеза, в паракринных сообществах, ИНС не может. ИНС:

а) активирует синтез гликогена – субстрата для наработки клетками энергии (синтеза АТФ);

б) усиливает активное, рецепторное поглощение, преимущественно скелетными миоцитами, ЖК, главным образом, пальмитиновой насыщенной ЖК (Пальм н-ЖК) и олеиновой мононенасыщенной ЖК (моно-ЖК), в форме ТГ в составе ЛПОНП путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза;

в) блокирует липолиз в инсулинзависимых клетках *in vivo* и, как следствие этого, снижает пассивное поглощение клетками неэтерифицированных ЖК (НЭЖК) из ассоциатов НЭЖК с АЛБ;

г) усиливает липогенез – синтез из ГЛЮ Пальм н-ЖК, как, мы полагаем, функциональной, легко запасаемой «гидрофобной формы» ГЛЮ. Далее ИНС активирует превращение Пальм н-ЖК в олеиновую моно-ЖК при экспрессии стеарил-КоА-десатуразы [59] и этерификацию ЖК в состав физиологических олеиновых ТГ, уменьшая одновременно образование энергетически менее оптимальных пальмитиновых ТГ. Несмотря на столь многостороннее действие, ИНС реализует одну биологическую функцию – обеспечение энергией биологической функции локомоции. Что же такое синдром ИР?

Становление каждой биологической функции и биологической реакции происходило на протяжении миллионов лет. Наиболее поздно в филогенезе начато становление биологической функции локомоции. Для целей, которые *in vivo* призван реализовать ИНС, ГЛЮ является явно неподходящим субстратом: а) энергетическая ценность ее низкая; б) она гидрофильна, это не позволяет сформировать активное поглощение ее клетками и в) большие количества гликогена негде депонировать. Поэтому ИНС все внимание «уделил» ЖК: а) они гидрофобны, клетки могут поглощать ЖК и активно, рецепторным путем; б) энергетическая ценность ЖК высока и в) депонировать их *in vivo* можно в неограниченном количестве. Однако углеводы часто являются основным субстратом пищи. Если ГЛЮ трудно депонировать, надо: а) окислять ее в митохондриях в первую очередь и оставшееся количество б) перевести в форму, в которой ГЛЮ можно запастись. Такой формой является Пальм н-ЖК, которая далее при действии может быть превращена в олеиновую моно-ЖК. Однако активировать окисление ГЛЮ в митохондриях для ИНС оказывается не столь просто.

Если мы, с учетом ранних ступенях филогенеза, расставим все субстраты окисления митохондриями в порядке убывания: а) константы скорости реакции, б) образования ацетил-КоА и в) синтеза АТФ в цикле Кребса [55], получится следующая последовательность: 1. кетоновые тела – метаболиты самой короткой С 4 масляной ЖК – бутирата ( $\beta$ -гидроксibuтират и ацетоацетат); 2. короткоцепочечные С 6 – С 10 н-ЖК; 3. среднецепочечные С 12 и С 14 н-ЖК; 4. длинноцепочечная С 16:0 пальмитиновая (Пальм) н-ЖК, для которой во внутренней мембране митохондрии имеют специфичный транспортер карнитин-пальмитоил ацилтрансферазу; 5.  $\omega$ -9 эндогенная и  $\omega$ -6 экзогенная олеиновая моно-ЖК, которая при двойной связи ( $-C=C-$ ) в цепи имеет высокую константу скорости окисления [61] по сравнению с Пальм н-ЖК и 6. последней является ГЛЮ. Становление этой последовательности, можно полагать, произошло еще в митохондриях прокариотов и, согласно приему «биологической субординации» и биологическим «запретам» эволюции [62], изменена она быть не может.

Митохондрии – самые древние из клеточных органелл; они имеют свой геном и еще неспирализованную ДНК; они начинают окислять ГЛЮ только при условии, что в цитозоле клеток нет субстратов с более высокой константой скорости реакции. ИНС усилит не только активированное (пассив-

ное) поглощение клетками ГЛЮ через ГЛЮТ4, но и окисление ГЛЮ в митохондриях, если в цитозоле не будет ни кетоновых тел, ни ЖК в форме полярных НЭЖК [63]. Митохондрии регулированы аутокринно; они не воспринимают медиаторы паракринных сообществ и ИНС. Поэтому, чтобы митохондрии начали окисление ГЛЮ, инсулину приходится блокировать липолиз в инсулинзависимых клетках (на уровне организма, в адипоцитах) и понизить содержание в цитозоле всех ЖК и их метаболитов. Липолиз же на аутокринном уровне блокирует гипергликемия в цитозоле при регуляции в цикле Рендла. В биологической функции экзотрофии, при постпрандиальной гипергликемии и гиперинсулинемии ИНС: а) ингибирует липолиз; б) лишает митохондрии возможности окислять кетоновые тела и короткоцепочечные ЖК; в) активировать поглощение клетками ГЛЮ и г) окисление ее в митохондриях. Одновременно клетки депонируют ЖК в форме ТГ для обеспечения энергией биологической функции локомоции. ИНС действует только в биологической реакции экзотрофии; при реакции эндотрофии  $\beta$ -клетки не секретируют ИНС. Следовательно, ИНС активировать окисление ГЛЮ в клетках путем регуляции метаболизма, в первую очередь, ЖК; поэтому сахарный диабет можно с достаточным основанием именовать патологией метаболизма ЖК. Это в полной мере подтверждают эксперименты с D,L-аминокарнитином [64].

Мы полагаем, что синдром ИР – патофизиологическое состояние, при котором нет никаких структурных нарушений ни секреции, ни действия ИНС в клетках. Если сахарный диабет – это структурно обусловленное нарушение синтеза ИНС, диабет второго типа – это тоже структурное нарушение на этапах передачи гормонального сигнала от рецептора к ИНС в клетки и выставления на мембрану ГЛЮТ4, то синдром ИР – это только функциональное нарушение. Создается впечатление, что действию ИНС что-то мешает; если убрать это что-то, действие гормона и окисление митохондриями ГЛЮ сразу будет нормализовано. Этим что-то, по общему мнению, является повышение в межклеточной среде содержания НЭЖК. Происходит это в условиях, когда ИНС блокировал липолиз во всех инсулинзависимых клетках, во всех адипоцитах жировых депо. Где же происходит активация липолиза, и какие клетки секретируют НЭЖК в межклеточную среду?

Основной причиной «бездействия» ИНС на уровне организма является формирование афизиологических процессов в паракринных сообществах клеток, при которых филогенетически более ран-

ние гормоны активируют липолиз в филогенетически ранних не адипоцитах, а клетках интерстициальной РСТ. Эти клетки: а) не имеют рецепторов и ИНС, б) запасают ТГ не в форме одной большой капли, как адипоциты, а мелкими каплями и в) филогенетически поздний ИНС оказать на них тормозящее влияние не может. Активация гормонами липолиза в паракринных сообществах клеток повышает в межклеточной среде концентрацию НЭЖК; как только в цитозоле появляются поглощенные клетками НЭЖК, митохондрии тут же останавливают окисление ГЛЮ и начинают окислять НЭЖК; ИНС в такой ситуации ничего сделать не может. Основными причинами формирования эндогенного синдрома ИР являются:

1. изменение биологической функции адаптации и усиление действия тиреоидных гормонов, гормона роста, катехоламинов, глюкокортикоидов и эстрогенов, которые физиологично активируют гормонзависимую липазу в пуле интерстициальной РСТ паракринных сообществ, увеличивая содержание НЭЖК в межклеточной среде;

2. нарушение биологической функции эндоэкологии, «замусоривание» межклеточной среды большими эндогенными флогогенами и активация биологической реакции воспаления, которую всегда сопровождают усиление липолиза в интерстициальной ткани и повышение содержания НЭЖК в межклеточной среде паракринных сообществ [65]. Однако в условиях централизованного кровообращения межклеточная среда каждого паракринного сообщества стала частью единого пула среды организма, в котором и происходит повышение содержания НЭЖК.

Регуляция ИНС метаболизма, в первую очередь, ЖК и только во вторую ГЛЮ является причиной столь частого сочетания *in vivo* синдрома ИР и развития гиперлиппротеинемии. Именно для векторного, направленного переноса к миоцитам насыщенных ЖК (главным образом, С 16:0 Пальм н-ЖК) и моноеновых ЖК (преимущественно С 18:1 олеиновой моно-ЖК) как субстратов для наработки клетками энергии, ИНС экспрессировал синтез апоЕ и филогенетически самую позднюю систему переноса к клеткам ЖК – ЛПОНП. Поэтому при синдроме ИР и при сахарном диабете второго типа формирование гипертриглицеридемии является первичным, а гипергликемия – вторичной [66]. Чем активнее действие ИНС, тем большее количество синтезированной из ГЛЮ Пальм н-ЖК *in vivo* превращается в олеиновую моно-ЖК, формируя энергетически более эффективный метаболизм субстратов для наработки миоцитами энергии. Ре-

гуляция энергетических проблем организма являются основой действия ИНС. Повышение в плазме крови содержания ХС-ЛПНП – это афизиологичная реализация действия ИНС, синдрома ИР в гепатоцитах, нарушение метаболизма ЛПОНП, а не ЛПНП.

При пассивном поглощении клетками НЭЖК и появлении их в цитозоле митохондрии сразу останавливают окисление ГЛЮ и начинают окислять НЭЖК [67]. Далее клетки уменьшают и пассивное поглощение ГЛЮ из межклеточной среды с формированием гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии. Синдром ИР формируется на уровне организма, поскольку филогенетически поздний ИНС не может: а) блокировать липолиз в клетках РСТ паракринных сообществ, в которых его локально активируют филогенетически ранние гуморальные медиаторы, гормоны; б) понизить содержание в межклеточной среде АЛБ+НЭЖК; в) остановить пассивное поглощение клетками НЭЖК и г) предотвратить остановку окисления митохондриями ГЛЮ. Даже выраженная гиперинсулинемия не может ингибировать активность гормон зависимой липазы в интерстициальной РСТ паракринных сообществ. Филогенетически ранние клетки не чувствительны к действию филогенетически позднего ИНС; у них просто нет рецепторов. Следовательно, с позиций предложенной филогенетической теории патологии, *in vivo* патогенез эссенциальной АГ и синдрома ИР является во многом сходным и формируется согласно единому алгоритму.

Рассмотрение этиологии и патогенеза наиболее распространенных в популяции человека заболеваний с позиций филогенетической теории патологии, биологических функций и биологических реакций при регуляции метаболизма *in vivo* на трех филогенетических уровнях позволяет:

- осознать, что основой патогенеза заболеваний, частота которых в популяции человека превышает 5–7%, является нарушение биологических функций и биологических реакций;

- понять общность механизмов становления в филогенезе патогенеза эссенциальной АГ и синдрома ИР как несоответствие регуляции процессов гидродинамического АД и метаболизма ЖК, ГЛЮ на уровне организма и в паракринных сообществах;

- оценивать диагностическое значение тестов при разных видах патологии не в рамках отдельных заболеваний, а с позиций биологических функций и реакций;

- рассматривать сахарный диабет, в первую очередь, как патологию метаболизма ЖК и во вторую – как патологию метаболизма ГЛЮ;

- понять функциональное, клиническое и диагностическое значение двух филогенетически разных отделов артериального русла, роль АД как биологической реакции, которая вовлечена в реализацию многих биологически функций; осознать биологические основы столь частого повышения АД.

Патогенез каждой из распространенных в популяции человека нозологической формы заболевания имеет длительный филогенетический анамнез. Для понимания этого нет ничего более практичного, чем хорошая теория (Д.И. Менделеев), теория патологии, единый алгоритм становления патогенеза для разных по этиологии нозологических форм заболеваний. Со времени, когда У. Гарвей ввел в медицину термин сердечно-сосудистая система, прошло более 400 лет. Термин широко используют в клинической медицине, однако как только мы начинаем говорить о регуляции, надо помнить, что в филогенезе произошло формирование не сердечно-сосудистой, а сосудисто-сердечной системы. Согласно методологическому подходу биологической субординации при реализации биологической функции локомоции, основную регуляторную роль выполняет сердце, проксимальный отдел артериального русла и симпатическая вегетативная нервная система. Вне биологической функции локомоции главенствующую роль в регуляции гемодинамики исполняют филогенетически ранний дистальный отдел артериального русла и механизмы регуляции на уровне паракринных сообществ клеток, а также парасимпатическая вегетативная нервная система.

Для продолжения совершенствования медицинской науки в XXI веке желательно сформировать в среде клинических специалистов понимание того, что медицинская наука – это часть общей биологии, а человек *Homo sapiens* – один из видов млекопитающих. Он обладает исключительным интеллектом, но процессы метаболизма, по степени совершенства, уступают многим видам животных, в частности грызунам. Это определено тем, что в течение сотен миллионов лет становления биологической функции трофологии при жизни животных последовательно в разных мировых океанах (трех водных и одном воздушном) влияния подобных факторов не было и организм не имел возможности к ним адаптироваться. Все болезни, которые мы именуем метаболическими пандемиями, это не более чем последствия (издержки) продолжения эволюционного развития, приспособления организма к новым условиям воздействия неблагоприятных факторов. Основными из них явля-

ются те, которые нарушают биологическую функцию питания, функцию трофологии. Превышение сомнительных желаний *Homo sapiens* над его возможностями, является основой столь частого развития афизиологичных процессов (атеросклероз, синдром ИР, ожирение, метаболический синдром, эссенциальная АГ и неалкогольная жировая болезнь печени) которые мы именуем «метаболическими пандемиями». При этом влияние неблагоприятных условий внешней среды становятся этиологическими факторами заболеваний, причинами нарушения биологических функций и биологических реакций.

Прежде чем продолжить совершенствование медицинской науки в XXI веке, желательно сформировать в среде клинических специалистов понимание того, что медицинская наука – это часть общей биологии, а человек *Homo sapiens* – один из видов млекопитающих, который обладает исключительным интеллектом. В то же время, биологические, биохимические и физиологические процессы в организме человека сформировались на протяжении десятков, сотен миллионов лет жизни. Эти процессы являются во многом консервативными и очень не просто приспособляются к жизни в условиях современного пятого мирового океана. Это самый губительный для человека мировой океан – условия выраженного нарушения, в первую очередь, биологической функции трофологии (функции питания), биологической реакции экзотрофии – внешнего питания. Нарушения происходят при активном воздействии «химического оружия» пищедрома, когда питание сотен миллионов человек не соответствует тем условиям, в которых произошло становление биологически консервативных основ метаболизма, биологических функций и биологических реакций. Однако не бывает интеллекта без сомы, и о теле, соматическом здоровье, каждому индивидууму приходится думать самому.

*Homo sapiens* своими собственными усилиями сформировал условия для становления болезней цивилизации и своим же интеллектом призван во всем разобраться. Процесс эволюции продолжается; и высокий уровень летальности от болезней цивилизации является не более чем биологическим феноменом вымирания части популяции при адаптации к выраженным изменениям условий внешней среды. В конце концов *Homo sapiens* адаптируется и к условиям пятого мирового океана, но для этого потребуются какие-то 30–40 миллионов лет. Не лучше ли воспользоваться биологической функцией интеллекта и привести все свое

поведение в соответствие с биологическими возможностями и физиологическими потребностями вида *Homo sapiens*.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012; 16(1): 9 – 21
2. Grundy SM Arterioscler. Metabolic syndrome pandemic. *Thromb Vasc Biol* 2008; 28(4): 629 – 636
3. Quehenberger O, Dennis EA. The human plasma lipidome. *N Engl J Med* 2011; 365: 1812 – 1823
4. Уголев АМ. *Естественные технологии биологических систем*. Наука. Л. 1987
5. Смирнов АВ. Системный подход к анализу кардиальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011; 15(2): 11 – 19
6. Вельков ВВ. Новые представления о молекулярных механизмах эволюции: стресс повышает генетическое разнообразие. *Мол биология* 2002; 36(2): 1 – 9
7. Сточик АМ, Пальцев МА, Затравкин СН, Сточик АА. Опровержение традиционных представлений о болезни и возникновение естественно-научных основ патологии (XVII–XIX века). *Вестн Росс АМН* 2011; 2: 40 – 52
8. Аничков НМ, Перов И. Вирхов: 150 лет изучению клеточной патологии. *Арх пат* 2009; 71(1): 3 – 8
9. Повзун СА, Мальков ПГ, Франк ГА. Целлюлярная патология и революция научной медицины (к 190-летию со дня рождения Рудольфа Вирхова). *Арх пат* 2010; 1: 6 – 11
10. Парфенова ЕВ, Ткачук ВА. Влияние гипергликемии на ангиогенные свойства эндотелиальных и прогениторных клеток сосудов. *Вестн РАМН* 2012; 1: 38 – 44
11. Крутько ВН, Подколзин АА, Донцов ВИ. Старение: системный подход. 1998. Вып. 1. С. 23
12. Тимофеев-Ресовский НВ, Воронцов НН, Яблоков АВ. *Краткий очерк теории эволюции*. М.: Наука, 1977. 300
13. Цветков ВД. *Сердце, золотое сечение и симметрия*. Пушкино: ПИЦ РАН, 1997. 170
14. Kitano H. Systems biology: a brief overview. *Science* 2002; 295(5560): 1662 – 1664
15. Климов СВ. Пути адаптации растений к низким температурам. *Успехи совр биол* 2001; 121(1): 3 – 22
16. Вирхов Р. Целлюлярная патология как учение, основанное на физиологической и патологической гистологии. СПб., 1871
17. Казначеев ВП, Кисельников АА, Мингазов ИФ. Ноосферная экология и экономика человека. Проблемы «Сфинкса XXI века». Новосибирск, 2005; 448
18. Волков ЕИ, Полежаев АА. Плазматическая мембрана как мишень действия гипертермии. *Успехи совр биол* 1983; 96(3): 353 – 365
19. Moley KH, Mueckler MM. Glucose transport and apoptosis. *Apoptosis* 2000; 5(2): 99 – 105
20. Балахонов АВ, Пескова ТН. Нормальная гибель клеток в эмбриогенезе позвоночных животных. *Успехи совр биол* 1982; 94(3): 433 – 445
21. Zak DE, Aderem A. Systems biology of innate immunity. *Immunol Rev* 2009; 227(1): 264 – 282
22. Gupta V, Sachgeva S, Khan AS, Hague SF. Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22(1): 97 – 103
23. Muller-Marschhausen K, Waschke J, Drenckhahn D. Physiological hydrostatic pressure protects endothelial monolayer integrity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 34: 324 – 332
24. Розенберг ГС. О путях построения теоретической экологии. *Успехи совр биол* 2005; 125(1): 14 – 27
25. Рокитанский К. Руководство к общей патологической анатомии. Медгиз, М., 1949
26. Robins HJ, Longo W. Whole body hyperthermia: simple complexities. *Intensive Care Med* 1999; 25: 898 – 900
27. Титов ВН. Интима – биологический сорбционный фильтр. Специфичность патогенов и биологическая классификация воспалительного поражения интимы. *Вестн РАМН* 2003; 8: 40 – 43
28. Fessler MB, Rudel LL, Brown M. Toll-like receptor signaling links dietary fatty acids to the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009; 29(5): 379 – 385
29. Dmitriev LF, Titov VN. Lipid peroxidation in relation to ageing and role of endogenous aldehydes in diabetes and other age related diseases. *Ageing Res Rev* 2010; 9(2): 200 – 210
30. Кашкин КП, Дмитриева ЛН. Белки системы комплемента; свойства и биологическая активность. *Клин лаб диагностика* 2000; 7: 25 – 32
31. Зенков НК, Ланкин ВЗ, Меньщикова ЕБ. Окислительный стресс. МАИК «Наука/Интерпериодика», М., 2001. 343
32. Finlay D, Cantrell DA. Metabolism, migration and memory in cytotoxic T cells. *Nature Rev Immunol* 2011; 11: 109 – 117
33. Чазов ЕИ. История изучения атеросклероза: истины, гипотезы, спекуляции. *Тер архив* 1998; 9: 9 – 16
34. Бокарев ИН, Шубина ОИ. Дизметаболическая симптоматическая артериальная гипертензия и дизметаболическая болезнь. *Клин мед* 2009; 8: 67 – 71
35. Marks AR. Physiological systems under pressure. *J Clin Invest* 2008; 118(2): 411 – 413
36. Hartl FU, Bracher A, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature* 2011; 475(7356): 324 – 332
37. Мясников А.Л. и Ланг Г.Ф. Исторические заметки (по воспоминаниям А.Л. Мясникова). *Кардиол вестн* 2006; 2: 62–64
38. Титов ВН. Атеросклероз – проблема общей биологии: нарушение биологических функций питания и эндозекологии. *Успехи совр биол* 2009; 129(2): 124 – 143
39. Ramsey SA, Gold EA. systems biology approach to understanding atherosclerosis. *EMBO Mol Med* 2010; 2(3): 79 – 89
40. Жданов ВС. Роль гиперплазии интимы артерий в атерогенезе у человека. *Архив патологии* 1998; 6: 3 – 8
41. Титов ВН Теория «периферического сердца» и становления в филогенезе сердечно-сосудистой (сосудисто-сердечной) системы. *Вестн Санкт-Петербургского университета* 2010; 11(2): 5 – 22
42. Porta A, Eletto A, Torok Z. et al. Changes in membrane fluid state and heat shock response cause attenuation of virulence. *J Bacteriol* 2010; 192(7): 1999 – 2005
43. Яновский МВ. О функциональной способности артериального периферического сердца. *Научная медицина* 1923; 1: 126 – 133
44. Чернух АМ, Александров ПН, Алексеев ОВ. Микроциркуляция. Медицина, 1975, 456 с
45. Титов ВН. Филогенетические, структурные и патогенетические основы классификации форм артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия* 2009; 15(3): 389 – 400
46. Khayutin VM, Nikolsky VP, Rogoza AN, Lukoshkova EV. Endothelium determines stabilization of the pressure drop in arteries. *Acta Physiol Scand* 1993; 148(3): 295 – 304
47. Мелькумянц АМ, Балашов СА. Механочувствительность артериального эндотелия. Триада, Тверь, 2005. 29
48. Малая ЛТ, Корж АН, Балковая ЛБ. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков, 2000. 432
49. Титов ВН. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин. Артериолы мышечного типа как перисталь-тические насосы. *Успехи совр биол* 2010; 130(3): 237 – 257
50. Dickinson J. The resistance of small cerebral arteries in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 1923 – 1925
51. Yuan X, Zhang J, Wang Y. Probability theory-based SNP association study method for identifying susceptibility loci and genetic disease models in human case-control data. *Trans Nanobiosci* 2010; 9(4): 232 – 241
52. Shibasaki S, Eguchi K, Matsui Y. et al. Adrenergic blockade improved insulin resistance in patients with morning hyperten-

- sion: the Japan Morning Surge-1 Study. *J Hypertens* 2009; 27(6): 1252 – 1257
53. Schiffrin EL. Small artery remodeling in hypertension: can it be corrected? *Am J Med Sci* 2001; 322(1): 7 – 11
54. Kovaite M, Petruionene Z, Ryliskyte L. et al. Systemic assessment of arterial wall structure and function in metabolic syndrome. *Proc West Pharmacol Soc* 2007; 50: 123 – 130
55. Page IH. The mosaic theory 32 years later. *Hypertension* 1982; 4(2): 177 – 186
56. Титов ВН. Становление в филогенезе биологической функции локомоции системы инсулина. Биологические основы действия гормона. *Успехи совр биол* 2012; 132(1): 52 – 69
57. Анисимов ВН. Роль системы гормон роста – инсулиноподобный фактор роста-1 – инсулин в старении и долголети: эволюционный аспект. *Рос физиол журнал* 2008; 94(9): 1092 – 1109
58. Sowers JR. Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342(13): 969 – 970
59. Liu X, Miyazaki M, Flowers MT. et al. Loss of Stearoyl-CoA desaturase-1 attenuates adipocyte inflammation: effects of adipocyte-derived oleate. *Arterioscler Thromb Vasc Boil* 2010; 39(1): 31 – 38
60. Лисицын ДМ, Разумовский СД, Тишинин МА, Титов ВН. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. *Бюлл. экпер биол* 2004; 134(11): 117 – 119
61. Реутов ВП, Шехтер АН. Как в XX веке физики, химии и биологи отвечали на вопрос: что есть жизнь? *Успехи физiol наук* 2010; 80(4): 394 – 414
62. Stubbs PJ, Laycock J, Alaghband-Zadeh J. et al. Circulating stress hormone and insulin concentrations in acute coronary syndromes: identification of insulin resistance on admission. *Clin Sci* 1999; 96(6): 589 – 597
63. Jenkins DL, Griffin OW. DL-aminocarnitine and acetyl-DL-aminocarnitine. Potent inhibitors of carnitine acyltransferases and hepatic triglyceride catabolism *J Biol Chem* 1985; 260: 14748 – 14755
64. Hue L, Taegtmeyer H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: 578 – 591
65. Циммерман ЯС. Размышления о здравоохранении, медицине и врачевании (несвоевременные мысли старого врача). *Клин мед* 2011; 3: 4 – 9
66. Кендыш ИН. Регуляция углеводного обмена. Медицина, М., 1985. 272
67. Jean-Louis G, Zizi F, Clark LT. et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: role of the metabolic syndrome and its components. *J Clin Sleep Med* 2008; 4(3): 261 – 272

Поступила в редакцию 12.09.2012 г.

Принята в печать 11.10.2012 г.

© М.Кеттелер, К.Дж.Мартин, М.Вольф, М.Амдаль, М.Коццолино, Д.Голдсмит, А.Шарма, С.Маркс, С.Хан, 2012  
УДК 616.447:616.61-008.64-085.38]-08.356

*М. Кеттелер<sup>1</sup>, К.Дж. Мартин<sup>2</sup>, М. Вольф<sup>3</sup>, М. Амдаль<sup>4</sup>, М. Коццолино<sup>5</sup>,  
Д. Голдсмит<sup>6</sup>, А. Шарма<sup>7</sup>, С. Маркс<sup>4</sup>, С. Хан<sup>4</sup>*

## ПАРИКАЛЬЦИТОЛ В СРАВНЕНИИ С ЦИНАКАЛЬЦЕТОМ В СОЧЕТАНИИ С НИЗКИМИ ДОЗАМИ ВИТАМИНА D В ЛЕЧЕНИИ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ IMPACT SHPT

*M. Ketteler, K.J. Martin, M. Volf, M. Amdahl, M. Cozzolino, D. Goldsmith,  
A. Sharma, S. Marks, S. Khan*

## PARICALCITOL COMPARED TO CINACALCET WITH LOW-DOSE VITAMIN D THERAPY FOR THE TREATMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENTS RECEIVING HAEMODIALYSIS: RESULTS OF THE IMPACT SHPT RESEARCH

<sup>1</sup>Отделение нефрологии, Klinikum Coburg, Кобург, Германия, <sup>2</sup>факультет внутренних болезней, отделение нефрологии, Университет Сент-Луиса, Сент-Луис, Миссури, США, <sup>3</sup>медицинский факультет Miller Университета Майами, Майами, Флорида, США, <sup>4</sup>Компания «Abbott Laboratories», Abbott Park, Иллинойс, США, <sup>5</sup>факультет терапии, хирургии и стоматологии, Университет Милана, отделение болезней почек, Больница San Paolo, Милан, Италия, <sup>6</sup>отделение болезней почек и трансплантации, Больница Guy, Лондон, Великобритания, <sup>7</sup>Тихоокеанский институт исследования почки, Меридин, Бойсе, Айдахо, США

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Оптимальная методика лечения вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) в настоящее время не определена. В исследовании IMPACT SHPT (Идентификационный код на сайте ClinicalTrials.gov: NCT00977080) сравнивали 2 схемы лечения ВГПТ, направленные на контроль уровня интактного паратгормона (иПТГ) у пациентов на диализе: 1) терапия на основе парикальцитола с титрованием дозы и добавлением цинакальцета (только в случае развития гиперкальциемии); 2) терапия на основе комбинации цинакальцета и низких доз витамина D. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В этом 28-недельном многоцентровом открытом исследовании 4 фазы участников рандомизировали в группу лечения парикальцитолом либо цинакальцетом в сочетании с низкими дозами витамина D. Рандомизация и анализ были стратифицированы в зависимости от способа введения парикальцитола (внутривенно или внутрь). Первичной конечной точкой по эффективности определена доля пациентов, у которых был достигнут средний уровень иПТГ 150–300 пг/мл в течение 21–28 нед. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Из 272 участников рандомизированного исследования 268 получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата. В первичный анализ был включён 101 пациент из группы внутривенного введения и 110 больных из группы перорального приема с одним и более значений на 21–28-й неделях. При внутривенном введении первичная конечная точка была достигнута у 57,7% участников группы парикальцитола по сравнению с 32,7% пациентов группы цинакальцета ( $p=0,016$ ). В группе перорального приёма соответствующие доли пациентов составили 54,4% при лечении парикальцитолом и 43,4% на фоне терапии цинакальцетом ( $p=0,260$ ). Различия в частоте достижения иПТГ 150–300 пг/мл в течение 21–28 нед целевого со стратификационной поправкой на исследование (тест Cochran-Mantel-Haenszel) подтвердили общее преимущество парикальцитола (56,0%) перед цинакальцетом (38,2%;  $p=0,010$ ). Гиперкальциемия возникла у 4 (7,7%) и (0%) пациентов, получающих парикальцитол в/в и внутрь соответственно. При лечении цинакальцетом гипокальциемия отмечена у 46,9 и 54,7% участников «внутривенной» и «пероральной» групп соответственно. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Парикальцитол по сравнению с цинакальцетом в сочетании с низкими дозами витамина D обеспечивал лучший контроль иПТГ, при сохранении низкой частоты гиперкальциемии.

**Ключевые слова:** цинакальцета гидрохлорид; парикальцитол; вторичный гиперпаратиреоз; болезнь почек; гемодиализ.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Optimal treatment for secondary hyperparathyroidism (SHPT) is not defined nowadays. The IMPACT SHPT (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00977080) research compared 2 treatment regimens of SHPT for intact parathyroid hormone (iPTH) level control in patients receiving haemodialysis: 1) therapy based on dose-titrated paricalcitol with cinacalcet (only for hypercalcaemia); 2) therapy based on coombination of cinacalcet with low-dose vitamin D. **PATIENTS AND METHODS.** In this 28-week, multicentre, open-label Phase 4 study, participants were randomly selected to receive paricalcitol or cinacalcet with low-dose vitamin D. Randomization and analysis were stratified by paricalcitol injection method [intravenous (IV) or oral]. The primary efficacy end point was the proportion of subjects who achieved medium iPTH level of 150-300 pg/mL during Weeks

Markus Ketteler Отделение нефрологии, Klinikum Coburg, Кобург, Германия. E-mail: markus.ketteler@klinikum-coburg.de

21–28. **RESULTS.** Of 272 subjects of randomized research, 268 received one or more dose of study drug. 101 patients from group with IV injection and 110 from group of oral administration with one or more values during Weeks 21–28 were included in the primary analysis. In IV injection, 57.7% of subjects in the paricalcitol group versus 32.7% in the cinacalcet group ( $P = 0.016$ ) achieved the primary end point. In the oral administration group, the corresponding proportions of subjects were 54.4% for paricalcitol treatment and 43.4% for cinacalcet therapy ( $P = 0.260$ ). Cochran-Mantel-Haenszel test, controlling for stratum, revealed overall superiority of paricalcitol (56.0%) over cinacalcet (38.2%;  $P = 0.010$ ) in achieving iPTH 150–300 pg/mL during Weeks 21–28. Hypercalcaemia occurred in 4 (7.7%) and 0 (0%) of paricalcitol-treated subjects in the IV and oral administration, respectively. Hypocalcaemia occurred in 46.9% and 54.7% of cinacalcet-treated subjects in the IV and oral administration, respectively. **CONCLUSION.** Paricalcitol versus cinacalcet with low-dose vitamin D provided superior control of iPTH, with low incidence of hypercalcaemia.

**Key words:** cinacalcet hydrochloride, paricalcitol, secondary hyperparathyroidism, kidney disease, haemodialysis.

## ВВЕДЕНИЕ

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), осложнение хронической болезни почек (ХБП), характеризуется повышением уровня интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в сыворотке крови, что может привести к осложнениям со стороны скелетной и сердечно-сосудистой систем [1–3]. Неконтролируемый ВГПТ ассоциирован с повышением смертности как на поздних [4–6], так и на ранних стадиях ХБП [7].

Дефицит кальцитриола (1,25-гидрокси витамина D), обусловленный нарушением функций почек (основным фактором патогенеза и патофизиологии ВГПТ [8]), ассоциирован с ухудшением исходов при гемодиализе [9]. Лечение активаторами рецепторов витамина D (ВДР), в том числе, кальцитриолом или селективным активатором ВДР парикальцитолом [4, 10–12], увеличивают выживаемость пациентов с ХБП на гемодиализе [13–16]. Данные эпидемиологических исследований также подтверждают, что причины увеличения выживаемости на фоне терапии активаторами ВДР не исчерпываются контролем уровня иПТГ и кальциево-фосфорного обмена [10, 11, 13]. В последнее время активаторы ВДР, в том числе парикальцитол [17], стали наиболее часто используемыми препаратами у пациентов с ВГПТ во время гемодиализа. Возможным осложнением заместительной терапии витамином D, особенно при использовании его в высоких дозах, является повышение риска гиперкальциемии. Однако применение парикальцитола, который оказывает незначительное влияние на абсорбцию кальция по сравнению с неселективными активаторами ВДР [18], ассоциировано с низким риском гиперкальциемии [19, 20] и значительно большей выживаемостью при гемодиализе, чем кальцитриол [12]. В то же время, для подтверждения этих данных необходимы рандомизированные проспективные исследования. В ряде ретроспективных исследований было подтверждено, что более высокие дозы, скорректированные в зависимости от иПТГ и до-

полнительных факторов риска, могут максимально увеличить выживаемость, связанную с парикальцитолом [11, 21]. Для подтверждения этих результатов необходимы дополнительные исследования.

Альтернативным подходом в лечении ВГПТ во время гемодиализа является применение цинакальцета [17], аллостерического модулятора кальций-чувствительных рецепторов, которые контролируют секрецию ПТГ. Продемонстрировано, что цинакальцет обеспечивает снижение уровня ПТГ и улучшает кальциево-фосфорный обмен у пациентов с неконтролируемым ВГПТ на гемодиализе [22]. Результаты крупного обсервационного исследования у пациентов на гемодиализе, отвечающих на лечение цинакальцетом, показали, что терапия этим препаратом ассоциирована со значительным уменьшением общей и сердечно-сосудистой смертности [23]. Результаты двух недавних клинических исследований также свидетельствуют о том, что комбинированная терапия цинакальцетом и низкими дозами витамина D может обеспечивать эффективный контроль иПТГ у пациентов с ВГПТ во время гемодиализа и при этом уменьшить риск гиперкальциемии [24, 25].

В ранее проведенном исследовании оценивали возможность достижения целевых значений минеральной плотности кости при монотерапии витамином D с гибким дозированием в сравнении с применением последнего вместе с цинакальцетом. Целевыми считали значения, рекомендованные в 2003 г. Национальным фондом почек Инициативы качества исходов болезней почек (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI) для пациентов с ВГПТ во время гемодиализа. Существенных различий в первичной конечной точке между двумя видами лечения выявлено не было [25]. Однако прямого сравнения эффективности терапии, основанной на парикальцитолу и цинакальцете, в обеспечении оптимального лечения ВГПТ у данной группы пациентов не проводилось. Исследование IMPACT SHPT – Улучшенный контроль иПТГ при лечении парикальцитолом в сравнении с цина-

кальцетом в сочетании с низкими дозами витамина D у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом во время гемодиализа (Improved Management of iPTH with Paricalcitol-centered Therapy versus Cinacalcet Therapy with Low-dose Vitamin D in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism) – международное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование. Целью данного исследования было определить, превосходит ли титрование дозы парикальцитола с добавлением цинакальцета (только при гиперкальциемии) комбинированную терапию цинакальцетом с низкими дозами витамина D у пациентов с ВГПТ на гемодиализе [26]. Ниже представлены основные результаты исследования.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

#### *Дизайн и участники исследования*

Исследование IMPACT SHPT – многоцентровое рандомизированное открытое исследование 4-й фазы продолжительностью 28 нед. (идентификационный номер на сайте ClinicalTrials.gov: NCT00977080). Дизайн исследования, критерии включения и исключения и исходная характеристика участников описаны ранее [26]. Рандомизацию и анализ стратифицировали в зависимости способа применения парикальцитола [внутривенно (в/в) в американских и российских центрах (страта в/в введения), внутрь во всех остальных центрах (страта перорального введения)], как было описано ранее [26]. Способ введения парикальцитола (в/в или внутрь) основан на региональных различиях в клинической практике применения активаторов ВДР. В общих чертах пациенты с ВГПТ, находящиеся на гемодиализе, проходили скрининг и при соблюдении всех критериев включения и исключения были включены в 4-недельный отмывочный период, во время которого отменяли назначенную ранее терапию активаторами ВДР и цинакальцетом. После этого выполняли повторную оценку участников, подходящих пациентов рандомизировали в группы парикальцитола или цинакальцета в сочетании с низкими дозами витамина D. Участники группы парикальцитола получали препарат в/в либо внутрь в зависимости от страты, при увеличении сывороточного уровня кальция  $\geq 10,5$  мг/дл (2,61 ммоль/л) в двух последовательных анализах крови при повышенном иПТГ добавляли цинакальцет. В группе цинакальцета пациенты получали препарат в сочетании с в/в введением доксеркальциферола 1,0 мкг три раза в неделю (в американских центрах) или в сочетании с пероральным приёмом альфакальцидола 0,25 мкг/сут (в центрах

вне США). Первичной конечной точкой по эффективности была доля участников в каждой лечебной группе, у которых был достигнут средний уровень иПТГ 150–300 пг/мл в течение 21–28 нед. лечения (период оценки). Во вторичном анализе определяли долю пациентов, у которых уровень иПТГ снизился на  $\geq 30$  или  $\geq 50\%$  от исходного (вторичный анализ эффективности), и число пациентов, у которых возникла гипокальциемия [средний уровень кальция  $< 8,4$  мг/дл (2,09 ммоль/л)] или гиперкальциемия [средний уровень кальция  $> 10,5$  мг/дл (2,61 ммоль/л) в течение 21–28 нед. лечения. Кроме того, для оценки различий в эффектах лечения парикальцитолом и цинакальцетом измеряли активность костно-специфической щелочной фосфатазы (КЩФ) и щелочной фосфатазы (ЩФ).

Международное исследование проводили в 89 центрах 12 стран в соответствии с протоколом, рекомендациями Международной конференции по гармонизации, соответствующими нормативно-правовыми актами и рекомендациями, касающимися проведения клинического исследования, а также этическими принципами, определёнными Хельсинской декларацией. Протокол был утверждён экспертным советом учреждения или независимым этическим комитетом в каждом исследовательском центре. До начала процедур исследования все участники подписывали информированное согласие.

#### *Статистические методы и методы анализа*

Все виды анализа эффективности и безопасности были выполнены в популяции, сформированной в соответствии с назначенным лечением, т.е. в популяции всех рандомизированных пациентов, которые получили одну и более дозу исследуемого препарата. Весь анализ был выполнен отдельно для страт в/в и перорального введения. Для оценки эффектов лечения использовали двустороннюю значимость, равную 0,05. В первичный и вторичный анализ эффективности и анализ гипер- и гипокальциемии вошли только пациенты с одним и более подходящим измерением во время периода оценки. Доли пациентов сравнивали при помощи точного теста Fisher. Для оценки различий лечебных групп по числу участников, у которых удавалось достичь средних значений иПТГ 150–300 пг/мл на 21–28-й неделях, использовали тест Cochran-Mantel-Haenszel с контролем по страте. Изменения показателей от исходных значений до последнего наблюдения в различных лечебных группах оценивали в ковариационном анализе. Изменения активности ЩФ и КЩФ анализировали при помощи знаково-рангового критерия Wilcoxon. Нежела-

тельные явления оценивали в дескриптивном анализе; различия между группами определяли в точном тесте Fisher.

Использовали такие аналитические методы, как хемилюминесцентный анализ в системе IMMULITE® (Siemens, Дирфилд, Иллинойс) с линейным диапазоном значений уровня иПТГ 3–2500 пг/мл, ферментативный гидролиз р-нитрофенил фосфата (Roche Diagnostics, Индианаполис, Индиана) для ЩФ и иммунный захват КЩФ селективными высокоаффинными антителами (набор для ИФА КЩФ Microvue™; Quidel Corporation, Сан-Диего, Калифорния).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники

Из 746 пациентов, прошедших скрининг, 168 человек не подошли для участия в исследовании. 306 больных не соответствовали критериям отбора после завершения периода вымывания (рис. 1) по описанным ранее причинам [26].

Из 272 рандомизированных пациентов 268 полу-

чили одну дозу исследуемого препарата и более и были включены в intent-to-treat анализ. Среди этих участников у 101 в страте в/в введения и у 110 в страте приёма внутрь было получено два и более значения иПТГ в течение периода оценки (21–28-я недели), таким образом, они были включены в первичный анализ эффективности (см. рис. 1). В стратегиях в/в и перорального введения самая низкая частота отмены терапии зафиксирована во в/в страте в группе парикальцитола (19,4%), а самая высокая – во в/в страте в группе цинакальцета (31,3%). В основном это было обусловлено развитием нежелательных в группе перорального приёма парикальцитола (38,9%), чем при приёме цинакальцета (12,9%;  $p < 0,05$ ). В обеих стратегиях доли пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией были выше в группе парикальцитола, чем в группе цинакальцета, включая статистически значимые различия в частоте гипертрофии миокарда левого желудочка в страте в/в введения (табл. 1). Также были выявлены различия исходных уровней артериального давления и некоторых лабора-

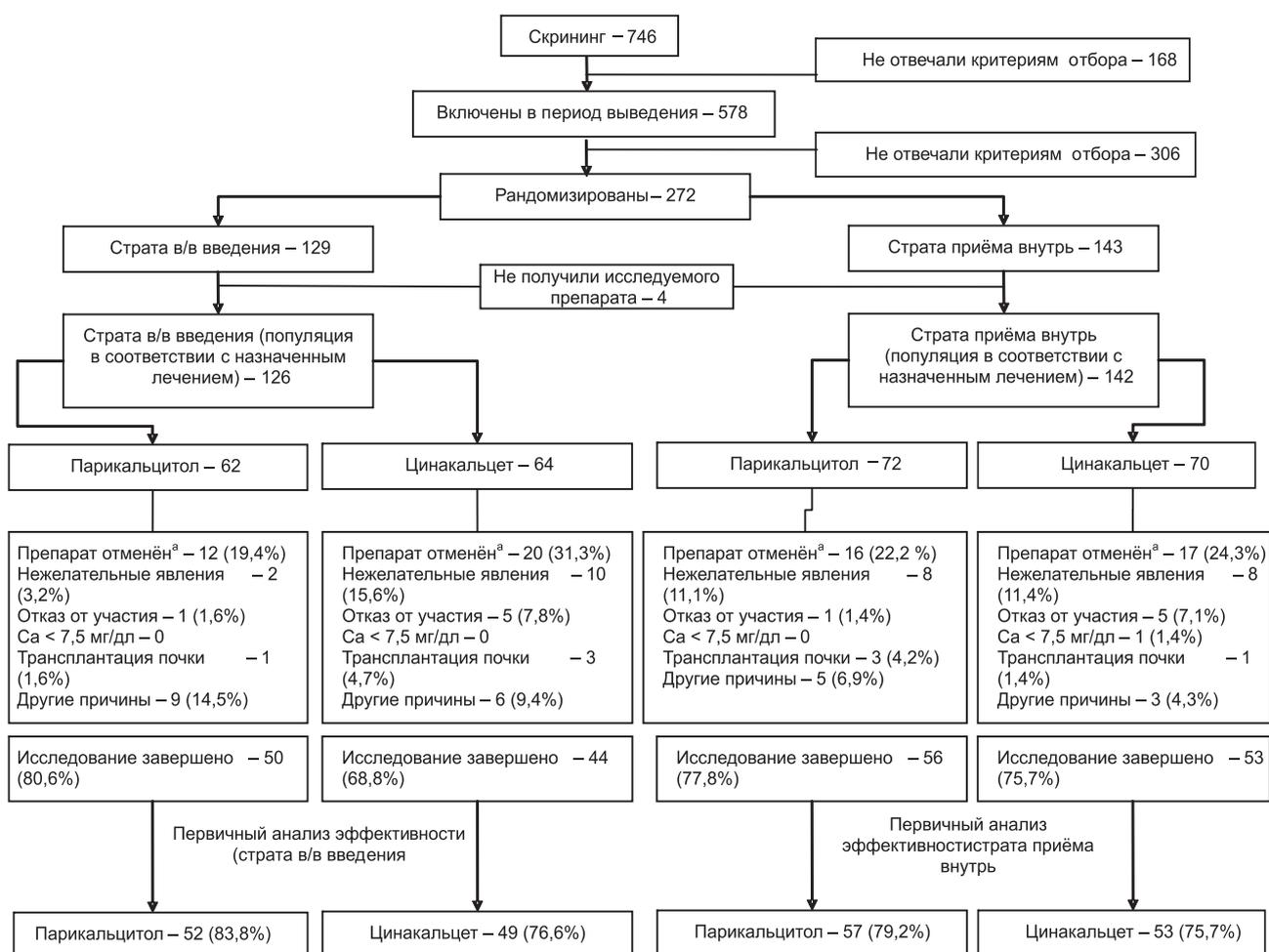


Рис. 1. Дизайн исследования. а – некоторые пациенты по различным причинам были исключены из исследования.

**Исходные демографические и клинические характеристики пациентов в зависимости от страты, лечебной группы и сопутствующей терапии**

Характеристики	Страта в/в введения		Страта приёма внутрь	
	Парикальцитол (n = 62)	Цинакальцет (n = 64)	Парикальцитол (n = 72)	Цинакальцет (n = 70)
Возраст, годы, среднее±SD	61,2 ± 12,7	59,9 ± 12,0	65,7 ± 13,5	65,1 ± 12,5
Мужчины, n (%)	38 (61,3)	38 (59,4)	49 (68,1)	43 (61,4)
Сахарный диабет, n (%)				
I типа	6 (9,7)	1 (1,6) <sup>b</sup>	1 (1,4)	2 (2,9)
II типа	37 (59,7)	34 (53,1)	28 (38,9) <sup>b</sup>	9 (12,9) <sup>b</sup>
Сердечно-сосудистое заболевание, n (%):				
стенокардия	8 (12,9)	2(3,1)	11 (15,3)	7 (10,0)
инфаркт миокарда	12 (19,4)	8 (12,5)	10 (13,9)	8 (11,4)
ишемическая болезнь сердца	25 (40,3)	19 (29,7)	11 (15,3)	6 (8,6)
гипертрофия левого желудочка	12 (19,4) <sup>b</sup>	4 (6,3) <sup>b</sup>	7 (9,7)	6 (8,6)
Длительность диализа, года, среднее±SD	4,0 ± 3,6 <sup>c</sup>	4,1 ± 4,5 <sup>c</sup>	3,8 ± 3,4	4,0 ± 3,0
Артериальное давление, среднее±SD:				
систолическое, мм рт.ст.	140,8 ± 25,3	148,6 ± 24,4	138,3 ± 20,0	134,6 ± 21,9
диастолическое, мм рт.ст.	72,1 ± 12,4 <sup>b</sup>	77,4 ± 13,7 <sup>b</sup>	70,5 ± 13,0	73,3 ± 14,4
Сопутствующая терапия, n (%):				
ингибиторы АПФ	24 (38,7)	22 (34,4)	15 (20,8)	14 (20,0)
блокаторы рецепторов ангиотензина II	11 (17,7)	12 (18,8)	12 (16,7)	11 (15,7)
бета-блокаторы	44 (71,0)	39 (60,9)	30 (41,7)	26 (37,1)
блокаторы кальциевых каналов	30 (48,4)	29 (45,3)	22 (30,6)	24 (34,3)
диуретики	17 (27,4)	13 (20,3)	17 (23,6)	24 (34,3)
средства, стимулирующие эритропоэз	50 (80,6)	47 (73,4)	54 (75,0)	58 (82,9)
Одновременный приём препаратов, связывающих фосфат, n (%):				
содержащие кальций	27 (43,5)	44 (68,8)	34 (47,2)	44 (62,9)
не содержащие кальций	40 (64,5)	43 (67,2)	52 (72,2)	38 (54,3)
Лабораторные показатели, среднее±SD:				
иПТГ сыворотки, пг/мл	526,3 ± 153,1	521,1 ± 149,2	494,8 ± 170,3	509,5 ± 138,5
корректированный кальций, мг/дл	9,0 ± 0,6	9,0 ± 0,7	9,0 ± 0,6	9,0 ± 0,7
фосфор, мг/дл	4,9 ± 1,1	4,9 ± 1,1	4,9 ± 1,1	4,4 ± 1,1
ЩФ, МЕ/л	111,2 ± 64,4	123,8 ± 51,2	100,1 ± 38,5	105,7 ± 45,3
КЩФ, МЕ/л	36,6 ± 15,8	41,3 ± 25,4	40,8 ± 20,2	47,6 ± 32,5
25-гидрокс витамин D, нг/мл	22,1 ± 13,3	23,2 ± 10,9	15,6 ± 8,8	17,1 ± 8,9
креатинин, мг/дл	8,2 ± 2,4	8,6 ± 2,5	8,9 ± 2,6	8,4 ± 2,6
альбумин, г/дл	4,0 ± 0,3	4,0 ± 0,3	4,1 ± 0,3	4,1 ± 0,3

торных показателей между стратами и лечебными группами (см. табл. 1).

*Дозы исследуемых препаратов*

В целом средние дозы парикальцитола и цинакальцета в исследовании были выше в страте в/в введения, чем в страте перорального приёма. В среднем у пациентов, получавших парикальцитол внутрь, на протяжении исследования нежела-

тельных явлений (3,2% в группе парикальцитола и 15,6% в группе цинакальцета, p = 0,030; см. рис. 1)

Возраст, пол, продолжительность диализа в группах и стратах были одинаковыми (см. табл. 1). Среди сопутствующих состояний сахарный диабет I типа чаще встречался в группе в/в введения парикальцитола (9,7%), чем в соответствующей группе цинакальцета (1,6%), однако эти раз-

личия не были статистически значимыми. Частота сахарного диабета II типа была значимо выше в группе перорального приёма парикальцитола (38,9%), чем при приёме цинакальцета (12,9%;  $p < 0,05$ ). В обеих стратах доли пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией были выше в группе парикальцитола, чем в группе цинакальцета, включая статистически значимые различия в частоте гипертрофии миокарда левого желудочка в страте в/в введения (см. табл. 1). Также были выявлены различия исходных уровней артериального давления и некоторых лабораторных показателей между стратами и лечебными группами (см. табл. 1).

#### Дозы исследуемых препаратов

В целом средние дозы парикальцитола и цинакальцета в исследовании были выше в страте в/в введения, чем в страте перорального приёма. В среднем у пациентов, получавших парикальцитол внутрь, на протяжении исследования дозу препарата снижали, таким образом, доза в течение периода оценки (среднее  $\pm$  SD) составила  $3,5 \pm 3,5$  мкг (21–28-я недели). В свою очередь, дозы парикальцитола при в/в введении составляли  $5,5 \pm 3,7$  мкг. Средние дозы цинакальцета в течение периода оценки были выше во в/в страте ( $61,6 \pm 44,8$  мг), чем в пероральной ( $31,8 \pm 28,7$  мг).

#### Контроль иПТГ

Средние значения иПТГ в зависимости от страты и группы лечения на протяжении исследования представлены на рис. 2.

Первичный анализ эффективности показал, что в страте в/в введения доля пациентов с иПТГ 150–300 пг/мл в течение 21–28-й недель была статистически значимо больше при использовании парикальцитола (57,7%), чем при терапии цинакальцетом (32,7%,  $p = 0,016$ ; рис. 3а).

В страте приёма внутрь доля пациентов, у которых была достигнута первичная конечная точка,

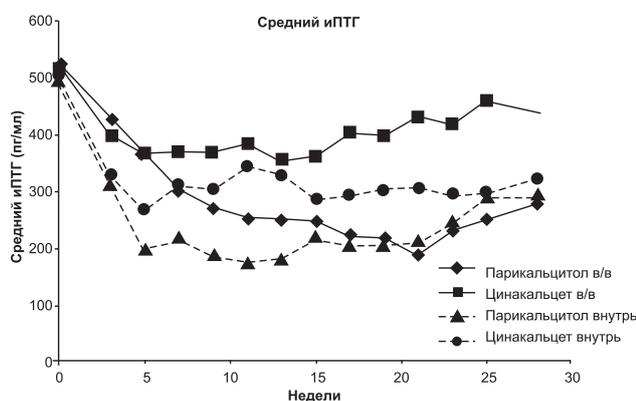


Рис. 2. Средние значения иПТГ во время лечения в зависимости от страт (в/в и перорального введения) и лечебных групп.

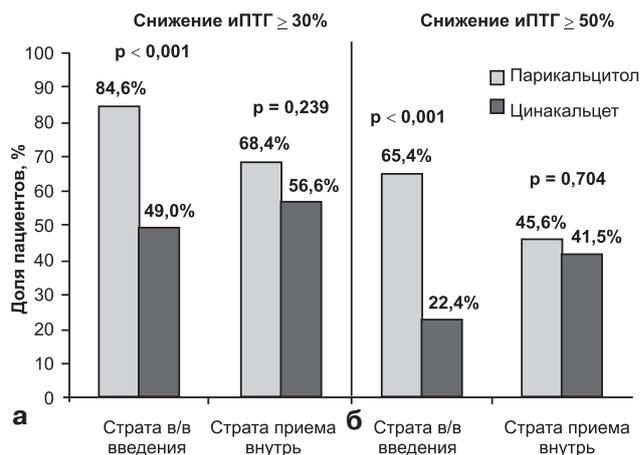


Рис. 3. Доли участников, у которых на 21–28-й неделях исследования средние значения иПТГ составляли от 150 до 300 пг/мл в каждой страте (а) и в целом, на основании анализа Cochran-Mantel-Haenszel с контролем по страте (б).

ка, также была выше в группе парикальцитола (54,4%), чем в группе цинакальцета (43,4%), однако эти различия не были статистически значимыми ( $p = 0,260$ ) (см. рис. 3а). В анализе первичной конечной точки по методу Cochran-Mantel-Haenszel с контролем по страте продемонстрировано, что доля участников группы парикальцитола, у которых был достигнут уровень иПТГ 150–300 пг/мл в течение 21–28-й недель, была значимо больше (56,0%), чем соответствующая доля пациентов группы цинакальцета (38,2%;  $p = 0,010$ ; рис. 3б). В страте в/в введения средние значения иПТГ на 21–28 неделях снизились на  $\geq 30\%$  и  $\geq 50\%$  ( $p < 0,001$ ; рис. 4) у статистически значимо большей части больных группы парикальцитола, чем в группе цинакальцета.

В страте в/в введения среднее снижение иПТГ от исходного до последнего наблюдения в течение периода оценки составило 244,2 пг/мл при лечении парикальцитолом и только – 78,4 пг/мл при использовании цинакальцета (табл. 2).

В течение периода исследования 10 пациентов группы парикальцитола (по 5 в каждой страте) получали цинакальцет по поводу гиперкальциемии; только у восьми из них (три в страте в/в введения и три в страте приёма внутрь) был завершён период оценки, и они вошли в первичный анализ. Для определения возможного искажения результатов первичного анализа при одновременном применении цинакальцета в группе парикальцитола мы провели анализ чувствительности, из которого вышеупомянутые восемь участников были исключены. Результаты анализа чувствительности соответствовали исходному анализу без коррекции. Доля пациентов, у которых была достигнута первичная

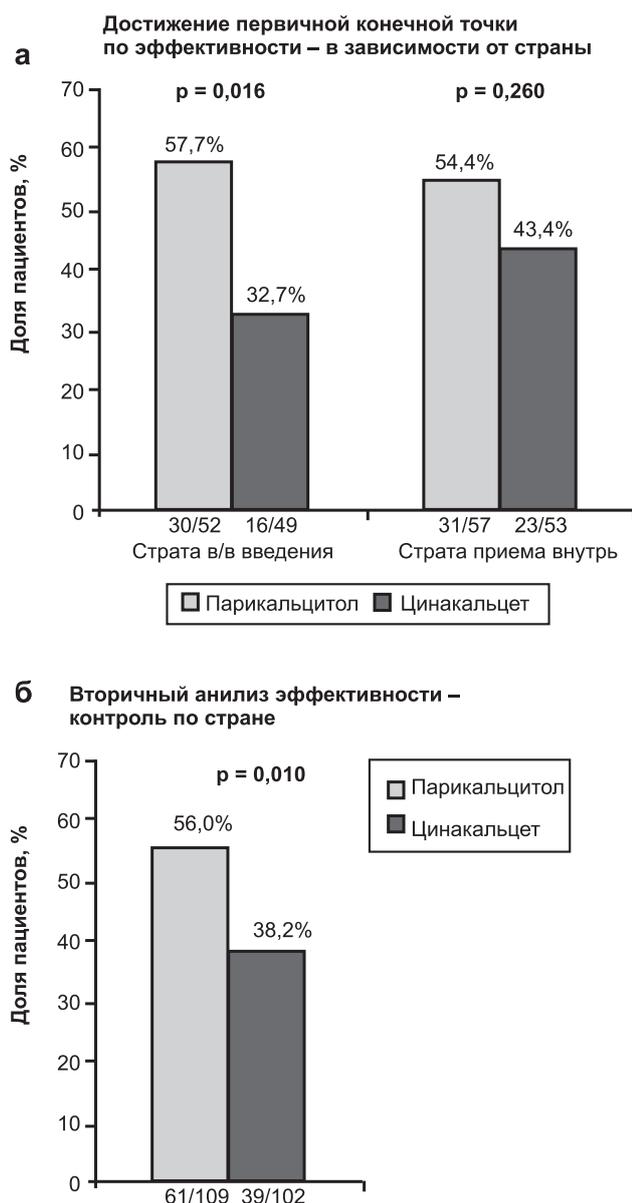


Рис. 4. Доли пациентов, достигших снижения иПТГ на величину  $\geq 30$  и  $\geq 50\%$  по сравнению с исходной величиной к 21–28-й неделям.

конечная точка в страте в/в введения, была статистически значимо выше при лечении парикальцитолом (59,2%) по сравнению с группой цинакальцета (32,7%,  $p = 0,015$ ). При этом в страте перорального введения первичная конечная точка достигнута у 53,8 и 43,4% участников группы парикальцитолола и цинакальцета соответственно ( $p = 0,331$ ). Более того, в анализе чувствительности тест Cochran-Mantel-Haenszel с контролем по страте также показал, что при лечении парикальцитолом первичной конечной точки удавалось достичь у статистически значимо большей части больных (56,4%), чем при терапии цинакальцетом (38,2%;  $p = 0,010$ ).

*Применение фосфат-связывающих препаратов*  
Применение фосфат-связывающих препаратов

в обеих лечебных группах и в обеих стратах в ходе исследования возросло (табл. 3).

В целом, в группе парикальцитолола процент пациентов, которые получали препараты, связывающие фосфат, увеличился с 59,7% в начале исследования до 88% к 28-й неделе. Во в/в страте в группе цинакальцета соответствующий процент участников возрос с 71,9 до 93,3%, при в/в введении парикальцитолола – с 66,7 до 87%, при приёме цинакальцета внутрь – с 60 до 88,2%. У участников, у которых было завершено 28 нед. исследования, в обеих стратах применение Са-содержащих фосфат-биндеров было чаще в группе цинакальцета, чем в группе парикальцитолола. Применение не содержащих Са фосфат-биндеров у участников, завершивших 28 недель исследования, в обеих стратах было больше при лечении парикальцитололом, чем при терапии цинакальцетом (см. табл. 3).

*Гипер- и гипокальциемия*

Применение парикальцитолола в обеих стратах сопровождалось повышением уровня кальция по сравнению с исходными значениями, в то время как в группе цинакальцета содержание кальция снижалось (см. табл. 2). В период оценки гипокальциемия возникла только у двух пациентов, которым был назначен парикальцитол (оба участника страты перорального введения). В противоположность этому среди больных, получавших цинакальцет, у 46,9% участников в/в страты и у 54,7% участников пероральной страты возникла гипокальциемия (рис. 5).

В группе парикальцитолола в течение периода оценки гиперкальциемия возникла только у четырёх (7,7%) больных, получавших препарат в/в. Ни у одного больного группы перорального приёма парикальцитолола гиперкальциемии не было (см. рис. 5).

*Показатели минерализации и обмена костной ткани*

В обеих стратах активность ЩФ и КЩФ снижалась при использовании парикальцитолола и возрастала при лечении цинакальцетом (см. табл. 2). Значимые изменения ЩФ и КЩФ по сравнению с исходным уровнем наблюдались только в обеих лечебных группах страты в/в введения и при приёме парикальцитолола внутрь ( $p < 0,001$ ). Различия влияния парикальцитолола и цинакальцета на ЩФ и КЩФ были статистически значимыми в обеих стратах.

*Нежелательные явления*

Частота большинства нежелательных явлений, в том числе серьёзных, в группах парикальцитолола и цинакальцета статистически значимо не различалась. Однако в страте в/в введения при использовании парикальцитолола статистически значимо реже возникали нежелательные явления, требую-

Таблица 2

### Изменение маркёров минерализации кости от исходного уровня до последнего наблюдения в зависимости от страты и лечебной группы

Изменения от исходного до последнего измерения, среднее ± SD	Страта в/в введения		Страта приёма внутрь	
	Парикальцитол	Цинакальцет	Парикальцитол	Цинакальцет
иПТГ сыворотки (пг/мл)	n = 60, 244,2 <sup>a</sup> ± 36,4	n = 60, 78,4 ± 36,4	n = 70, 216,3 ± 24,5	n=70, 150,3 ± 24,5
ЩФ (МЕ/л) <sup>b</sup>	n = 50, 19,1 <sup>a</sup> ± 6,6	n = 51, 30,5 ± 6,5	n = 53, 15,7 <sup>a</sup> ± 5,1	n=64, 5,4 ± 4,6
КЩФ (МЕ/л) <sup>b</sup>	n = 50, 9,3 <sup>a</sup> ± 3,6	n = 50, 21,2 ± 3,6	n = 54, 13,9 <sup>a</sup> ± 2,6	n=61, 2,5 ± 2,5
Корректированные значения кальция (мг/дл)	n = 60, 0,5 <sup>a</sup> ± 0,1	n = 61, 0,7 ± 0,1	n = 70, 0,3 <sup>a</sup> ± 0,16	n=70, 0,7 ± 0,1
Фосфор (мг/дл)	n = 60, 0,2 ± 0,2	n = 60, 0,2 ± 0,2	n = 70, 0,7 <sup>a</sup> ± 0,2	n=70, 0,2 ± 0,2
Корректированные значения препаратов кальция-фосфора (мг <sup>2</sup> /дл <sup>2</sup> )	n = 60, 4,1 <sup>a</sup> ± 1,6	n = 60, 5,0 ± 1,6	n = 70, 7,9 <sup>a</sup> ± 1,6	n=70, 1,8 ± 1,6

Примечание. <sup>a</sup>p < 0,05 по сравнению с группой цинакальцета в страте. <sup>b</sup>Изменения рассчитаны по методу наименьших квадратов по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 3

### Применение препаратов, связывающих фосфаты

Число участников, n/N (%)	Страта в/в введения		Страта приёма внутрь	
	Парикальцитол	Цинакальцет	Парикальцитол	Цинакальцет
Применение всех препаратов, связывающих фосфаты (содержащих и не содержащих кальций)				
Исходно	37/62 (59,7)	46/64 (71,9)	48/72 (66,7)	42/70 (60,0)
15-я неделя	45/53 (84,9)	50/53 (94,3)	51/60 (85,0)	52/59 (88,1)
28-я неделя	44/50 (88,0)	42/45 (93,3)	47/54 (87,0)	45/51 (88,2)
Применение препаратов, связывающих фосфаты, у участников, у которых было завершено 28 нед. исследования				
Содержащие кальций препараты				
Исходно	13/50 (26,0)	20/45 (44,4)	15/54 (27,8)	11/51 (21,6)
15-я неделя	17/50 (34,0)	31/45 (68,9)	20/54 (37,0)	32/51 (62,7)
28-я неделя	18/50 (36,0)	32/45 (71,1)	22/54 (40,7)	31/51 (60,8)
Не содержащие кальций препараты				
Исходно	18/50 (36,0)	18/45 (40,0)	25/54 (46,3)	19/51 (37,3)
15-я неделя	29/50 (58,0)	23/45 (51,1)	36/54 (66,7)	26/51 (51,0)
28-я неделя	30/50 (60,0)	22/45 (48,9)	37/54 (68,5)	25/51 (49,0)

щие прекращения терапии (по сравнению с группой цинакальцета, см. табл. 4).

При лечении цинакальцетом наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными или вероятно связанными с исследуемым препаратом, были гипокальциемия (14,1 и 25,7% в стратах в/в и перорального введения), тошнота (7,8 и 5,7% соответственно) и рвота (6,3 и 2,9% соответственно). Наиболее частыми нежелательными явлениями, по меньшей мере, вероятно связанными с парикальцитолом, в стратах в/в и перорального введения были гиперкальциемия (8,1 и 16,7% соответственно) и гиперфосфатемия (0 и 5,6% соответственно). Однако нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы были более характерны для группы парикальцитолола, чем для группы цинакальцета (см. табл. 4).

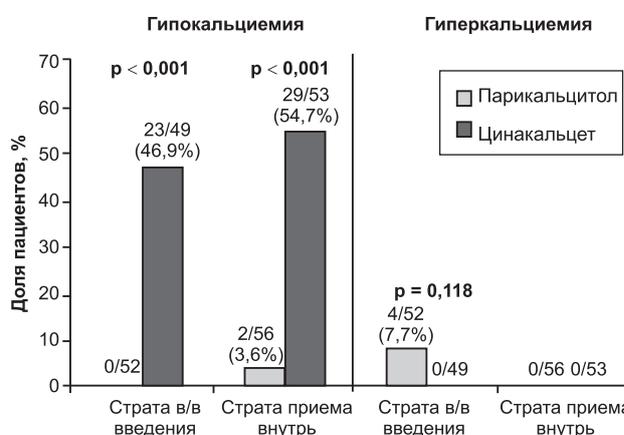


Рис. 5. Доли пациентов с гипокальциемией [средний уровень кальция < 8,4 мг/дл (2,09 ммоль/л)] и гиперкальциемией [средний уровень кальция > 10,5 мг/дл (2,63 ммоль/л)] в течение периода оценки.

**Обзор нежелательных явлений (НЯ), возникших во время лечения<sup>a</sup>**

Пациенты, n (%)	Страта в/в введения		Страта приёма внутрь	
	Парикальцитол (62 чел.)	Цинакальцет (64 чел.)	Парикальцитол (72 чел.)	Цинакальцет (70 чел.)
Все НЯ	50 (80,6)	54 (84,6)	60 (83,3)	54 (77,1)
Все НЯ, по меньшей мере, вероятно связанные	8 (12,9)	17 (26,6)	24 (33,3)	27 (38,6)
Все тяжёлые НЯ	11 (17,7)	15 (23,4)	14 (19,4)	8 (11,4)
Все серьёзные НЯ	22 (35,5)	28 (43,8)	22 (30,6)	15 (21,4)
Все НЯ, потребовавшие прекращения лечения	2 (3,2)	10 (15,6) <sup>b</sup>	8 (11,1)	8 (11,4)
Все НЯ, потребовавшие отмены исследуемого препарата	17 (27,4)	17 (26,6)	16 (22,2)	18 (25,7)
Большие сердечно-сосудистые явления	6 (9,7) <sup>d</sup>	2 (3,1)	6 (8,3)	1 (1,4)
Смерть	1 (1,6)	0	3 (4,2)	0
НЯ, возникшие во время лечения и потребовавшие его отмены (возникшие у >3% участников)				
Тошнота	0	2 (3,1)	0	3 (4,3)
Рвота	0	2 (3,1)	0	1 (1,4)
НЯ, возникшие во время лечения и возможно или вероятно с ним связанные (возникшие у >3% участников)				
Все НЯ	8 (12,9)	17 (26,6)	24 (33,3)	27 (38,6)
Запор	0	2 (2,9)	0	2 (2,9)
Тошнота	0	5 (7,8)	0	4 (5,7)
Рвота	0	4 (6,3)	2 (2,8)	2 (2,9)
Гиперкальциемия	5(8,1)	0 <sup>b</sup>	12 (16,7)	1 (1,4) <sup>c</sup>
Гиперфосфатемия	0	0	4 (5,6)	1 (1,4)
Гипокальциемия	0	9 (14,1) <sup>b</sup>	0	18 (25,7) <sup>c</sup>
Мышечный спазм	0	2 (3,1)	0	1 (1,4)

Примечание. <sup>a</sup>НЯ указаны в соответствии с терминами предпочтительного употребления MedDRA 14.0. <sup>b</sup>p < 0,05 по сравнению с в/в введением парикальцитола. <sup>c</sup>p < 0,05 по сравнению с пероральным приёмом парикальцитола. <sup>d</sup>У одного участника возникло такое нежелательное явление, как окклюзия артериовенозного диализного шунта, но не коронарного шунта и не шунта сонной артерии.

Умерли четыре пациента, во всех случаях причины смерти расценены как не связанные с лечением. Один участник группы в/в введения парикальцитола погиб от остановки сердца. Другие три смерти произошли в группе перорального приёма парикальцитола и были обусловлены инфарктом миокарда (n = 1), респираторной инфекцией (n = 1) и пневмонией/инсультом (n = 1). Эти исходы были не связаны с гиперкальциемией (диапазон: 9,3–10,6 мг/дл).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты исследования свидетельствуют о том, что парикальцитол (с добавлением цинакальцета в случае гиперкальциемии) более эффективен в достижении целевых значений иПТГ, рекомендованных KDOQI, чем сочетание цинакальцета и низких доз витамина D. Терапия на основе в/в введения парикальцитола была статистически значимо более эффективной в достижении целевого уровня иПТГ, чем терапия на основе цинакальцета. Различия в доле участников, у которых были достигнуты целевые значения иПТГ, при приёме внутрь парикальцитола и цинакальцета были в пользу парикальцитола, однако являлись статистически не значимыми. Предопределённый ана-

лиз Cochran-Mantel-Haenszel общей популяции первичного анализа с контролем по страте продемонстрировал общие преимущества парикальцитола по сравнению с цинакальцетом в достижении целевых уровней иПТГ. Эти результаты остались неизменными при исключении из анализа участников группы парикальцитола, которые получали цинакальцет. Таким образом, влияние парикальцитола на снижение иПТГ не зависело от сопутствующего применения цинакальцета.

Сходным образом вторичный анализ выявил статистически значимо более высокую часть пациентов, у которых было достигнуто снижение иПТГ  $\geq 30\%$  и  $\geq 50\%$  от исходного уровня при в/в введении парикальцитола по сравнению с цинакальцетом. При пероральном приёме препаратов снижение иПТГ также наблюдалось у большей части пациентов группы парикальцитола, чем в группе цинакальцета. Отсутствие статистических различий в эффектах лечения парикальцитолом и цинакальцетом в страте перорального приёма препаратов может быть обусловлено, например, различиями в исходных характеристиках участников между стратами. Дозы перорального парикальцитола в течение периода оценки были значительно ниже, чем дозы препарата при его в/в введении.

Терапия на основе парикальцитола была более эффективной в достижении оптимального контроля кальция, чем лечение цинакальцетом и низкими дозами витамина D, значения иПТГ сохранялись на целевом уровне. Хотя лечение на основе цинакальцета эффективнее предотвращает гиперкальциемию, более чем у половины участников группы цинакальцета в течение периода оценки возникла гипокальциемия. Напротив, гиперкальциемия, самый частый побочный эффект активаторов ВДР, развивалась только у 7,7% пациентов, которым в/в вводили парикальцитол. Среди больных, принимавших препарат внутрь, случаев гиперкальциемии не было. Эти данные соответствуют результатам предшествующих рандомизированных контролируемых исследований с в/в и пероральным введением парикальцитола у находящихся на гемодиализе пациентов, где было продемонстрировано снижение иПТГ в отсутствие значимого повышения риска гиперкальциемии при использовании препарата в определённой дозе [19, 20].

Ранее в контролируемом рандомизированном исследовании было выявлено повышение риска гипокальциемии на фоне терапии цинакальцетом: цинакальцет в сочетании с низкими дозами витамина D снижал уровень кальция и приводил к увеличению частоты гипокальциемии у больных с ВГПТ на гемодиализе на 7% [25]. В клинической практике для лечения гипокальциемии, вызванной цинакальцетом, врач может увеличить поступление кальция путём повышения его потребления с пищей, при помощи назначения препаратов, связывающих фосфат и содержащих кальций, или путём постепенной коррекции кальция в диализате. Все эти методы увеличивают кальциевую нагрузку.

Основным осложнением роста уровня иПТГ у пациентов с ХБП является почечная остеодистрофия, которая развивается в результате увеличения активности остеокластов и повышения резорбции кости [3, 27, 28]. ЩФ и КЩФ являются важными биомаркерами обновления костной ткани при метаболическом поражении кости, ассоциированном с ХБП [3]. Повышение КЩФ сопряжено с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП [29]. Рост ЩФ связан с увеличением общей смертности у пациентов на гемодиализе [30]. В нашей работе, как и в предшествующих исследованиях [20], продемонстрировано, что парикальцитол снижает активность ЩФ и КЩФ. В отличие от этого, при лечении цинакальцетом активность ЩФ и КЩФ возрастала в обеих стратах.

Более высокая частота больших сердечно-сосудистых явлений в группе парикальцитола по

сравнению с группами цинакальцета (в том числе две смерти от сердечно-сосудистых причин), вероятно, обусловлена большей частотой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у участников этой группы. Ни одна из смертей во время лечения не была расценена как возможно или вероятно связанная с проводимой терапией.

Данное исследование было первым международным исследованием, в котором выполнено прямое сравнение терапии цинакальцетом с пероральным или в/в введением активатора ВДР парикальцитола в лечении ВГПТ. Исследование имеет ряд ограничений. В этом международном открытом исследовании для оценки различий зарегистрированных доз парикальцитола использовали стратифицированный дизайн. Кроме того, на интерпретацию результатов могли повлиять ранняя отмена и использование алгоритма с фиксированными дозами на основании биохимических критериев. Поскольку в соответствии с дизайном исследования уровень иПТГ при рандомизации должен был составлять 300–800 пг/мл, результаты могут быть применимы только для пациентов с таким содержанием иПТГ. Эффективность оценивали только при четырёх визитах во время периода оценки, и использование в качестве показателей эффективности биохимических маркеров минерализации кости и обмена, а не исходов, не позволяют провести полную оценку профиля пользы и рисков лечения. Необходимы дополнительные исследования исходов терапии костной патологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования IMPACT SHPT свидетельствуют о том, что в сравнении с комбинированным лечением цинакальцетом и низкими дозами витамина D, терапия на основе парикальцитола в сочетании с цинакальцетом или без него обеспечивает более эффективное снижение иПТГ до целевого уровня с минимальным влиянием на содержание кальция при ВГПТ во время гемодиализа. Необходимы более длительные исследования для оценки исходов различных видов лечения ВГПТ.

Благодарности. Финансирование. *Исследование IMPACT SHPT финансировала компания «Abbott Laboratories Inc». Помощь в написании и редактировании при поддержке компании «Abbott Laboratories Inc.», предоставлена Roland Tacke, PhD, Marsha Hall и Colleen Hedge из Научного Объединения, Ньютаун, Пенсильвания, США.*

Конфликт интересов. *Исследование IMPACT SHPT финансировала компания «Abbott». Выступление и консультации М.К. оплачены компаниями «Abbott»,*

«Amgen», «Fresenius Medical Care», «Genzyme», «Medice» и «Shire», компании «Abbott» и «Amgen» обеспечивали финансирование научной деятельности М.К. К.Д.М. был консультантом компаний «Abbott», «Cytochroma», «Kai» и «Shire» и докладчиком для «Abbott» и «Genzyme». Компании «Abbott», «Amgen», «Shire», «Genzyme» и «Roche» выплачивали гонорар М.С. Д.Г. был докладчиком и консультантом компаний «Abbott», «Amgen», «Novartis», «Genzyme», «Fresenius Medical Care» и «Shire». А.С. был консультантом «Amgen», «Genzyme» и «Abbott», докладчиком «Amgen» и «Genzyme» и получил финансирование научных разработок от компании «Amgen». М.В. был консультантом или получал гонорар от «Abbott Laboratories», «Amgen», «Ardelyx», «Baxter», «Cytochroma», «Genzyme», «Lutipold», «Mitsubishi» и «Shire». С.К., М.А. и С.М. являются сотрудниками «Abbott» и могут быть владельцами ценных бумаг или средств.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F253-F264
- Joy MS, Karagiannis PC, Peyerl FW. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 397-411
- Martin KJ, Gonzalez EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 875-885
- Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 771-780
- Naves-Diaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1938-1947
- Floege J, Kim J, Ireland E et al. ARO Investigators. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1948-1955
- Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE et al. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 1296-1302
- 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: 31-38. Erratum in: *Kidney Int* 2009; 75: 1237
- Wolf M, Shah A, Gutierrez O et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1004-1013
- Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Clinical outcomes with active versus nutritional vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1529-1539
- Kalantar-Zadeh K, Miller JE, Kovesdy CP et al. Impact of race on hyperparathyroidism, mineral disarrays, administered vitamin D mimetic, and survival in hemodialysis patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2724-2734. Erratum in: *J Bone Miner Res* 2011; 26: 439
- Teng M, Wolf M, Lowrie E et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446-456
- Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 1355-1363
- 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: 1115-1125
- Naves-Diaz M, Alvarez-Hernandez D, Passlick-Deetjen J et al. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 74: 1070-1078
- Tentori F, Hunt WC, Stidley CA et al. Medical Directors of Dialysis Clinic Inc. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70: 1858-1865
- Sensipar® (Cinacalcet) Tablets [Prescribing Information]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc., 2010. [http://pi.amgen.com/united\\_states/sensipar/sensipar\\_pi\\_hcp\\_english.pdf](http://pi.amgen.com/united_states/sensipar/sensipar_pi_hcp_english.pdf) (7 July 2010, date last accessed)
- Lund RJ, Andress DL, Amdahl M et al. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010; 31: 165-170
- Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M et al. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1427-1432
- Ross EA, Tian J, Abboud H et al. Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 2008; 28: 97-106
- Shinaberger CS, Kopple JD, Kovesdy CP et al. Ratio of paricalcitol dosage to serum parathyroid hormone level and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1769-1776
- Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1516-1525
- Block GA, Zaun D, Smits G et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010; 78: 578-589
- Block GA, Zeig S, Sugihara J et al. Combined therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2311-2318
- Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1718-1725
- Ketteler M, Martin KJ, Cozzolino M et al. Paricalcitol- versus cinacalcet-centered therapy for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis: study design and baseline characteristics of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; doi:10.1093/ndt/gfr531
- Jacome-Galarza CE, Lee SK, Lorenzo JA et al. Parathyroid hormone regulates the distribution and osteoclastogenic potential of hematopoietic progenitors in the bone marrow. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1207-1216
- Kalantar-Zadeh K, Shah A, Duong U et al. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int Suppl* 2010; 117: S10-S21
- Fahrleitner-Pammer A, Herberth J, Browning SR et al. Bone markers predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1850-1858
- Kovesdy CP, Ureche V, Lu JL et al. Outcome predictability of serum alkaline phosphatase in men with pre-dialysis CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3003-3011

Поступила в редакцию 25.04.2012 г.  
Принята в печать 11.10.2012 г.

© В.А.Добронравов, С.В.Лалин, Н.М.Лазарева, В.Г.Сиповский, И.И.Трофименко, А.А.Кисина, В.А.Титова, Е.С.Саганова, А.В.Смирнов, 2012  
УДК 616.613-002.155:577.150.1:612.815.1

*В.А. Добронравов<sup>1</sup>, С.В. Латин<sup>2</sup>, Н.М. Лазарева<sup>2</sup>, В.Г. Сиповский<sup>1</sup>,  
И.И. Трофименко<sup>1</sup>, А.А. Кисина<sup>1</sup>, В.А. Титова<sup>1</sup>, Е.С. Саганова<sup>1</sup>,  
А.В. Смирнов<sup>1</sup>*

## ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ АНТИТЕЛА К РЕЦЕПТОРУ ФОСФОЛИПАЗЫ A<sub>2</sub> ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

*V.A. Dobronravov, S.V. Lapin, N.M. Lazareva, V.G. Sipovskiy, I.I. Trofimenko,  
A.A. Kisina, V.A. Titova, E.S. Saganova, A.V. Smirnov*

## CIRCULATING PHOSPHOLIPASE A<sub>2</sub> RECEPTOR ANTIBODIES IN PRIMARY MEMBRANOUS NEPHROPATHY

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П. Павлова; <sup>2</sup>Научно-методический центр Минздрава России по молекулярной медицине

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Оценка клинического значения выявления циркулирующих антител к подоцитарному трансмембранному рецептору секретируемой фосфолипазы A<sub>2</sub> М-типа (анти-PLA<sub>2</sub>R АТ) у больных с первичной МН на фоне проводимой терапии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** в обзорное исследование были включены 20 подтвержденных и проспективно наблюдаемых случаев первичной мембранозной нефропатии на фоне симптоматического лечения в сочетании или без сочетания с иммуносупрессией. Регистровали клинические данные на момент проведения биопсии почки и в процессе проспективного наблюдения: пол, возраст, концентрации креатинина и альбумина сыворотки крови, суточную протеинурию (СПБ), АД, расчетную скорость клубочковой фильтрации. Медиана периода проспективного наблюдения составила 525 (265–1030) дней. Анти-PLA<sub>2</sub>R АТ класса IgG определяли после проведенного лечения методом непрямой иммунофлюоресценции. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** анти-PLA<sub>2</sub>R АТ были выявлены у 7 больных (группа 1) и отсутствовали у 13 из 20 обследованных больных (группа 2). На момент проведения биопсии почки группы не отличались по уровню протеинурии, альбуминемии, АД и функции почек. На фоне лечения в группе 1 не было зафиксировано существенного изменения уровня протеинурии, альбуминемии и случаев ремиссии заболевания; в группе 2 СПБ снизилась в несколько раз по сравнению с исходной, уровень альбумина сыворотки крови практически нормализовался, у всех больных констатировано достижение ремиссии заболевания (3 случая – частичной, 10 случаев – полной). Все случаи полной ремиссии были достигнуты на фоне комбинированной терапии кортикостероидами и циклоспорином. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** отсутствие циркулирующих анти-PLA<sub>2</sub>R АТ на фоне проводимой терапии связано с достижением клинической ремиссии первичной МН; этот тест может быть использован для мониторинга активности заболевания, оценки эффективности терапии и прогноза.

**Ключевые слова:** мембранозная нефропатия, лечение, антитела, рецептор фосфолипазы A<sub>2</sub>.

### ABSTRACT

**AIM OF THE STUDY:** evaluation of clinical significance of circulating antibodies to transmembrane phospholipase A<sub>2</sub> M-type receptor of podocytes (anti-PLA<sub>2</sub>R Ab) in patients with primary membranous nephropathy (MN) on the top of already administered therapy. **PATIENTS AND METHODS.** 20 proved or prospectively observed patients with primary membranous nephropathy on symptomatic treatment with or without immunosuppressive therapy were included into observational study. Clinical data obtained at the moment of biopsy and during prospective follow-up included: gender, age, serum creatinine and albumin concentration, daily proteinuria (DP), AP, estimated glomerular filtration rate. Median of prospective follow-up was 525 (265–1030) days. Anti-PLA<sub>2</sub>R Ab of IgG class was detected after treatment by indirect immunofluorescence. **RESULTS.** Anti-PLA<sub>2</sub>R Ab was found in 7 patients (group 1) and was absent in 13 (group 2) of 20 patients studied. There were no differences in level of proteinuria, albuminemia, AP and renal function at the time of biopsy. There were no significant changes in level of proteinemia, albuminemia and cases of clinical remissions in group 1 during treatment; in group 2 DP decreased significantly in contrast to initial value, serum albumin level practically normalized and clinical remission was achieved in all patients (3 cases – partial, 10 cases – complete). All cases of complete remission were observed after corticosteroids and cyclosporine combined therapy. **CONCLUSION.** Absence of anti-PLA<sub>2</sub>R Ab in patients on therapy is associated with achievement of clinical remission of primary MN; this test can be applied for monitoring of the disease activity, evaluation of treatment efficacy and prognosis.

**Key words:** membranous nephropathy, treatment, antibodies, phospholipase A<sub>2</sub> receptor.

## ВВЕДЕНИЕ

С современных позиций мембранозная нефропатия (МН) является вариантом иммуноопосредованной гломерулопатии, без явных воспалительных реакций в клубочках. Этиологически МН подразделяют на идиопатический (первичный) и вторичных вариант. Последний, составляющий около трети всех случаев МН, является результатом специфического поражения клубочков на фоне аутоиммунных заболеваний, новообразований и инфекций. Центральным звеном патогенеза МН является депозиция иммунных комплексов (ИК) в субэпителиальных пространствах базальной мембраны клубочка. Основой формирования ИК при МН, которое происходит *in situ*, является образование антител класса IgG к внутренним антигенам клубочка. В течение последних 3 лет прогресс в понимании патогенеза идиопатической МН был достигнут благодаря обнаружению антител к подоцитарному трансмембранному рецептору секретрируемой фосфолипазы A<sub>2</sub> M-типа (PLA<sub>2</sub>R) как в циркуляции, так и в составе иммунных комплексов у большинства взрослых пациентов [1–4]. Антитела к PLA<sub>2</sub>R (анти-PLA<sub>2</sub>R АТ) в большинстве случаев находят при идиопатическом варианте заболевания, они почти не встречаются при вторичных вариантах МН [1,5] и, таким образом, полезны для дифференциальной диагностики. Вместе с тем, есть основания предполагать, что детекция анти-PLA<sub>2</sub>R АТ может быть также использована для мониторинга иммунологической активности заболевания, выбора и контроля проводимого лечения. Оценка клинического значения выявления анти-PLA<sub>2</sub>R АТ у больных с первичной МН на фоне терапии была главной целью данного исследования, с учетом ограниченного числа работ в этой области [6, 7].

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В обсервационное исследование были включены случаи первичной МН. Во всех случаях ди-

агноз был подтвержден в результате детального клинического обследования и проведения прижизненной биопсии почки в отделениях нефрологии СПбГМУ им.акад. И.П. Павлова в период с 2009 по 2011 г. Клиническая диагностика включала весь объем исследований, направленных на исключение известных причин развития вторичных форм МН [8]. Морфологический анализ базировался на проведении светооптического исследования (PAS, гематоксилин–эозин, серебрение по Джонсу, трихром), иммуноморфологии (IgG, C3) и электронной микроскопии.

Регистрируемые клинические данные на момент проведения биопсии почки и в процессе проспективного наблюдения включали следующие: пол, возраст, концентрации креатинина (Scr) и альбумина сыворотки крови, суточную протеинурию (СП), систолическое, диастолическое и среднее АД (среднее по 5 измерениям), расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле EPI [9]. Все больные на момент проведения биопсии почки имели признаки нефротического синдрома (НС). Наличие НС определяли при протеинурии >3,5 г/сут/1,73 м<sup>2</sup> и снижении концентрации альбумина сыворотки крови <30 г/л (табл. 1). Основные клинические данные обследованной группы представлены в табл. 1.

После установления диагноза МН все больные получали лечение (табл. 2) ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в сочетании или без сочетания с блокаторами рецептора ангиотензина II (БРА) в течение всего периода проспективного наблюдения, медиана и интерквартильный размах которого составили 525 и 265–1030 дней соответственно. Основная часть больных (75%) получали также иммуносупрессивную терапию – монотерапию преднизолоном (2 больных, 10%), сочетание преднизолона и циклоспорина А (ЦсА) (12 больных – 60%), один пациент – ритуксимаб (1 больной, 5%). Кортикостероиды (КС) назначали, начиная с дозы 1 мг/кг массы тела в течение 2–4 мес. с последующим снижением дозы до поддерживающей, которая составляла 5–10 мг/сут. Начальная доза ЦсА составляла 3,5 мг/кг массы тела пациента с последующей коррекцией под контролем концентрации ЦсА сыворотки крови (целевая концентрация C<sub>0</sub> 100–150 нг/мл) [10].

В ходе проспективного наблюдения оценивали наступление ремиссии МН. Полную ремиссию определяли при снижении СПБ до уровня менее 0,5 г и регрессе нефротического синдрома; частичную – при снижении протеинурии на 50% от исходной при условии, что СПБ составляет менее 3,5 г [8, 11].

Таблица 1

### Основные клинические показатели на момент проведения биопсии почки

Показатель	M±SD	Min	Max
Мужской пол, %	68	-	-
Возраст, годы	57±12	29	79
СПБ на момент биопсии, г	10,3±5,1	4,43	19,60
Альбумин сыворотки, г/л	18,9±5,9	10,7	29,0
САД, мм рт. ст.	139±15	119	162
ДАД, мм рт. ст.	85±6	71	111
Scr, ммоль/л	0,090±0,024	0,050	0,160
pСКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	79±20	40	120

Таблица 2

**Стадия МН, наличие анти- PLA<sub>2</sub>R антител, лечение и его эффективность**

Фам.	Стадия МН	Анти-PLA <sub>2</sub> R - АТ	ИАПФ/БРА	Иммуносупрессия	Эффект терапии
СЮ	3	2+	+/+	КС+ЦсА	НР
МЮ	2	2+	+/+	КС	НР
ПВ	2	0	+/-	КС	ЧР
БА	2	0	+/+	КС+ЦсА	ПР
КА	2	4+	+/+	КС+ЦсА	НР
ШС	3	4+	+/+	Нет	НР
ГЮ	1	0	+/-	Ритуксимаб	ЧР
ЕВ	1	0	+/+	Нет	ЧР
ШЛ	2	0	+/+	КС+ЦсА	ПР
ПИ	2	0	+/-	КС+ЦсА	ПР
ИИ	2	0	+/-	КС+ЦсА	ПР
ФИ	1	0	+/+	КС+ЦсА	ПР
ЛЯ	2	0	+/-	КС+ЦсА	ПР
ЖС	2	0	+/-	КС+ЦсА	ПР
КВ	1	0	+/-	КС+ЦсА	ПР
ПР	1	0	+/+	КС+ЦсА	ПР
МН	2	3+	+/+	Нет	НР
БЗ	1	3+	+/+	Нет	НР
ИБ	2	3+	+/+	Нет	НР
ИМ	3	0	+/+	КС+ЦсА	ПР

Примечание. ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия, НР – нет ремиссии.

Анти-PLA<sub>2</sub>R АТ класса IgG определяли после проведенного лечения методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью коммерческой тест-системы Anti-Phospholipase A<sub>2</sub> receptor IIFT (Euroimmun, Германия). В качестве субстрата в данной тест-системе используют клетки рекомбинантной трансфицированной клеточной линии EU 90, в качестве контроля – нетрансфицированные клетки. Стекла с нанесенным субстратом инкубировали в присутствии сыворотки исследуемого пациента (с позитивным и негативным контролем), а затем – при добавлении антител к им-

муноглобулинам человека, меченных флюорохромом (флюоресцеина изоцианатом). При наличии антител к рецептору фосфолипазы А<sub>2</sub> класса IgG регистрировали свечение цитоплазмы и клеточной мембраны трансфицированных клеток. Для оценки наличия и интенсивности свечения использовали люминесцентный микроскоп (Euroimmun, Eurostar, Германия). Результат оценивали полуколичественно (1+, 2+, 3+, 4+) в зависимости от интенсивности свечения (примеры приведены на рисунке).

Провели сопоставление клинических данных в группах больных с наличием и отсутствием анти-PLA<sub>2</sub>R АТ после проведенного лечения. Для оценки различий применяли тест Вилкоксона для парных сравнений и тест Манна–Уитни для сравнения независимых выборок. Достоверными считали различия при значении  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Анти-PLA<sub>2</sub>R АТ были выявлены у 7 больных (группа 1) и отсутствовали у 13 из 20 обследованных больных (группа 2) (см. табл. 2). В обеих группах несколько преобладали лица мужского пола (группа 1 – 57%, группа 2 – 67%). Больные с позитивной реакцией на анти-PLA<sub>2</sub>R АТ были достоверно старше [66 (59;72) против 51 (45–57) лет,  $p=0,005$ ]. Пациенты с наличием и отсутствием анти-PLA<sub>2</sub>R АТ на момент проведения биопсии почки не отличались по уровню протеинурии, альбуминемии, АД и функции почек (табл. 3).

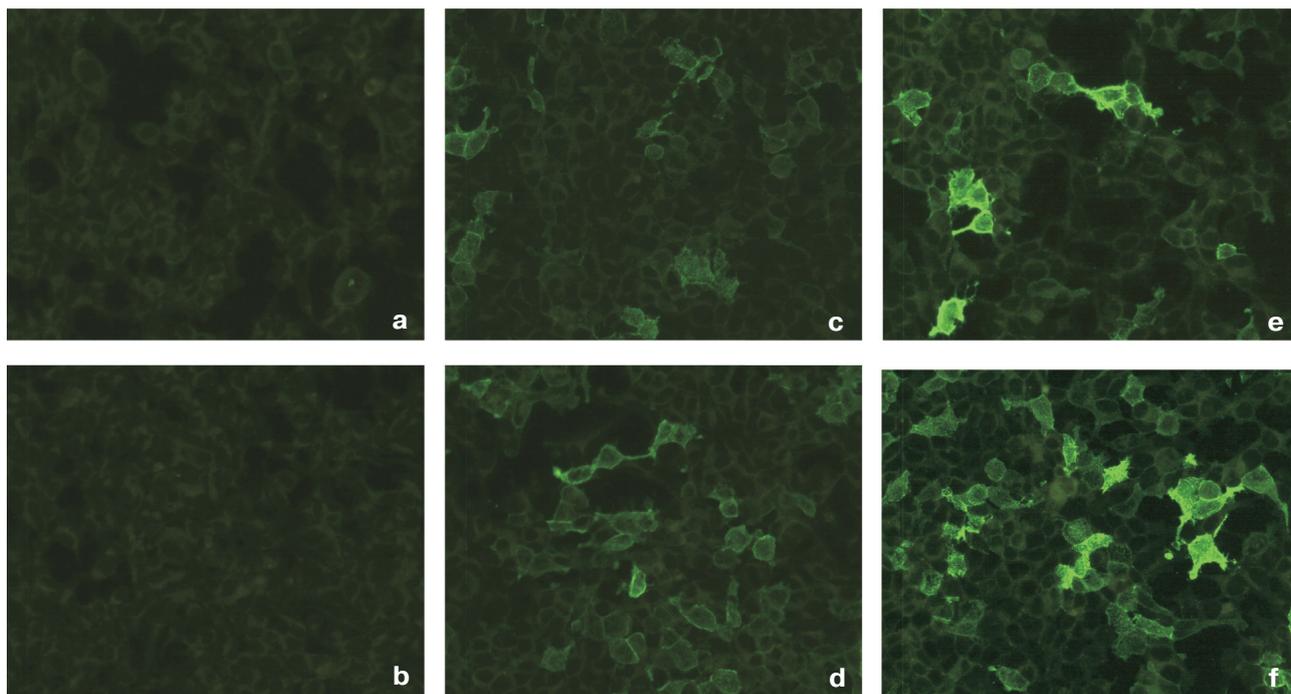
Существенная разница отмечена в группах по динамике клинических показателей на фоне проводимой терапии, медиана продолжительности которой в группе анти-PLA<sub>2</sub>R (+) пациентов была в 3 раза меньше [158(64–295) против 570 (430–809) дней соответственно]. В группе 1 не было зафиксировано существенного изменения уровня протеинурии и альбуминемии (см. табл. 3). В то же время

Таблица 3

**Клинические показатели на момент проведения биопсии и после лечения у пациентов с МН на фоне терапии в зависимости от наличия антител к PLA<sub>2</sub>R (M+SD)**

Показатель	Анти-PLAR2(+) - группа		Анти-PLAR2(-) группа		p(1–3)	p(2–4)
	исходно (1)	после лечения (2)	исходно (3)	после лечения (4)		
n	7	7	13	13		
СПБ, г	12,1±3,8	10,2±4,1	8,5±5,8	0,8±0,6 <sup>a</sup>	0,24	<0,001
Альбумин сыворотки крови, г/л	16,9±4,9	21,2±4,9	20,5±6,2	37,1±5,1 <sup>a</sup>	0,13	<0,001
САД, мм. рт. ст	146±9	132±16	137±18	119±5 <sup>a</sup>	0,35	0,046
ДАД, мм. рт. ст	87±11	80±6	83±6	75±5 <sup>a</sup>	0,75	0,24
Cr, ммоль/л	0,094±0,021	0,109±0,032	0,090±0,028	0,109±0,019 <sup>a</sup>	0,48	0,81
pСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	68±13	61±21	81±21	63±16 <sup>a</sup>	0,096	0,64

Примечание. <sup>a</sup> – различия с исходными значениями показателя достоверны при  $p < 0,02$ .



Определение антител к рецептору фосфолипазы  $A_2$  методом непрямой иммунофлуоресценции. а – нетрансфицированные клетки, б – трансфицированные клетки (результат отрицательный), с – трансфицированные клетки: результат положительный (1+), d – трансфицированные клетки: результат положительный (2+), е – трансфицированные клетки: результат положительный (3+), f – трансфицированные клетки: результат положительный (4+).

в группе 2 СПБ снизилась в несколько раз по сравнению с исходной, а уровень альбумина сыворотки крови практически нормализовался (см. табл. 3). В результате в группе 1 ни в одном случае не отмечено наступления ремиссии заболевания. Напротив, у всех больных из группы 2 констатировано развитие ремиссии заболевания (3 случая – частичной, 10 случаев – полной) (см. табл. 2). Все случаи полной ремиссии были достигнуты на фоне комбинированной терапии кортикостероидами и ЦсА. В 2 случаях частичная ремиссия МН достигнута на фоне монотерапии преднизолоном или монотерапии ритуксимабом. В одном случае частичная ремиссия развилась при применении комбинации ИАПФ и БРА, без применения иммуносупрессивной терапии. В обеих группах отмечено достоверное снижение АД, которое было более выражено у больных из группы 2. Следует также отметить, что на фоне лечения в группе 2 было отмечено достоверное снижение СКФ (см. табл. 3).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное обсервационное исследование является первой работой в отечественной нефрологии, касающейся оценки клинического значения детекции антител к  $PLA_2R$  при первичной мембранозной нефропатии и выполненной вслед за двумя, недавно опубликованными зарубежными исследованиями. Так, Beck et al. исследовали изменения

циркулирующих анти- $PLA_2R$  АТ на фоне лечения ритуксимабом у 35 взрослых с МН. Титр антител снизился после лечения у всех больных, имевших исходное их повышение (80%) [7]. Существенно, что уменьшение уровня анти- $PLA_2R$  АТ предшествовало снижению протеинурии, а в одном случае обратный вираж антител наблюдали до клинического обострения процесса. Похожие результаты получены и голландскими исследователями на 18 больных с первичной МН, хотя анализ этой работы затруднен из-за отсутствия сведений о характере проводимой терапии [6].

Полученные нами данные определенно подтверждают связь циркулирующих анти- $PLA_2R$  АТ с клиническими показателями активности идиопатической МН на фоне лечения. У всех больных с отсутствием детектируемых анти- $PLA_2R$  АТ имел место хороший или отличный ответ на проведенное лечение в виде достижения полной или частичной ремиссии. Следует подчеркнуть, что у большинства больных (12 из 13) отсутствие анти- $PLA_2R$  АТ было связано с проведением иммуносупрессивной терапии. При этом 10 из 12 больных получали преднизолон в сочетании с ЦсА. Преимущества выбора ИС, базирующейся на комбинации КС и ингибиторов кальцинейрина, как альтернативе применению алкилирующих агентов в качестве препаратов первой линии, детально обсуждено ранее [10]. Анализируемые здесь данные являются дополнитель-

ным подтверждением правильности предлагаемого подхода, что неудивительно с точки зрения современных представлений о патогенезе МН. Один из анти-PLA<sub>2</sub>R(-)больных находился на терапии ритуксимабом, эффективность применения которого при идиопатической МН имеет достаточные доказательства [12–16]. В одном случае частичная ремиссия в сочетании с отрицательным тестом на анти-PLA<sub>2</sub>R АТ достигнута на фоне монотерапии преднизолоном (из-за противопоказаний к применению ЦсА и алкилирующих средств). Только у одного больного частичная ремиссия была достигнута без применения иммуносупрессии, только на фоне двойной блокады ренин-ангиотензиновой системы (см. табл. 2).

Напротив, во всех анти-PLA<sub>2</sub>R(+)-случаях не было отмечено существенной положительной динамики протеинурии. 4 из 7 больных, позитивных по анти-PLA<sub>2</sub>R АТ, иммуносупрессивную терапию не получали в соответствии с рекомендациями KDIGO [17], но и не имели сколько-нибудь существенного клинического улучшения. Накопление подобного рода наблюдений в будущем может привести к пересмотру представлений о выборе терапии при наличии или высоком уровне анти-PLA<sub>2</sub>R АТ в пользу более раннего начала иммуносупрессии, с учетом известных рисков, связанных с персистенцией нефротического синдрома. В 3 случаях были выявлены циркулирующие анти-PLA<sub>2</sub>R АТ, наряду с отсутствием снижения протеинурии, несмотря на применение комбинации КС+ЦсА или монотерапию преднизолоном. Следует отметить, что в обоих случаях отсутствия эффекта от ИС-терапии у анти-PLA<sub>2</sub>R(+)-больных сроки применения ЦсА были небольшими и составляли 2 и 6 мес., что может быть недостаточно для получения эффекта. В то же время у больных, достигнувших ремиссии на терапии преднизолоном и ЦсА, продолжительность последней была существенно больше. В целом, сохраняющиеся анти-PLA<sub>2</sub>R АТ могут отражать как более высокую иммунологическую активность болезни, так и недостаточный объем или длительность проведения ИС-терапии. В частности, авторы предполагают, что отсутствие клинической динамики и наличие анти-PLA<sub>2</sub>R АТ при применении КС+ЦсА может быть основанием для изменения терапии в пользу применения алкилирующих агентов или ритуксимаба [18].

Известно, что анти-PLA<sub>2</sub>R АТ в большинстве случаев находят при идиопатическом варианте заболевания, и они почти не встречаются при вторичных вариантах МН [1, 5]. Можно предполагать, что в будущем, после накопления данных о точно-

сти метода [17], определение анти-PLA<sub>2</sub>R АТ будет рекомендовано к использованию для первичной дифференциальной диагностики первичных и вторичных вариантов МН. Вместе с тем, клиническая значимость негативного теста на анти-PLA<sub>2</sub>R АТ пока остается неясной. Такой результат, с одной стороны, может указывать на вторичную природу МН. С другой стороны – с учетом имеющихся данных, вероятны случаи «идиопатического» варианта МН, в которых основную роль в патогенезе могут играть другие антигены клубочка и аутоантитела [19]. Кроме того, отсутствие анти-PLA<sub>2</sub>R АТ в циркуляции может быть обусловлено их быстрым клиренсом на фоне относительно низкой продукции [20].

В обеих группах больных на фоне терапии отмечено снижение СКФ. Эти изменения, вероятно, обусловлены изменениями гломерулярной гемодинамики, свойственной средствам ИАПФ и БРА. С другой стороны – причиной достоверного снижения СКФ в группе 2 могло способствовать применение ЦсА на фоне применения ИАПФ/БРА, поскольку теоретически негативное действие этих препаратов в отношении гломерулярной перфузии должно взаимно усиливаться. Авторы предполагают, что с учетом этих данных к решению вопроса о назначении средств, блокирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы (особенно комбинированной терапии ИАПФ+БРА), необходимо подходить с осторожностью. Предположительно во время индукционной фазы иммуносупрессии с включением ЦсА следует избегать одновременного применения ИАПФ/БРА, в дальнейшем применяя индивидуальный подход в зависимости от выраженности антипротеинурического эффекта терапии и динамики СКФ.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Соответствующие коммерческие тесты появились в распоряжении практической нефрологии только недавно, поэтому представляемая работа имеет ряд очевидных ограничений, к которым относятся небольшой объем выборки и отсутствие данных по динамике уровня анти-PLA<sub>2</sub>R АТ до и после проведенного лечения. Несмотря на это, анализ представленных наблюдений позволяет заключить, что анти-PLA<sub>2</sub>R АТ определенно связаны с клиническими результатами лечения первичной МН и могут быть использованы для мониторинга течения заболевания, оценки и прогнозирования эффективности терапии. Кроме того, данный метод может быть полезен для выбора начальной терапии и ее последующей модификации на

основе не только клинической, но и иммунологической активности заболевания. С учетом потенциальной значимости для дифференциальной диагностики первичных и вторичных форм, определение анти-PLA<sub>2</sub>R АТ может занять важное место и как тест, упрощающий первичную диагностику данной формы иммунной гломерулопатии.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G. et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 11–21
2. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A. et al. Risk HLA-DQA1 and PLA<sub>2</sub>R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011; 364: 616–626
3. Debiec H, Ronco P. PLA<sub>2</sub>R autoantibodies and PLA<sub>2</sub>R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011; 364: 689–690
4. Kerjaschki D, Farquhar MG. Immunocytochemical localization of the Heymann nephritis antigen (GP330) in glomerular epithelial cells of normal Lewis rats. *J Exp Med* 1983; 157: 667–686
5. Qin W, Beck LH Jr, Zeng C. et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(6): 1137–1143
6. Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM. et al. Anti-phospholipase A<sub>2</sub> receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1286–1291
7. Beck LH, Fervenza FC, Beck DM. et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA<sub>2</sub>R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1543–1550
8. Passerini P, Ponticelli C. Membranous nephropathy. In: Ponticelli C, Glasscock R (eds). *Treatment of Primary Glomerulonephritis*, 2nd edn. Oxford University Press: Oxford, UK, 2009, pp 261–312
9. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–612
10. Смирнов АВ. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием. *Нефрология* 2010; 14(4):9-22
11. Jha V, Ganguli A, Saha TK et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1899–1904
12. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M. et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002; 360: 923–924
13. Ruggenenti P, Chiurciu C, Brusegan V. et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: A one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1851–1857
14. Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG. et al. Rituximab therapy for membranous nephropathy: A systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 734–744
15. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB. et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73: 117–125
16. Cravedi P, Sghirlanzoni MC, Marasa M. et al. Efficacy and safety of rituximab second-line therapy for membranous nephropathy: A prospective, matched-cohort study. *Am J Nephrol* 2011; 33: 461–468
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2(2): 139–274
18. Segarra A, Praga M, Ramos N. et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1083–1088
19. Murtas C, Bruschi M, Candiano G. et al. Coexistence of Different Circulating Anti-Podocyte Antibodies in Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(9): 1394–1400
20. Debiec H, Ronco P. PLA<sub>2</sub>R autoantibodies and PLA<sub>2</sub>R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011; 364: 689–690

Поступила в редакцию 25.09.2012 г.

Принята в печать 11.10.2012 г.

© Т.Корюшкина, А.В.Сипол, В.А.Добронравов, 2012  
УДК 616.61-089.843:612.014

*Т. Корюшкина<sup>1</sup>, А.В. Сипол<sup>2</sup>, В.А. Добронравов<sup>1</sup>*

## ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>HIGH FOXP3<sup>+</sup> Т-КЛЕТКИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА (ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ СООБЩЕНИЕ)

*T. Korushkina, A.V. Sipol, V.A. Dobronravov*

## CIRCULATING REGULATIONAL T-CELLS CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>HIGH FOXP3<sup>+</sup> IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS (PRELIMINARY REPORT)

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П. Павлова; <sup>2</sup>Институт детской онкологии и гематологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Регуляторные Т-клетки (РТК) являются одним из механизмов развития и поддержания иммунной толерантности. Целью данного исследования была оценка содержания циркулирующих РТК, экспрессирующих маркеры CD4, CD25 и Foxp3, у больных с функционирующим почечным трансплантатом (ПТ). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В наблюдательное исследование были включены 30 стабильных реципиентов с ПТ со сроками посттрансплантационного наблюдения от 6 до 24 мес., в среднем 353 дня (95% ДИ 246–459), 7 больных через 1–3 мес. после трансплантации почки (ТП) и 5 здоровых лиц. Все больные получили индукцию анти-CD25 моноклональными антителами (анти-CD25MAb – базиликсимабом). Исследование экспрессии CD4, CD25 и FoxP3 в лимфоцитах периферической крови проводили методом проточной цитометрии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Доля CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>high FOXP3<sup>+</sup> от общего количества CD4<sup>+</sup> клеток варьировала в достаточно широких пределах и была, в среднем, существенно ниже, чем у здоровых лиц. Общая экспрессия FoxP3 в лимфоцитах имела высоко достоверную положительную связь с содержанием CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> клеток. Корреляция выявлена между абсолютным количеством клеток, несущих маркер FoxP3, и РТК с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>high FoxP3<sup>+</sup> (rpearson=0,86; p<0,001). В среднем РТК составляли 55% (95% ДИ 43–68) от абсолютного количества клеток, экспрессирующих FoxP3. Также отчетливая положительная взаимосвязь была обнаружена между общей экспрессией FoxP3<sup>+</sup> в CD4<sup>+</sup>-лимфоцитах и РТК с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>highFoxP3<sup>+</sup> (rpearson=0,95; p<0,001). Вместе с тем, не выявлено корреляции между содержанием CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> клеток и РТК (rpearson=-0,08; p=0,68). Соотношение РТК и всех клеток, экспрессирующих FoxP3 имело отчетливую тенденцию к росту по мере увеличения длительности периода после ТП (rpearson=0,42; p=0,024). У больных, обследованных в течение 1–3 мес. после трансплантации базиликсимаба, содержание CD25 на лимфоцитах и клеток с тройной меткой (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>high FoxP3<sup>+</sup>) было крайне низким, приближаясь к нулю. В то же время, экспрессия CD4 и FoxP3 у этих больных сохранялась достаточно высокой, достоверно не отличаясь у больных, обследованных в более поздние сроки после операции. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные косвенно свидетельствуют о том, что пул РТК после трансплантации почки, в значительной степени, определяется способностью лимфоцитов к экспрессии FoxP3. Причины обнаруженного снижения содержания РТК в циркуляции реципиентов ПТ, в частности, роль анти-CD25MAb, требуют проведения дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** мембранозная нефропатия, лечение, антитела, рецепторы к фосфолипазе A<sub>2</sub>.

### ABSTRACT

**AIM OF THE STUDY.** Regulatory T-cells (RTC) are one of mechanisms of immune tolerance development and support. The aim of this research was evaluation of the content of circulating RTC expressing markers CD4, CD25 and Foxp3 in patients with functioning kidney transplant (KT). **PATIENTS AND METHODS.** 30 stable KT recipients with duration of post-transplant care from 6 to 24 month (averagely 353 days (95%CI 246-459), 7 patients within 1-3 month after KT and 5 healthy persons were enrolled the observational study. All patients received anti-CD25 monoclonal antibodies induction (anti-CD25MAb – basiliximab). Research of CD4, CD25 and FoxP3 lymphocyte expression in peripheral blood was provided by flow cytometry method. **RESULTS.** The proportion of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>high FoxP3<sup>+</sup> cells from total CD4<sup>+</sup> cells number varied widely and was significantly lower than in healthy persons. The total expression of FoxP3 in lymphocytes had highly significant positive correlation with CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> cells content. The correlation between absolute number of T-cells with marker FoxP3 and RTC with CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>high FOXP3<sup>+</sup> phenotype was revealed (rpearson=0,86; p<0,001). Averagely percentage of RTC from absolute number of FoxP3 expressing cells was 55% (95%CI 43-68). Also positive correlation was revealed between common expression of FoxP3 in CD4<sup>+</sup> lymphocytes and RTC with CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>high FOXP3<sup>+</sup> phenotype (rpearson=0,95; p<0,001). No correlation was found between CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> cells and RTC (rpearson=-0,08; p=0,68). Ratio or RTC and all cells expressing FoxP3 had distinct tendency to growth with increase of

Добронравов В.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. НИИ нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. e-mail: [dobronravov@nephrolog.ru](mailto:dobronravov@nephrolog.ru), тел/ факс: +7(812)234-66-56.

post-transplant period (rpearson=0,42; p=0,024). In patients surveyed within 1-3 months after transplantation and basiliximab content of CD25 on lymphocytes and number of cells with triple mark (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>FoxP3<sup>+</sup>) was very low, approaching to zero. At the same time, expression of CD4 and FoxP3 was high enough in these patients, significantly without differing from patients surveyed in later terms after operation. **CONCLUSION.** Received data indirectly testify that RTC pool after kidney transplantation is mainly defined by lymphocytes ability to express FoxP3. Causes for decreased RTC content in KT recipients, particularly role of anti-CD25MAb, demand follow up studies.

**Key words:** membranous nephropathy, treatment, antibodies, phospholipase A2 receptor.

## ВВЕДЕНИЕ

Повышение эффективности иммуносупрессивной терапии (ИСТ) дало значительное улучшение выживаемости почечных трансплантатов (ПТ) в раннем посттрансплантационном периоде. Однако частота потерь ПТ в отдаленном периоде остается относительно постоянной на протяжении последних 2 декад [1]. Это в значительной мере связано с неиммунными механизмами повреждения ПТ, в том числе и на фоне ИСТ [2, 3]. Поэтому перспективы улучшения отдаленных результатов ТП связаны с уменьшением нагрузки ИСТ за счет достижения той или иной степени иммунологической толерантности. Среди механизмов развития и поддержания иммунной толерантности давно привлекают внимание исследователей регуляторные Т-клетки (РТК) – специфические лимфоциты, имеющие контролирующие функции в отношении других субпопуляций иммунных клеток [4–6]. Интерес в отношении этих клеток возобновился в 1995 г. после работ Sakaguchi, который продемонстрировал наличие CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-клеток с явными регуляторными свойствами [7, 8]. Позднее было обнаружено, что экспрессия транскрипционного фактора Foxp3 (*the forkhead box transcription repressor factor*) является неотъемлемым свойством РТК [9, 10], поэтому данные клетки получили название Foxp3<sup>+</sup> РТК. Принимая во внимание доказательства участия РТК в регуляции иммунного ответа в разных экспериментальных и клинических ситуациях, большие надежды возлагаются на эти клетки, как на маркеры толерантности, отторжения и для предсказания исходов трансплантации. Серьезные усилия прилагаются для разработки протоколов использования РТК как компонента иммуномодулирующей терапии.

Основной целью данного исследования была оценка содержания циркулирующих РТК, экспрессирующих маркеры CD4, CD25 и Foxp3, у больных с функционирующим ПТ, а также выявление взаимосвязей между экспрессией данных антигенов на поверхности лимфоцитов. Частной задачей было определение снижения экспрессии FoxP3 РТК при

применении фармакологической блокады рецептора интерлейкина 2 (ИЛ-2).

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В обсервационное исследование были включены 30 реципиентов ПТ (15 – от родственного донора, 15 – от умершего донора) со сроками посттрансплантационного наблюдения от 6 до 24 мес. [в среднем 353 дня (95% ДИ 246–459)]. Возраст обследованных составил 42±8 лет. Всем пациентам ТП была выполнена в СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 2009 по 2011 г. На момент включения в исследование все больные были со стабильной функцией трансплантата (клиренс креатинина 62 мл/мин (95% ДИ 52–74); не имели признаков отторжения (по данным морфологического исследования), злокачественных новообразований, текущих инфекций. Контрольная группа представлена 5 здоровыми добровольцами. Кроме того, исследование провели у 7 реципиентов с ПТ в более ранние сроки – от 1 до 3 мес. после операции. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом учреждения.

После ТП все больные получили индукцию моноклональными анти-CD25-антителами (анти-CD25MAb) (базиликсимаб) и иммуносупрессивную терапию – ингибиторы кальцинейрина циклоsporин (больных – 70%) или такролимус (30%) под контролем C<sub>0</sub> в сочетании с микофенолатом (Селлсепт, Майфортик) и преднизолоном (в поддерживающей дозе 5 мг).

Исследование CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>FoxP3<sup>+</sup> лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии при помощи FACS-анализатора (BD Aria, USA). Из периферической крови пациентов выделяли мононуклеарную фракцию лимфоцитов при помощи фикола, а затем центрифугирования при 1500 об/мин в течение 20 мин. После предварительной обработки этой фракции буферным раствором Wash Buffer (BD Biosciences) и повторного центрифугирования 1000 об/мин в течение 5 мин. При исследовании одной пробы количество клеток не превышало 10<sup>6</sup>/мл. Для окраски использовались антитела CD4(Clone RPA T4), CD25(Clone M-A251) и FOXP3(Clone 259D/C7) (BD Pharmingen, USA). Ин-

кубация с поверхностными антителами CD4CD25 проводилась в темной камере в течение 20 мин, затем отмывка при помощи буферного раствора Wash Buffer (BD Biosciences). Перед окраской ядерным антигеном FoxP3 выполняли пермеабиллизацию мембраны клеток буферными растворами фирмы BD Biosciences (USA) с последующей инкубацией в темноте с антителами к FoxP3 в течение 30 мин. Анализ содержания клеток проводили после отмывки. После гейтинга популяции лимфоцитов проводили гейтинг по антигену CD4, а затем оценивали популяцию клеток, положительных по маркерам CD25 и FoxP3.

Для оценки взаимосвязей между определяемыми показателями применяли параметрический корреляционный анализ (коэффициент  $r$  Пирсона). Достоверными считали различия при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее содержание лейкоцитов и субпопуляционный состав лимфоцитов по данным FACS-анализа представлены в табл. 1.

Доля  $CD4^+CD25^{high}FOXP3^+$  от общего количества  $CD4^+$ -клеток варьировала в достаточно широких пределах и была, в среднем, существенно ниже, чем у здоровых лиц (рис. 1).

Взаимосвязи между абсолютным и относительным содержанием клеток, экспрессирующих CD4, CD25 и FoxP3, не выявлено. Не установлено и взаимосвязи между экспрессией FoxP3 и содержанием клеток, одновременно несущих антигены CD4 и CD25.

Таблица 1

### Общее содержание лейкоцитов и субпопуляционный состав лимфоцитов по данным проточной цитометрии

Показатель	Среднее	95% ДИ	
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7,0	6,2	7,8
Лимфоциты, %	27,4	24,1	30,7
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	1,8	1,6	2,1
$CD4^+$ , %	43,2	39,4	47,1
$CD4^+$ , $\times 10^9/л$	0,8	0,6	0,9
$CD25^+$ , %	12,3	9,8	14,7
$CD25^+$ , $\times 10^8/л$	1,8	1,3	2,3
$FOXP3^+$ , %	0,9	0,3	1,6
$FOXP3^+$ , $\times 10^6/л$	16,8	3,9	29,6
$CD4^+CD25^+$ , %	11,8	9,4	14,2
$CD4^+FoxP3^+$ , %	0,6	0,3	0,9
$CD25^+FoxP3^+$ , %	0,4	0,2	0,6
$CD4^+CD25^{high}+FOXP3^+$ , % $^{CD4^+}$	0,8	0,3	1,3
$CD4^+CD25^{high}FOXP3^+$ , $\times 10^6/л$	5,7	2,2	9,1

Примечание. % – указана доля клеток в общей популяции лимфоцитов; % $^{CD4^+}$  – доля от  $CD4^+$ -клеток.

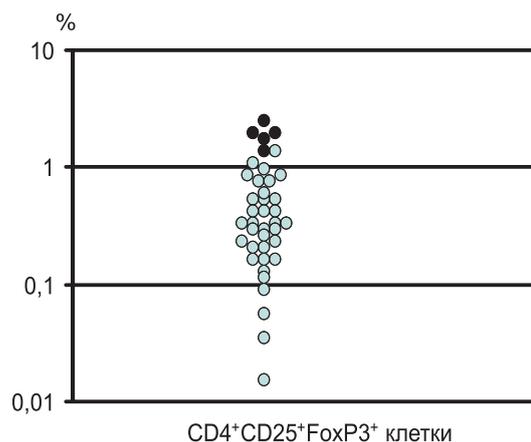


Рис. 1. Доля  $CD4^+CD25^{high}FOXP3^+$  от общего количества  $CD4^+$ -клеток (светлые кружки – больные после трансплантации почки; черные кружки – здоровые добровольцы).

Общая экспрессия FoxP3 в лимфоцитах имела высокодостоверную положительную связь с содержанием  $CD4^+FoxP3^+$ -клеток (рис. 2а). В среднем 86% позитивных по FoxP3 клеток также экс-

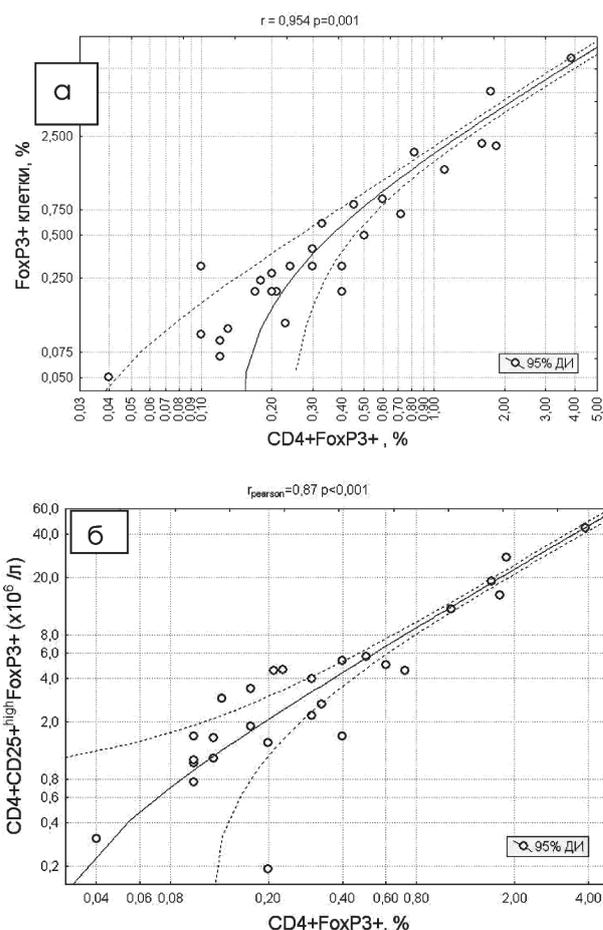


Рис. 2. а) Зависимость между общей экспрессией FoxP3<sup>+</sup> в лимфоцитах и процентным содержанием  $CD4^+FoxP3^+$  клеток (обе оси – логарифмические); б) Зависимость между долей  $CD4^+$ -лимфоцитов, экспрессирующих FoxP3, абсолютным содержанием регуляторных клеток с фенотипом  $CD4^+CD25^{high}FoxP3^+$  (обе оси – логарифмические).

прессировали поверхностный антиген CD4 (95% ДИ 76–92).

Высокодостоверная корреляция ( $r_{\text{pearson}}=0,86$ ;  $p<0,001$ ) выявлена между абсолютным количеством клеток, несущих маркер FoxP3, и РТК с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> FoxP3<sup>+</sup> (рис. 26). В среднем, РТК составляли 55% (95% ДИ 43–68) от абсолютного количества клеток, экспрессирующих FoxP3.

Также отчетливая положительная взаимосвязь была обнаружена между общей экспрессией FoxP3<sup>+</sup> в CD4<sup>+</sup>-лимфоцитах и РТК с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> FoxP3<sup>+</sup> ( $r_{\text{pearson}}=0,95$ ;  $p<0,001$ ). Вместе с тем, не выявлено корреляции между содержанием CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> клеток и РТК ( $r_{\text{pearson}}=-0,08$ ;  $p=0,68$ ).

Количество РТК в циркуляции реципиентов ПТ не зависело от длительности посттрансплантационного периода. Вместе с тем, соотношение РТК и всех клеток, экспрессирующих FoxP3, имело отчетливую тенденцию к росту по мере увеличения длительности периода после ТП ( $r_{\text{pearson}}=0,42$ ;  $p=0,024$ ).

У 7 больных, обследованных в течение 1–3 мес. после трансплантации и введения анти-CD25Mab, содержание CD25 на лимфоцитах и клеток с тройной меткой (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> FoxP3<sup>+</sup>) было крайне низким, приближаясь к нулю. В то же время, экспрессия CD4 и FoxP3 у этих больных сохранялась достаточно высокой, достоверно не отличаясь у больных, обследованных в более поздние сроки после операции.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время широко распространено мнение, в основном базирующееся на экспериментальных данных, что РТК могут играть ключевую роль в иммунной регуляции отторжения аллотрансплантата, включая и ПТ [11–14]. В ряде трансплантационных моделей функциональные РТК обнаруживали в трансплантатах с признаками развития толерантности [15, 16]. Это позволяет предполагать, что РТК могут оперативно задействовать свои иммунорегулирующие свойства не только в лимфоидных органах, но и в пределах самого аллографта, где взаимодействуют с аллоантигенами и эффекторными клетками, такими как Th1 и Th17. Существуют натуральные и индуцибельные РТК (нРТК и иРТК соответственно). нРТК развиваются в тимусе [17–19], являются стабильной клеточной популяцией (5–10% от всех периферических Т-клеток) и ответственны за формирование периферической толерантности [20]. иРТК – менее стабильная популяция, развивающаяся на периферии под воздействием различных сигналов от других иммунных клеток. иРТК имеют большую фенотипиче-

скую пластичность с возможностью трансформироваться в другие субтипы Т-клеток в зависимости от окружения. Вероятно, что основной их функцией является тонкая настройка локальных реакций иммунной системы [21].

Полученные в этом исследовании данные показали, что экспрессия FoxP3 происходит в основном в CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитах и отчетливо связана с содержанием FoxP3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> клеток и РТК. При этом, содержание РТК не зависело от клеток, несущих на мембране антигена CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>. Эти клинические наблюдения могут указывать на то, что ядерная экспрессия FoxP3, вероятно, более важна для поляризации CD4<sup>+</sup>-клеток в направлении РТК, чем наличие CD25 на мембране клетки. Это кажется удивительным, так как CD25, наряду с рядом других поверхностных антигенов, идентифицированных на РТК, не являются специфичными для них и могут экспрессироваться на активированных эффекторных Т-клетках [22–25]. Напротив, накоплены убедительные данные о том, что экспрессия ядерного фактора транскрипции FoxP3 крайне важна для приобретения специфических функций и нРТК, и иРТК [26–29].

В данном исследовании показано, что содержание РТК в циркуляции у больных после аллогенной трансплантации почек существенно ниже, чем у здоровых лиц. Существуют целый ряд факторов, которые способны модулировать образование РТК. Среди них существенное значение имеет ИЛ-2 [17, 19, 21]. Одним из стандартных приемов индукционной терапии при ТП является назначение анти-CD25Mab. Данные препараты, вызывая транзиторную блокаду рецептора CD25 (рецептора ИЛ-2), теоретически могут приводить к нарушению образования и/или функционирования РТК [30, 31]. Первое кажется удивительным, поскольку блокада CD25 этими препаратами делает его недоступным для связывания с антителами при проточной цитометрии. Как результат, детектируемое количество клеток с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> в циркуляции будет снижено. Именно это и обнаружено нами у больных в ранние сроки после индукции анти-CD25Mab: рецептор ИЛ-2 практически не идентифицируется на лимфоцитах, а содержание РТК в циркуляции приближалось к нулевому. Вместе с тем, у этих реципиентов ПТ в CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитах сохраняется отчетливая экспрессия FoxP3, позволяя предполагать, что транзиторная лекарственная блокада одного из поверхностных маркеров РТК не сказывается на их общей популяции и функциональных свойствах. По крайней мере, это касается способности клеток экспресси-

ровать FоxP3. Интересно, что подобные данные были получены ранее. Применение анти-CD25MAb приводило к изолированному транзиторному снижению только клеток, экспрессирующих CD25, из всех FоxP3<sup>+</sup> T-клеток [32, 33]. Общее содержание РТК, определенных по другим маркерам, не изменялось, а функциональная активность имела лишь тенденцию к снижению. Параллельно было обнаружено, что эффект антиCD25MAb более существен в отношении деплеции CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>-клеток, не экспрессирующих FоxP3 [32].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные косвенно свидетельствуют о том, что пул РТК после трансплантации почки, в значительной степени, определяется способностью лимфоцитов к экспрессии FоxP3. Причины обнаруженного снижения содержания РТК в циркуляции реципиентов ПТ, в частности, роль анти-CD25MAb, требуют проведения дальнейших исследований.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011; 11(3):450-462
- Pascual M, Theruvath T, Kawai T. et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346(8):580-590
- Paul LC. Chronic allograft nephropathy: An update. *Kidney Int* 1999;56(3):783-793
- Gershon RK, Kondo K. Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes. *Immunology* 1970;18(5):723-737
- Moller G. Do suppressor T cells exist? *Scandinavian Journal of Immunology* 1988; 27(3):247-250
- Green DR, Webb DR. Saying the 'S' word in public. *Immunology Today* 1993; 14(11):523-525
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M. et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor  $\alpha$ -chains (CD25): breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *Journal of Immunology* 1995; 155(3):1151-1164
- Sakaguchi S, N. Sakaguchi J, Shimizu S. et al. Immunologic tolerance maintained by CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol Rev* 2001; 182:18-32
- Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. *Nature Immunology* 2003;4(4):330-336
- Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299(5609): 1057-1061
- Benghiat FS, Graca L, Braun MY. et al. Critical influence of natural regulatory CD25<sup>+</sup> T cells on the fate of allografts in the absence of immunosuppression. *Transplantation* 2005;79(6):648-654
- Zheng XX, Sanchez-Fueyo A, Domenig C, Strom TB. The balance of deletion and regulation in allograft tolerance. *Immunological Reviews* 2003;196:75-84
- Joffre O, Santolaria T, Calise D. et al. Prevention of acute and chronic allograft rejection with CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T lymphocytes. *Nature Medicine* 2008; 14(1):88-92
- Muller YD, Golshayan D, Ehrlich D, et al. Immunosuppressive effects of streptozotocin-induced diabetes result in absolute lymphopenia and a relative increase of T regulatory cells. *Diabetes* 2011;60:2331-2340
- Graca L, Cobbold SP, Waldmann H. Identification of regulatory T cells in tolerated allografts. *Journal of Experimental Medicine* 2002; 195(12):1641-1646
- Wood KJ, Sakaguchi S. Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nature Reviews Immunology* 2003; 3(3):199-210
- Curto de Lafaille MA, Lafaille JJ. Natural and adaptive Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells: more of the same or a division of labor? *Immunity* 2009; 30(5):626-635
- Liu Y, Zhang P, Li J. et al. A critical function for TGF- $\beta$  signaling in the development of natural CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells. *Nature Immunology* 2008; 9(6): 632-640
- Molinero LL, Yang J, Gajewski T. et al. CARMA1 controls an early checkpoint in the thymic development of foxP3<sup>+</sup> regulatory T cells. *Journal of Immunology* 2009; 182(11):6736-6743
- Jonuleit H, Schmitt E, Stassen M. et al. Identification and functional characterization of human CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells with regulatory properties isolated from peripheral blood. *Journal of Experimental Medicine* 2001;193(11):1285-1294
- Chen W, Jin W, Hardegen N. et al. Conversion of peripheral CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> naive T cells to CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells by TGF- $\beta$  induction of transcription factor Foxp3. *Journal of Experimental Medicine* 2003;198(12): 1875-1886
- McHugh RS, Whitters MJ, Piccirillo CA. et al. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> immunoregulatory T cells: gene expression analysis reveals a functional role for the glucocorticoid-induced TNF receptor. *Immunity* 2002; 16(2): 311-323
- Shimizu J, Yamazaki S, Takahashi T. et al. Stimulation of CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells through GITR breaks immunological self-tolerance. *Nature Immunology* 2002; 3(2):135-142
- Read S, Malmström V, Powrie F. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory cells that control intestinal inflammation. *Journal of Experimental Medicine* 2000;192(2): 295-302
- Allakhverdi Z, Fitzpatrick D, Boisvert A, et al. Expression of CD103 identifies human regulatory T-cell subsets. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006;118(6): 1342-1349
- Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. *Nature Immunology* 2003; 4(4): 330-336
- Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299(5609): 1057-1061
- Khattri R, Cox T, Yasayko SA, Ramsdell F. An essential role for Scurfin in CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T regulatory cells. *Nature Immunology* 2003; 4(4):337-342
- Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A. et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4<sup>+</sup> T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity* 2009;30(6):899-911
- Lohr J, Knoechel B, Abbas AK. Regulatory T cells in the periphery. *Immunol Rev* 2006; 212:149-162
- Tang Q, Henriksen KJ, Boden EK. et al. Cutting edge: CD28 controls peripheral homeostasis of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. *J Immunol* 2003; 171:3348-3352
- Bluestone JA, Liu W, Yabu JM. et al. The effect of costimulatory and interleukin 2 receptor blockade on regulatory T cells in renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8(10): 2086-2096
- Vondran FW, Timrott K, Tross J et al. Impact of basiliximab on regulatory T-cells early after kidney transplantation: down-regulation of CD25 by receptor modulation. *Transplant Int* 2010; 23(5): 514-523

Поступила в редакцию 25.09.2012 г.

Принята в печать 11.10.2012 г.

© А.М.Есаян, И.Г.Каюков, А.Н.Нимгирова, Е.Е.Зуева, Т.В.Денисова, О.В.Галкина, 2012  
УДК 616.61-089.843:577.126

*А.М. Есаян<sup>1,2</sup>, И.Г. Каюков<sup>1</sup>, А.Н. Нимгирова<sup>1,2</sup>, Е.Е. Зуева<sup>3</sup>, Т.В. Денисова<sup>2</sup>,  
О.В. Галкина<sup>3</sup>*

## ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23-ГО ТИПА У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

*A.M. Esayan, I.G. Kayukov, A.N. Nimgirova, E.E. Zuyeva, T.V. Denisova,  
O.V. Galkina*

## FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 IN RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа, <sup>2</sup> СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Городской центр трансплантации почки, <sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** определить уровень сывороточного фактора роста фибробластов 23 типа (ФРФ23) у реципиентов почечного аллотрансплантата и оценить взаимосвязь уровня ФРФ23 с некоторыми клинико-лабораторными показателями в ранние и отдаленные сроки после аллотрансплантации трупной почки (АТП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 46 реципиентов почечного аллотрансплантата, из них 21 пациент со сроком послеоперационного периода на момент проведения исследования до 24 мес (группа 1) и 26 пациентов, у которых этот период превышал 24 мес (группа 2). Всем больным были выполнены: комплекс лабораторных исследований, ультразвуковое исследование почечного аллотрансплантата, определение уровня сывороточного ФРФ23 методом иммуноферментного анализа. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В первой группе выявлены статистически значимые корреляции между уровнем сывороточного ФРФ23 и клинико-лабораторными показателями. Уровень ФРФ23 прямо коррелировал с возрастом пациентов ( $r=0,472$ ;  $p=0,031$ ), длительностью заместительной почечной терапии (ЗПТ) до АТП ( $r=0,474$ ;  $p=0,030$ ), уровнем систолического артериального давления (АДс) ( $r=0,482$ ;  $p=0,027$ ), скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) ( $r=0,753$ ;  $p<0,0001$ ), креатинином ( $r=0,523$ ;  $p=0,015$ ), мочевиной ( $r=0,483$ ;  $p=0,026$ ), натрием ( $r=0,634$ ;  $p=0,002$ ), мочевой кислотой ( $r=0,712$ ;  $p<0,0001$ ), триглицеридами ( $r=0,476$ ;  $p=0,029$ ), глюкозой ( $r=0,494$ ;  $p=0,023$ ), щелочной фосфатазой сыворотки ( $r=0,506$ ;  $P=0,019$ ) и протеинурией ( $r=0,615$ ;  $P=0,003$ ). Высокие уровни ФРФ23 были отмечены у пациентов с более низкими значениями СКФ ( $r=-0,493$ ;  $p=0,023$ ). Отмечена обратная связь ФРФ23 с уровнем фосфора ( $r=-0,439$ ;  $p=0,046$ ). Во второй группе ФРФ23 достоверно нарастал по мере ухудшения функции аллотрансплантата: положительная корреляция с креатинином сыворотки ( $r=0,430$ ,  $p=0,031$ ) и обратная с СКФ ( $r=-0,542$ ,  $p=0,005$ ). Нарастание протеинурии было сопряжено с высоким уровнем ФРФ23 ( $r=0,637$ ,  $p=0,001$ ). Во второй группе сывороточный фосфор прямо коррелировал с ФРФ23 ( $r=0,413$ ,  $p=0,04$ ) (рис. 2). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В ранние сроки после АТП отмечается снижение уровня ФРФ23 по мере нормализации показателей фосфорно-кальциевого гомеостаза, тогда как в дальнейшем, по мере прогрессирования нефропатии в трансплантате, нарушения фосфорно-кальциевого обмена нарастают, приводя к повышенному синтезу ФРФ23. Возможно, в будущем ФРФ 23 станет новой терапевтической мишенью для улучшения результатов в посттрансплантационном периоде.

### Ключевые слова:

### ABSTRACT

**AIM:** to estimate level of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in renal allograft recipients and to evaluate interaction between FGF23 level and some clinical laboratory factors in early and long date after cadaver renal allografting (CRA). **PATIENTS AND METHODS.** Research included 46 renal allograft recipients, where 21 patient's postoperative period was less than 24 months on the research period (group 1) and 26 patients with postoperative period more than 24 months (group 2). All patients were performed laboratory research complex, renal allograft ultrasound, serum FGF23 level detection by enzyme-linked immunoelectrodiffusion essay. **RESULTS.** In group 1 revealed statistically significant correlations between serum FGF23 level and clinical laboratory factors. FGF23 level directly correlate with age of patients ( $r=0,472$ ;  $P=0,031$ ), renal replacement therapy (RRT) duration before CRA ( $r=0,474$ ;  $P=0,030$ ), systolic blood pressure (BPs) level ( $r=0,482$ ;  $P=0,027$ ), erythrocyte sedimentation rate (ESR) ( $r=0,753$ ;  $P<0,0001$ ), creatinine ( $r=0,523$ ;  $P=0,015$ ), urea ( $r=0,483$ ;  $P=0,026$ ), sodium ( $r=0,634$ ;  $P=0,002$ ), uric acid ( $r=0,712$ ;  $P<0,0001$ ), triglycerides ( $r=0,476$ ;  $P=0,029$ ), glucose ( $r=0,494$ ;  $P=0,023$ ), serum alkaline phosphatase ( $r=0,506$ ;  $P=0,019$ ) and proteinuria ( $r=0,615$ ;  $P=0,003$ ). High levels of FGF23 were noticed in patients with lower GFR values ( $r=-0,493$ ;  $P=0,023$ ). FGF23 feedback with phosphor level was noticed ( $r=-0,439$ ;  $P=0,046$ ). In second group FGF23 authentically increased in proportion to allograft function deterioration: direct correlation with serum creatinine ( $r=0,430$ ;  $P=0,031$ ) and invert correlation with GFR ( $r=-0,542$ ,  $P=0,005$ ). Proteinuria augmentation was involved with high level of FGF23 ( $r=0,637$ ,  $P=0,001$ ). In second

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

group serum phosphor directly correlated with FGF23 ( $r=0,413$ ,  $P=0,04$ ) (fig. 2). **CONCLUSION.** In early periods after CRA noticed FGF23 level decreasing in proportion to phospho-calcium homeostasis factors normalization, when in the following in proportion to nephropathy progression in transplant, phospho-calcium metabolic imbalances increase, leading to increased FGF23 synthesis. Maybe in future FGF23 will become new therapeutic target for results improvement in postoperative period.

**Key words:** cadaver renal allografting, fibroblast growth factor 23, allograft nephropathy.

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки, несомненно, является наиболее предпочтительным методом лечения пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), число которых прогрессивно растет во всем мире. Успешная пересадка почки позволяет достичь у пациента почечной функции, близкой к норме, исключает зависимость пациента от диализных методов лечения и существенно продлевает его жизнь [1]. За последние десятилетия благодаря успехам хирургических подходов, режимов иммуносупрессии, профилактики оппортунистической инфекции отмечается неуклонное повышение выживаемости как реципиента, так и почечного аллотрансплантата [2]. В результате этого кардиоваскулярная заболеваемость и смертность, а также потеря трансплантата на поздних стадиях, стали более значимыми факторами конечных исходов для трансплантированных больных, чем эпизоды отторжения трансплантата на ранних стадиях и инфекционные осложнения [3].

При хронической болезни почек (ХБП) характерным проявлением нарушения фосфорно-кальциевого обмена является повышенный уровень фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23) – фосфатурического гормона впервые открытого около 12 лет назад. Нарастание уровня ФРФ23 позволяет поддерживать уровень фосфатов в сыворотке в пределах физиологических значений по мере прогрессирования ХБП, вплоть до достижения тХПН. Однако, несмотря на положительную роль в поддержании гомеостаза фосфатов в организме, повышенный уровень ФРФ23 строго ассоциируется с неблагоприятным кардиоваскулярным и почечным прогнозом [4–6]. В первую очередь это касается больных на программном диализе, у которых концентрация ФРФ23 в сыворотке крови в сотни раз превышает референтные значения [7].

После успешной аллотрансплантации почки у 90% пациентов развиваются гипофосфатемия и гиперкальциемия вследствие фосфатурического эффекта, сохраняющегося высокого уровня ФРФ23 [8]. Для обозначения такого состояния в последнее время используется термин «гиперфосфатонинизм» [8]. В последующем, по мере нормализации фосфорно-кальциевого гомеостаза, благо-

даря восстановлению почечной функции у большинства реципиентов почечного аллотрансплантата уровень ФРФ23 существенно снижается, приближаясь к нормальным значениям примерно через 12 мес. после аллотрансплантации трупной почки (АТТП) [9]. Тем не менее, далеко не всегда функциональные возможности трансплантированной почки эквивалентны таковым у здорового человека. Кроме того, со временем функция аллотрансплантата постепенно угасает, так как происходит естественное прогрессирование ХБП. Существенную лепту вносят эпизоды отторжения, препараты, постоянно принимаемые пациентами для целей иммуносупрессии [10]. Все это закономерно должно привести к повторному витку гемодинамических и метаболических нарушений, включая развитие гиперфосфатонинизма.

В связи с изложенным, целью нашей работы явилось исследование факторов, влияющих на уровень ФРФ-23 у пациентов на ранних и отдаленных сроках после аллотрансплантации.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

*Общая характеристика больных.* В исследование были включены 46 реципиентов почечного аллотрансплантата в Городском центре трансплантации почки на базе городской клинической больницы №31 Санкт-Петербурга. Всем пациентам была выполнена АТТП впервые. В число исследуемых вошли 23 мужчины и 23 женщины в возрасте от 18 до 57 лет. Длительность заместительной почечной терапии (ЗПТ) до операции составила от 5 до 192 мес. Число пациентов, получавших перитонеальный диализ, – 8, программный гемодиализ – 38.

В зависимости от сроков послеоперационного периода пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 21 реципиент почечного аллотрансплантата, у которых послеоперационный период не превышал 24 мес (минимальный период после операции 11 мес), во вторую группу были включены 25 пациентов, у которых, соответственно, послеоперационный период превышал 24 мес (максимальный период 146 мес).

*Клинико-лабораторные исследования.* У пациентов выполнялся стандартный комплекс исследований, обязательно включавший в себя определе-

Таблица 1

**Клинико-лабораторные показатели в группах сравнения (M±σ)**

Показатели	Первая группа	Вторая группа	p
Возраст, лет	39±10,5	37±11,1	НД
Длительность ЗПТ до АТТП, мес.	59,7±61,7	43,3±38,8	НД
АДс, мм рт. ст.	126±7	124±6	НД
АДд, мм рт. ст.	80±5	78,8±7	НД
Hb, г/л	125±12,6	123,3±19,4	НД
S Cr, мкмоль/л	0,167±0,07	0,152±0,08	НД
рСКФ, мл/мин	43,47±19,25	45,84±17,76	НД
S Pi, ммоль/л	1,05±0,16	1,02±0,22	НД
Протеинурия, г/л	0,07±0,07	0,03±0,07	НД

Таблица 2

**Коэффициенты линейной корреляции Пирсона между сывороточным уровнем ФРФ23 и клинико-лабораторными показателями в первой группе (n=21). Представлены только значимые коэффициенты**

	Коэффициент линейной корреляции Пирсона	
	r	p
Возраст, лет	0,472	0,031
Длительность ЗПТ до АТТП, мес	0,474	0,030
АДс, мм рт. ст.	0,483	0,027
СОЭ, мм/ч	0,753	<0,0001
S Cr, ммоль/л	0,523	0,015
СКФ по MDRD, мл/мин	-0,493	0,023
S Ur, ммоль/л	0,483	0,026
S ТГЦ, ммоль/л	0,476	0,029
S Na, ммоль/л	0,634	0,002
S Pi, ммоль/л	-0,439	0,046
S Glu, ммоль/л	0,494	0,023
S ЩФ, ЕД/л	0,506	0,019
S мочевиная кислота, ммоль/л	0,712	<0,0001
Протеинурия, г/л	0,615	0,003

ние концентрации креатинина, мочевины, неорганического фосфора и общего кальция в сыворотке крови. На основании концентрации сывороточного креатинина у всех больных рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по краткой формуле MDRD [11].

Регулярно выполнялись общий анализ мочи, клинический анализ крови, показатели липидограммы сыворотки крови. Также оценивалась протеинограмма сыворотки крови, при этом определялась концентрация сывороточного альбумина в абсолютном выражении (г/л), кроме того, у всех пациентов оценивали уровень мочевиной кислоты, концентрацию сывороточного железа, функциональные показатели печени.

Все клинико-биохимические исследования проводились общепринятыми методами с использованием стандартных лабораторных автоанализаторов.

Уровни АД измерялись у пациентов во время их пребывания в стационаре и на ежемесячном амбулаторном приеме. Поскольку параметры АД достаточно лабильны, в расчет принимались величины систолического (АДс), диастолического (АДд) и среднего (САД) АД, измеренные при поступлении больного в лечебное учреждение для выполнения операции (АДс до ТП, АДд до ТП), через месяц после последней (АДс через месяц, АДд через месяц), а также через год. Кроме того, использовались уровни АД, измеренные в день забора крови на ФРФ23 (АДс и ФРФ23, АДд и ФРФ23).

Количественно *in vitro* определяли человеческий ФРФ23 методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием стандартного набора (Human FGF-23 ELISA Kit, «Millipore», США).

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Различия признавались достоверными при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, длительности ЗПТ до АТТП, уровню АДс и АДд, креатинина сыворотки, фосфора, гемоглобина, СКФ, протеинурии (табл. 1).

Также отсутствовали статистически значимые отличия по уровню ФРФ23 в первой и второй группах, что неудивительно ввиду значительного разброса данных (от 1,0 до 72,5 пг/мл). Однако при проведении корреляционного статистического анализа были выявлены ряд закономерностей. В табл. 2 представлены статистически значимые корреляции между уровнем сывороточного ФРФ23 и клинико-лабораторными показателями в первой группе.

Уровень ФРФ23 прямо коррелировал с возрастом пациентов, длительностью ЗПТ до АТТП, уровнем АДс, СОЭ, креатинином, мочевиной, мочевой кислотой, натрием, триглицеридами, глюкозой, щелочной фосфатазой сыворотки, протеинурией. Высокие уровни ФРФ23 были отмечены у пациентов с более низкими значениями СКФ. Отмечена обратная связь ФРФ23 с уровнем фосфора (рис. 1).

Во второй группе ФРФ23 достоверно нарастал по мере ухудшения функции аллотрансплантата: положительная корреляция с креатинином сыворотки ( $r=0,430$ ,  $p=0,031$ ) и обратная с СКФ ( $r=-0,542$ ,  $p=0,005$ ). Нарастание протеинурии также было сопряжено с высоким уровнем ФРФ23 ( $r=0,637$ ,  $p=0,001$ ). В отличие от первой группы, во второй группе сывороточный фосфор уже прямо коррелировал с ФРФ23 ( $r=0,413$ ,  $p=0,04$ ) (рис. 2).

По данным ультразвукового исследования почечного аллотрансплантата была обнаружена статистически достоверная обратная корреляция между ФРФ23 и длиной почки во второй группе ( $r=-0,521$ ,  $p=0,008$ ), тогда как в первой группе такой зависимости мы не обнаружили.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время пристальное внимание уделяется роли ФРФ23 в поддержании фосфорно-кальциевого гомеостаза. Концентрация фосфатурического гормона ФРФ23 в сыворотке крови повышается уже на ранних стадиях ХБП, задолго до развития гиперфосфатемии, являясь ранним предиктором нарушений метаболизма фосфата при ХБП [8].

После успешной АТПП у подавляющего большинства пациентов развивается гипофосфатемия и гиперкальциемия вследствие сохраняющегося высокого уровня ФРФ23, которое, как уже отмечалось выше, получило в последнее время обозначение «гиперфосфатонинизм» [7]. Однако постепенно, по мере восстановления фосфорно-кальциевого гомеостаза, благодаря наличию адекватной почечной функции у большинства реципиентов почечного аллотрансплантата уровень ФРФ23 существенно снижается. Тем не менее, далеко не всегда функциональные возможности трансплантированной почки эквивалентны таковым у здорового человека. Со временем функция аллотрансплантата постепенно угасает, так как происходит естественное прогрессирование ХБП.

Полученные нами результаты разнонаправленной зависимости между ФРФ23 и уровнем фосфатов на ранних сроках после АТПП и в более поздние сроки (через 2 года и более после операции) подтвердили наличие вышеописанного явления «гиперфосфатонинизма». Если в ранние сроки отмечается снижение уровня ФРФ23, по мере нормализации показателей фосфорно-кальциевого гомеостаза, то в дальнейшем, по мере прогрессирования нефропатии в трансплантате, нарушения фосфорно-кальциевого обмена нарастают, приводя к повышенному синтезу ФРФ23. Об этом свидетельствует уже прямая корреляция между уровнем фосфора и ФРФ23 во второй группе с более длительными сроками после АТПП (в отличие от первой группы). Негативная корреляция ФРФ23 с длиной почечного аллотрансплантата и прямая с выраженностью протеинурии также косвенно подтверждают наше предположение.

С.Р. Sanchez и соавт. [12] при гистоморфометрическом исследовании кости у детей-реципиентов

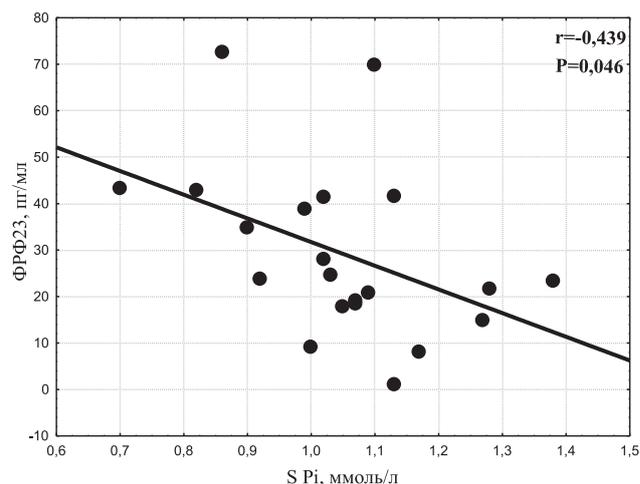


Рис. 1. Зависимость между уровнем ФРФ23 и фосфором неорганическим сыворотки в группе 1.

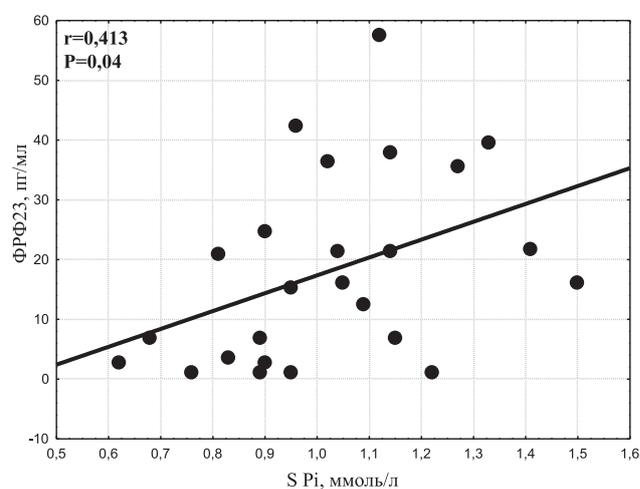


Рис. 2. Зависимость между уровнем ФРФ23 и фосфором неорганическим сыворотки в группе 2.

почечного аллотрансплантата выявили высокую распространенность дефектов минерализации.

Риск переломов среди реципиентов значительно выше, чем в общей популяции [13], распространенность переломов бедра у реципиентов также выше, чем у диализных пациентов [14].

Индукцированная ФРФ23 фосфатурия может привести к деминерализации костей, что, в сочетании с иммуносупрессивной терапией глюкокортикоидными, ФРФ23, опосредованным ингибированием синтеза 1,25-дигидроксивитамина D, приведет к развитию остеопороза и, как следствие, увеличению риска переломов [15]. Мы не ставили задачу изучения минеральной плотности костей у наших пациентов, однако прямая корреляция между уровнем ФРФ23 и сывороточной щелочной фосфатазой в первой группе пациентов позволяет косвенно подтвердить данную гипотезу.

Из полученных результатов следует, что, возможно, в будущем ФРФ23 станет новой терапевтической мишенью для улучшения результатов в посттрансплантационном периоде.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ранние сроки после АТПП отмечается снижение уровня ФРФ23 по мере нормализации показателей фосфорно-кальциевого гомеостаза, тогда как в дальнейшем, по мере прогрессирования нефропатии в трансплантате, нарушения фосфорно-кальциевого обмена нарастают, приводя к повышенному синтезу ФРФ23. Возможно, в будущем ФРФ 23 станет новой терапевтической мишенью для улучшения результатов в посттрансплантационном периоде.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL. et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-1730
2. Pascual M, Theruvath T, Kawai T. et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346: 580-590
3. Howard RJ, Patton PR, Reed AI. Et al. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 1923-1928,
4. Mirza MA, Hansen T, Johansson L. et al. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3125-3131
5. Mirza MA, Larsson A, Melhus H. et al. Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis* 2009; 207: 546-551
6. Levi M. Post-transplant hypophosphatemia. *Kidney Int* 2001; 59:2377- 2387
7. Heine GH, Seiler S, Fliser D. FGF-23: The Rise of a Novel Cardiovascular Risk Marker in CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(8):3072-3081
8. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E. et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2205-2215
9. Evenepoel P, Meijers BKL, de Jonge H. et al. Recovery of Hyperphosphatemia and Renal Phosphorus Wasting One Year after Successful Renal Transplantation. *CJASN* 2008; 3 (6) 1829-1836
10. Howard RJ, Patton PR, Reed AI. et al. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 1923-1928.
11. Levey AS, Greene T, Beck GJ. et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2426-2439
12. Sanchez CP, Salusky IB, Kuizon BD. et al. Bone disease in children and adolescents undergoing successful renal transplantation. *Kidney Int* 1998; 53: 1358-1364
13. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 113 Suppl: S1-S130
14. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 2002; 288: 3014-3018
15. Ramezani M, Einollahi B, Asl MA. et al. Calcium and phosphorus metabolism disturbances after renal transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39:1033-1035

Поступила в редакцию 24.09.2012 г.

Принята в печать 11.10.2012 г.

© Ю.Ю.Асанина, Е.Е.Корсева, А.Н.Шишкин, А.Ш.Румянцев, 2012  
УДК 616.61-008.64-085.38:616.092.12

*И.А. Васильева<sup>1</sup>, Е.В. Бабарыкина<sup>2</sup>, В.А. Добронравов<sup>1</sup>*

## СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

*I.A. Vasilieva, V.A. Dobronravov, E.V. Babarykina*

## SOCIAL-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS ON THE HEMODIALYSIS

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, <sup>2</sup>областная клиническая больница, г. Омск, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Оценить связь показателей качества жизни (КЖ) больных на гемодиализе (ГД) с социально-демографическими характеристиками: полом, возрастом, образованием и семейным положением больного. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 753 больных, получающих лечение ГД. КЖ оценивалось при помощи опросника SF-36. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано, что мужчин отличают более высокие показатели КЖ в условиях лечения ГД. Отмечено ухудшение с возрастом всех показателей КЖ пациентов на ГД. По результатам множественного линейного пошагового регрессионного анализа фактор пола ассоциирован с интегральным показателем физического здоровья опросника SF-36, а возраст позволяет предсказывать значения интегральных показателей и физического, и психического здоровья. Негативное влияние принадлежности к женскому полу и возраста на показатели КЖ является независимым при коррекции регрессионных моделей на длительность лечения ГД, уровни альбумина и гемоглобина, выраженность депрессии, тревоги и личностной тревожности. Между группами больных с высшим и средним образованием, состоящими и не состоящими в браке, различий по показателям КЖ не найдено. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Пол и возраст влияют на КЖ пациентов на ГД. Уровень образования и семейное положение не сказываются на субъективной оценке КЖ у этой категории больных.

**Ключевые слова:** гемодиализ, качество жизни, социально-демографические характеристики.

### ABSTRACT

**AIM OF RESEARCH.** To evaluate association between life quality factors (LQ) in haemodialysis (HD) patients and social-demographic characteristics: gender, age, education and marital status of patient. **PATIENTS AND METHODS.** 753 patients on HD were examined. LQ was evaluated with the help of SF-36 health survey questionnaire. **RESULTS.** It was shown that men have higher LQ factors receiving HD. It was noticed that all LQ factors decline by age in patients receiving HD. According to results of multiple linear step-by-step regression analysis, gender factor is associated with integrated index of physical health of interview schedule SF-36 and age allows to predict integrated index, physical and mental health values. Negative effect of female gender and age on LQ factors is independent in correction of regression models on length of HD treatment, albumine and hemoglobin levels, melancholy, anxiety and trait anxiety intensity. There are no LQ factors differences between groups of patients with graduate and secondary education, married and lonelyhearts. **CONCLUSION.** Gender and age effect on LQ of patients receiving HD. Educational level and marital status don't effect on LQ subjective value of these patients category.

**Key words:** hemodialysis, life quality, social-demographic characteristics.

### ВВЕДЕНИЕ

Качество жизни (КЖ), под которым подразумевается удовлетворенность больного своим физическим, психическим и социальным функционированием, является важным предиктором заболеваемости и смертности, одним из критериев качества медицинской помощи. Мониторинг КЖ позволяет учитывать мнение больного при назначении терапии, оценке её эффективности, дает пациенту возможность стать активным участником лечебно-реабилитационного процесса.

КЖ больных, находящихся на лечении гемоди-

ализом (ГД), стало предметом изучения немалого числа исследований [1, 2]. Показано, что оно значительно ниже, чем у здоровых лиц, в основном за счет неудовлетворенности своим физическим состоянием [3–5]. Для успешного осуществления лечебно-реабилитационных мероприятий, направленных на улучшение КЖ, полезно иметь информацию о факторах, ассоциированных с КЖ. Связь социально-демографических факторов с КЖ пациентов, находящихся на ГД, была прослежена в ряде зарубежных исследований [6–8]. В отечественных источниках представлены результаты отдельных одноцентровых исследований, проведенных на ограниченном контингенте больных, получаю-

Васильева И.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, НИИ нефрологии. Тел. (812) 234-22-02

Таблица 1

**Показатели качества жизни у мужчин и женщин, получающих терапию гемодиализом,  $\bar{X} \pm \sigma$** 

Показатель качества жизни	Мужчины, n=425	Женщины, n=328	Значимость различий
Физическое функционирование	66,2 ± 24,0	54,7 ± 26,6	p<0,0001
Ролевое физическое функционирование	37,8 ± 43,8	27,7 ± 39,7	p=0,001
Боль	59,8 ± 29,0	50,3 ± 27,6	p<0,0001
Общее состояние здоровья	37,7 ± 16,8	36,6 ± 17,1	p=0,354
Энергичность	50,9 ± 20,2	47,3 ± 19,2	p=0,014
Социальное функционирование	67,9 ± 26,0	60,3 ± 27,2	p<0,001
Ролевое эмоциональное функционирование	57,8 ± 45,5	47,3 ± 44,6	p=0,002
Психическое здоровье	64,0 ± 18,0	57,8 ± 17,3	p<0,0001
Суммарный показатель физического здоровья	38,5 ± 9,7	35,5 ± 9,3	p<0,0001
Суммарный показатель психического здоровья	45,3 ± 10,5	42,8 ± 10,2	p=0,002

Примечание. Показатель физического функционирования оценивает способность выдерживать физические нагрузки; показатель ролевого физического функционирования оценивает влияние физического состояния на повседневную деятельность; показатель боли включает оценку её интенсивности и выраженность ограничений будничной активности в связи с болью; под ролевым эмоциональным функционированием подразумевается влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность.

щих терапию ГД, без учета уровня образования и семейного статуса [9, 10]. Целью нашего исследования была оценка связи показателей КЖ с полом, возрастом, образованием и семейным положением больного – на материале представительной выборки российских пациентов на ГД.

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

Многоцентровое одномоментное исследование показателей КЖ больных, находившихся на лечении в нескольких гемодиализных центрах РФ, было выполнено в период с 1999 по 2005 г. В исследование включено 753 стабильных больных, получавших лечение ГД, в возрасте от 16 до 72 лет (медиана – 44 года). Среди обследованных было 425 мужчин и 328 женщин. Продолжительность лечения ГД составляла от 3 до 228 мес. (медиана – 47 месяцев). При изучении возрастной специфики КЖ были выделены три группы. В первую вошли пациенты в возрасте от 16 до 44 лет, во вторую – от 45 до 59 лет, в третью – 60 лет и более.

Для оценки связанного со здоровьем КЖ использована русскоязычная версия методики SF-36 Health Survey [11–13]. Результаты оцениваются по восьми основным шкалам и двум интегральным показателям. Диапазон баллов по каждой шкале – от 0 до 100. Чем выше балл, тем лучше КЖ. Показатели методики можно условно разделить на две группы: физическая составляющая КЖ и психосоциальная составляющая КЖ. Физическая составляющая включает оценки шкал физического функционирования, ролевого физического функционирования, боли, общего состояния здоровья и суммарный показатель физического здоровья. Психосоциальная составляющая включает показатели общей активности/энергичности, социального функцио-

нирования, психического здоровья, ролевого эмоционального функционирования и суммарный индекс психического здоровья.

В исследовании также применялись шкала самооценки депрессии В. Зунга [14] и шкала реактивной и личностной тревожности Ч. Спилбергера [15]. Регистрировали клинические данные: длительность лечения ГД, средние уровни альбумина и гемоглобина за год, предшествующий исследованию КЖ. Впоследствии эти показатели использовались при корректировке множественных регрессионных моделей.

При статистическом анализе для оценки межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента, U-тест Манна–Уитни, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), H-тест Краскала–Уоллиса. Характеристики выборок представлены в виде средних величин и стандартных отклонений. Использовали корреляционный анализ (r-критерий Пирсона). Для оценки степени влияния факторов пола и возраста на показатели КЖ применяли множественный пошаговый линейный регрессионный анализ с включением в множественный регрессионный анализ дихотомических переменных на общих основаниях [16–18]. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы об отсутствии значимых различий и влияний принимали равным 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Сравнительный анализ показателей КЖ у больных мужчин и женщин, проведенный в нашем исследовании, показал, что мужчин отличают более высокие оценки по большинству параметров КЖ (табл. 1).

Так, мужчинам свойственна более высокая удовлетворенность своей физической активностью.

Таблица 2

**Показатели качества жизни в разных возрастных группах у больных на гемодиализе,  $\bar{X} \pm \sigma$** 

Показатели качества жизни	Возрастные группы			Значимость различий
	16–44 лет, n=371	45–59 лет, n=277	60–72 лет, n=86	
Физическое функционирование	65,9±25,1	58,8±24,9	49,6±27,2	p<0,0001
Ролевое физическое функционирование	40,2±43,7	27,3±40,3	23,8±38,9	p<0,0001
Боль	58,1±28,7	51,6±28,5	57,7±29,1	p=0,005
Общее состояние здоровья	39,0±17,4	35,8±16,5	32,7±14,0	p=0,003
Энергичность	52,6±20,1	47,4±18,8	42,3±18,9	p<0,0001
Социальное функционирование	67,7±26,2	62,2±25,5	59,2±30,9	p=0,003
Ролевое эмоциональное функционирование	58,7±44,6	48,1±45,7	47,0±45,4	p=0,004
Психическое здоровье	62,9±18,2	60,7±17,2	57,4±18,5	p=0,009
Суммарный показатель физического здоровья	38,5±9,7	35,5±9,3	34,2±9,5	p<0,0001
Суммарный показатель психического здоровья	45,3±10,6	43,5±10,0	42,4±10,8	p=0,014

Таблица 3

**Показатели качества жизни у больных в зависимости от уровня образования**

Показатель качества жизни	Больные со средним и средним специальным образованием (n=333)	Больные с высшим образованием (n=184)	Значимость различий
Физическое функционирование	61,6±26,1	60,6±25,4	p=0,689
Ролевое физическое функционирование	33,7±42,2	33,3±42,0	p=0,933
Боль	55,0±28,4	58,1±28,1	p=0,207
Общее состояние здоровья	37,2±15,7	36,7±18,3	p=0,627
Энергичность	50,4±19,4	48,5±19,4	p=0,265
Социальное функционирование	65,2±27,3	62,9±27,0	p=0,371
Ролевое эмоциональное функционирование	51,4±45,4	60,8±44,3	p=0,023
Психическое здоровье	60,0±18,1	62,3±17,6	p=0,166
Суммарный показатель физического здоровья	37,2±9,4	36,5±9,7	p=0,488
Суммарный показатель психического здоровья	43,8±10,4	45,1±11,0	p=0,148

Физическое и эмоциональное состояние в меньшей степени лимитирует их повседневную деятельность. Выше удовлетворенность своей социальной активностью, психическим здоровьем, общим уровнем энергичности. Различного рода боли в меньшей степени, чем у женщин, сказываются на их повседневной активности. Единственным исключением явился показатель общего здоровья, различия по которому не достигли статистической значимости.

Следует отметить, что высокое стандартное отклонение по шкалам ролевого физического и эмоционального функционирования (табл. 1–4) отражает конструктивную ограниченность версии 1.0 опросника SF-36. Впоследствии авторами была создана версия 2.0, в которой были внесены коррективы в формулировки вопросов, входящих в состав этих шкал, а вместо двухбалльной оценочной шкалы была предложена пятибалльная, что позволило повысить точность измерения и существенно уменьшить стандартное отклонение [13].

Проведен сравнительный анализ показателей КЖ в трех возрастных группах (см. табл. 2).

Отмечено достоверное снижение с возрастом субъективной оценки способности выдерживать физические нагрузки и общего состояния здоровья. С увеличением возраста больных более заметным ста-

новится негативное влияние физического состояния на повседневную деятельность. В группе молодых пациентов степень выраженности болевого синдрома и ограничивающего влияния боли на повседневную деятельность ниже, чем у пациентов старших возрастных групп. Суммарный индекс физического здоровья также был наиболее высоким в группе молодых, затем достоверно снижался. Из показателей физической составляющей КЖ наиболее ярко выраженным было возрастное снижение способности справляться с физическими нагрузками (см. табл. 2). Психосоциальный компонент КЖ у больных на ГД также подвержен возрастным изменениям, а наиболее существенное ухудшение с возрастом отмечено по показателю общей активности (см. табл. 2).

Изучалась связь между уровнем образования и КЖ у пациентов. Больных подразделили на две группы. В первую вошли пациенты со средним и средним специальным образованием, во вторую – с высшим образованием. Результаты сравнения представлены в табл. 3.

Достоверное различие между этими группами больных наблюдали только по одному показателю опросника SF-36 – ролевому эмоциональному функционированию: негативное влияние эмоционального состояния на повседневную деятель-

Таблица 4

**Показатели качества жизни у больных в зависимости от их семейного положения**

Показатель качества жизни	Больные, состоящие в браке (n=337)	Больные, не состоящие в браке (n=145)	Значимость различий
Физическое функционирование	61,7±26,1	59,9±25,6	p=0,490
Роловое физическое функционирование	31,4±41,1	33,3±40,3	p=0,635
Боль	55,6±27,9	56,8±27,8	p=0,607
Общее состояние здоровья	36,2±16,4	37,5±16,7	p=0,537
Энергичность	48,8±19,0	49,8±19,1	p=0,480
Социальное функционирование	63,4±27,1	65,5±26,2	p=0,440
Роловое эмоциональное функционирование	54,6±45,1	59,0±43,3	p=0,316
Психическое здоровье	60,1±17,7	58,9±17,4	p=0,494
Суммарный показатель физического здоровья	36,7±9,5	36,8±9,2	p=0,862
Суммарный показатель психического здоровья	43,9±10,7	44,7±10,1	p=0,445

Таблица 5

**Коэффициенты корреляции Пирсона (r) суммарных показателей качества жизни с клинико-лабораторными и психодиагностическими переменными**

Переменные	Суммарный показатель физического здоровья	Суммарный показатель психического здоровья
Длительность гемодиализа (n=692)	-0,25***	-0,11**
Средний уровень альбумина (n=379)	0,30***	0,11*
Средний уровень гемоглобина (n=448)	0,09	0,19***
Уровень депрессии (по В. Зунгу) (n=367)	-0,43***	-0,56***
Ситуативная тревожность (по Ч. Спилбергеру) (n=317)	-0,30***	-0,56***
Личностная тревожность (по Ч. Спилбергеру) (n=301)	-0,25***	-0,54***

Примечание. \*\*\* p<0,001, \*\* p<0,01, \* p<0,05.

ность более выражено у лиц со средним образованием, чем с высшим.

Анализировались различия КЖ у больных, получающих ГД-терапию, в зависимости от их семейного положения. Как видно из табл. 4, значимых различий по показателям КЖ между больными, состоящими и не состоящими в браке, установлено не было.

Для ответа на вопрос, обладают ли факторы пола и возраста значимым независимым влиянием на показатели КЖ у больных на ГД, был проведен множественный пошаговый регрессионный анализ. При этом в качестве независимых переменных, наряду с показателями возраста и пола, в анализ были включены клинико-лабораторные и пси-

ходиагностические переменные, в отношении которых были установлены достоверные корреляции с показателями КЖ (табл. 5).

По результатам множественного регрессионного анализа возраст является значимым независимым предиктором суммарных показателей КЖ (табл. 6, 7) с коррекцией моделей по продолжительности терапии ГД, полу, степени выраженности депрессии, тревоги, личностной тревожности, уровням альбумина сыворотки крови и гемоглобина.

Возраст, длительность лечения ГД, уровни депрессии, тревоги и личностной тревожности были обратно связаны с КЖ у больных, а альбумин и гемоглобин – прямо. Фактор пола оказывает значимое независимое влияние на интегральный пока-

Таблица 6

**Результаты множественного линейного пошагового регрессионного анализа переменных, влияющих на суммарный показатель физического здоровья (СФЗ)**

R<sup>2</sup>модели=0,222 F(6, 749)=30,34, p<0,00001

Предикторы	$\beta \pm m$	B $\pm m$	t-критерий	p
Возраст (годы)	-0,229±0,033	-0,183±0,026	-7,028	<0,0001
Длительность гемодиализа (месяцы)	-0,179±0,032	-0,038±0,007	-5,386	<0,0001
Уровень депрессии (баллы)	-0,230±0,040	-0,309±0,059	-5,210	<0,0001
Уровень альбумина (г/л)	0,157±0,033	0,479±0,100	4,798	<0,0001
Мужской пол (по сравнению с женским)	0,081±0,034	1,579±0,657	2,404	0,016
Ситуативная тревожность (баллы)	-0,084±0,043	-0,127±0,065	-1,962	0,050

Примечание. Здесь и в табл. 7: независимыми переменными в модели были возраст, пол, длительность гемодиализа, уровни альбумина, депрессии, ситуативной и личностной тревожности.

**Результаты множественного линейного пошагового регрессионного анализа переменных, влияющих на суммарный показатель психического здоровья (СПЗ)**

$R^2$  модели=0,214  $F(6, 749)=33,94$ ,  $p<0,00001$

Предикторы	$\beta \pm m$	$B \pm m$	t-критерий	p
Ситуативная тревожность (баллы)	-0,188±0,043	-0,310±0,071	-4,387	<0,0001
Уровень депрессии (баллы)	-0,184±0,044	-0,268±0,065	-4,146	<0,0001
Уровень гемоглобина (г/л)	0,095±0,033	0,070±0,024	2,896	0,004
Личностная тревожность (баллы)	-0,117±0,046	-0,206±0,079	-2,609	0,009
Возраст (годы)	-0,079±0,033	-0,068±0,028	-2,416	0,016
Длительность гемодиализа (месяцы)	-0,067±0,033	-0,015±0,008	-2,037	0,042

Примечание. Независимыми переменными в модели были возраст, пол, длительность гемодиализа, уровни альбумина, гемоглобина, депрессии, ситуативной и личностной тревожности.

затель физического здоровья (см. табл. 6) – мужской пол ассоциируется с более высоким суммарным показателем физической составляющей КЖ. В то же время пол не вошел в число значимых независимых предикторов интегрального показателя психического здоровья (см. табл. 7).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное обсервационное многоцентровое исследование проведено на большой выборке российских пациентов, получающих ГД. Это позволило детализировать связи показателей КЖ с социально-демографическими факторами (полом, возрастом, образованием, семейным положением).

Ряд опубликованных ранее исследований показали, что в условиях заместительной почечной терапии мужчин отличает более высокая удовлетворенность жизнью [10, 19, 20]. При этом, однако, имеются разночтения, в отношении каких параметров КЖ гендерные различия наиболее значительны [2, 7, 21, 22]. Наряду с этим, представлены работы, в которых различия в КЖ между мужчинами и женщинами, находящимися на лечении ГД, не установлены вообще [23, 24]. Полученные нами данные определенно свидетельствуют о том, что мужчин отличают более высокие оценки по большинству параметров КЖ (см. табл. 1). Кроме того, множественный регрессионный анализ показал, что фактор пола оказывает значимое независимое влияние на интегральный показатель физической составляющей КЖ у пациентов на ГД (см. табл. 6).

В результате проведенного исследования установлено, что у больных, находящихся на лечении ГД, с возрастом наблюдается выраженное снижение показателей физической составляющей КЖ, как парциальных, так и суммарного. Не вполне укладывается в эту картину показатель боли. Различного рода болевые ощущения меньше всего беспокоили пациентов молодого возраста (до 44 лет). Однако у больных в возрасте 45–59 лет жалобы

на боль и её негативное влияние на повседневную деятельность были в тенденции более выражены, чем у пациентов старшей возрастной группы (см. табл. 2). Этим, вероятно, объясняется отсутствие значимых различий по суммарному показателю физического здоровья в группах 45–59 и 60–72 года. Полученные данные позволяют предполагать, что основным источником снижения КЖ у пациентов среднего возраста являются субъективные ощущения, связанные с переносимостью боли, что может нивелировать возрастные различия.

Параметры психосоциальной составляющей КЖ также снижались с возрастом у больных на ГД. По результатам множественного регрессионного анализа возраст является значимым независимым предиктором суммарных показателей физической и психосоциальной компонент КЖ (см. табл. 6, 7).

Следует отметить, что значение показателя психического здоровья ГД у больных в нашем исследовании совпадает с нормативными данными, полученными у здоровых жителей Санкт-Петербурга в соответствующих возрастных группах [25]. Несмотря на прогрессирование с возрастом сопутствующих заболеваний и витальной угрозы в условиях заместительной почечной терапии, возрастная динамика показателей психосоциальной компоненты КЖ отличается большей плавностью, чем физической составляющей. Ряд зарубежных исследователей также свидетельствуют о более выраженном влиянии возраста на показатели физической составляющей КЖ в сравнении с психосоциальной [19, 23, 26].

Ранее нами и другими авторами было установлено, что такие показатели КЖ, как физическое функционирование и суммарный субъективный показатель физического здоровья, являются независимыми предикторами выживаемости больных на ГД [27, 28]. Явная тенденция к снижению самооценки физического состояния с возрастом, очевидно, требует более частого мониторинга КЖ в старших возрастных группах.

В вопросе о связи КЖ с образовательным уровнем больных, находящихся на лечении ГД, большинство авторов склоняются к мнению, что с ростом уровня образования повышается удовлетворенность пациентов своей жизнью при лечении ГД [29–31]. Di Corrado и соавт. продемонстрировали, что снижение образовательного уровня пациентов на ГД связано с ухудшением показателей их КЖ, которое оценивалось по опросникам *Sickness Impact Profile* и *Functional Living Test* [32]. M. Kusztal и соавт. показали, что уровень образования больных на ГД является независимым предиктором их КЖ, которое измерялось по опроснику SF-36 [33]. Больные на ГД с высоким и средним уровнем образования лучше справляются с деятельностью, связанной с физическими нагрузками, у них меньше выраженность болевого синдрома, чем у пациентов с низким уровнем образования [2]. По данным С.-К. Chiang и соавт., образовательный уровень больных – независимый предиктор интегрального показателя психического здоровья [24]. Однако не все авторы разделяют точку зрения о положительном влиянии образования на КЖ больных на ГД. Имеются данные, что уровень образования негативно сказывается на ряде показателей методики SF-36 [3, 5]. По результатам, полученным S.K. Mittal и соавт., M.M. Jiang и L. Li, уровень образования вообще не оказывает влияния на КЖ у пациентов на хроническом ГД [7, 34]. В проведенном нами исследовании достоверное различие между группами больных с высшим и средним образованием наблюдалось только по одному из десяти показателей КЖ – у лиц с высшим образованием эмоциональное состояние в меньшей степени ограничивало повседневную деятельность. Таким образом, наличие высшего образования, большой объем знаний и высокая квалификация, по-видимому, не гарантируют высокое КЖ больного. Простым объяснением может быть то обстоятельство, что с повышением уровня образования растут и потребности человека. Если эти потребности не удовлетворяются, удовлетворенность жизнью падает. Ранее нами показана высокодостоверная взаимосвязь КЖ и трудовой занятости у больных, получающих терапию ГД, и факт зависимости трудовой занятости этих пациентов от уровня образования [35, 36]. Установлено, что наличие высшего образования существенно повышает шансы трудоустройства, а у работающих больных все показатели КЖ значительно выше, чем у неработающих. Таким образом, можно предположить, что образовательный уровень больного сказывается на КЖ опосредованно – через влияние образования на трудовую занятость пациента. Эта гипотеза нуждается в дальнейшей проверке.

Мнения исследователей по вопросу о зависимости КЖ у больного на ГД от его семейного статуса расходятся. Имеются указания на то, что наличие семейной и социальной поддержки положительно влияет на выживаемость и КЖ больных, получающих ГД [37]. В исследовании M.M. Jiang и L. Li семейное положение сказывалось на суммарном показателе физического здоровья методики SF-36 и никак не отражалось на интегральном показателе психического здоровья [34]. Полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии явной связи между семейным положением больного и его КЖ (см. табл. 6) и подтверждают ряд зарубежных наблюдений [7, 38].

Возможно, имеет значение не семейное положение как таковое – состоит ли пациент в браке, а более широко понимаемая семейная ситуация – живет ли он один или с кем-то. Так, S.K. Mittal и соавт. показали, ситуация проживания в одиночестве является независимым предиктором улучшения интегрального показателя психического здоровья методики SF-36 в течение двух лет [7]. Эти авторы считают, что отсутствие зависимости от семьи, семейных обязанностей, а также наличие контроля со стороны пациента за процессом лечения способствуют улучшению КЖ. Аналогичные данные получили и С. Voaretti и соавт. [39]. Они установили, что у ГД пациентов, стремящихся действовать самостоятельно, уровень адаптации и КЖ выше, чем у тех, кто привык полагаться на поддержку со стороны родственников. Результаты, полученные D. Tovbin и соавт., свидетельствуют о том, что для КЖ у больного на ГД имеет значение взаимодействие двух факторов – социальной поддержки и контроля со стороны самого пациента за заболеванием и лечением [40]. При низком уровне социальной поддержки у больных с высокой степенью контроля КЖ существенно выше, чем у пациентов с низким контролем. Однако при высоком уровне социальной поддержки степень контроля со стороны больного за процессом лечения не оказывает влияния на его КЖ. Мы разделяем точку зрения тех авторов, которые считают, что для КЖ у больных, получающих ГД терапию, имеет значение не семейное положение, а наличие контроля со стороны пациента за процессом лечения.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Полученные данные свидетельствуют о том, что КЖ у пациентов на ГД ухудшается с возрастом. Возраст оказывает существенное независимое влияние на интегральные показатели КЖ рассматриваемой категории больных. Мужчинам свойственна более высокая удовлетворенность жизнью

в условиях лечения ГД, а фактор пола является независимым предиктором суммарного показателя физической составляющей КЖ. В данном исследовании не установлена зависимость КЖ у больных на ГД от их образовательного уровня и семейного положения.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Fukuhara S, Lopes A.A, Bragg-Gresham JL et al. Health-related quality of life among dialysis patients on three continents: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2003; 64 (5): 1903–1910
2. Molsted S, Aadahl M, Schou L, Eidemak I. Self-rated health and employment status in chronic haemodialysis patients. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38 (2): 174–178
3. Morsch CM, Goncalves LF, Barros E. Health-related quality of life among haemodialysis patients – relationship with clinical indicators, morbidity and mortality. *J Clin Nurs* 2006; 15 (4): 498–504
4. Васильева И.А. Особенности качества жизни больных с хронической почечной недостаточностью при лечении гемодиализом. *Изв Рос гос. пед ун-та им. А.И. Герцена. Обществ и гуманитар науки* 2008; 10 (57): 75–86
5. Seica A, Segall L, Verzan C. et al. Factors affecting the quality of life of haemodialysis patients from Romania: a multicentric study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (2):626–629
6. Unruh M, Benz R, Greene T et al. Effects of hemodialysis dose and membrane flux on health-related quality of life in the HEMO Study. *Kidney Int* 2004; 66 (1): 355–366
7. Mittal SK, Ahern L, Flaster E et al. Self-assessed physical and mental function of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (7): 1387–1394
8. Turk S, Guney I, Altintepe L et al. Quality of life in male hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2004; 96 (1): 21–27
9. Горин АА, Денисов АЮ, Шило ВЮ. Комплексный подход к оценке качества жизни больных, находящихся на программном гемодиализе. *Нефрология и диализ* 2001; 3 (2): 128–131
10. Земченков АЮ, Сапон НГ, Костылева ТГ и др. Оценка качества жизни у пациентов на гемо- и перитонеальном диализе с помощью опросника KDQOL-SF™. *Нефрология и диализ* 2009; 11 (2): 94–102
11. Ware JE, Snow KK, Kosinski M et al. *SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide*. The Health Institute, New England Medical Center, Boston (MA), 1993; 3–320
12. Ware JE, Kosinski M. *The SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1, 2nd ed.* QualityMetric, Incorporated, Lincoln (RI) 2001; 3–237
13. Ware JE. SF-36 Health Survey Update. *Spine* 2000; 25 (24): 3130–3139
14. Zung WVK. A Self-rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiat* 1965; 12: 63–70
15. Ханин ЮЛ. *Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилберга*. Б. и., Л. 1976; 3–16
16. Бюль А, Цёфель П. *SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: Пер. с нем.* ООО «ДиаСофтЮП», СПб., 2005; 279–280
17. Stockburger DW. *Multivariate statistics: concepts, models, and applications*. <http://www.psychstat.missouristate.edu/multibook/mlt08m.html>
18. Wooldridge JM. Multiple regression with qualitative information: binary (or dummy) variables. In: Wooldridge JM. *Introductory econometrics: A modern approach*, 4<sup>th</sup> ed. Cengage Learning, 2009; Ch. 7; 225–263
19. Blake C, Codd MB, Cassidy A, O’Meara YM. Physical function, employment and quality of life in end-stage renal disease. *J Nephrol* 2000; 13 (2): 142–149
20. Germin-Petrovich D, Mesaros-Devic I, Lesac A et al. Health-related quality of life in the patients on maintenance hemodialysis: the analysis of demographic and clinical factors. *Coll Antropol* 2011; 35 (3):687–693
21. Iacovides A, Fountoulakis KN, Balaskas E et al. Relationship of age and psychosocial factors with biological ratings in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *Aging Clin Exp Res* 2002; 15(5): 354–360
22. Rosenberger J, van Dijk JP, Nagyova I et al. Do dialysis- and transplantation-related medical factors affect perceived health status? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(10): 2153–2158
23. Niechzial M, Hampel E, Grobe T et al. Determinanten der Lebensqualität bei chronischer Niereninsuffizienz. *Soz Präventivmed* 1997; 42 (3): 162–174
24. Chiang CK, Peng YS, Chiang SS et al. Other health-related quality of life in hemodialysis patients in Taiwan. *Hemodial Int* 2004; 8 (1): 106
25. Новик АА, Ионова ТИ. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*. Издательский Дом «Нева», СПб., 2002; 113–124
26. Stojanovic M, Stefanovic. Assessment of health-related quality of life in patients treated with hemodialysis in Serbia: influence of comorbidity, age, and income. *Artif Organs* 2007; 31 (1): 53–60
27. Бабарыкина ЕВ, Васильева ИА, Смирнова ЛМ и др. Качество жизни и выживаемость больных молодого возраста, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2003; 7 (2): 41–45
28. Knight EL, Ofsthun N, Teng M et al. The association between mental health, physical function, and hemodialysis mortality. *Kidney Int* 2003; 63 (5): 1843–1852
29. Manns B, Johnson JA, Taub K et al. Quality of life in patients treated with hemodialysis or peritoneal dialysis: what are the important determinants? *Clin Nephrol* 2003; 60 (5): 341–351
30. Oh SH, Yoo EK. Comparison of Quality of Life between Kidney Transplant and Hemodialysis Patients. *Taehan Kanho Hakhoe Chi* 2006; 36 (7): 1145–1153
31. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Goodkin DA et al. Factors associated with health-related quality of life among hemodialysis patients in the DOPPS. *Qual Life Res* 2007; 16 (4): 545–557
32. Di Corrado D, Di Nuovo S, Iannetti E et al. Qualità della vita in emodialisi: interferenza del grado di istruzione scolastica. *Clin Ter* 2000; 151 (4): 235–239
33. Kusztal M, Nowak K, Magott-Procelewska M et al. Ocena zaleznej od zdrowia jakości zycia u chorych przewlekłe dializowanych. Doświadczenia własne z użyciem kwestionariusza SF-36. *Pol Merkur Lekarski* 2003; 14 (80): 113–117
34. Jiang MM, Li L. Assessment of health-related quality of life in hemodialysis patients with SF-36. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004; 33 (6): 546–549, 560
35. Васильева ИА, Добронравов ВА, Бабарыкина ЕВ. Факторы, влияющие на трудовую занятость больных молодого возраста, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2004; 8 (1): 56–61
36. Vasilieva I, Smirnov A, Babarykina E et al. Employment of young hemodialysis patients: the role of educational status and quality of life. Abstr of the 41<sup>th</sup> Congress of the Eur Renal Association – Eur. Dialysis and Transplant Association, Lisbon, 2004; 167
37. Parkerson GR, Gutman RA. Health-related quality of life predictors of survival and hospital utilization. *Health Care Financ Rev* 2000; 21 (3): 171–184
38. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW et al. Physical symptoms and quality of life in patients on chronic dialysis: results of The Netherlands Cooperative Study on Adequacy of Dialysis (NECOSAD). *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (5): 1163–1170
39. Boaretti C, Trabucco T, Rugiu C et al. Rapporti tra adattamento, qualità di vita e supporto familiare, sociale nel paziente in trattamento dialitico. *G Ital Nefrol* 2006; 23 (4): 415–423
40. Tovbin D, Gidron Y, Jean T et al. Relative importance and interrelations between psychosocial factors and individualized quality of life of hemodialysis patients. *Qual Life Res* 2003; 12 (6): 709–717

Поступила в редакцию 28.09.2012 г.  
Принята в печать 11.10.2012 г.

*М.В. Эрман<sup>1</sup>, Т.М. Первунина<sup>1,2</sup>, О.М. Моисеева<sup>2</sup>*

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

*M.V. Erman, T.M. Pervunina, O.M. Moiseeva*

## PEDIATRIC CARDIORENAL SYNDROME EPIDEMIOLOGY

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет, <sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития

## РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Изучить распространенность и структуру кардиоренального синдрома у детей. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проанализированы амбулаторная распространенность и структура заболеваемости по обращаемости (41 393 ребенка) и госпитализированная заболеваемость в нефрологическое и кардиологическое отделения (4 216 детей).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Заболевания системы кровообращения у детей с заболеваниями мочеполовой системы зарегистрированы у 104,1 на 1 000 детей, а заболевания мочеполовой системы у детей с заболеваниями системы кровообращения у 95,8 на 1 000 детей. Распространенность КРС составляет 4,06 на 1 000 детей Санкт-Петербурга (5,21% от всех детей с поражением почек и мочевыводящих путей или 6,08% от всех детей с поражением сердца и сосудов). КРС чаще наблюдается у девочек (66,7%). В структуре КРС из болезней мочеполовой системы наиболее представлены врожденные пороки почек, гломерулопатии, пиелонефрит и инфекция мочевой системы, а из кардиологических заболеваний – врожденные пороки сердца и нарушения ритма и проводимости. Из нарушений ритма и проводимости у детей с КРС чаще всего регистрировались брадикардия, вегетативно-зависимая дисфункция узла, короткий PQ, экстрасистолия. Малые аномалии развития сердца отмечены у 21,8% детей с КРС, причем наиболее часто определялись дополнительная хорда, пролапс митрального клапана, открытое овальное окно.

**Ключевые слова:** дети, кардиоренальный синдром, сердечно-сосудистые заболевания, болезни почек, распространенность, структура.

## ABSTRACT

**THE AIM:** To research spread and structure of pediatric cardiorenal syndrome. **PATIENTS AND METHODS:** Outpatient spread and structure of morbidity are analyzed with data from 41393 children and in-patient morbidity is analyzed with 4216 children hospitalized to nephrological and cardiological departments. **RESULTS:** Diseases of cardiovascular system were revealed in 104.1 per 1000 children with urogenital system diseases. Diseases of urogenital system were revealed in 95.8 per 1000 children with cardiovascular system diseases. Spread of cardiorenal syndrome was 4.06 per 1000 children in Saint Petersburg (5.21% of all children with irritation of kidneys and urinary tracts or 6.08% of all children with cardiovascular involvement). Cardiorenal syndrome more rapidly occurs in girls (66.7%). Among all urogenital disorders congenital kidney malformations, glomerulopathy and urinary infections and among all cardiovascular diseases – innate heart defects and disorders of cardiac rhythm and conductivity mostly contributed into the structure of cardiorenal syndrome. Bradycardia, autonomic dependant node dysfunction, short PO and extrasystoles were most frequent among children with cardiorenal syndrome. Minor heart malformations are noted in 21.8% of cardiorenal syndrome cases, with additional chord, prolapsed mitral valve and open foramen ovale most frequently revealed.

**Key words:** children, cardiorenal syndrome, cardiovascular diseases, kidney diseases, prevalence rate, structure.

## ВВЕДЕНИЕ

Концепция кардиоренального синдрома предполагает наличие патофизиологического расстройства сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого [1]. Таким образом, кардиоренальный синдром включает различные острые и хронические расстройства, при которых первично пораженным органом может быть как сердце, так и почка.

Сочетанное поражение мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем или состояние, при котором сочетание дисфункции сердца и почек усугубляет нарушение функции каждого органа, повышая летальность при поражении той или другой систем, стали относить к кардиоренальному синдрому [2, 3] или ренокардиальному синдрому [4].

Взаимное влияние сердца и почек имеет различные механизмы, включающие перфузионное и системное давление, нейрогормональную активность, симпатическую нервную систему, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, натрийуретические пептиды. Все они представлены рецеп-

Эрман М.В. Кафедра педиатрии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. Тел.: 8-921-975-00-98. E-mail: erman\_mv@hotmail.ru

торами в сердце, сосудах и почках и, соответственно, влияют на объем жидкости, сосудистый тонус, инотропию и сердечный выброс [5].

А.В. Смирнов и соавт. [6] выделяют следующие варианты кардио-ренальных взаимоотношений:

– кардиоренальный континуум – патофизиологическая концепция;

– кардиоренальный синдром – клиническая концепция.

Хотя дефиниция кардиоренального синдрома осуществлена на согласительной конференции по кардиоренальному синдрому (КРС) под покровительством Acute Dialysis Quality Initiative [7], и по сегодняшний день на анализируемую проблему существуют несколько отличающиеся взгляды кардиологов [8] и нефрологов [9].

С. Ronco и соавт. [10] предложили подразделять кардиоренальный синдром (КРС) на пять типов:

1-й тип: тяжелое нарушение функции сердца (кардиогенный шок, декомпенсация хронической сердечной недостаточности) → острое почечное повреждение;

2-й тип: хроническая сердечная недостаточность → ухудшение функции почек (хроническая болезнь почек);

3-й тип: быстрое ухудшение функции почек (ишемия почек, гломерулонефрит) → острая дисфункция сердца (аритмия, острая сердечная недостаточность);

4-й тип: хроническая болезнь почек (ХБП) → гипертрофия миокарда, снижение функции сердца и увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений;

5-й тип: системная патология (например сепсис) → сочетанная сердечная и почечная дисфункция.

Ряд положений этой классификации, в том числе, сложности дифференциации 2-го и 4-го типов, обсуждаются интернистами [2].

В педиатрии, с нашей точки зрения, удобнее выделять 3 варианта КРС:

1. Сочетанные поражения почек и сердца (пример: сочетанные пороки сердца и почек; открытый артериальный проток + удвоение почки).

2. Заболевания почек, осложняющиеся поражением сердца (пример: хроническая болезнь почек в сочетании с рефлюкс-нефропатией, ренальной артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка).

3. Заболевания сердца, осложняющиеся поражением почек (пример: врожденный порок сердца → хроническая сердечная недостаточность → ХБП или инфекционный эндокардит → иммунокомплексный нефрит).

Очень мало исследований выполнено по проблеме КРС у детей. К настоящему времени в медицинской литературе можно насчитать только 5 публикаций по проблеме детского КРС: обзорные статьи – 2, сообщения – 2, письмо в редакцию – 1 [11–15]. В то же время, на сегодняшний день не вызывает сомнений концепция о значимости внутриутробного периода и периода раннего детства в манифестации и прогрессировании поражений сердечно-сосудистой системы и почек во взрослом периоде жизни.

Цель исследования: изучить распространенность и структуру кардиоренального синдрома у детей.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе проанализированы распространенность и структура заболеваемости по обращаемости в ГУЗ Консультативно-диагностический центр для детей Санкт-Петербурга в 2011 году (41 393 ребенка).

На втором этапе анализу подвергнута госпитализированная заболеваемость в ГУЗ Детской городской больницы № 2 святой Марии Магдалины Санкт-Петербурга в нефрологическое и кардиологическое отделения в 2009–2010 годах (4 216 детей).

Возраст детей варьировал от 3 мес до 18 лет.

*Диагностика болезней системы кровообращения (Класс IX) и болезней мочеполовой системы (Класс XIV) проводилась по МКБ-10.*

Оценивался признак  $r$  – частота анализируемого показателя в группах [ $0 < r < 1,0$ ].

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере Intel Pentium III–600 с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0.) в соответствии с общепринятыми стандартами математической обработки. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия  $\chi^2$  и точного двустороннего критерия Фишера. Разли-

Таблица 1

### Возрастные и гендерные группы детей с КРС

Возраст	Мальчики	Девочки	Всего
1 год и младше	1	4	5
1–2 года	6	12	18
3–5 лет	8	18	24
6–8 лет	11	21	32
9–11 лет	5	16	21
12–14 лет	6	19	25
15–17 лет	19	22	31
Всего	56	112	168

Таблица 2

**Заболеваемость болезнями мочеполовой системы в структуре КРС**

Заболевание	Кардиология (n=198)	Нефрология (n=132)	Всего КРС (n=330)	r
Врожденные пороки почек	53	47	100	0,30
Гломеруллопатии	12	30	42	0,13
Пиелонефрит	27	34	61	0,18
Инфекция мочевой системы	20	15	35	0,11
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	10	6	16	0,05
Нефролитиаз	–	3	3	0,01
Кристаллурия	21	6	27	0,08
Протеинурия	–	8	8	0,02
Прочие	55	18	73	0,22

Таблица 3

**Заболеваемость болезнями системы кровообращения в структуре КРС**

Заболевание	Кардиология (n=198)	Нефрология (n=132)	Всего КРС (n=330)	r
Врожденные пороки сердца	15	11	26	0,079
Нарушение ритма и проводимости	119	93	212	0,642
Малые аномалии сердца	50	22	72	0,216
Артериальная гипертензия	15	13	28	0,085
Миокардиодистрофия	27	4	31	0,094
Кардиомиопатия	1	–	1	0,003
Хронический артрит	18	–	18	0,055
Сочетанные врожденные пороки сердца и почек	5	2	7	0,021

чия в показателях и исходах считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ***Первый этап.*

1. Изучена распространенность КРС у детей с заболеваниями мочевой и сердечно-сосудистой систем, обратившихся в ГУЗ Консультативно-диагностический центр для детей (Санкт-Петербург) в 2011 г.

Из 41 393 детей, посетивших центр в 2011 году, 3 220 детей имели заболевания мочеполовой системы (77,79 на 1 000 детей) и 2 764 ребенка – заболевания системы кровообращения (66,77 на 1 000).

168 детей имели сочетанное поражение мочеполовой системы и системы кровообращения (мальчиков – 56, девочек – 109) (табл. 1).

Распространенность КРС составляет 4,06 на 1000 детей Санкт-Петербурга (5,21% от всех детей с поражением почек и мочевыводящих путей или 6,08% от всех детей с поражением сердца и сосудов).

КРС чаще встречается у девочек – 66,7% [ $p < 0,001$ ]. Распределения по возрасту практически не имеют половых различий. КРС несколько чаще регистрируется в возрастных группах 6–8 и 15–17 лет [ $p > 0,05$ ].

*Второй этап.*

2. Изучена распространенность и структура КРС у детей, получавших стационарное лечение в нефрологическом и кардиологическом отделениях

ГУЗ ДГБ № 2 святой Марии Магдалины (Санкт-Петербург) в 2009–2010 г.

Аналізу подвергнуты 1 925 пациентов нефрологического отделения (24,7% от всех госпитализированных больных соответствующего профиля в стационары Санкт-Петербурга; госпитализированная заболеваемость – 5,04 на 1 000 детей) и 2391 пациент кардиологического отделения (79,9% от всех госпитализированных больных соответствующего профиля в стационары Санкт-Петербурга; госпитализированная заболеваемость – 2,18 на 1 000 детей).

Встречаемость заболеваний системы кровообращения у детей с заболеваниями мочеполовой системы составила 104,1 на 1 000, что в 5,8 раза выше, чем показатель заболеваемости соответствующей патологии в Санкт-Петербурге [ $\chi^2=67,11$ ;  $p < 0,0001$ ].

Встречаемость заболеваний мочеполовой системы у детей с заболеваниями системы кровообращения – 95,8 на 1 000, что в 1,4 раза превышает показатель популяционной заболеваемости [ $\chi^2=7,33$ ;  $p < 0,01$ ].

С КРС было 330 детей (132 – нефрологическое отделение и 198 – кардиологическое отделение).

Проанализирована структура заболеваний мочеполовой системы у детей с КРС (табл. 2, 3, 4).

Значительно чаще у детей с КРС, нежели в структуре госпитализированных пациентов с патологией почек и мочевыделительной системы, регистрировались пороки почек (соответственно 36,2 и

Таблица 3

**Нарушения ритма и проводимости сердца в структуре КРС**

Виды нарушения	Кардиология (n=198)	Нефрология (n=132)	Всего КРС (n=330)	r
Брадикардия	47	29	76	0,230
Вегетативно-зависимая дисфункция узла	60	14	74	0,224
Короткий PQ	11	36	47	0,142
Экстрасистолия	14	18	32	0,097
Миграция водителя ритма	25	–	25	0,076
Атриовентрикулярная блокада	23	–	23	0,070
Удлинение интервала QT	15	–	15	0,046
Тахикардия	10	2	12	0,036
Синоатриальная блокада	10	–	10	0,030
Эктопический ритм	–	7	7	0,021
Бинодальная дисфункция	6	–	6	0,018
Предсердный ритм	5	–	5	0,015
Феномен WPW	3	–	3	0,009
Синдром ранней реполяризации желудочков	3	–	3	0,009
Блокада ножек пучка Гиса	2	–	2	0,006
Прочие и не уточненные	1	10	11	0,033
Всего	235	116	351	

Таблица 4

**Малые аномалии развития сердца (МАРС) в структуре КРС**

Виды нарушения	Кардиология (n=198)	Нефрология (n=132)	Всего КРС (n=330)	r
МАРС (всего)	50	22	72	0,218
1-й МАРС	41	16	57	0,172
2-й МАРС	8	6	14	0,042
3-й МАРС и более	1	–	1	0,003
Дополнительная хорда	35	18	53	0,161
Пролапс митрального клапана	21	5	26	0,079
Открытое овальное окно	3	5	8	0,024
Утолщение створки митрального клапана	1	–	1	0,003
Всего	60	28	88	

8,6%;  $p < 0,001$ ). Структура пороков развития почек представлена в порядке убывания встречаемости (r): удвоение – 0,139, сращенная почка (подковообразная) – 0,030, гипоплазия – 0,024, единственная почка – 0,024, дистопия – 0,021, гидронефроз – 0,018, ротация – 0,018, солитарная киста – 0,015, поликистоз – 0,012. При сопоставлении структуры аномалий развития почек у детей с КРС и Регистром пороков почек Санкт-Петербурга можно отметить значительно более высокую встречаемость аномалий количества: удвоение (соответственно 44,0 и 19,4%;  $p < 0,001$ ) и единственная почка (соответственно 7,8 и 4,26%;  $p < 0,05$ ) [16].

Удельный вес инфекции мочевой системы и пиелонефрита в структуре КРС значительно выше, чем показатель популяционной заболеваемости анализируемой патологии детей Санкт-Петербурга (29,1 и 2,7% соответственно;  $\chi^2=48,83$ ;  $p < 0,0001$ ).

Гломерулопатии у детей с КРС встречаются чаще, чем в структуре заболеваемости нефрологического отделения (соответственно 12,7 и 8,6%;  $\chi^2=5,93$ ;  $p < 0,05$ ).

Изучена структура заболеваний системы кровообращения у детей с КРС.

У пациентов с КРС врожденные пороки встречаются почти в 10 раз чаще, чем у детей Санкт-Петербурга (соответственно 7,8 и 0,8%;  $\chi^2=5,95$ ;  $p < 0,05$ ). Структура врожденных пороков сердца представлена в порядке убывания встречаемости (r): аномалии клапанов аорты – 0,030, дефект межжелудочковой перегородки – 0,021, стеноз легочной артерии – 0,009, дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток и аномалии клапанов легочной артерии – по 0,006, аномалия Эбштейна – 0,003. Частота сочетаний врожденных пороков сердца и почек среди пациентов с КРС – 0,021.

Артериальная гипертензия при КРС встречается значительно чаще, чем у детей Санкт-Петербурга (соответственно 8,5 и 0,001%;  $\chi^2=68,75$ ;  $p < 0,0001$ ) и примерно соответствует удельному весу гипертензии у больных кардиологического профиля (соответственно 8,5 и 10,5%;  $p > 0,05$ ).

Встречаемость кардиомиопатии у детей с КРС практически не отличается от удельного веса этой

патологии у больных с заболеваниями системы кровообращения (соответственно 3,0 и 2%;  $p > 0,05$ ).

Нарушения ритма и проводимости сердца наиболее представлены в структуре КРС у детей – удельный вес их превышает все остальные болезни системы кровообращения, вместе взятые ( $p < 0,05$ ).

Удельный вес нарушения ритма и проводимости сердца у детей с КРС значительно превышает показатель аналогичных состояний у детей России (соответственно 64,2 и 20,0%;  $\chi^2=40,7$ ;  $p < 0,0001$ ) [17]. На 1 ребенка с КРС, имеющего нарушения проводимости и сердечного ритма, приходится 1,66 нарушений. Структура нарушений ритма и проводимости сердца, имеющих наибольший удельный вес, представлена в порядке убывания встречаемости: брадикардия – 0,230, вегетативно-зависимая дисфункция узла – 0,224, короткий PQ – 0,142, экстрасистолия – 0,097.

Исследована распространенность и структура малых аномалий развития сердца (МАРС) при КРС.

МАРС выявлены у каждого пятого ребенка с КРС, что значительно превышает данные по популяционной частоте у здоровых детей (от 2,2 до 10%) и у верхних показателей встречаемости среди больных с патологией сердечно-сосудистой системы (10–25% случаев) [18]. На 1 пациента с КРС, имеющих МАРС, приходится 1,22 малых аномалий. Структура наиболее часто зарегистрированных МАРС представлена в порядке убывания встречаемости: дополнительная хорда – 0,161, пролапс митрального клапана – 0,079, открытое овальное окно – 0,024.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Установлена высокая распространенность КРС у детей.

При анализе причинно-следственных взаимоотношений можно выделить состояния, когда ребенок рождается уже с сочетанной патологией сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем.

Поражение сердца и сосудов при пороках мочевой системы может иметь сочетанный характер, так как совпадают сроки тератогенного терминационного периода пороков почек и сердца – до восьмой недели эмбриогенеза.

По современным представлениям, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при патологии мочеполовых органов могут быть проявлением основного почечного заболевания, а с другой стороны – обуславливаться наличием синдрома дисплазии соединительной ткани сердца, т.е. рассматриваются как синдром, включающий в себя сим-

птомокомплекс кардиальных и экстракардиальных проявлений [19].

Существует точка зрения о взаимосвязи диспластических особенностей строения сердца и повышенного риска развития артериальной гипертензии [20]. Л.Н. Игишева и соавт. [21] подчеркивают, что 70% детей с нарушениями ритма имели малые аномалии сердца, которые являлись предикторами аритмий. В ряде исследований установлено наличие патогенетической связи между пролапсом митрального клапана и ложными хордами и аномалиями проводящей системы, которые развиваются в структурах сердца в период эмбрионального онтогенеза, причем в составе ложных хорд нередко обнаруживаются клетки проводящей системы сердца. По мнению О.А. Мутафьяна [22], эти МАРС «...являются дополнительными путями проведения импульса и представляют морфологический субстрат развившихся нарушений ритма».

При заболеваниях почек нередко выявляются антитела к тканям сердца, что свидетельствует о возможности параллельного развития аутоиммунных процессов в отношении миокарда [23]. Отмечена высокая частота осложнений сердечно-сосудистой системы (кардиомиопатия, гипертрофия левого желудочка) у детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, что предполагает общий иммунный механизм [24].

Но поиск истоков КРС все чаще направлен на пренатальный и антенатальный периоды. Выделены факторы внешней среды, оказывающие непосредственное влияние на нефрогенез плода: нарушения питания во время беременности (уменьшение в диете белка, метионина, глицина, витамина А); очень высокое или низкое потребление соли; гипергликемия у матери; курение, в том числе пассивное (уменьшение перфузии маточных артерий и повышение ИПФР-связующего протеина); прием медикаментов (глюкокортикоиды и др.) [25–27].

Во многих клинических и экспериментальных исследованиях убедительно доказана связь между низкой массой тела при рождении и различными ренальными дисфункциями в последующей жизни [28]. Задержка внутриутробного развития приводит к достоверному снижению числа нефронов [29]. Олигоневрония (уменьшение числа нефронов) способствует гиперфузии каждого из них с последующим гломерулосклерозом и гибелью нефрона [30]. Уже в раннем детстве запускается порочный круг олигоневрония – гиперперфузия нефрона – гломерулосклероз – гибель нефрона – олигоневрония, который по мере взросления сопровождается уменьшением числа действующих нефро-

нов и нарастанием клинических признаков поражения почек и сердечно-сосудистой системы [31].

Первой моделью влияния определенных факторов на развитие и прогрессирование болезней системы кровообращения стала так называемая теория «стиля жизни» (влияние курения, ожирения, жизненных условий на величину артериального давления, уровень холестерина и смертность в популяции) [32].

Фетальное программирование стало новой моделью познания этиологии болезней системы кровообращения, проявляющихся у взрослых [33]. Установлены убедительные взаимосвязи между низкими массой и длиной тела при рождении и уровнем артериального давления, заболеваемости кардиоваскулярными болезнями и коронарной болезнью сердца и смертностью во взрослом периоде жизни [34].

К середине девяностых годов прошлого столетия уже было проведено несколько десятков исследований, подтверждающих наличие взаимосвязи между низкой массой тела при рождении и артериальной гипертензией [35]. По расчетам R.R. Nuxley [36] при прочих равных условиях разница в массе тела при рождении в 1 кг соответствует разнице в показателях систолического артериального давления в 1–2 мм рт. ст. Разница только на первый взгляд кажется незначительной. В работе D.J.P. Barker et al. [37] показано, что среди финнов 1934–1944 годов рождения кумулятивная инцидентность артериальной гипертензии, требующей медикаментозной терапии, у рожденных с массой тела более 4 кг была 12%, а у рожденных с массой тела менее 3 кг составила уже 20%.

В экспериментах установлено влияние количественного и качественного характера питания беременных животных (в первую очередь, белка), уменьшения плацентарной перфузии, введения кортикостероидных гормонов на развитие у потомства нарушений нормального органогенеза почек и гипертензии [38].

В результате внутриутробной гипоксии, как показано в эксперименте, происходит снижение активности матриксных металлопротеиназ и повышение активности их ингибиторов, что приводит к накоплению депозитов коллагена в развивающемся сердце плода [39].

Имеются клинические наблюдения детей, рожденных с низкой массой тела и эндотелиальной дисфункцией и развитием в последующем кардиоваскулярных болезней [40]. Полученные экспериментальные данные подчеркивают, что применение антиоксидантов, витаминов С и Е уменьшает оксидативный стресс и вносит позитивный вклад

в уменьшении фетального программирования эндотелиальной дисфункции у животных [41].

Многие механизмы эмбриогенеза сердца, сосудов, почек и их взаимосвязь в течение внутриутробного периода остаются неизвестными. Безусловно, что будущие исследования необходимо сфокусировать на этих механизмах дисэмбриогенеза, роли генетических и эпигенетических факторов, действие которых реализуется в детском возрасте и в последующем взрослом периоде жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Встречаемость болезней системы кровообращения у детей с заболеваниями мочеполовой системы составила 104,1 на 1 000 детей, а встречаемость болезней мочеполовой системы у детей с заболеваниями системы кровообращения – 95,8 на 1 000 детей, получающих стационарное лечение в нефрологическом и кардиологическом отделениях соответственно. Распространенность КРС составляет 4,06 на 1 000 детей Санкт-Петербурга (5,21% от всех детей с поражением почек и мочевыводящих путей или 6,08% от всех детей с поражением сердца и сосудов).

КРС чаще наблюдается у девочек (66,7%) и несколько чаще регистрируется в возрастных группах 6–8 и 15–17 лет.

Из болезней мочеполовой системы врожденные пороки почек, пиелонефрит и инфекция мочевой системы, гломерулопатии занимают ведущее место в структуре КРС.

Из кардиологических заболеваний в структуре КРС преобладают врожденные пороки сердца и нарушения ритма и проводимости.

Нарушениями ритма и проводимости сердца, наиболее часто регистрируемые у пациентов с КРС, являются брадикардия, вегетативно-зависимая дисфункция узла, короткий PQ, экстрасистолия.

Малые аномалии развития сердца встречаются у 21,8% детей с КРС, причем наиболее часто выявляются дополнительная хорда, пролапс митрального клапана, открытое овальное окно.

Необходима совместная работа детских нефрологов и кардиологов для лучшего понимания КРС, что поможет скоординировать терапевтические программы лечения поражений почек и сердца.

С мощным прогрессом исследований в физиологии, медицине и других областях науки и практической реализации результатов исследований в ближайшем десятилетии можно ожидать изменение традиционного подхода к пониманию и анализу сложных биологических систем и процессов, происходящих в них. Можно полностью со-

гласиться с проф. А.В. Смирновым, что медицина, и нефрология в том числе, в ближайшем будущем приобретут формат П4: персонализированная (personalized), предсказательная (predictive), превентивная (preventive) и партнерская (participatory) [42]. Нам представляется, что проблема кардиоренального синдрома может стать одной из первых в нефрологии, реализованной в формате П4.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Ronco C, McCullough P, Anker S et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31:703-711
- Шутов АМ, Серов ВА. Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром? *Клиническая нефрология* 2010 (1): 44-48
- Portoles PJ, Cuevas BX. Cardiorenal syndrome. *Nefrologia* 2008; 28 (Suppl. 3): 29-32
- Schrier RW. Cardiorenal versus renocardiac syndrome: Is there a difference? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3 (12): 637
- Viswanathan G, Gilbert S. The Cardiorenal Syndrome: Making the Connection. *Int J of Nephrology* 2010; 2011: 1-10
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
- Ronco C, McCullough P, Anker SD. et al. Cardio-renal syndromes: an executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Contributions to Nephrology* 2010; 165: 54-67
- Dargie HJ. The cardiorenal syndrome as the cardiologist sees it. *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 2011; 16(4): 243-248
- Goldsmith D. The cardiorenal syndrome as the nephrologist sees it. *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 2011; 16(4): 248-250
- Ronco C, Haapto C, House AA et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (19): 1527-1539
- Price JF, Mott AR, Dickerson HA. et al. Worsening renal function in children hospitalized with decompensated heart failure: evidence for a pediatric cardiorenal syndrome? *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9: 279-284
- Schindler E, Sinzobahamvya N. Pediatric cardiorenal syndrome: A new name for an old problem? *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9: 343-344
- Price JF, Goldstein SL. Cardiorenal syndrome in children with heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2009; 6: 191-198
- Olowu WA. Acute childhood cardiorenal syndrome and impact of cardiovascular morbidity on survival. *Int J Nephrol* 2011; 2011: 412495
- Olowu WA. Epidemiology, pathophysiology, clinical characteristics and management of childhood cardiorenal syndrome. *World J Nephrol* 2012; 1(1): 16-24
- Эрман МВ. *Нефрология детского возраста*. СпецЛит., СПб., 2010, 683
- Школьников МА, Абдулатипова ИВ, Никитина СЮ, Осокина ГГ. Основные тенденции заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний детей и подростков в Российской Федерации. *Росс вестн перинат и педиатрии* 2005; 53(4):4-14
- Захарова ЮВ. Малые аномалии развития сердца у детей как проявление дисплазии соединительной ткани. *Consilium Medicum. Педиатрия* 2011; (2): 41-43
- Арсентьев ВГ, Арзуманова ТИ, Асеев МВ. и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей и подростков. *Педиатрия* 2009; 87 (1): 35-38
- Нечаева Г, Викторова ИИ, Друк И. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями. *Врач* 2006; (1): 20-23
- Игишева ЛН, Лысенко ОВ, Кульчицкая НГ. и др. Структурные изменения сердца при аритмиях у детей. *Мать и дитя в Кузбассе* 2007; 29(2): 6-9
- Мутафьян ОА. *Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков. Часть 2. Малые аномалии сердца*. СПб. 2005; 67-128
- Мукашева СБ, Мовчан ЕА. Прогноз и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений при хроническом гломерулонефрите. *Клиническая медицина* 2007; (2): 36-39
- Adedoyin O, Frank R, Vento S, Vergara M. Cardiac disease in children with primary glomerular disorders-role of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Cardiol* 2004; 19(4): 408-412
- Ingelfinger JR, Nuyt A-M. Impact of Fetal Programming, Birth Weight, and Infant Feeding on Later Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14(6): 365-371
- Nijland MJ, Nathanielsz PW. Developmental programming of the kidney. In: Newnham JP, Ross MG, eds. *Early Life Origins of Human Health and Disease*. Basel, Switzerland: Karger AG; 2009: 133-141
- Moritz KM, Wintour EM, Black MJ et al. Factors influencing mammalian kidney development: implications for health in adult life. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2008; 196: 1-78
- Bagby SP. Developmental origins of renal disease: Should nephron protection begin at birth? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 10-13
- Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 101-108
- Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994; 23 (2): 171-175
- Luyckx VA, Brenner BM. The Clinical Importance of Nephron Mass. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 898-910
- Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Social Med* 1977; 31: 91-95
- Geelhoed JJ, Jaddoe WV. Early influences on cardiovascular and renal development. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 677-692
- Alexander BT. Fetal programming of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: R1-R10
- Law CM, de Swiet M, Osmond C. et al. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *Br Med J* 1993; 306 (6869): 24-27
- Huxley RR. The role of size at birth and postnatal catchup growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens* 2000; 18(7): 815-831
- Barker DJP, Forsen T, Eriksson JG. et al. Growth and living conditions in childhood and hypertension an adult life: longitudinal study. *J Hypertens* 2002; 20(10): 1951-1956
- Vehaskari VM, Woods LL. Prenatal Programming of Hypertension: Lessons from Experimental Models. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2545-2556
- Tong W, Xye Q, Li Y, Zhang L. Maternal hypoxia alters matrix metalloproteinase expression patterns and causes cardiac remodeling in fetal and neonatal rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301(5): H2113-2121
- Ojeda NB, Grigore D, Alexander BT. Intrauterine Growth Restriction: Fetal programming of hypertension and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15(2): 101-106
- Williams SJ, Hemmings DG, Mitchell JM et al. Effects of maternal hypoxia or nutrient restriction during pregnancy on endothelial function in adult male rat offspring. *J Physiol* 2005; 565: 125-135
- Смирнов АВ. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011; 15(2): 11-19

Поступила в редакцию 28.09.2012 г.

Принята в печать 11.10.2012 г.

© Н.М.Зайкова, В.В.Длин, Л.Синицына, 2012  
УДК 616.62-008.13-032-053.32-06:616.61-001]:575.17

*Н.М. Зайкова<sup>1</sup>, В.В. Длин<sup>2</sup>, Л. Синицына<sup>1</sup>*

## ПРОКАЛЬЦИТОНИН В МОЧЕ – КАК МАРКЕР ТЯЖЕСТИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫМ РЕФЛЮКСОМ

*N.M. Zaikova, V.V. Dlin, L. Sinitsina*

## PROCALCITONIN IN URINE – AS A MARKER OF RENAL TISSUE SEVERE DAMAGE IN CHILDREN WITH VESICoureTERAL REFLUX

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, Кишинев, Молдова; <sup>2</sup>НИИ педиатрии и детской хирургии, Москва, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Установить клиническое значение определения прокальцитонина (ПКТ) в моче у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) и рефлюкс-нефропатией (РН). **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 25 детей с инфекцией мочевой системы (ИМС) в возрасте от 6 до 10 лет (средний возраст  $6,34 \pm 4,67$ ), в том числе 17 девочек и 8 мальчиков. Верификация диагноза проводилась на основании данных анамнеза заболевания и уронефрологического обследования больных. I степень ПМР диагностирована у 2 детей (8%), ПМР II степени – у 7 детей (28%), ПМР III степени – у 3 (12%), ПМР IV–V степени – у 13 детей (52%). В зависимости от наличия и степени тяжести РН по данным ДМСА-сцинтиграфии все дети были распределены на 2 группы: 1-я группа – 6 детей с ПМР без очагов склероза, 2-я группа – 19 детей с РН, в том числе 11 детей с I–II степенью РН (тип А и В) и 8 пациентов с III–IV степенью РН (тип С и D). Все дети, включенные в исследование, не имели обострения ИМС в период сбора мочи на ПКТ и при проведении ДМСА-сцинтиграфии. ПКТ изучали в утренней моче иммунохроматографическим тестом (*метод Brachms PCT-Q*). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что уровень мочевого экскреции ПКТ у детей с ПМР отражает наличие и выраженность РН. Наиболее высокий уровень ПКТ в моче наблюдался у детей с III–IV степенями РН и был почти в 6 раз выше, чем у детей без РН по данным ДМСА-сцинтиграфии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные результаты позволяют рекомендовать исследование ПКТ в моче в качестве дополнительного неинвазивного маркера повреждения паренхимы почек, в том числе, вероятно, и для определения латентного воспаления в почечной паренхиме при ПМР.

**Ключевые слова:** пузырно-мочеточниковый рефлюкс, прокальцитонин, рефлюкс-нефропатия.

### ABSTRACT

**THE AIM.** To evaluate the clinical relevance of procalcitonin (PCT) determination in urine in children with vesicoureteral reflux (VUR) and reflux nephropathy (RP). **MATERIALS AND METHODS.** 25 children aged 6 to 10 years (average age  $6,34 \pm 4,67$ ) with urinary tract infection (UTI), including 17 girls (68%) and 8 boys were examined. Diagnosis verification was carried out on the basis of anamnesis data and urological patient examination. VUR I degree was diagnosed in 2 children (8%), VUR II degree – in 7 (28%), VUR III degree – in 3 (12%), VUR IV-V degree – in 13 children (52%). Depending on existence and severity of RP under results of the DMSA-scan all children were divided into 2 groups: 1 group – 6 (24%) children with VUR without sclerosis focuses, 2<sup>nd</sup> group – 19 children with RP, including 11 children with I-II degree of RP (type A and B) and 8 patients with III-IV degree of PN (type C and D). All children included in research had no UIT at PCT and DMSA-scan. PCT was inspected in first void urine by immunoassay (Brachms PCT-Q method). **RESULTS.** It is established that urine PCT excretion level in children with VUR reflects existence and intensity of RP. The highest PCT level in urine was observed in children with RP III-IV degree and was practically 6 times higher than in children without RP according to DMSA-scan data. **CONCLUSION.** Findings allow to recommend PCT research in urine as an additional noninvasive marker of renal parenchyma injury and also, possibly, for diagnosis latent inflammation in kidney parenchyma at VUR.

**Key words:** vesicoureteral reflux, procalcitonin, reflux nephropathy.

### ВВЕДЕНИЕ

Диагностика хронического воспалительного процесса в почечной ткани, особенности его течения, при отсутствии явных признаков обострения остается предметом для научных и практических

поисков. Биомаркерами любой воспалительной реакции считаются: С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитоз [1]. Разработка и поиск новых биомаркеров в моче при бактериальном воспалении в почечной ткани, приводящие к развитию тубулоинтерстициально-го фиброза, является чрезвычайно важной задачей.

В последние годы предложены новые потенци-

Зайкова Н.М. г.Кишинев, Буребиста, 93, Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства. Тел. + 373225235586, E-mail: nataliazaikova@mail.ru

альные биомаркеры бактериального воспаления: такие как интерлейкины, простагландины, провоспалительные цитокины прокальцитонин (ПКТ) и некоторые другие. Прокальцитонин – молекула-предшественник кальцитонина, гликопротеин с молекулярной массой около 14,5 кДа. В норме уровень ПКТ в плазме крови менее 0,2 нг/мл. Прокальцитонин продуцируется С-клетками щитовидной железы. При инфекционной патологии любой локализации он стимулируется эндоксинами и провоспалительными цитокинами и появляется в высоком титре в плазме крови и коррелирует с ее тяжестью [2, 3].

Первоначально ПКТ привлек внимание исследователей в качестве возможного маркера злокачественных новообразований [4]. М. Assicot и соавт. первыми описали прокальцитонин как ранний маркер бактериальной инфекции, который коррелирует с тяжестью инфекционного процесса [5]. В дальнейшем большинство исследователей в разных странах изучали роль ПКТ в крови, как маркера системного воспаления и использование его при дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций у лихорадящих детей [6].

В литературе имеются сообщения об уровне ПКТ в крови у детей при заболеваниях почек. В исследованиях М.К. Gürgöze и соавт. показано, что уровень ПКТ тесно коррелировал с уровнями провоспалительных цитокинов при остром пиелонефрите [7]. Тот факт, что уровень ПКТ повышался следом за уровнями провоспалительных цитокинов, дает основание предполагать, что продукция ПКТ при системном воспалении стимулируется этими цитокинами [8]. S. Leroу и соавт. установили диагностическую ценность этого маркера в крови у детей с различной степенью пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) на фоне инфекции мочевой системы [9]. В то же время М. Zaffanello и соавт. и Е. Mantadakis и соавт. доказали высокую специфичность исследования в

крови ПКТ (>0,5 нг/мл) как маркера почечного повреждения при инфекции мочевых путей и ПМР, но недостаточную его информативность в определении почечного повреждения у больных с ПМР, осложненным рефлюкс-нефропатией (РН) [10, 11].

Вместе с тем, при наличии аналитических обзоров, посвященных определению ПКТ в крови, информация о его определении в моче весьма скудная. М. Meisner и соавт. отметили, что экскреция ПКТ в моче достоверно уменьшалась у больных с сепсисом с тяжелым почечным повреждением [12].

Цель работы: установить клиническое значение определения прокальцитонина в моче у детей с ПМР и рефлюкс-нефропатией.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нефрологическом и урологическом отделении НИИОЗМиР (2007–2010 гг.) обследовано 25 детей с инфекцией мочевой системы в возрасте от 6 до 10 лет (средний возраст 6,34±4,67), в том числе 17 девочек и 8 мальчиков (68 и 32% соответственно). Длительность заболевания от момента появления жалоб до постановки диагноза и выявления ПМР составляла 21,53±3,4 мес.

Верификация диагноза проводилась на основании данных анамнеза заболевания и уронефрологического обследования больного, включавшее ультразвуковое исследование органов мочевой системы, доплерографию, микционную цистографию, экскреторную урографию, статическую и динамическую нефросцинтиграфию, клинические анализы крови и мочи, определение уровня мочевины и креатинина в крови, расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца, исследование концентрационной функции почек в пробе Зимницкого, бактериологическое исследование мочи, измерение артериального давления.

Для оценки степени выраженности РН у детей с ПМР была проведена статическая ДМСА-сцинтиграфия через 6 мес после установления

#### Клиническая характеристика обследованных групп больных (анамнестические данные, М±δ)

Параметры	Дети без РН, N=6	Дети с РН, N=19	p
Возраст, лет	6,38±2,33	5,45±2,11	НД
Лейкоциты крови (x10 <sup>9</sup> )	7,89±3,25	13,55±4,31	<0,05
СОЭ (мм/ч)	10,56±4,15	14,78±5,43	НД
Общий анализ мочи (лейкоциты в поле зрения)	18,16±5,25	33,78±6,31	<0,05
ПМР I степени, n (%)	2 (33,3%)	0	<0,05
ПМР II степени, n (%)	3 (50%)	4 (21,05%)	НД
ПМР III степени, n (%)	0	3 (15,78%)	<0,05
ПМР IV–V степени, n (%)	1 (16,6%)	12 (63,15%)	<0,05

Примечание. НД – различия между группами недостоверны.

ПМР или последнего эпизода инфекции мочевой системы (ИМС) в отделении ядерной медицины Республиканской клинической больницы (зав. отделением В.В. Карецкая). Степень почечного повреждения определялась согласно классификации A. Piepsz и соавт.: тип А – 1–2 рубца, тип В – 2–3 рубца с сохраненной почечной паренхимой, тип С – очагово-диффузное распространение склеротических очагов с сохранением почечного контура, тип D – «маленькая» или атрофированная почка [13]. В зависимости от наличия и степени тяжести РН по данным ДМСА-сцинтиграфии все дети были распределены на 2 группы: 1-я группа – 6 детей с ПМР без очагов склероза, 2-я группа – 19 детей с РН, в том числе 11 детей с I–II степенью РН (тип А и В) и 8 пациентов с III–IV степенью РН (тип С и D). Все дети, включенные в исследование, не имели обострения ИМС в период сбора мочи на ПКТ и при проведении ДМСА-сцинтиграфии.

ПКТ изучали в утренней моче иммунохроматографическим тестом (*метод Brachms PCT-Q*) в биохимической лаборатории Государственного медицинского университета «Н. Тестимицану» (зав. лабораторией, проф. В. Гудумак). Для верификации содержания ПКТ в моче его уровень пересчитывали на креатинин мочи (нг/ммоль Cr) в данной порции.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica for Windows 6.0 с расчетом таблиц сопряженности качественных признаков с определением  $\chi^2$  и корреляционного анализа. Достоверными считались различия показателей при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 25 пациентов с ПМР фебрильная инфекция мочевых путей встречалась у 17 (68%) детей и изолированная лейкоцитурия – у 8 (32%), в том числе – у 6 пациентов без очагов склероза и 2 больных с признаками рефлюкс-нефропатии. Как в 1-й, так и во 2-й группе основным микроорганизмом, выделенным из мочи в период обострения, являлась *E.coli* ( $\chi^2=1,28$ ,  $p>0,05$ ), другие бактерии, такие как *Proteus*, *Klebsiella* и *Enterococcus*, встречались реже (5,3; 4 и 2,8% соответственно,  $\chi^2=0,329$ ,  $p>0,05$ ).

Односторонний ПМР диагностирован у 15 детей (60%), двусторонний – у 10 (40%) ( $\chi^2=1,97$ ,  $p>0,05$ ). I степень ПМР диагностирована у 2 детей (8%), II степени – у 7 детей (28%), III степени – у 3 (12%), IV–V степени – у 13 детей (52%).

Высокая степень ПМР достоверно чаще встречалась у детей младшего возраста (63,1%), причем степень рефлюкса уменьшалась в старшей возраст-

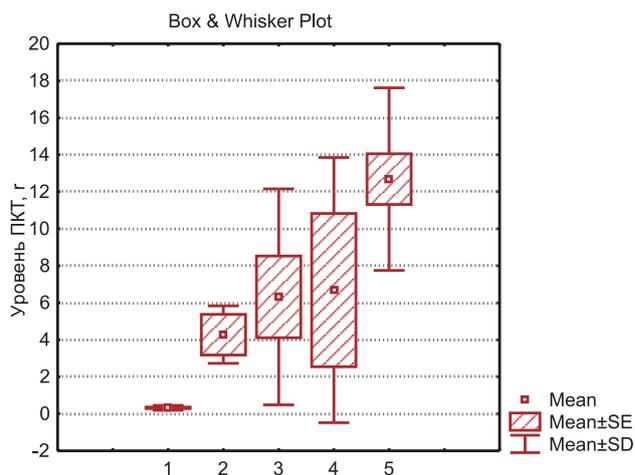


Рис. 1. Уровень ПКТ (нг/ммоль Cr) в моче в зависимости от степени ПМР, где 1 – контроль, 2 – ПМР I степени, ПМР II степени, ПМР III степени, ПМР IV–V степени.

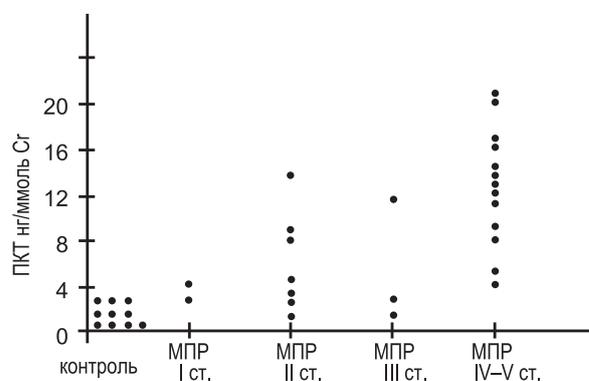


Рис. 2. Индивидуальные значения ПКТ (нг/ммоль Cr) в моче в зависимости от степени ПМР.

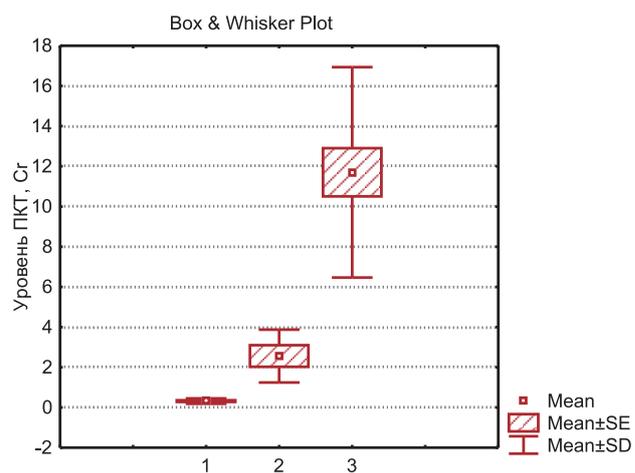


Рис. 3. Уровень ПКТ (нг/ммоль Cr) в моче с и без РН (1 – контроль, 2 – без РН, 3 – с РН).

ной группе ( $\chi^2=9,52$ ,  $p<0,01$ ). Выявлено преобладание девочек с ПМР (68%).

Степень тяжести почечного рубцевания статистически была зависима от степени ПМР. В группе детей с РН в 63,15% случаев отмечалась IV–V степень ПМР при сравнении с группой детей без

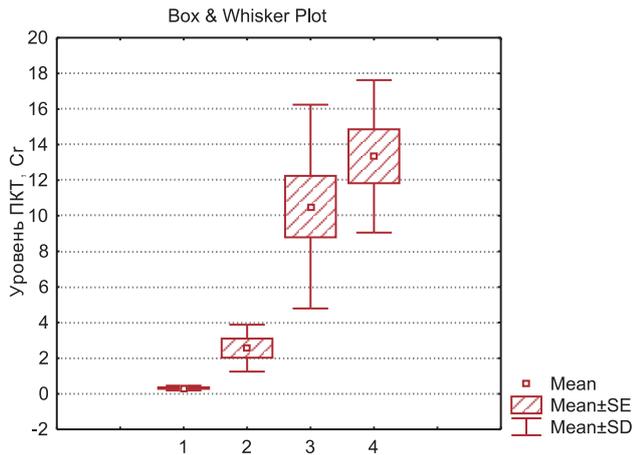


Рис. 4. Уровень ПКТ (нг/ммоль Cr) в моче в зависимости от тяжести PH (1 – контроль, 2 – без PH, 3 – I–II степень PH, 4 – III–IV степень PH).

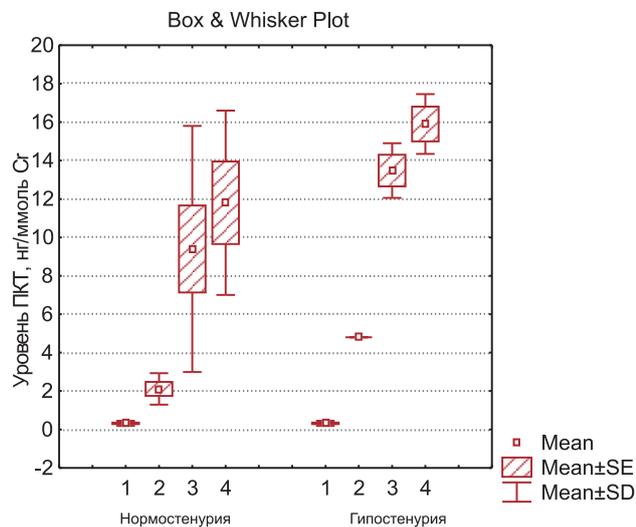


Рис. 5. Уровень ПКТ (нг/ммоль Cr) в моче у детей с и без PH (1 – контроль, 2 – без PH, 3 – I–II степень PH, 4 – III–IV степень PH) в зависимости от концентрационной функции почек.

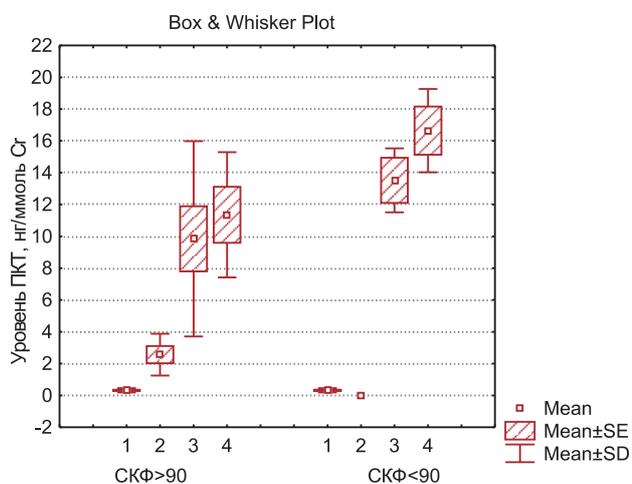


Рис. 6. Уровень ПКТ (нг/ммоль Cr) в моче у детей с и без PH (1 – контроль, 2 – без PH, 3 – I–II степень PH, 4 – III–IV степень PH) в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

очагов склероза, где высокая степень ПМР встречалась только в 16,6% ( $p < 0,05$ ).

При анализе анамнестических данных установлено, что уровень лейкоцитов в крови и лейкоцитов в моче были достоверно повышены в группе детей с признаками рубцового повреждения почек, при сравнении с группой без очагов ( $p < 0,05$ ) (таблица).

Средний уровень ПКТ в моче при I степени ПМР составил  $4,28 \pm 1,1$  нг/ммоль Cr, что достоверно ниже, чем при IV–V степени ( $12,68 \pm 1,37$  нг/ммоль Cr). Не найдено достоверных различий в уровне ПКТ в моче между II и III степенью ПМР ( $6,32 \pm 2,21$  и  $6,68 \pm 4,14$  нг/ммоль Cr,  $p > 0,05$  соответственно). Наиболее высокий уровень ПКТ был выявлен у 13 детей с IV–V степенью ПМР ( $12,68 \pm 1,37$  нг/ммоль Cr), низкий уровень ПКТ чаще определялся при низких степенях ПМР ( $\chi^2 = 8,445$ ,  $p < 0,05$ , рис. 1, 2).

Уровень ПКТ в моче у детей с фебрильной инфекцией мочевой системы в анамнезе был почти в 2 раза выше, чем у детей с изолированной лейкоцитурией ( $13,89 \pm 4,11$  и  $7,83 \pm 2,15$  нг/ммоль Cr соответственно,  $p < 0,05$ ).

Выявлена взаимосвязь между степенью PH и уровнем ПКТ в моче. Так, в 1-й группе детей без признаков PH уровень ПКТ был достоверно ниже, чем в группе детей с PH ( $2,56 \pm 0,5$  и  $11,7 \pm 1,2$  нг/ммоль Cr соответственно,  $p < 0,001$ ) (рис. 3). Можно предположить, что это связано с наличием и тяжестью повреждения паренхимы почек.

Об этом свидетельствует тот факт, что у детей без признаков PH определен достоверно более низкий уровень ПКТ в моче по сравнению с детьми с легкой (I–II) и тяжелой (III–IV) степенями PH ( $p < 0,01$ ). При III–IV степени PH уровень ПКТ в моче был выше, чем при I–II степени PH, но не достоверно ( $9,4 \pm 2,3$  и  $11,8 \pm 2,1$  соответственно,  $p > 0,05$ ) (рис. 4).

У 18 (72%) детей, по данным пробы Зимницкого, была выявлена нормостенурия, в том числе у 5 (27,8%) детей без PH, у 8 (44,4%) – с I–II степенью PH и у 5 (27,8%) – с III–IV степенью PH. Уровень ПКТ в этих группах не отличался от выявленных ранее закономерностей, а именно – низкий уровень ПКТ встречался у детей без PH ( $2,1 \pm 0,37$ ) и наиболее высокий при III–IV степенях PH ( $11,8 \pm 2,1$ ,  $p < 0,01$ , рис. 5). Сходные тенденции отмечены и в группе детей с гипостенурией. Гипостенурия была выявлена у 7 (28%) детей, в том числе у одного ребенка без PH (14,3%), 3 детей (42,9%) с I–II степенью PH и у 3 (42,9%) детей с III–IV степенью PH. В этой группе также уровни ПКТ в моче были наиболее высокими при III–IV степени PH ( $15,9 \pm 0,9$ ).

и значительно выше, чем в группе детей с нормостенурией ( $11,8 \pm 2,1$ ,  $p < 0,01$ , см. рис. 5).

Следовательно, чем больше нарушена концентрационная функция почек, а значит и выше степень поражения тубулоинтерстициальной ткани почек, тем более высок уровень ПКТ в моче, как при тяжелых, так и при легких степенях РН.

СКФ по Шварцу менее 90 мл/мин наблюдалась у 5 (26,31%) детей с РН, в том числе у 3 (60%) пациентов с III–IV степенью РН и у 2 (40%) пациентов с I–II степенью РН. СКФ более 90 мл/мин определялась у 6 (30%) детей без РН, у 9 (45%) детей с I–II степенью РН и у 5 (25%) пациентов с III–IV степенью РН. Установлено, что у детей со сниженной скоростью СКФ уровень ПКТ в моче был выше по сравнению с группой детей с нормальной СКФ ( $p < 0,05$ ) (рис. 6). Внутри групп сохранялись те же закономерности, а именно – низкий уровень ПКТ у детей без РН ( $4,8 \pm 1,9$ ) и наиболее высокий при III–IV степенях РН ( $15,9 \pm 0,9$ ,  $p < 0,01$ , см. рис. 6). У детей с I–II степенью РН с нормостенурией и нормальной СКФ уровень ПКТ составил  $9,4 \pm 2,3$  и  $9,8 \pm 2,05$  нг/моль Сг соответственно, что достоверно ниже, чем при гипостенурии и сниженной СКФ у детей с III–IV степенью РН, где его уровень составил  $15,9 \pm 0,9$  и  $16,7 \pm 1,5$  нг/ммоль Сг соответственно ( $p < 0,01$ ).

Следовательно, имеется обратная взаимосвязь СКФ и концентрационной функции почек с уровнем ПКТ. Вероятно, это связано с повреждением как гломерул, так и тубулоинтерстиция у детей со сниженной СКФ и гипостенурией и высоким уровнем ПКТ, что сопровождается как к повышению фильтрации ПКТ, так и к снижению его реабсорбции проксимальными канальцами, что в итоге приводит к повышению мочевого уровня ПКТ у детей с ПМР и с РН.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ранняя диагностика степени повреждения почечной паренхимы и адекватная терапия ИМС, особенно у детей с ПМР, очень сложна, а литературные данные противоречивы. Воспаление, возникающее на фоне тканевого повреждения, сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов и белков острой фазы, выявление которых свидетельствуют о степени его тяжести [15–17]. В нашем исследовании мы определили, что уровень ПКТ в моче зависит от степени почечного повреждения и канальцевой дисфункции. Возможно, при рецидивирующей ИМС у детей с ПМР и РН развивается хронический воспалительный процесс в почках, который приводит к повышенному синтезу эндотоксинов и

провоспалительных цитокинов в результате их воздействия на щитовидную железу, что, в свою очередь, приводит к усилению синтеза ПКТ и повышению его уровня в крови. При этом в моче наблюдается повышение уровня ПКТ как за счет фильтрации через гломерулярный фильтр его большего количества, так и за счет нарушения его реабсорбции, обусловленного повреждением проксимальных канальцев нефрона [18]. По-видимому, с тяжестью повреждения нефрона и обусловлены различия в уровне ПКТ у детей с легкой и тяжелой степенями РН.

Несмотря на то, что роль ПКТ в воспалительной реакции и цитокиновом каскаде при почечном повреждении остается неизвестной, его использование в диагностике инфекции мочевой системы оценивается различными авторами чрезвычайно высоко [7–11, 14–17, 19, 20]. S. Leroy и соавт. определили стабильную зависимость между концентрацией ПКТ в крови и степенью ПМР и предложили использование ПКТ при обследовании больных с ИМС [9]. В то же время, положительную корреляцию между уровнем ПКТ в крови, острофазовыми показателями и ПМР у 52 детей с острым пиелонефритом отметили S. Bressan и соавт., но не нашли зависимость его от степени ПМР [21]. В отличие от авторов, нами была выявлена взаимосвязь уровня ПКТ в моче со степенью ПМР, а также со степенью активности воспалительного процесса в анамнезе и тяжестью РН. Нам представляется, что выявленная связь со степенью ПМР – косвенная, и уровень ПКТ в моче зависит, прежде всего, от тяжести РН и выраженности воспалительного, в том числе и латентно протекающего, процесса в почечной ткани. При определении ПКТ в моче в неактивную фазу пиелонефрита его уровень был повышенным у пациентов с ПМР и РН. Дополнительным подтверждением этого является выявленная взаимосвязь уровня ПКТ в моче и степени тяжести почечного повреждения. Наши исследования косвенно согласуются с исследованиями A. Kotoula и соавт. Авторы определили высокую корреляцию между ПКТ в крови у больных с почечными рубцами при сравнении с больными без рубцов и предложили использовать его как ранний маркер рубцевания почечной ткани [22].

Статическая ДМСА-нефросцинтиграфия является «золотым» стандартом диагностики поражения почечной паренхимы, локализации очагов нефросклероза и определения классификации РН. Методом статической ДМСА-нефросцинтиграфии определяют 4 типа поражения почечной паренхимы [13, 23, 24]. В то же время, нефросцинтиграфия является дорогостоящим методом и не во всех

диагностических центрах имеется возможность ее проведения [23].

Так как наиболее высокий уровень ПКТ в моче наблюдался у детей с III–IV степенью РН и был почти в 6 раз выше, чем у детей без РН, по данным ДМСА-сцинтиграфии, определение ПКТ в моче может использоваться в качестве неинвазивного диагностического маркера тяжести почечного повреждения. В связи с этим определение ПКТ в моче у детей с ПМР и ИМС важно для раннего выявления больных с РН до или при невозможности проведения ДМСА-сцинтиграфии, что является дополнительным обоснованием для более углубленного их обследования и, возможно, изменения тактики наблюдения и лечения.

Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего изучения роли ПКТ, как одного из диагностических маркеров повреждения почечной паренхимы, в первую очередь необходимо понять – отражает ли мочевого уровень ПКТ степень повреждения почечной ткани или латентное течение воспалительного процесса в ней?

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлен высокий уровень ПКТ в моче у детей с III–IV степенями, который оказался почти в 6 раз выше, чем у детей без РН (по данным ДМСА-нефросцинтиграфии). Можно предполагать, что его высокий уровень наблюдается у детей с воспалительным, в том числе и латентно протекающим тубулоинтерстициальным процессом.

Полученные результаты позволяют рекомендовать исследование ПКТ в моче в качестве дополнительного неинвазивного маркера повреждения паренхимы почек и определения латентно протекающего воспалительного процесса в почечной паренхиме при ПМР.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Oberhoffer M, Russwurm S, Bredle D. et al. Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points. *Intensive Care Med* 2000; 26: 170-174
2. Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG. et al. Production of novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature* 1983; 304: 129-135
3. Adema GJ, Baas PD: A Novel Calcitonin-encoding mRNA is Produced by Alternative Processing of Calcitonin/Calcitonin Gene-related Peptide-I. *The Journal of Biological Chemistry* 1992; 267: 7943-7948
4. Ghillani PP, Motte P, Troalen F. et al. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patient with malignant diseases. *Cancer Res* 1989; 49: 6845-6851
5. Assicot M, Gendrel D, Carsin H. et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341 :515 –518
6. Старовойтова ЕВ, Федоров АМ, Ботвиньева ВВ, Таточенко ВК. Значение маркеров бактериального воспаления при дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций у лихорадящих детей. *Детские инфекции* 2007; 6 (2): 20-25
7. Gürgöze MK, Akarsu S, Yilmaz E. et al. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatric Nephrology* 2005; 20 (10): 1445–1448
8. Tuerlinckx D, Vander Borgh T. Is procalcitonin a good marker of renal lesion in febrile urinary tract infection? *European Journal of Pediatrics* 2005; 164 (10): 651–652
9. Leroy S, Gervaix A. Procalcitonin: A key marker in children with urinary tract infection. *Advances in urology* 2011; 2011: 397618
10. Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M, Fanos V. Is serum procalcitonin able to predict long-term kidney morbidity from urinary tract infections in children? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2008; 46 (10), 1358–1363
11. Mantadakis E, Plessa E, Vouloumanou EK. et al. Serum procalcitonin for prediction of renal parenchymal involvement in children with urinary tract infections: a meta-analysis of prospective clinical studies. *The Journal of Pediatrics* 2009; 155 (6): 875–881
12. Meisner M, Lohs T, Huettemann E. et al. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *European Journal of Anaesthesiology* 2001; 18 (2): 79–87
13. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I. et al. Pediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for 99-mTc-DMSA scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:37-41
14. Benador N, Siegrist C-A, Gendrel D. et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics*. 1998; 102:1422–1425
15. Gervaix A, Galletto-Lacour A, Gueron T. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 507-511
16. Pecile P, Romanello C. Procalcitonin and pyelonephritis in children. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20 (1):83-87
17. Gurgöze MK, Akarsu S, Yilmaz E. et al. Pro inflammatory cytokines and pro calcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1445-1448
18. Preas HL, Nylen ES, Snider RH. Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia. *J Infect Dis* 2001; 184:373-376
19. Nikfar R, Khotae G, Atae N, Shams S. Usefulness of procalcitonin rapid test for the diagnosis of acute pyelonephritis in children in the emergency department. *Pediatrics International* 2010; 52 (2): 196–198
20. Захарова ИН, Кучерова ВВ. Роль прокальцитонина в дифференциальной диагностике микробно-воспалительных заболеваний почек. Актуальные проблемы детской нефрологии. *Материалы Международной школы и научно-практической конференции по детской нефрологии* Оренбург; 2010: 130
21. Bressan S, Andreola B, Zucchetto P, Montini G. Procalcitonin as a predictor of renal scarring in infants and young children. *Pediatr. Nephrology* 2009; 24: 1199-1204
22. Kotoula A, Gardikis S, Tsalkidis A. Procalcitonin for the early prediction of renal parenchymal involvement in the children with UTI: preliminary results. *International Urology and Nephrology* 2009; 41 (2):393-399
23. Karavanaki K, Haliotis FA, Haliotis F.A. DMSA scintigraphy in febrile urinary tract infections could be omitted in children with low procalcitonin levels. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2007; 15 (6): 377–381
24. Аничкова ИВ, Папаян АВ. Рефлюкс-нефропатия. *Клиническая нефрология детского возраста* СПб.: Левша Санкт-Петербург 2008: 452-457

Поступила в редакцию 27.09.2012 г.  
Принята в печать 11.10.2012 г.

© А.В.Смирнов, А.Г.Кучер, В.А.Добронравов, О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, В.Г.Сиповский, М.И.Зарайский, Г.Т.Иванова, Е.Б.Сиповская, И.Г.Каюков, 2012  
УДК 616.61-002.7:616.617-007.272-08:635.655]-092.4

*А.В. Смирнов<sup>1,2</sup>, А.Г. Кучер<sup>1,2</sup>, В.А. Добронравов<sup>1,2</sup>, О.Н. Береснева<sup>1</sup>,  
М.М. Парастаева<sup>1</sup>, В.Г. Сиповский<sup>1</sup>, М.И. Зарайский<sup>3</sup>, Г.Т. Иванова<sup>4</sup>,  
Е.Б. Сиповская<sup>1</sup>, И.Г. Каюков<sup>1,5</sup>*

## ДИЕТАРНЫЙ СОЕВЫЙ ПРОТЕИН ЗАМЕДЛЯЕТ РАЗВИТИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО ФИБРОЗА У КРЫС С ОДНОСТОРОННЕЙ ОБСТРУКЦИЕЙ МОЧЕТОЧНИКА: ВВЕДЕНИЕ В НУТРИТИВНУЮ ЭПИГЕНОМИКУ

*A.V. Smirnov, A.G. Kucher, V.A. Dobronravov, O.N. Beresneva,  
M.M. Parastaeva, V.G. Sipovskiy, M.I. Zaraiskiy, G.T. Ivanova,  
E.B. Spovskaya, I.G. Kayukov*

## DIETARY SOYA PROTEIN SLOWS DOWN INTERSTITIAL RENAL FIBROSIS DEVELOPMENT IN RATS WITH UNILATERAL URETERAL OBSTRUCTION: INTRODUCTION TO NUTRITIONAL EPIGENOMICS

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии, <sup>2</sup> кафедра пропедевтики внутренних болезней, <sup>3</sup>кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, <sup>4</sup>лаборатория экспериментальной и клинической кардиологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, <sup>5</sup>кафедра нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Проанализировать влияние рациона с высоким содержанием соевого белка на уровни экспрессии трансформирующего фактора роста (TGF-β1), нуклеарного фактора транскрипции (NFκB) и выраженность морфологических признаков фиброза и воспаления в почечной ткани крыс с односторонней обструкцией мочеточника (ОМ). **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Односторонняя перевязка мочеточника левой почки выполнена у 6 крыс линии Wistar, находящихся на стандартной диете (20% животного белка; контрольная группа) и 7 животных (опытная группа), которые сразу после наложения лигатуры на мочеточник переводились на рацион, включающий 50% соевого протеина (соевый изолят SUPRO 760, Solae Europe S.A., Швейцария). Срок наблюдения после ОМ составил 14 сут. У экспериментальных животных контролировалась величина среднего артериального давления (АД), было проведено светооптическое морфологическое исследование и определялись уровни экспрессии NFκB и TGFβ-1 в почечной ткани. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Не выявлено существенного изменения величины среднего АД у крыс через 2 нед. после операции по сравнению с дооперационным уровнем как в опытной, так и контрольной группе. Относительный уровень экспрессии нуклеарного фактора транскрипции NFκB в левых почках (с обструкцией мочеточника) в контрольной группе в 1,5 раза превышал таковой в контралатеральных органах. У крыс из опытной группы не наблюдалось существенных различий в уровнях относительной экспрессии NFκB в правой (здоровой) и левой (экспериментальной) почках. Иммуногистохимическая активность TGF-β1 в почках с перевязанным мочеточником отчетливо возрастала в обеих группах, но у крыс, находящихся на соевом рационе, она была достоверно ниже. Также в обеих группах в почках с перевязанным мочеточником обнаруживались явные морфологические признаки тубулоинтерстициального воспаления и фиброза. Однако распространенность этих изменений у крыс, получающих соевую диету, была существенно меньше. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты проведенной работы показали, что: (1) назначение рациона с 50% содержанием соевого белка существенно уменьшает выраженность воспалительно-фибротических изменений в интерстиции почек крыс после унилатеральной обструкции мочеточника; (2) снижение тяжести тубулоинтерстициальных повреждений в данной модели ассоциируется с уменьшением экспрессии TGFβ-1 и NFκB; (3) обсуждаются механизмы прямого влияния соевого белка на экспрессию генов TGFβ-1 и NFκB в почечной паренхиме.

**Ключевые слова:** почки, односторонняя обструкция мочеточника, тубулоинтерстициальный фиброз, трансформирующий фактор роста TGFβ-1, нуклеарный фактор транскрипции NFκB, соевый протеин.

## ABSTRACT

**AIM OF RESEARCH.** To analyze effect of high soya protein diet on expression levels of transforming growth factor (TGF $\beta$ -1), nuclear transcription factor (NF $\kappa$ B) and intensity of morphological characteristics of fibrosis and inflammation in renal tissue of rats with unilateral ureteral obstruction (UUO). **MATERIALS AND METHODS.** Unilateral left kidney ureter ligation was performed in 6 Wistar rats keeping standard diet (20% of animal protein; control group) and 7 animals (experiment group) after ureter ligation were put on diet with 50% soya protein (soybean isolates SUPRO 760, Solae Europe S.A., Switzerland). Follow-up period after UUO was 14 days. In experimental animals checked mean arterial pressure (AP) value, was performed light-optic morphologic research and estimated expression levels of NF $\kappa$ B and TGF $\beta$ -1 in renal tissue. **RESULTS.** In both, experimental and control groups no significant changes of average AP value in rats in 2 weeks after operation in comparison with presurgical level was revealed. Relative expression level of nuclear transcription factor NF $\kappa$ B in left kidneys (with ureteral obstruction) in control group was 1,5 times higher than in contralateral organs. In rats from experimental group no significant differences in relative expression levels of NF $\kappa$ B observed in both, right (healthy) and left (experimental) kidneys. Immunohistochemical activity of TGF $\beta$ 1 in kidneys with ligatured ureter distinctly increased in both groups, but in rats on soya diet it was lower. Also in both groups in kidneys with ligatured ureters revealed distinct morphological characteristics of tubulointerstitial inflammation and fibrosis. However popularity of these alterations in rats receiving soya diet was significantly lower. **CONCLUSION.** Results of the research testified that: (1) prescription of diet with 50% soya protein significantly reduces intensity of inflammatory-fibrotic alterations in renal interstitium of rats after unilateral ureteral obstruction; (2) decrease of tubulointerstitial damage severity in this model is associated with decrease of expression of TGF $\beta$ -1 and NF $\kappa$ B; (3) mechanisms of soya protein direct effect on expression of genes TGF $\beta$ -1 and NF $\kappa$ B in renal parenchyma are being discussed.

**Key words:** kidneys, unilateral ureteral obstruction, tubulointerstitial fibrosis, transformation growth factor TGF $\beta$ -1, nuclear transcription factor NF $\kappa$ B, soya protein.

## ВВЕДЕНИЕ

Клиницисты-нефрологи и клинические морфологи давно заметили, что тубулоинтерстициальный фиброз имеет ведущее значение в прогрессировании хронических нефропатий, даже если они формально являются «первично-гломерулярными» заболеваниями, например гломерулонефритами. Среди отечественных специалистов, пожалуй, наиболее последовательным апологетом такой точки зрения была М.Я. Ратнер («тубуло-интерстициальный компонент») [1]. Из зарубежных специалистов следовало бы упомянуть многих, но, по нашему мнению, наибольшее впечатление произвели работы группы немецких морфологов под руководством А. Bohle [2–5].

При большинстве почечных заболеваний развитие фиброза определяется комплексом механизмов (иммуновоспалительных, метаболических, гемодинамических), точную грань между ролью которых провести невозможно [7]. Однако на конечном этапе формирования фиброза основную роль играет экспрессия провоспалительных и профибротических цитокинов, которые, зачастую, начинают действовать вне зависимости от причин, вызвавших их активацию. При этом важное значение имеет повышение активности TGF- $\beta$ /Smad и NF $\kappa$ B сигнальных путей, стимулирующих развитие фибротических и воспалительных изменений соответственно [7–9].

Самостоятельное значение фиброза, в том числе тубулоинтерстициального, в дальнейшем прогрессировании нефропатий побуждает естественное желание к поиску воздействий, способных, если не предотвратить, то уменьшить или замедлить его развитие [9]. Решение этой задачи на клиниче-

ском уровне представляется крайне сложным, поэтому внимание исследователей в настоящее время сосредоточилось на экспериментальных моделях. Одной из самых подходящих из них, по мнению многих, является односторонняя обструкция мочеточника (ООМ) у животных, обычно у мышей или крыс [10, 11]. Существенно, что в этой модели формирование воспалительных и фибротических изменений в интерстиции почек начинается уже через несколько дней (или даже часов), а явными такие проявления становятся к 14-м суткам после наложения лигатуры на мочеточник. Также важно, что они сопровождаются отчетливым усилением экспрессии TGF- $\beta$  и NF $\kappa$ B [10]. Данная модель может служить удобным объектом для изучения воздействий, направленных на замедление формирования фиброза. Например, именно при экспериментальной ООМ было установлено антифибротическое действие статинов [12] или амитриптилина [13].

Результаты ряда исследований, в том числе выполненных с нашим участием, показали, что включение очищенного соевого белка в малобелковые диеты у пациентов с гломерулонефритами может отчетливо замедлить у них прогрессирование почечной дисфункции [14]. Однако возникает вопрос, связан ли такой эффект только с уменьшением гемодинамической нагрузки на нефроны, присущей всем растительным белкам [15], или он вызывается непосредственным вмешательством соевого протеина в развитие воспалительных и фибротических изменений в почечной ткани. Ряд имеющихся к настоящему времени сведений, в частности, суммированных в одном из наших обзоров, не ис-

ключают и такой возможности [16]. Особый интерес представляет обсуждение механизмов прямого влияния соевого протеина на формирование почечного тубулоинтерстициального фиброза с позиций нутритивной эпигеномики, в частности, роли экзогенных микроРНК [17, 18].

В связи с этим целью настоящей работы было проанализировать влияние рациона с высоким содержанием соевого белка на уровни экспрессии трансформирующего фактора роста (TGF $\beta$ -1), нуклеарного фактора транскрипции NF $\kappa$ B и выраженность морфологических признаков фиброза и воспаления в почечной ткани крыс с ООМ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для создания модели ООМ были использованы самцы крыс Wistar массой тела 230–250 г (питомник «Колтуши» РАН). Были сформированы две группы экспериментальных животных. В первой (n=6) крысы получали стандартный рацион (20% животного белка), животные из второй (n=7) сразу после выполнения оперативного вмешательства переводились на диету с высоким содержанием (50%) соевого протеина (соевый изолят SUPRO 760, Solae Europe S.A., Швейцария). Срок наблюдения в обеих группах составил 14 сут после моделирования ООМ.

*Методика выполнения оперативного вмешательства.* Под общей анестезией, «Рометар» (0,05 мл) в сочетании с «Золетил» (0,3 мл, внутривенно) выполняли перевязку левого мочеточника. На мочеточник накладывали 2 лигатуры (использовали нерассасывающийся шелк 2/0 «Silkam»). Участок мочеточника между лигатурами перерезали. Во избежание побочного эффекта на развитие фиброза антибиотик в послеоперационный период не применяли. Правую почку (с неповрежденным мочеточником) использовали в качестве контроля.

В ходе эксперимента животных содержали на стандартном лабораторном пищевом рационе и свободном доступе к воде. Срок после ООМ составлял 14 сут.

За сутки до проведения операции, а также накануне забоя у ненаркотизированных крыс измеряли среднее системное артериальное давление (АД) манжеточным методом. Во время забоя у крыс регистрировали массу левой и правой почки, производили забор почечной ткани для последующих молекулярно-диагностических, гистологических и иммуногистохимических исследований.

Эксперименты проводили в соответствии с международными стандартами по работе с лабораторными животными с разрешения Этического коми-

тета Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

*Гистологические и иммуногистохимические исследования.* Для патогистологического и иммуноморфологического исследований фрагменты почечной паренхимы каждого животного фиксировались незамедлительно после получения образцов ткани в 4% ПФА, забуференном на фосфатном буфере, pH 7,4, в течение 24 ч при комнатной температуре. После стандартной обработки тканевых фрагментов (обезживание и пропитка) из парафиновых блоков были приготовлены 4–5 мкм серийные срезы.

Препараты окрашивались реактивом Шиффа (PAS), трихромальной окраской (Masson), по Вейгерту (Veigert). Изучение патоморфологических изменений проводилось в светооптическом микроскопе Carl Zeiss Imager Z 2 (Германия). Иммуногистохимическое исследование осуществлялось на полученных парафиновых срезах. После стандартной депарафинизации и обезживания выполнялась блокировка эндогенной пероксидазы раствором 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и ферментативная демаскация антигенов протеиназой К (Diagnostic Biosystems, США, кат. K030). Постановка иммуногистохимической реакции осуществлялась с использованием первичных поликлональных кроличьих антител к TGF $\beta$ -1(V) – (Santa-Cruz, США, кат. sc-146) и полимерной системой визуализации EnVision – (ДАКО, Дания, кат. K4010). В качестве визуализирующей хромогенной метки использовалась диаминобензидиновая реакция (ДАКО, Дания кат. К 3468). Контроль реакции осуществлялся постановкой отрицательного контроля.

Оценка патогистологических изменений, в частности, воспалительно-склеротического процесса (ВСП) и иммуногистохимической реакции, проводилась количественно при помощи 100-точечной сетки. Подсчет процента стромы, включая ВСП и эпителиальных клеток с и без продукта реакции, производился в коре почечной паренхимы каждого микропрепарата, с исключением из счета клубочков и артерий, в 20 не перекрещивающихся полях зрения при увеличении 40. Определялись среднее значение (X) и ошибка средней (m) в каждой группе исследуемых животных.

*Исследование экспрессии NF $\kappa$ B. Получение материала и его характеристика.* В качестве основного материала для исследования использовался участок почечной ткани крысы. Забор материала производился в стерильных условиях в пластиковые автоклавированные микропробирки «Эппендорф», емкостью 1,5 мл с добавлением 0,2 мл 0,1 М раствора EDTA. Далее материал гомогенизировался с помощью одноразовых лезвий до каши-

цеобразного состояния. Полученный материал отмывался в TE и PBS буферах и использовался для выделения тотальной РНК.

**Выделение тотальной РНК.** Тотальная РНК выделялась фенол-хлороформным методом, с помощью набора «Рибо-золь-А» (Амплисенс, Москва), согласно прилагаемой инструкции.

**Приготовление кДНК.** Приготовление кДНК проводили с помощью реакции обратной транскрипции (набор «Реверта-Л-100», Амплисенс, Россия) в модификации для рандомизированных олигопраймеров, с использованием обратной транскриптазы М-MLV. Использование данного протокола позволило использовать полученную кДНК как единую мишень для последующих амплификаций.

**Приготовление кДНК.** Приготовление кДНК проводили с помощью реакции обратной транскрипции (набор «Реверта-Л-100», Амплисенс, Россия) в модификации для рандомизированных олигопраймеров, с использованием обратной транскриптазы М-MLV. Использование данного протокола позволило использовать полученную кДНК как единую мишень для последующих амплификаций [19].

**Проведение реакции амплификации (RealTime PCR-протокол).** Реакция амплификации и детекция результатов проводилась с использованием прибора ДТ-96 (ДНК-Технология, Москва). Для каждой пробы ставились по две отдельные реакции для гена NFκBp65 и гена GAPDH соответственно. Для проведения ПЦР-анализа использовалась реакционная смесь фирмы «Синтол» (Москва) с интеркалирующим красителем SYBRGREEN. Состав реакционной смеси в конечном объеме 25 мкл был следующий: 2,5 мкл 10× реакционного буфера, 2,5 мкл MgCl<sub>2</sub> (25 мМ), 2,5 мкл смеси нуклеотидов трифосфатов (2,5 мМ), пара праймеров по 10 пмоль/мкл каждого, 0,2 мкл раствора Taq-полимеразы 5 Ед/мкл и 4 мкл кДНК. Праймеры были синтезированы в НПФ «ЛИТЕХ» (Москва). Последовательности используемых праймеров были следующие: NFκBp65F: 5-GTTCACAGACCTGGCATCC-3; NFκBp65R: 5-TGTCACACTAGGCGAGTTATAGC-3; GAPDH-F: 5-TGGAATCCCATCACCATCT-3; GAPDH-R: 5-GTCTTCTGGGTGGCAGTGAT-3.

Контроль контаминации реактивов проводился при помощи обязательной постановки отрицательного контроля (H<sub>2</sub>O вместо кДНК). Типовая программа амплификации состояла из начальной денатурации – 95 °С – 300 с и 35 циклов (95 °С – 15 с, 61 °С – 40 с). Учет результатов проводился прибором автоматически в режиме «качественный логарифмический обсчет». Вычисление относительного уровня экспрессии гена NFκB проводилось по

полуколичественному протоколу с учетом расчетного номера цикла (Ct), при котором сигнал в лунке переходил на экспоненциальный участок кривой накопления свечения от интеркалирующего красителя SYBRGREEN. Расчет проводился по методу  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ , где  $\Delta\Delta Ct = (Ct_{NF\kappa B} \text{ исследуемой пробы} - Ct_{GAPDH} \text{ исследуемой пробы}) - (Ct_{NF\kappa B} \text{ пробы сравнения} - Ct_{GAPDH} \text{ пробы сравнения})$  [20]. Получаемая величина указывала, во сколько раз экспрессия в исследуемой пробе превышает таковую в пробе сравнения (Fold Change) [21].

Результаты гистологических, иммуногистохимических и молекулярных исследований в каждой группе сопоставлялись в почке с перевязкой мочеточника и контралатеральной.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Ни в первой, ни во второй группах не было выявлено существенного изменения величины среднего АД у крыс через 2 нед после операции по сравнению с исходным дооперационным уровнем (рис. 1).

Исходными данными для вычисления уровня относительной экспрессии гена NFκBp65 служили расчетные номера циклов амплификации, соответствующие логарифмической фазе накопления ПЦР-продукта в пробах – Ct (threshold cycle – рис. 2).

Далее полученные результаты нормализовались по уровню экспрессии референц-гена GAPDH, а затем подвергались сравнению между опытной и контрольной группами с использованием метода  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ . Относительный уровень экспрессии NFκB (Ct NFκB-33,6; Ct GAPDH-28,3) в почке с перевязкой мочеточника у крыс из первой группы в 1,5 раза превышал таковой в контралатеральном органе. У крыс из второй группы не наблюдалось существенных различий в уровнях относительной экспрессии NFκB в правой (контрольной) и левой (экспериментальной) почках (Ct NFκB-24,5;

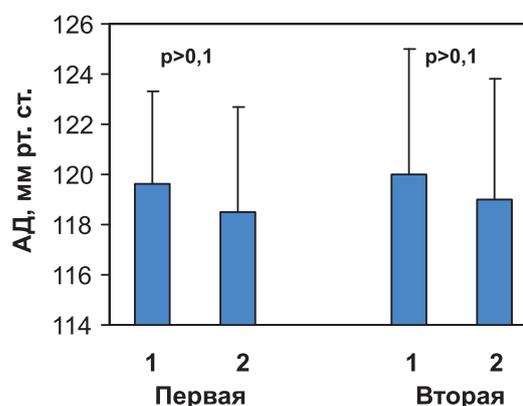


Рис. 1. Уровни АД в первой и второй группах крыс. 1 – до ООМ, 2 – 14 суток после ООМ.

Ct GAPDH–21,2; Ct NFkB–25,7; Ct GAPDH–22,4, соответственно).

Светооптически контралатеральные почки без обструкции мочеточника имели практически интактную гистеоархитектонику с четким делением паренхимы на корковый, мозговой слои и чашечно-лоханочную систему (рис. 3, а).

После 2 нед унилатеральной обструкции отмечалось истончение коркового и значительное истончение медуллярного слоев. Микроскопически патогистологические изменения в группах отличались между собой степенью выраженности и распространенности патологических процессов, в частности ВСП. Так, в паренхиме почек с ООМ выявлялись распространенные очаговые разрастания волокон соединительной ткани с отеком межтубулярной стромы, расширением капиллярной сети и лейкоцитарными инфильтратами. Инфильтрация состояла преимущественно из клеток лимфоцитарно-макрофагального ряда. В клетках тубулярного эпителия выявлялась существенная дилатация просветов дистальных и частично проксимальных канальцев. В самом эпителии наблюдались дистрофические изменения в виде гиалиново-капельной и вакуолярной дистрофии, что сочеталось с уплощением и потерей щеточной каемки клеток. Очагово выявлялись некробиотические изменения единичных клеток эпителия (рис. 3, б, в). В клубочках наблюдалось фокальное увеличение размеров и расширение просвета капсулы Боумена. Расширение мезангиального матрикса было сегментарным, незначительным и не сопровождалось гиперклеточностью. Капиллярные петли были несколько поджаты и сморщены. Значимых изменений со стороны клеток капсулы, эндотелия и базальной мембран капилляров клубочков не определялось (см. рис. 3, б, в).

При количественной оценке изменений в исследованных группах более выраженные воспалительно-склеротические изменения наблюдались в группе животных, получавших стандартную диету, и соответственно менее выраженные в группе, находившейся на специальной диете (табл. 1).

Иммуногистохимический продукт реакции на

#### Зависимость флуоресценции канала FAM от номера цикла

Номер лунки	Идентификатор пробирки	Ct, F am	Ct, Hex	Результат
H6	WAT_NKFB	29,9		+
H7	WAT_GAPDH	28,0		+

\* Ручной (пороговый) метод анализа (B, F) Threshold\_FAM = 42,2 Threshold\_HEX = 0,0

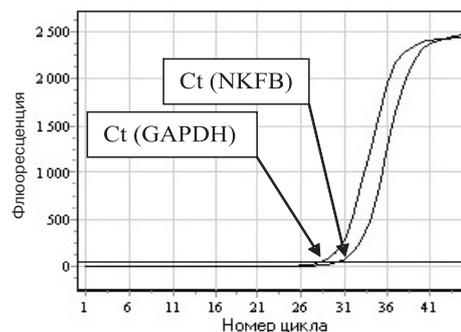


Рис. 2. Протокол автоматического определения Ct на приборе ДТ-96.

TGFβ1 в контралатеральных почках локализовался, преимущественно, в цитоплазме эпителия некоторых дистальных канальцев (рис. 3, г).

В паренхиме почек с ООМ продукт реакции выявлялся не только в дистальных, но и в цитоплазме клеток эпителия проксимальных канальцев, а также в единичных случаях в подоцитах клубочков (рис. 3, д, е). Интенсивность и распространенность продукта реакции наиболее выраженной была в группе животных со стандартной диетой по сравнению с другой группой животных, получавших рацион с высоким содержанием соевого протеина, что подтверждалось также и при количественном морфометрическом исследовании (см. табл. 1).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно имеющимся данным, ООМ может считаться одной из очень удачных моделей формирования интерстициального почечного фиброза, поскольку в ней он развивается по тем же молекулярным механизмам, что и почечный фиброз при других повреждениях почек [10], в том числе при ХБП [22]. Прогрессирование почечного фиброза опосре-

Таблица 1

#### Количественная оценка иммуногистохимической активности TGFβ-1 в эпителии канальцев и воспалительно-склеротических изменений паренхимы почек у экспериментальных крыс с ООМ

Изученные признаки	Первая группа	Вторая группа	p
Иммуногистохимическая активность TGFβ-1 в эпителии канальцев (%) (X±m)	76,60±4,09	65,32 ± 2,22	<0,05*
Соотношение интерстиция, в том числе ВСП/тубулярного эпителия (%) (X±m)	34,67±3,56	28,35±2,05	<0,05*

Примечание. \*t критерий Стьюдента для независимых выборок.

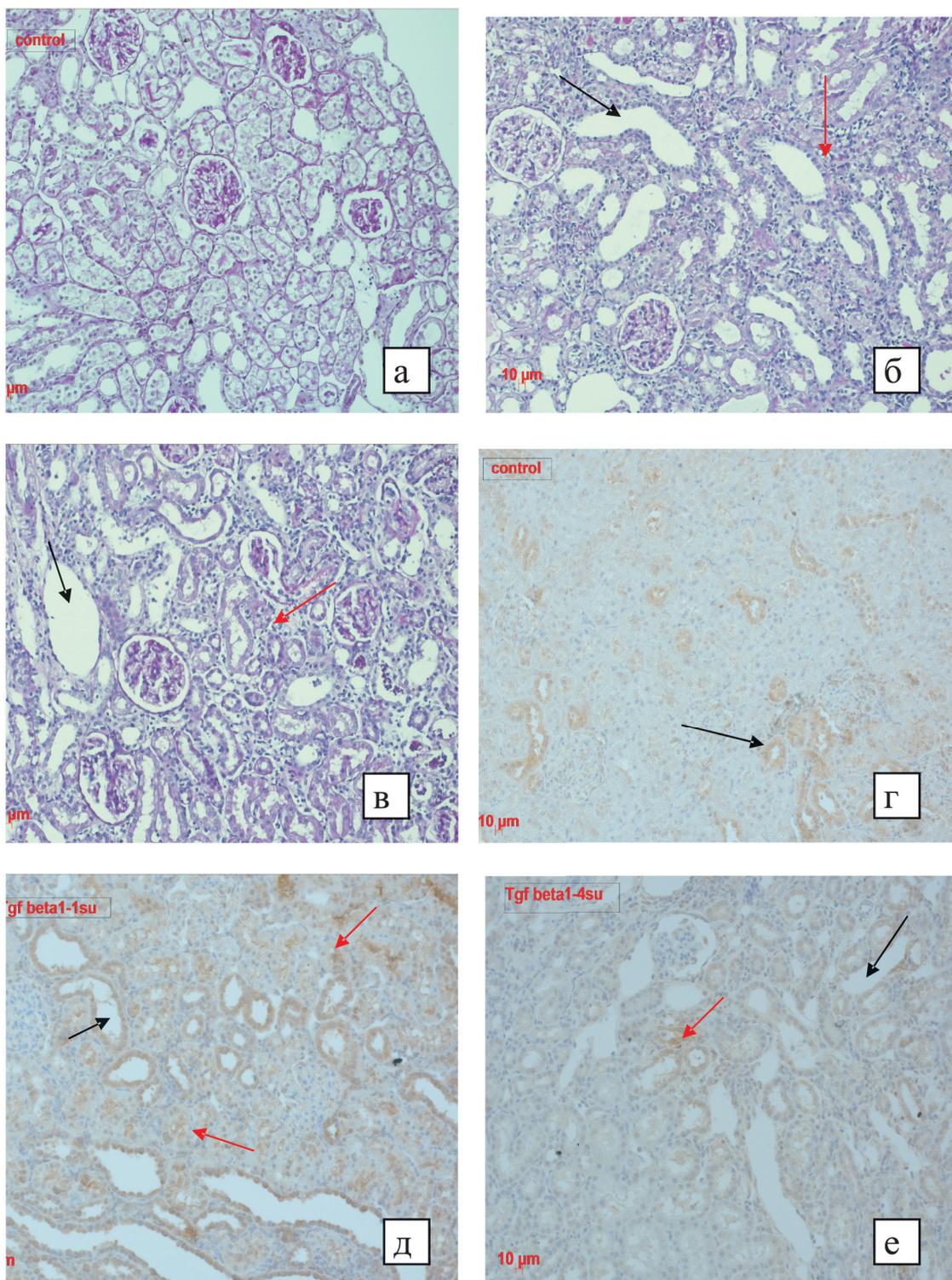


Рис. 3. Репрезентативные микрофотограммы светооптического исследования патогистологических– ШИК-PAS-реакция (а, б, в) и иммуногистохимических – TGFβ-1 (г, д, е) изменений в паренхиме почки экспериментальных животных после OOM: контралатеральная почка (а,г), OOM без диеты(б, д) и OOM с диетой (в, е).

дуется различными факторами роста, цитокинами, метаболитическими токсинами и молекулами стресса. Среди них TGFβ1 был распознан как ключевой медиатор этого процесса [23–25]. TGFβ-1 и его изоформы (TGFβ2 и TGFβ3) синтезируются многими клетками, включая все типы клеток почек, и

секретируются в виде латентных предшественников. После активации TGFβ связываются со своими рецепторами и аутокринным и паракринными путями реализуют свою биологическую и патологическую активность через Smad-зависимые и Smad-независимые механизмы [26]. Усиление экс-

прессии TGF $\beta$  при развитии фиброза тесно ассоциировано с активацией NF $\kappa$ B сигнального пути. Причем, первичным пусковым звеном, скорее, является TGF $\beta$ /Smad-система, которая и стимулирует нуклеарный фактор транскрипции NF $\kappa$ B, который, в свою очередь, опосредует выработку провоспалительных цитокинов, прежде всего, фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Последние, в свою очередь, по механизму положительной обратной связи могут вновь активировать NF $\kappa$ B. Следует, правда, иметь в виду, что NF $\kappa$ B может активироваться и многими другими механизмами [23–26].

Среди разных способов, потенциально способных замедлить развитие фиброза, серьезное внимание привлекают белки из соевых бобов [16]. Как уже отмечалось выше, в наших предыдущих исследованиях было показано, что включение очищенного соевого белка в малобелковые диеты у пациентов с гломерулонефритами может отчетливо замедлить у них прогрессирование почечной дисфункции [14].

Долгое время позитивный эффект сои на течение хронических нефропатий связывали с гемодинамическими факторами, меньшим нарастанием почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в ответ на потребление растительного белка по сравнению с животным. Мы также наблюдали почти полное отсутствие роста СКФ при нагрузке соевым протеином у здоровых людей, тогда как эквивалентная доза белков «красного мяса» приводила к значительному повышению величины этого параметра [15].

Однако имеются исследования, заставляющие сомневаться, что позитивное действие соевых протеинов на прогрессирование нефропатий однозначно связано только с их гемодинамическим эффектом. Оно может определяться их прямым воздействием на почечную паренхиму [27–30].

Результаты настоящего исследования, в котором применялись диеты не с низким, а высоким содержанием белка и в котором обнаружено отчетливое уменьшение воспалительно-фибротических изменений интерстиция, в модели ООМ могут рассматриваться как свидетельство прямого влияния соевого белка или его компонентов на почечную ткань.

Некоторые данные доказывают, что белки с молекулярной массой около 30 кДа, в принципе, могут всасываться в кишечнике в неизменном виде, затем попадать с током крови в почки, подвергаться гломерулярной ультрафильтрации и далее тубулярной реабсорбции. Например, свидетельства этого были получены в работе, выполненной под руководством академика РАН Ю.В. Наточина с нашим

участием на примере зеленого флюоресцентного белка, который флюоресцирует только в том случае, когда его молекула интактна и имеет сохранную третичную структуру [31].

Если данный механизм справедлив, то он может служить дополнительным обоснованием возможности прямого воздействия низкомолекулярной фракции соевого рациона на почечную ткань.

Дальнейшие объяснения такого эффекта можно провести с позиций нутритивной эпигеномики [32]. В настоящее время под эпигеномикой понимают наследуемые изменения в экспрессии гена и организации хроматина, не вызывающие изменений последовательности нуклеотидов ДНК [33].

Выделяют три основных феномена эпигеномики: метилирование ДНК, посттрансляционную модификацию гистона и, в последнее время, так называемую микроРНК (миРНК) [32].

Было обнаружено, что примерно 50% генома человека ДНК транскрибируется на РНК, из которой только 2% используется в процессе трансляции для синтеза белка (кодирующая, матричная РНК – мРНК). Остальные 98% являются так называемой некодирующей РНК (нкРНК) [34]. Большая часть такой РНК имеет размеры меньше, чем мРНК. Поэтому ее обычно называют малой или короткой некодирующей РНК (мнкРНК; кнРНК). Термином нкРНК обычно обозначают РНК, которая не кодирует белок, но это не исключает того, что она не переносит информацию и не обладает определенными функциями. Например, рибосомальная РНК или транспортная РНК, которые составляют значительную долю количества РНК, два вида хорошо известной мнкРНК, участвуют в экспрессии протеинов. Недавно были описаны два новых класса мнкРНК: микроРНК (миРНК) и малая вмешивающаяся РНК или короткая интерферирующая РНК (мвРНК; киРНК). Обе дают сильный регуляторный эффект на мРНК и представляют собой новый важный пласт в процессах экспрессии генов.

Хотя миРНК и мвРНК имеют сходные размеры, форму и механизм действия, их биогенез и происхождение различны [34, 35].

При этом миРНК может оказаться наиболее существенным фактором, вовлеченным в развитие и прогрессирование разных заболеваний: рака, сердечно-сосудистых, печени, иммунной системы и метаболических расстройств. Например, миРНК способствует формированию гипертрофии сердца [34].

Последние исследования показали также, что TGF $\beta$  регулирует специфические миРНК, влияющие на развитие ренального фиброза при заболеваниях почек [36].

мвРНК обнаружены только у растений, одноклеточных и беспозвоночных [38]. Тогда как миРНК широко представлены у человека. В настоящее время известны более 700 человеческих миРНК, которые продуцируются более чем 1000 генов. При этом миРНК могут регулировать, по крайней мере, 30% генов генома человека [34]. мвРНК, поначалу, образуются путем транскрипции на соответствующем участке молекулы ДНК в виде длинной при-мвРНК, после чего под действием сложного каскада ферментов переходят сначала в пре-мвРНК, а в конечном итоге в одноцепочечные молекулы, которые и являются биологически активными. миРНК формируются из коротких предшественников [34, 35, 37].

Считается, что миРНК могут влиять на экспрессию соответствующего гена двумя основными путями. Первый – предполагает полную комплементарность миРНК к мРНК, что ускоряет деградацию последней. Таким путем, скорее всего, действуют миРНК, которые, как уже отмечалось выше, формируются в границах одного гена [34, 35, 37]. Второй путь связан с неполной комплементарностью регуляторных и матричных РНК. При таком механизме ингибируются процессы трансляции, и он более характерен для мвРНК. Эти РНК, как тоже уже отмечалось, могут действовать как в своем, так и других геномных локусах [34, 35, 37]. Как бы то ни было, оба этих пути подавляют активность соответствующего гена. Интересно, однако, что получены данные, указывающие на то, что в определенных ситуациях миРНК могут не угнетать, а активировать экспрессию некоторых генов [37]. Эти особенности миРНК могут иметь важные медицинские последствия. В частности, миРНК, активирующие экспрессию, часто выступают в качестве онкогенных факторов, тогда как обладающие противоположными свойствами – в роли супрессоров развития опухоли. Другой пример, миРНК miR-195 и miR-208, активаторы экспрессии соответствующих таргетных генов, способствуют развитию гипертрофии миокарда, а miR-133 и miR-1 (ингибиторы экспрессии) препятствуют ее формированию [34].

Как бы ни были интересны эти данные, с позиций темы настоящего сообщения более важным представляется другое. Было подмечено, что искусственно введенные синтетические аналоги мвРНК вызывали сильный специфический дозозависимый эффект в культурах клеток млекопитающих. Это, отчасти, связано с тем, что в сложных организмах сохранились все компоненты системы процессинга мвРНК, хотя сами такие молекулы в процессе эволюции они утратили [37].

Более того, оказалось, что некоторые миРНК, которые содержатся в растениях, могут обнаруживаться в тканях человека и других млекопитающих. Например, это касается miR-168a, присутствующей в рисе. Данная миРНК была выявлена в больших количествах в сыворотке крови китайцев [38]. Понятно, что никаким другим путем, кроме как с пищей, проникнуть в организм человека она не могла. Эта миРНК ингибирует экспрессию человеческого/мышинного адаптера рецептора протеина 1 липопротеина низкой плотности в печени и, следовательно, замедляет убыль липопротеинов низкой плотности из плазмы [38].

В сое идентифицировано 256 миРНК [39]. Логично и обоснованно предположить, что они, подобно миРНК риса, могут попадать в организм млекопитающих и проявлять свое регуляторное действие. Доказательств этому пока, правда, нет, хотя нельзя исключить того, что позитивный эффект соевого изолята SUPRO 760 в отношении развития фиброза интерстиция у крыс в модели ООМ частично связан с таким механизмом. Данная проблема, на наш взгляд, должна быть предметом дальнейших исследований.

Рассматривая замедление развития почечного интерстициального фиброза под влиянием соевого рациона, выявленного в настоящей работе, с позиций эпигеномики, нельзя не упомянуть еще несколько возможных механизмов реализации такого эффекта. Во-первых, сами миРНК могут быть субстратом для регуляции разных факторов, в том числе пищевых [17, 18]. Во-вторых, как уже отмечалось выше, важными феноменами эпигеномики, помимо миРНК, являются метилирование ДНК и модификация гистона. Последние факторы, рассматривая ренопротективное действие сои, также нельзя не принимать во внимание. Применительно к компонентам соевых бобов особого внимания заслуживает содержащийся в них изофлавоон – генистеин, проявляющий свойства фитоэстрогена [16, 18]. В настоящее время можно считать доказанным наличие у него антиканцерогенных, антиангиогенных и, возможно, антифибротических свойств [16, 18]. При этом антиканцерогенный эффект генистеина связывают с влиянием на транскрипцию гена за счет воздействия на ацетилирование гистона и/или метилирование ДНК [18]. Не исключено, что такие механизмы, в какой-то мере, опосредуют и антифибротическое действие соевого изолята, зарегистрированное в данной работе.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Результаты настоящего исследования подтвердили, что развитие интерстициального почечного фиброза, наблюдаемое на модели односторонней

обструкции мочеточника у крыс, сопровождается усилением экспрессии NFκB и TGFβ1 в почечной ткани. При этом рацион с высоким содержанием соевого протеина приводит к уменьшению воспалительно-фибротических изменений и активности TGFβ1 в тубулоинтерстициальном компартменте и экспрессии NFκB в ткани почек. Объяснить механизм такого эффекта соевого рациона можно, в том числе, с позиций нутритивной геномики.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Патнер МЯ, Серов ВВ, Томилина НА. Ренальные дисфункции (клинико-морфологическая характеристика). Медицина, М., 1977; 296
2. Bohle A, Müller GA, Wehrmann M, Mackensen-Haen S, Xiao JC. Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies, and chronic interstitial nephritides. *Kidney Int Suppl* 1996; 54: S2-S9
3. Bohle A, Mackensen-Haen S, Wehrmann M. Significance of postglomerular capillaries in the pathogenesis of chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19(3-4): 191-195
4. Bohle A, Strutz F, Müller GA. On the pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies: a view from the interstitium. *Exp Nephrol* 1994; 2(4): 205-210
5. Bohle A, Wehrmann M, Mackensen-Haen S, Gise H, Mickeler E, Xiao TC, Müller C, Müller GA. Pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies. *Nephrol Dial Transplant* 1994; [suppl 3]: 4-12
6. Каюков ИГ, Есаян АМ, Кучер АГ, Ермаков ЮА. Роль функционально-гемодинамических механизмов в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Нефрология* 1998; 2(1): 7-13
7. Meng XM, Huang XR, Xiao J, Chen HY, Zhong X, Chung AC, Lan HY. Diverse roles of TGF-β receptor II in renal fibrosis and inflammation in vivo and in vitro. *J Pathol* 2012 227(2): 175-188
8. Lan HY. Diverse roles of TGF-β/Smads in renal fibrosis and inflammation. *Int J Biol Sci* 2011; 7(7): 1056-1067
9. Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int* 2006; 69(2): 213-217
10. Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283(5): F861-875
11. Chevalier RL, Forbes MS, Thornhill BA. Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2009; 75(11): 1145-1152
12. Vieira JM Jr, Mantovani E, Rodrigues LT, Dellê H, Noronha IL, Fujihara CK, Zatz R. Simvastatin attenuates renal inflammation, tubular transdifferentiation and interstitial fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(8): 1582-1591
13. Achar E, Maciel TT, Collares CF, Teixeira VP, Schor N. Amitriptyline attenuates interstitial inflammation and ameliorates the progression of renal fibrosis. *Kidney Int* 2009; 75(6): 596-604
14. Кучер АГ. Лечебное питание у больных с хронической почечной недостаточностью. Дисс. ...д-ра мед. наук. СПб., 2000; 376
15. Кучер АГ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Ермаков ЮА. Влияние количества и качества белка в рационе на деятельность почек. *Нефрология* 2004; 8 (2): 14-34
16. Береснева ОН, Парастаева ММ, Кучер АГ и др. Ренопротективные эффекты соевой белковой диеты. *Нефрология* 2011; 15(3): 26-34
17. Witzany G. Do we eat gene regulators? *Commun Integr Biol* 2012; 5(3): 230-232
18. Hardy TM, Tollefsbol TO. Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. *Epigenomics* 2011 3(4): 503-518
19. Сабурова ИЮ, Слободнюк КЮ, Горчакова МВ и др. Исследование уровня экспрессии гена СЕВРА у пациентов с острым миелобластным лейкозом. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова* 2011; 18(3): 76-77
20. Arocho A, Chen B, Ladanyi M, Pan Q. Validation of the 2-DDCt calculation as an alternate method of data analysis for quantitative PCR of BCR-ABL P210. *Transcripts Diagn Mol Pathol* 2006; 15 (1); 56-61
21. Newman JH, Holt TN, Hedges LK et al. High-altitude pulmonary hypertension in cattle (brisket disease): Candidate genes and gene expression profiling of peripheral blood mononuclear cells. *Pulm Circ* 2011; 1(4): 462-469
22. Eddy AA, Neilson EG. Chronic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2964-2966
23. Bottinger EP. TGF-beta in renal injury and disease. *Semin Nephrol* 2007; 27: 309-320
24. Wang W, Koka V, Lan HY. Transforming growth factor-beta and Smad signalling in kidney diseases. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10(1): 48-56
25. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGFbeta family signalling. *Nature* 2003; 425: 577-584
26. Kavsak P, Rasmussen RK, Causing CG, Bonni S, Zhu H, Thomsen GH, Wrana JL. Smad7 binds to Smurf2 to form an E3 ubiquitin ligase that targets the TGF beta receptor for degradation. *Mol Cell* 2000; 6: 1365-1375
27. Dobronravov V, Smirnov A, Parastaeva M et al. Influence of low- and high-soy protein diet on the progression of experimental chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 [Suppl 5]: 70
28. Williams AJ, Baker F, Walls J. Effect of varying quantity and quality of dietary protein intake in experimental renal disease in rats. *Nephron* 1987; 46(1): 83-90
29. Cahill LE, Peng CY, Bankovic-Calic N, Sankaran D, Ogborn MR, Aukema HM. Dietary soya protein during pregnancy and lactation in rats with hereditary kidney disease attenuates disease progression in offspring. *Br J Nutr* 2007; 97(1): 77-84
30. Maddox DA, Alavi FK, Silbernick EM, Zawada ET. Protective effects of a soy diet in preventing obesity-linked renal disease. *Kidney Int* 2002; 61(1): 96-104
31. Селиверстова ЕВ, Бурмакин МВ, Шахматова ЕИ и др. Акумуляция в почке экзогенного белка после его всасывания в кишечнике при развитии экспериментальной почечной недостаточности у крыс. *Нефрология* 2007; 11(1): 7-16
32. Ong TP, Pérusse L. Impact of nutritional epigenomics on disease risk and prevention: introduction. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2011; 4(5): 245-247
33. Holliday R. Mechanisms for the control of gene activity during development. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1990; 65(4): 431-471
34. Zhang C. MicroRNomics: a newly emerging approach for disease biology. *Physiol Genomics* 2008 22; 33(2): 139-147
35. Sato F, Tsuchiya S, Meltzer SJ, Shimizu K. MicroRNAs and epigenetics. *FEBS J* 2011; 278(10): 1598-1609
36. Lan HY. Diverse roles of TGF-β/Smads in renal fibrosis and inflammation. *Int J Biol Sci* 2011; 7(7): 1056-1067
37. Старокадомский П. Обо всех РНК на свете, больших и малых. 2010; <http://biomolecula.ru/content/679/>
38. Zhang L, Hou D, Chen X et al. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. *Cell Res* 2012; 22(1): 107-126
39. Kulcheski FR, de Oliveira LF, Molina LG et al. Identification of novel soybean microRNAs involved in abiotic and biotic stresses. *BMC Genomics* 2011; 12: 307

Работа поддержана грантом Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Поступила в редакцию 21.09.2012 г.  
Принята в печать 11.10.2012 г.

*Н.Л. Волобой<sup>1</sup>, И.В. Смирнов<sup>1</sup>, А.А. Бондарев<sup>1</sup>*

## СРАВНЕНИЕ МОЧЕГОННОЙ АКТИВНОСТИ АРБУТИНА И ГИДРОХИНОНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ

*N.L. Voloboy, I.V. Smirnov, A.A. Bondarev*

## COMPARISON OF DIURETIC ACTIVITY OF ARBUTIN AND HYDROQUINONE AT VARIOUS INTRODUCTION WAYS IN EXPERIMENTS ON RATS

<sup>1</sup>Кафедра фармакогнозии и ботаники, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Барнаул, Россия

## РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Сравнить мочегонное действие арбутина и гидрохинона. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Стандартный образец арбутина и химически чистый гидрохинон вводили крысам энтерально и парентерально в дозах 18 мкмоль/кг и 54 мкмоль/кг. Диуретическую активность веществ оценивали по объему выделенной мочи. В моче определяли содержание ионов натрия и калия. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При энтеральном введении арбутин и гидрохинон обладают мочегонной активностью, при этом она более выражена у арбутина. При парентеральном введении исследуемые вещества не вызывают диуретического эффекта у крыс. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выявлены значительные различия в мочегонном действии арбутина и гидрохинона. Скорее всего диуретический эффект арбутина и гидрохинона обусловлен их метаболитами.

**Ключевые слова:** арбутин, гидрохинон, диуретический эффект.

## ABSTRACT

**AIM OF RESEARCH:** to compare diuretic activity of arbutin and gidroquinon. **MATERIALS AND METHODS:** reference material of arbutin and chemically clean gidroquinon was inserted to rats orally and parenterally in doses of 18 mcM/kg and 54 mcM/kg. Diuretic activity of substances was evaluated by urinary volume. In urine fixed sodium and porassium ions. **RESULTS:** at oral insertion arbutin and gidroquinon have diuretic activity. Most likely that diurectic activity of arbutin and gidroquinon responds to their metabolites.

**Key words:** arbutin, gidroquinon, diuretic effect.**ВВЕДЕНИЕ**

В связи с необходимостью расширения арсенала лекарственных средств возрос интерес к фитотерапии. В настоящее время ученые всего мира, наряду с изучением новых лекарственных растений, проводят более детальные исследования официальных растений. Такой подход позволяет получить новую информацию и расширить область применения многих лекарственных растений. Одной из основных особенностей фитопрепаратов по сравнению с препаратами синтетического происхождения является их широкий спектр терапевтического действия. Разнообразный химический состав растений обуславливает комплексное воздействие на различные звенья патогенеза забо-

леваний и обеспечивает, как правило, мягкое воздействие на организм пациента в целом.

В официальной медицине при урологических заболеваниях находят широкое применение фитопрепараты из листьев толокнянки и брусники. Эти фитосредства сочетают в себе противовоспалительные, антисептические, антиоксидантные и мочегонные свойства [1–3]. Несмотря на то, что терапевтические эффекты данных растений реализуются за счет комплекса биологически активных веществ, большинство исследователей в качестве основного действующего компонента выделяют фенолгликозид арбутин [4, 5]. Под воздействием кислой среды желудка и бактериальных ферментов в организме арбутин гидролизуется до глюкозы и гидрохинона [4, 6]. Однако в литературе нет достаточных сведений о том, какое влияние на реализацию лечебного действия растений оказывает арбутин, каки-

Волобой Н.Л. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ленина, д. 40, АГМУ, кафедра фармакогнозии и ботаники. Тел.: (8-3852) 66-99-27; E-mail: voloboy@gmail.com

Таблица 1

**Изменение экскреции натрия с мочой у крыс при введении арбутина и гидрохинона по сравнению с контролем, %**

Внутрижелудочное введение				
Доза 18 мкмоль/кг	1-й день	3-й день	5-й день	7-й день
Арбутин (n=12)	43,3	0	23,9	-34,3*
Гидрохинон (n=12)	-11,3	-40*	0	31,3
Доза 54 мкмоль/кг				
Арбутин (n=12)	-37,3*	4,5	-34,3*	5,9
Гидрохинон (n=12)	-46,1*	-49,6*	-63,4*	-54,8*
Подкожное введение				
Доза 18 мкмоль/кг	1-й день	3-й день	5-й день	7-й день
Арбутин (n=12)	-44,8	76,7*	97,7*	154,4*
Гидрохинон (n=12)	-39,5*	125,5*	179,7*	119,4*
Доза 54 мкмоль/кг				
Арбутин (n=12)	99*	249,8*	149,8*	267*
Гидрохинон (n=12)	96*	296,2*	97,1*	127,4*

Таблица 2

**Изменение экскреции калия с мочой у крыс при введении арбутина и гидрохинона по сравнению с контролем, %**

Внутрижелудочное введение				
Доза 18 мкмоль/кг	1-й день	3-й день	5-й день	7-й день
Арбутин (n=12)	73,9*	62,2*	75,4*	51,9*
Гидрохинон (n=12)	19	0	16,1	16,9
Доза 54 мкмоль/кг				
Арбутин (n=12)	58,5*	138,9*	90,9*	164,3*
Гидрохинон (n=12)	29,6	38,8	21,5	24
Подкожное введение				
Доза 18 мкмоль/кг	1-й день	3-й день	5-й день	7-й день
Арбутин (n=12)	8,5	-31,3*	-19	-21
Гидрохинон (n=12)	-11,9	-18,9	-16,1	-25,7
Доза 54 мкмоль/кг				
Арбутин (n=12)	-34,5*	-43,3*	-38,8*	-27,6*
Гидрохинон (n=12)	-36,9*	-41*	-54,9*	-41*

ми фармакологическими свойствами он обладает, нет экспериментальных подтверждений тому, что арбутин действует через высвобождение гидрохинона, поскольку на сегодняшний день подробные данные о фармакодинамике арбутина отсутствуют.

В настоящей работе детально исследованы особенности мочегонной активности арбутина и его основного метаболита гидрохинона при различных способах введения.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования на животных проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР №75 от 12.08.1997 года) и Федеральным законом РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 года.

Диуретическую активность арбутина и гидрохинона оценивали на 48 лабораторных крысах-самках массой 180–200 гр. Животные были разделены на 4 группы, которым вводили: I – арбутин внутрижелудочно, II – гидрохинон внутрижелудочно, III – арбутин подкожно, IV – гидрохинон подкожно. В ходе эксперимента были определены основные исходные показатели функции почек подопытных животных: диурез, экскреция натрия и калия. Исходные значения диуреза, экскреции натрия и калия в моче животных III и IV групп определяли через сутки после введения физиологического раствора натрия хлорида, который использовался в качестве растворителя для инъекций. Арбутин и гидрохинон крысам вводили в течение семи сут в дозе 18 мкмоль/кг, затем в последующие семь дней в дозе 54 мкмоль/кг. Ежедневно у экспериментальных животных измеряли объем выделенной мочи. В моче через день определяли содержание натрия и калия. Концентрацию ионов определяли методом пламенной фотометрии на фотометре «ФПА-2-01» (Россия). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0 путем расчета средней (X) и средней квадратичной ошибки (m). О достоверности различий судили, используя непараметрический критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Значимость различий считали достоверной при  $p < 0,05$  [7].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 1 представлена динамика изменения диуреза крыс после введения веществ. При введении арбутина и гидрохинона внутрижелудочно в дозе 18 мкмоль/кг отмечалось постепенное нарастание диуреза. Статистически значимых показателей по сравнению с контролем оно достигало с четвертого по шестой дни эксперимента для обоих веществ.

После увеличения дозы вводимых веществ в 3 раза диурез статистически значимо увеличивался с первого дня и вплоть до окончания эксперимента (рис. 2). Следует отметить, что, несмотря на то, что оба вещества оказали мочегонное действие, у арбутина он был значительно выше. Так максимальное увеличение образования мочи при введении арбутина в дозе 54 мкмоль/кг превышало контрольное в 5 раз, гидрохинона – в 3 раза.

У крыс, получавших арбутин и гидрохинон подкожно, увеличения диуреза не было зарегистрировано (рис. 3). Отмечалась лишь тенденция к повышению объема выделяемой мочи при введении арбутина в дозе 54 мкмоль/кг (рис. 4). При этом,

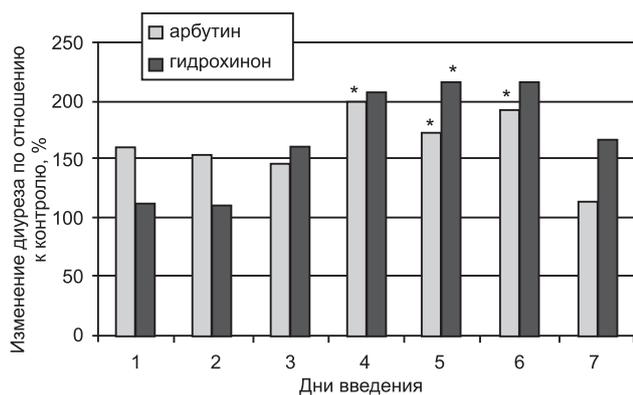


Рис. 1. Мочегонная активность арбутина и гидрохинона при внутрижелудочном введении в дозе 18 мкмоль/кг. Примечание: здесь и на рис. 2–4: \* – достоверное изменение величин ( $p \leq 0,05$ ); контрольные значения соответствуют 100%.

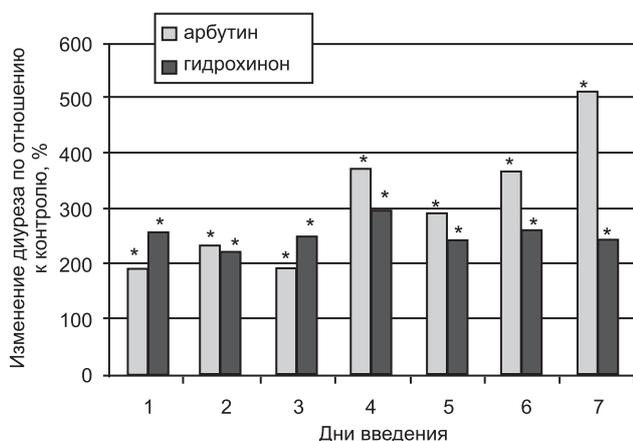


Рис. 2. Мочегонная активность арбутина и гидрохинона при внутрижелудочном введении в дозе 54 мкмоль/кг.

во второй и седьмой дни это увеличение было достоверно.

Как видно из табл. 1, внутрижелудочное введение исследуемых веществ в обеих дозах не вызвало натрийуретического эффекта. А в некоторые дни исследования экскреция натрия снижалась. Гидрохинон в дозе 54 мкмоль/кг во все дни наблюдения достоверно снижал экскрецию натрия с мочой. Однако при подкожном введении наблюдалась обратная картина. Оба вещества во всех экспериментах повышали экскрецию натрия на протяжении всего эксперимента.

В табл. 2 отражены результаты влияния исследуемых веществ на выведение калия. Арбутин внутрижелудочно во всех дозах достоверно увеличивал экскрецию калия с первого дня введения и до завершения эксперимента. Гидрохинон не оказал воздействия на экскрецию калия ни в одной дозе. При подкожном применении в дозе 18 мкмоль/кг оба вещества не влияли на выведение калия. Напротив, наблюдалась тенденция к уменьшению его концентрации в моче. При увеличении дозы до

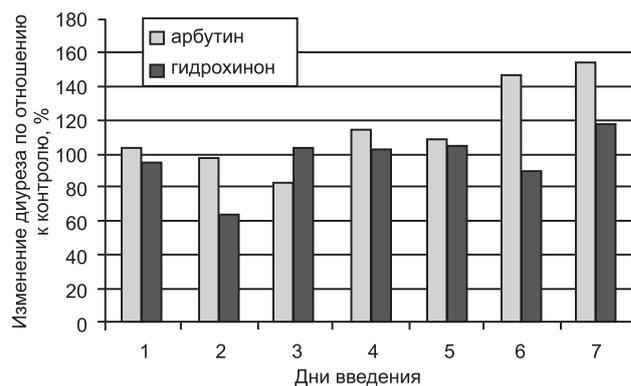


Рис. 3. Мочегонная активность арбутина и гидрохинона при подкожном введении в дозе 18 мкмоль/кг.

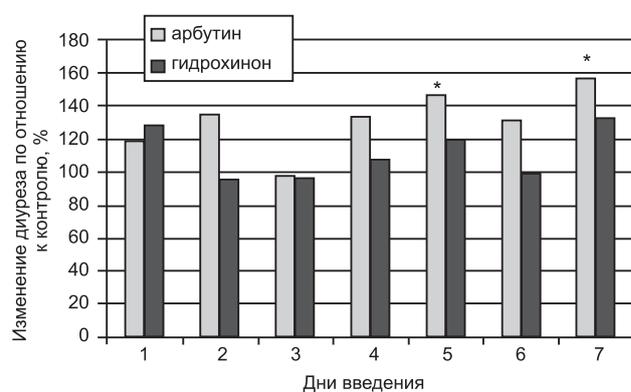


Рис. 4. Мочегонная активность арбутина и гидрохинона при подкожном введении в дозе 54 мкмоль/кг.

54 мкмоль/кг уменьшение экскреции калия достигало достоверных величин.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что при энтеральном введении оба вещества обладают выраженной диуретической активностью. При этом, следует отметить, что мочегонный эффект данных веществ носит дозозависимый характер. Парентеральное применение исследуемых веществ не влияло на диурез и экскрецию ионов натрия и калия почками у крыс. По-видимому, такое различие в действии может быть обусловлено тем, что, попадая в желудочно-кишечный тракт, молекулы арбутина и гидрохинона претерпевают метаболические изменения. Как описано в литературе [2], арбутин под действием кислой среды желудка гидролизует до гидрохинона, который затем, поступая в печень, метаболизируется до сульфатов и глюкуронидов. В таком случае мочегонный эффект от применения чистого гидрохинона должен быть выраженнее, чем от арбутина (поскольку возможно, что не все молекулы арбутина будут гидролизированы в желудке), или одинаков, так как вещества вводили в эквивалентной дозе. Но экспе-

рименты показали, что мочегонное действие значительно более выражено у арбутина. Этот факт свидетельствует о наличии у арбутина второго механизма мочегонного действия, не связанного с высвобождением свободного гидрохинона после гидролиза в желудочно-кишечном тракте.

На экскрецию натрия арбутин и гидрохинон влияли одинаково. При внутривенном введении веществ не наблюдалось увеличения выделения натрия с мочой, следовательно диуретический эффект арбутина и гидрохинона, возможно, не связан с выведением ионов натрия и за ним эквивалентных количеств воды, как в с группе петлевых диуретиков. А некоторое снижение его экскреции возможно связано с активацией компенсаторной натрийсберегающей функции почек в противовес усилению потери жидкости. Подкожные инъекции арбутина и гидрохинона, напротив, вызывали усиление экскреции натрия, однако это не отразилось на увеличении диуреза.

Интересно отметить, что арбутин при приеме пер ос вызывал увеличение экскреции калия, а при подкожном введении нет. Возможно, увеличение выведения калия арбутином связано с влиянием его на какой-либо вид калий-хлорных транспортеров. А поскольку калийурез наблюдался только при энтеральном применении, скорее всего эффект вызывал не сам арбутин, а его метаболит, но очевидно это не гидрохинон. Гидрохинон в ходе всего эксперимента не вызывал повышения выведения ионов калия с мочой.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе выявлены значительные различия в мочегонной активности арбутина и гидрохинона.

Наряду с реализацией мочегонного действия через высвобождение гидрохинона, арбутин, очевидно, имеет еще как минимум один альтернативный общепредполагаемому механизм диуретического действия. Также показано отсутствие перспектив использования арбутина в инъекциях по причине его неэффективности. Результаты исследования позволяют предложить к использованию арбутина в качестве диуретика для приема в виде пероральных лекарственных форм как альтернативу мочегонным сборам и салуретикам, вызывающим существенные нарушения водно-солевого обмена, особенно при курсовом лечении.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Машковский МД. Лекарственные средства. 15-е изд. перераб., испр. и доп. ООО «Издательство Новая Волна», М., 2005: 512
2. Охрименко ЛП, Калинкина ГИ, Дмитрук СЕ. Сравнительное исследование толокнянки, брусники и близких к ним видов, произрастающих в Республике Саха (Якутия). *Химия растительного сырья* 2005; (1): 31–35
3. Dykes GA, Amarowicz R, Pegg RB. Enhancement of nisin antibacterial activity by a bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi*) leaf extract. *Food Microbiol* 2003; 20(2):211–216
4. Dykes GA, Amarowicz R, Pegg RB. An antioxidant bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi*) extract modulates surface hydrophobicity of a wide range of food-related bacteria: implications for functional food safety. *Food Control* 2003; 14: 515
5. Quintus J, Kovar KA, Link P, Hamacher H. Urinary excretion of arbutin metabolites after oral administration of bearberry leaf extracts. *Planta Med* 2005; 71:147–152
6. Chukarina EV, Vlasov AM, Eller KI. Quantitative determination of arbutin and hydroquinone in leaves *Arctostaphylos*, *Vaccinium* and species. *Voprosy Pitaniia* 2007; 76: 82
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. Практика, М., 1998; 459

Поступила в редакцию 05.09.2012 г.  
Принята в печать 11.10.2012 г.

© С.Х.Аль-Шукри, Т.Г.Гиоргобини, Р.Э.Амдий, 2012  
УДК 616.65-007.61-089-06:616.62-008.22

*С.Х. Аль-Шукри<sup>1</sup>, Т.Г. Гиоргобини<sup>1</sup>, Р.Э. Амдий<sup>1</sup>*

## РАССТРОЙСТВА МОЧЕИСПУСКАНИЯ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*S.H. Al-Shukri, T.G. Giorgobiani, R.E. Amdiy*

## DISURIA AFTER OPERATIVE THERAPY OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

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

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** уточнить причины сохранения расстройств мочеиспускания после оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** проведено комплексное урологическое обследование, включавшее в себя уродинамические исследования 73 больных (средний возраст 63,4±1,2 года) с расстройствами мочеиспускания после оперативного лечения ДГПЖ. Длительность заболевания составила 3,4±0,5 лет. Контрольную группу составили 36 больных с ДГПЖ с отсутствием расстройств мочеиспускания после оперативного лечения ДГПЖ. Средний возраст пациентов контрольной группы составил 64,1±1,2 года. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Сохранявшаяся после операции дизурия у больных с неудовлетворительными результатами лечения ДГПЖ в основном была обусловлена патологией детрузора: гиперактивностью и снижением сократимости, которые были диагностированы у 46 (63,0%) и 26 (35,6%) больных соответственно. У 19 (26,0%) пациентов по результатам уродинамического исследования было диагностировано сочетание гиперактивности и снижения сократимости детрузора. Менее частой причиной сохранения дизурии была инфравезикальная обструкция, диагностированная у 9 (12,3%) пациентов. По результатам уродинамического обследования у 5 больных с недержанием мочи было диагностировано истинное стрессовое недержание мочи вследствие повреждения сфинктера мочевого пузыря аппарата и у 16 больных – смешанный характер недержания мочи как вследствие повреждения сфинктера, так и дисфункции детрузора (смешанное недержание мочи). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** уродинамическое обследование больных по поводу неудовлетворительных результатов оперативного лечения ДГПЖ позволило определить причину дизурии, в том числе и недержания мочи. У большинства больных сохранение дизурии после оперативного лечения ДГПЖ обусловлено гиперактивностью и/или снижением сократимости детрузора.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, уродинамические исследования, сократимость детрузора, гиперактивность детрузора, недержание мочи.

### ABSTRACT

**THE AIM OF STUDY:** to evaluate the reasons of persisting dysuria after operative treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). **PATIENTS AND METHODS:** complex urological examination, including urodynamic study, were performed at 73 patients (middle age 63,4±1,2 years) with dysuria after operative treatment BPH. Disease duration was 3,4±0,5 years. Control group consists of 36 BPH patient with absence of dysuria after operative treatment of BPH. Middle age of patients in the control group was 64,1±1,2 years. **RESULTS:** Persisting dysuria after surgery at patients with poor results of BPH treatment commonly was caused by detrusor pathology: detrusor hyperactivity and impaired contractility. These conditions were diagnosed at 46 (63,0%) and at 26 (35,6%) patients. Based on results of urodynamic study at 19 (26%) patients was diagnosed both detrusor hyperactivity and impaired contractility. Less frequent reason for persisting dysuria was infravesical obstruction diagnosed at 9 (12,3%) patients. Based on results urodynamic study at 5 incontinence patients was diagnosed stress urinary incontinence due to sphincter impairment and at 16 patients mixed incontinence was found out due to detrusor dysfunction and sphincter impairment. **CONCLUSION:** Urodynamic examination of patients with poor results of operative treatment BPH allowed to define reason of dysuria, including incontinence. At majority patient persisting dysuria was caused by detrusor hyperactivity or/and impaired detrusor contractility.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, urodynamic study, detrusor contractility, detrusor overactivity, incontinence.

### ВВЕДЕНИЕ

Дневная и ночная поллакиурия, императивные позывы на мочеиспускание сохраняются у 9–27%

Амдий Р.Э. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тел.: (812) 234-19-54 e-mail: R.E.Amdiy@mail.ru

больных, доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) [1–3]. Считают, что указанные симптомы должны исчезать максимум через 6 мес после операции [4, 5]. Кроме того, у 0,5–3% больных, как осложнение оперативного лечения, наблюдается недержание мочи [6–8].

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для уточнения причин расстройств мочеиспускания нами проведено комплексное урологическое обследование 73 больных, из которых у 52 после операции по поводу ДГПЖ сохранялись жалобы на дневную и ночную поллакиурию, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, императивные позывы на мочеиспускание и др., а у 21 больного также было послеоперационное недержание мочи.

Оперативное лечение было выполнено этим больным в среднем за  $1,4 \pm 0,52$  года до уродинамического исследования (от 6 мес до 11 лет), длительность заболевания составила  $3,4 \pm 0,5$  лет (от 4 мес до 10 лет). Данные о распределении больных по виду оперативного лечения и возрасту пациентов представлены в табл. 1.

Контрольную группу составили 36 больных с ДГПЖ с хорошими результатами оперативного лечения (отсутствием расстройств мочеиспускания после операции). Средний возраст пациентов контрольной группы составил  $64,1 \pm 1,2$  года. Продолжительность болезни перед проведением уродинамического исследования у больных с ДГПЖ, которым выполнили оперативное лечение, составила  $6,2 \pm 0,14$  (от 4 до 7) лет. Перед оперативным лечением по поводу ДГПЖ и через 6 мес после него этим больным было проведено комплексное урологическое обследование, включавшее и уродинамические исследования.

Комплексное урологическое обследование включало ультразвуковое исследование почек, предстательной железы и мочевого пузыря, определение уровня простатического специфического антигена, уродинамическое исследование с выполнением урофлоуметрии и микционной цистометрии (исследование «давление–поток»).

Микционная цистометрия проводилась на уродинамической установке DANTEC «MENUET» (Дания). При выполнении исследования P/F в положении больного стоя мочевой пузырь наполняли стерильной жидкостью со скоростью 50 мл/с через двухходовой трансуретральный катетер №7 по шка-

ле Шарьера, при этом автоматически измерялись давление в мочевом пузыре (Pves), объем введенной в него жидкости (V), давление в брюшной полости (Pabd) через ректальный катетер. В момент максимально возможного для данного больного наполнения мочевого пузыря (достижения максимальной цистометрической емкости, МСС) больному предлагали помочиться. В фазу опорожнения мочевого пузыря, помимо Pves, Pabd и Pdet, также измерялась скорость тока мочи (Q). Терминология, оборудование и методы проведения уродинамических исследований, используемые в нашей работе, соответствуют рекомендациям ICS [9, 10].

Интерпретацию результатов микционной цистометрии для определения инфравезикальной обструкции (ИВО) и сократимости детрузора проводили по методике W. Shafer с использованием предложенной автором номограммы [11]. Также нами был определен индекс опорожнения мочевого пузыря по методу P. Abrams как процентное отношение объема мочеиспускания к максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря [12].

При статистической обработке для анализа межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента. Для оценки взаимозависимости признаков пользовались методами корреляционного анализа и использовали ранговый критерий корреляции Спирмена (Rs). При сравнении относительных величин пользовались биномиальным тестом, сложных таблиц распределения – хи-квадрат критерием Пирсона ( $\chi^2$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Симптоматика и ее выраженность у больных с неудовлетворительными результатами оперативного лечения ДГПЖ и больных с ДГПЖ с хорошими результатами операции (36 больных 1-й группы) представлена в табл. 2.

Больные с неудовлетворительными результатами лечения ДГПЖ чаще всего предъявляли жалобы на частое дневное (менее чем через 2 ч) мочеиспускание, на императивные позывы на мочеиспу-

Таблица 1

### Распределение больных с неудовлетворительными результатами оперативного лечения ДГПЖ по видам операции и возрасту (M±m)

Показатели	Больные без недержания мочи (n=52)	Больные с недержанием мочи (n=21)
Возраст больных, лет	$62,4 \pm 1,1$	$64,3 \pm 1,2$
ТУРП, количество больных (%)	34 (46,6%)	11 (15,1%)
Открытая аденомэктомия, количество больных (%)	18 (24,6%)	10 (13,7%)
Время от оперативного лечения до уродинамического обследования, месяцы	$26,1 \pm 7,1$	$11,1 \pm 2,1^{**}$

Примечание. ТУРП – трансуретральная резекция предстательной железы; \*\* достоверность различий между группами  $p < 0,01$ .

Таблица 2

**Симптомы нарушений мочеиспускания у больных после оперативного лечения ДГПЖ**

Симптомы нарушения мочеиспускания	Больные с ДГПЖ с хорошими результатами оперативного лечения (n=36)	Больные с ДГПЖ с неудовлетворительными результатами оперативного лечения (n=73)
Частое дневное мочеиспускание, количество больных, %	1 (1,6%)	56 (76,7%)**
Императивные позывы на мочеиспускание, количество больных, %	1 (1,6%)	54 (73,9%)**
Никтурия, количество больных, %	-	36 (49,3%)
Эпизоды ургентного недержания мочи, количество больных, %	-	34 (46,6%)
Вялая струя мочи, количество больных, %	-	32 (43,8%)
Стрессовое недержание мочи, количество больных, %	-	21 (28,8%)
Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, количество больных, %	-	14 (19,2%)
Напряжение при мочеиспускании, количество больных, %	-	12 (16,4%)

Примечание. \*\* Достоверность различий между группами  $p < 0,01$ .

Таблица 3

**Количественная оценка симптомов нарушения мочеиспускания и качества жизни по шкале IPSS у больных после оперативного лечения ДГПЖ ( $M \pm m$ )**

Клинический показатель, баллы	Больные с ДГПЖ с хорошими результатами оперативного лечения (n=36)	Больные с ДГПЖ с неудовлетворительными результатами оперативного лечения (n=73)
Суммарный индекс симптоматики по шкале IPSS	5,1 $\pm$ 0,4	17,4 $\pm$ 1,3**
Суммарный индекс ирритативной симптоматики по шкале IPSS	2,5 $\pm$ 0,2	8,9 $\pm$ 0,6**
Суммарный индекс обструктивной симптоматики по шкале IPSS	2,6 $\pm$ 0,2	8,5 $\pm$ 0,9**
Индекс качества жизни	1,5 $\pm$ 0,4	5,2 $\pm$ 0,2**

Примечание. \*\* – Достоверные различия по сравнению с 3-й группой ( $p < 0,01$ ).

Таблица 4

**Основные клинические результаты оперативного лечения больных с ДГПЖ, ( $M \pm m$ )**

Клинический показатель	Больные с ДГПЖ с хорошими результатами оперативного лечения (n=36)	Больные с ДГПЖ с неудовлетворительными результатами оперативного лечения (n=73)
Максимальная объемная скорость мочеиспускания, мл/с	16,3 $\pm$ 0,8	12,7 $\pm$ 1,3**
Объем предстательной железы, см <sup>3</sup>	32,6 $\pm$ 4,6	29,4 $\pm$ 2,1
Объем остаточной мочи, мл	32,6 $\pm$ 4,6	39,6 $\pm$ 8,5
Уровень простатического специфического антигена, нг/мл	3,9 $\pm$ 0,4	4,2 $\pm$ 0,4

Примечание. \*\* – Достоверные различия по сравнению с 3-й группой ( $p < 0,01$ ).

скание, на ночную поллакиурию (более 2 раз) и на ургентное недержание мочи.

Среднее значение суммарного балла симптоматики по шкале IPSS у больных с неудовлетворительными результатами оперативного лечения составило 17,4 $\pm$ 2,3 балла и было достоверно больше по сравнению с пациентами без расстройств мочеиспускания (табл. 3). Таким образом, у больных с неудовлетворительными результатами лечения после операции сохранялись выраженные нарушения акта мочеиспускания, значительно ухудшающие качество жизни.

У больных с хорошими результатами оперативного лечения существенных жалоб на нарушения мочеиспускания не было (см. табл. 3).

У больных с хорошими результатами оперативного лечения ДГПЖ по сравнению с больными с неудовлетворительными результатами выше максимальная скорость мочеиспускания (табл. 4). В

то же время достоверных статистических различий по другим основным клиническим показателям (количество остаточной мочи, объем предстательной железы, уровень простатического специфического антигена) между больными с неудовлетворительными и хорошими результатами лечения ДГПЖ мы не обнаружили.

При цистоскопии у 26 (35,6%) больных с неудовлетворительными результатами лечения ДГПЖ отмечено снижение емкости мочевого пузыря (императивный позыв на мочеиспускание возникал при введении менее чем 250 мл жидкости), у 5 (6,8%) пациентов – снижение чувствительности детрузора (первый позыв возникал при введении более 300 мл жидкости), у 21 (28,8%) больного – гиперемию шейки мочевого пузыря, у 18 (24,7%) – трабекулярность стенки мочевого пузыря, у 6 (8,2%) – открытая, зияющая шейка мочевого пузыря, у 6 (8,2%) пациентов – умеренно увели-

### Основные уродинамические показатели у больных после оперативного лечения ДГПЖ ( $M \pm m$ )

Уродинамический показатель	Больные с ДГПЖ с хорошими результатами оперативного лечения (n=36)	Больные с ДГПЖ с неудовлетворительными результатами оперативного лечения (n=73)
Гиперактивность детрузора, количество больных, %	1 (2,8%)	46 (62,2%) <sup>+++</sup>
Степень ИВО согласно номограмме Шафера, баллы	0,7±0,1	1,2±0,2 <sup>**</sup>
Индекс опорожнения мочевого пузыря, %	93,1±7,4	84,3±4,9
Снижение сократимости детрузора, количество больных, %	1 (2,8%)	26 (35,1%) <sup>+++</sup>

Примечание. <sup>\*\*</sup> Достоверные различия с 3-й группой, ( $p < 0,01$ ; t-критерий Стьюдента); <sup>+++</sup> достоверные различия с 3-й группой, ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2$ -критерий Пирсона).

ченные аденоматозные узлы и еще у одного (1,4%) больного – стриктура дистального отдела уретры. Больным с хорошими результатами оперативного лечения ДГПЖ цистоскопию не проводили.

Проведение комплексного уродинамического обследования больным с неудовлетворительными результатами оперативного вмешательства позволило установить причину сохранения дизурии.

Из данных, представленных в табл. 5, следует, что у больных с неудовлетворительными результатами оперативного лечения ДГПЖ по сравнению с больными с хорошими результатами оперативного лечения была достоверно снижена максимальная цистометрическая емкость мочевого пузыря и намного чаще наблюдалась гиперактивность детрузора (ГАД) и снижение его сократимости. У 19 (26,0%) пациентов по результатам уродинамического исследования было диагностировано сочетание гиперактивности и снижения сократимости детрузора.

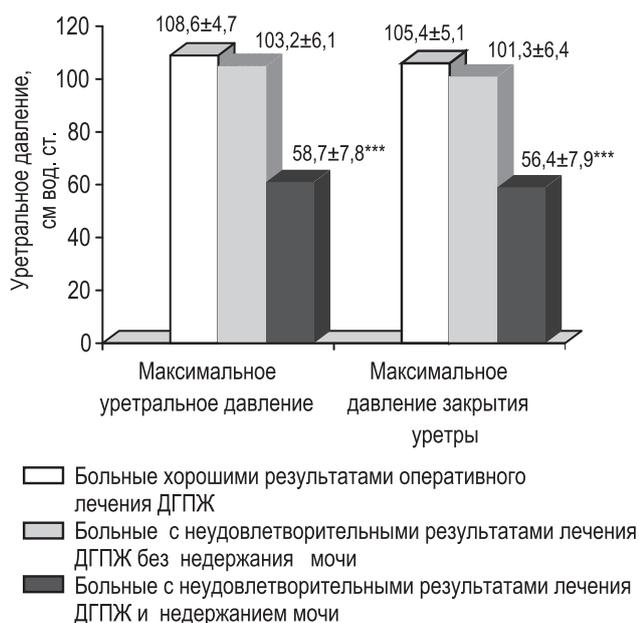


Рис. 1. Показатели уретрального давления у больных с ДГПЖ после операции. <sup>\*\*\*</sup> Достоверные различия по сравнению с больными без недержания мочи ( $p < 0,001$ , t-критерий Стьюдента).

Менее частой причиной сохранения дизурии у больных с неудовлетворительными результатами лечения ДГПЖ была инфравезикальная обструкция (ИВО), диагностированная у 9 (12,3%) пациентов. У 7 пациентов ИВО явилось следствием рецидива ДГПЖ и у 2 – возникновением стриктуры уретры.

У больных с хорошими результатами оперативного лечения ГАД диагностирована у одного (2,8%) больного, снижение сократимости детрузора еще у одного пациента, а инфравезикальной обструкции у этих больных не было.

Основываясь на результатах уродинамического обследования больных, можно сделать вывод, что сохранявшаяся после операции дизурия у больных с неудовлетворительными результатами лечения ДГПЖ в основном была обусловлена патологией детрузора: гиперактивностью и снижением сократимости, которые были диагностированы у 46 (63,0%) и 26 (35,6%) больных соответственно.

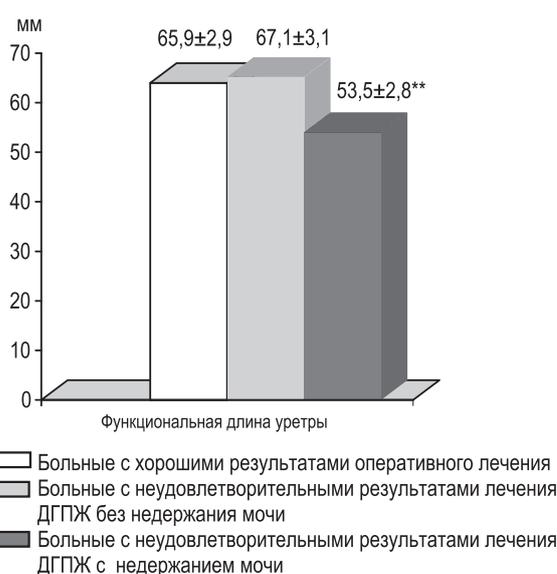


Рис. 2. Функциональная длина уретры у больных с ДГПЖ после операции. <sup>\*\*</sup> Достоверные различия по сравнению с больными без недержания мочи ( $p < 0,001$ , t-критерий Стьюдента).

Менее частой причиной сохранения дизурии была инфравезикальная обструкция, диагностированная у 9 (12,3%) пациентов.

У больных с неудовлетворительными результатами лечения ДГПЖ с недержанием мочи также были выявлены выраженные нарушения функции детрузора. ГАД была диагностирована у 8 (38,1%) из 21 больного с недержанием мочи, сочетание ГАД и снижения сократимости детрузора – у 9 (42,9%) пациентов, снижение сократимости детрузора – у 3 (14,3%) больных.

У больных с неудовлетворительными результатами оперативного лечения ДГПЖ и недержанием мочи были резко снижены показатели профилометрии уретры, характеризующие функцию сфинктера мочевого пузыря – функциональная длина уретры, максимальное уретральное давление и максимальное давление закрытия уретры ( $p < 0,001$ ) (рис. 1, 2).

По результатам уродинамического обследования у 5 больных с недержанием мочи было диагностировано истинное стрессовое недержание мочи вследствие повреждения сфинктера мочевого пузыря аппарата и у 16 больных – смешанный характер недержания мочи как вследствие повреждения сфинктера, так и дисфункции детрузора (смешанное недержание мочи).

Обращает на себя внимание, что 8 (38,1%) больных со смешанным и ургентным недержанием мочи не отмечали после операции императивные позывы на мочеиспускание при эпизодах недержания. Наоборот, для неоперированных больных с ДГПЖ появление императивных позывов при эпизодах неудержания мочи вследствие ГАД является весьма характерным. Это указывает на ненадежность оценки симптоматики при определении типа недержания мочи у больных после оперативного лечения ДГПЖ.

Таким образом, уродинамическое обследование больных по поводу неудовлетворительных результатов оперативного лечения позволило определить причину дизурии, в том числе и недержания мочи. Точная диагностика особенностей и причин нарушения функции нижних мочевыводящих путей у таких больных помогает в выборе адекватной лечебной тактики.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование выявило значительно большую роль дисфункции детрузора при неудовлетворительных результатах оперативного лечения по сравнению с результатами, полученными Н.С. Куо (2002). Гиперактивность детрузора была выявлена

у 46 (62,2%) больных, снижение сократимости – у 26 (35,1%) больных, а сочетание гиперактивности и снижения сократимости детрузора – у 19 (25,7%) пациентов. Менее частой причиной сохранения дизурии по результатам нашего исследования была инфравезикальная обструкция, диагностированная у 9 (12,3%) пациентов. Мы полагаем, что это связано с особенностями оперативного лечения больных с ДГПЖ в клинике урологии СПбГМУ: больным выполнялась не только трансуретральная резекция, но и открытая чреспузырная аденомэктомия, а при ТУРП резекция аденоматозной ткани проводилась до хирургической капсулы простаты. Эти факторы способствуют снижению риска рецидива ДГПЖ после оперативного лечения.

Детрузорно-сфинктерная диссинергия не было ни у одного обследованного нами больного с неудовлетворительными результатами оперативного лечения. Во многом это связано с тем, что детрузорно-сфинктерная диссинергия возникает у пациентов с нейрогенными расстройствами мочеиспускания, а всем таким больным в клинике урологии СПбГМУ выполняется уродинамическое обследование перед операцией. При выявлении сфинктерно-детрузорной диссинергии нами проводится терапия альфа-1-адреноблокаторами, а не оперативное лечение.

Мы, как и Н.С. Куо (2002), Р. Zhang и соавт. (2002), Т.А.М. Teunissen и соавт. (2004), полагаем, что больным с ургентным и смешанным недержанием мочи вследствие ГАД показана консервативная терапия М-холинолитиками. В то же время использование М-холинолитиков при гиперактивности и/или слабой сократимости детрузора противопоказано, так как снижается сократимость детрузора. Для лечения таких больных мы предлагаем использовать периферическую стимуляцию n. tibialis posterior.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного уродинамического исследования показали, что у подавляющего большинства больных сохранение дизурии после оперативного лечения ДГПЖ обусловлено гиперактивностью и/или снижением сократимости детрузора. Другим осложнением хирургического лечения является послеоперационное недержание мочи. Оно может быть истинным, вследствие повреждения сфинктера, ургентным, вследствие ГАД и смешанным. Для установления причины нарушений мочеиспускания после оперативного лечения по поводу ДГПЖ всем таким больным показано полное уродинамическое обследование, включающее в себя

водную и микционную цистометрию и измерение профиля уретрального давления. Только при таком подходе можно установить особенности нарушения функции НМП и истинную причину дизурии, в том числе и недержания мочи, что имеет исключительно важное значение для прогноза болезни и определения оптимальной тактики лечения.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kuo H.C. Analysis of the pathophysiology of lower urinary tract symptoms in patients after prostatectomy. *Urol Int* 2002; 68 (2): 99-104
2. Tanaka Y, Masumori N, Itoh N. et al. Symptomatic and urodynamic improvement by oral distigmine bromide in poor voiders after transurethral resection of the prostate. *Urology* 2001; 57 (2): 270-274
3. Zhang P, Gao J, Wu Z. Urodynamic analysis of non-improvement after prostatectomy. *Chin Med J* 2002; 115 (7): 1093-1095
4. Лоран ОБ, Вишнеvский АЕ, Секамова СМ. Ультрaструктурные исследования детрузора у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урология и нефрология* 1996; (4): 27-31
5. Chapple CR, Smith D. The pathophysiological changes in the bladder obstructed by benign prostatic hyperplasia. *B J U* 1994; (73): 117-123
6. Parekh A.R, Feng M.I, Kirages D. et al. The role of pelvic floor excises on post-prostatectomy incontinence. *J Urol* 2003; 170 (1): 130-133
7. Shaheen A, Quinlan D. Feasibility of open simple prostatectomy with early vascular control. *B J U Int* 2004; 93 (3): 349-352
8. Teunissen TAM, de Jonge A, van Weel C. et al. Treating urinary incontinence in the elderly – conservatives measures that work: a systematic review. *J Fam Pract* 2004; 53 (1): 21-28
9. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodynam* 2002; 21(2): 167-178
10. Shafer W. Basic principles and clinical application of advanced analysis of bladder voiding function. *Urol Clin North Am* 1990; 17 (2) : 553-566
11. Schafer W, Abrams P, Liao L et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn* 2002; 21 (1) : 261-274
12. Abrams P. Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: three simple indices to define bladder voiding function. *B J U Int* 1999; (84): 745-750

Поступила в редакцию 27.09.2012 г.  
Принята в печать 11.10.2012 г.

© А.М.Есяян, С.Х.Аль-Шукри, М.С.Мосоян, 2012  
УДК 616.61-006.6+616.61-036.12

*А.М. Есяян<sup>1</sup>, С.Х. Аль-Шукри<sup>2</sup>, М.С. Мосоян<sup>2</sup>*

## ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: ВНИМАНИЕ К ОТДАЛЕННЫМ НЕОНКОЛОГИЧЕСКИМ ИСХОДАМ

*A.M. Yesayan, S.H. Al-Shukri, M.S. Mosoyan*

## RENAL CELL CARCINOMA AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: ATTENTION TO DISTANT NON-ONCOLOGIC RESULTS

<sup>1</sup>Кафедра нефрологии и диализа, <sup>2</sup>кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова, Россия

### РЕФЕРАТ

Частота почечно-клеточного рака (ПКР) неуклонно растет во всем мире в результате объективного роста числа таких пациентов, но также благодаря его выявлению на ранних стадиях при широком использовании неинвазивных методов диагностики (УЗИ, компьютерная томография и т.д.). Существенно улучшилась онкологическая выживаемость больных с ПКР и в такой ситуации возросло значение органосохраняющих операций для предотвращения развития или же замедления прогрессирования уже существующей хронической болезни почек (ХБП) – важнейшего фактора кардио-васкулярной заболеваемости и летальности.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, эпидемиология, нефрэктомия, хроническая болезнь почек.

### ABSTRACT

Renal cell carcinoma (RCC) frequency steadily grows in the entire world as a result of objective growth of such patients number, but because of its detection at early stages with wide use of noninvasive diagnostics methods (ultrasound investigation, computerized tomography, etc.). Oncologic survival rate of patients with RCC essentially improved and in in this case increased significance of conservative surgeries for prevention of development or progression slowdown of already existing chronic kidney disease (CKD) – key factor of cardiovascular morbidity and mortality.

**Key words:** renal cell carcinoma, epidemiology, nephrectomy, chronic kidney disease.

### ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования почек относятся к часто встречающимся раковым заболеваниям у взрослых, составляя примерно 3% от всех случаев (4,3% от всех злокачественных новообразований у мужчин и 2,9% у женщин) [1].

В свою очередь, 90–95% опухолей почек – это почечно-клеточный рак (ПКР). Заболеваемость ПКР во всем мире в 2008 году оценивалась как 270 000 новых случаев, а смертность – 116 000 человек [1]. Медиана возраста на момент постановки диагноза – 61 год.

Стандартизованные (по европейскому возрастному стандарту) показатели заболеваемости на 100 000 населения в Европе колебались в широких пределах, с наименьшими показателями в Сербии (мужчины – 2,9, женщины – 1,5) и наивысшими в

Чехии (15,3 – мужчины, 7,6 – женщины) [3]. Причина такой диспропорции пока не ясна.

В США среди всех причин смертей от онкологических заболеваний рак почки составляет 2,3%, занимая 13-е место. Так, в 2007 году было выявлено 51 190 случаев ПКР и зафиксировано 12 890 смертей [4]. Ежегодно частота ПКР составляет 109 569 случаев, 59 % из которых выявляется у лиц моложе 65 лет [5]. Из них 80 % представлены локализованной опухолью, 16 % – с региональным вовлечением и только 3% – с отдаленными метастазами. У лиц старше 65 лет это соотношение выглядит несколько иначе: 75, 18 и 5% соответственно [5].

По данным SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), на 1 января 2008 г. в США было зарегистрировано 296 074 живущих мужчин и женщин с диагнозом рака почки и почечной лоханки (174 350 мужчин и 121 724 женщины). В эту когорту вошли пациенты не только с активным заболеванием, но и прооперированные [6].

В 2008 году в России было зарегистрировано

Есяян А.М. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, корп. 54. Тел.: (812)-234-91-91. E-mail: essaian.ashot@gmail.com

17 563 новых случаев ПКР и 8370 человек умерло вследствие заболевания [7]. Средний возраст на момент установления диагноза составил 61 год, но почти половина пациентов были старше 65 лет [7].

Следует отметить, что в последнее время произошли значительные изменения в клинической картине опухолей почек и в подходах к ведению таких пациентов. В частности, при крупных или центрально расположенных опухолях обычно выполняется нефрэктомия (НЭ) [8]. Однако в настоящее время наблюдается тенденция к выявлению опухолей малых размеров, еще на ранних стадиях, позволяя выполнять нефроносохраняющие операции, включающие резекцию почки (парциальную нефрэктомию), фокальную абляцию, а также активное наблюдение [9].

Указанный тренд принято объяснять несколькими обстоятельствами:

1. увеличением числа пациентов с ПКР, выявляемых случайно при рутинном обследовании (УЗИ, КТ и т.д.);
2. меньшими размерами опухоли в момент установления диагноза;
3. ростом заболеваемости раком почки [10].

#### **Рост числа случайно выявляемых опухолей почек**

По данным Национальной раковой базы данных (National Cancer Database) США, частота рака почки в I стадии по классификации AJCC (American Joint Commission on Cancer) между 1993 и 2004 гг. статистически достоверно возросла с 41,4 до 54,5% у мужчин и с 45,6 до 61,5% у женщин [11]. Соответственно этому наблюдалось снижение числа больных с III и IV стадией опухоли за тот же период времени [11]. При этом увеличение числа больных на ранних стадиях опухоли коррелировало с возросшим числом использования лучевых методов обследования [12] и снижением частоты использования рентгеновских снимков [12].

Luciani et al. [13] показали, что в 1982 г. только у 13% из 1092 наблюдаемых ими пациентов был обнаружен ПКР случайно при рутинном обследовании, тогда как в 1996 г. этот показатель достиг 59,2%. Примерно такая же динамика наблюдалась в исследовании Weisland et al. [14], наблюдавших за 368 пациентами: 21,1% между 1978 и 1987 гг. и 34,7% – в период между 1988 и 2000 гг. ( $p < 0,001$ ).

Более поздние работы подтвердили указанную тенденцию: подавляющее большинство ПКР диагностируются при рутинном обследовании. В частности, Schlomer et al. [15], изучив результаты обследования 349 пациентов с образованиями в почках в течение 2000–2005 гг., установили, что 74%

всех случаев ПКР были выявлены случайно при очередном обследовании.

Частота ПКР неуклонно растет в США. По данным SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) в период между 1983 и 2002 гг., скорректированная по возрасту частота ПКР возросла с 7,1 до 10,8 случаев на 100 000 населения [16]. Предполагаемое число новых случаев ПКР в 2011 г. должно достигнуть 60 920 и ожидаемое количество смертей – 13120. По сравнению с 1971 г. это четырехкратное нарастание по частоте и двукратное – по смертности.

Таким образом, широкое использование ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ), по-видимому, является важным фактором увеличения случайного выявления образований в почках [12].

#### **Размеры опухоли при обнаружении**

В связи с ранним выявлением образований почек при рутинном обследовании, соответственно, обнаруживались опухоли меньших размеров. Так, по данным National Cancer Database США, с 1993 по 2004 г. было выявлено 104 150 случаев ПКР в I стадии согласно классификации AJCC. При этом средний размер опухолей уменьшился с 4,13 до 3,69 см [10]. Опухоли размером менее 3 см были обнаружены в 32 % случаев в 1993 г. и достигли 43 % в 2004 г. В другом исследовании Nguyen et al. [17] анализировали динамику размеров ПКР у 29 053 пациентов на любой стадии и показали, что с 1988 по 2002 г. этот показатель уменьшился с 6,7 до 5,9 см.

Все это очевидно способствует тому, что существенно чаще могут быть применены органосохраняющие операции. Более того, Американская ассоциация урологов в своих последних рекомендациях 2009 г. предлагает выполнять органосохраняющие операции при ПКР даже при размере опухоли  $\leq 7$  см (стадия T1) при условии наличия здоровой контралатеральной почки [18].

#### **Рост заболеваемости ПКР**

Рост числа больных, выявленных на ранних этапах развития ПКР, конечно же, во многом может быть объяснен резким увеличением доступности и широким использованием различных методов лучевой диагностики образований в почках. Однако увеличение смертности от ПКР на протяжении последнего десятилетия предполагает участие других факторов, которые могли бы играть важную роль в приросте заболеваемости и агрессивности течения.

Эпидемиологические исследования указывают на увеличение частоты ПКР всех стадий, включая случаи с далеко зашедшими стадиями с отдаленны-

ми метастазами [19, 20], указывая на то, что имеются и другие факторы, приведшие к нарастанию частоты ПКР [21]. К ним, несомненно, относятся ожирение и артериальная гипертензия (АГ). Adams et al. [22] обнаружили строгую корреляцию между частотой ПКР и увеличением массы тела на 30 кг и более в проспективной когорте из 320 618 пациентов, наблюдавшихся с 1992 по 2003 г. Относительный риск (ОР) – 2,02 по сравнению с теми, у кого не было нарастания массы тела за тот же период.

Ожирение строго коррелирует с риском ПКР. Возможные механизмы – это более высокий уровень эстрогенов, повышенный уровень инсулина, более высокая концентрация факторов роста в жировой ткани, АГ и т.д. [23]. Лица с ожирением также имеют низкий уровень витамина D в сыворотке и менее физически активны, что также предрасполагает к новообразованиям. Сочетание ожирения и АГ повышало ОР до 3,17 [22].

W.H. Chow и соавт. [24] изучили записи о состоянии здоровья 363 992 шведских мужчин, занятых в строительном производстве и которые хотя бы один раз прошли физикальное обследование в период с 1971 по 1992 г. Всех их наблюдали до наступления смерти. Дата завершения исследования – конец 1995 г. Было выявлено 759 мужчин с ПКР, диагноз которых был подтвержден при перекрестном изучении Шведского Ракового Регистра. Авторы показали, что лица с ожирением имели существенно больший риск развития ПКР, чем худые ( $p < 0,001$ ).

В этом же исследовании было показано, что риск развития ПКР положительно коррелирует также с артериальным давлением (АД). Причем, наибольший статистически вес имело диастолическое АД ( $p < 0,001$ ) по сравнению с систолическим ( $p < 0,007$ ). Среди лиц с диастолическим АД более 90 мм рт. ст. риск заболеть ПКР был вдвое выше, чем при АД менее 70 мм рт. ст. При этом факторы ожирения и АГ были независимы друг от друга.

Связь сахарного диабета с риском развития ПКР также была изучена в нескольких когортных исследованиях, однако его роль, независимая от ожирения и АГ, не была подтверждена [25, 26].

Таким образом, ожирение и АГ, которые стали бичом цивилизации последних десятилетий, несомненно, привносят свой существенный вклад в рост заболеваемости ПКР. С другой стороны – ожирение, АГ и, естественно, сахарный диабет являются важнейшими факторами риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) и сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности.

A.S. Go и соавт. [27] по результатам наблюдения за более чем 1 миллионом пациентов установи-

ли, что ХБП ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также повышением частоты госпитализаций по разным причинам. Тесная взаимосвязь между ХБП и сердечно-сосудистыми болезнями была продемонстрирована и другими авторами [28–31].

### ХБП и ПКР

Давно известна ассоциация между терминальной хронической почечной недостаточностью (тХПН) и новообразованиями [32]. Stewart et al. [33] показали, что у пациентов на заместительной почечной терапии новообразования выявляются в четыре раза чаще. Среди 21 817 тайваньских пациентов с тХПН раковые заболевания мочевыделительной системы, печени и легких встречались на 64% выше, чем в общей популяции [34]. Masconi и соавт. [35] выявили новообразования у 2,2% из 1184 пациентов, находившихся в листе ожидания на трансплантацию почки (наиболее частые из них опухоли почек и щитовидной железы).

Так же как и с тХПН наличие ХБП на более ранних стадиях сопряжено с повышенным риском развития раковых заболеваний. Weng [36], наблюдая за более чем 120 тысячами пациентами с ХБП в течение 7 лет, установили, что ОР развития рака печени, почки и уротелия составляет 1,74, 3,3 и 7,3 соответственно.

Wong и соавт. [37] в Австралии в течение 10 лет наблюдали за 3654 пациентами в возрасте 49–97 лет и выявили раковые заболевания у 19,5% из них (711 случаев). Мужчины с ХБП 3 стадии имели повышенный риск новообразований, начиная со скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 55 мл/мин (ОР – 1,37). На каждые 10 мл/мин снижения СКФ риск новообразований нарастал на 29%, и наиболее частыми являлись опухоли мочевыделительной системы и легких [37].

Пациенты с раковыми заболеваниями чаще имеют ХБП по сравнению с общей популяцией. Launey-Vecquer et al. [38] у 20% из 4684 пациентов с раковыми заболеваниями выявили СКФ ниже 60 мл/мин. Huang et al. [39] выявили ХБП 3 и более стадии у 22% пациентов с ПКР, хотя у 88% из них уровень креатинина сыворотки находился в пределах нормальных значений (<1,4 мг/дл). В подгруппе из 282 пациентов в возрасте 70 лет и старше частота ХБП 3 стадии составила 40% [39].

Следовательно, с одной стороны ХБП является независимым предиктором развития новообразований (в том числе ПКР), с другой – у лиц с опухолями почек велик риск развития или усугубления течения ХБП, связанных с проведением лечебных мероприятий по поводу рака почки.

### Хирургическое лечение ПКР и риск ХБП

Первую операцию на почке – плановую прижизненную НЭ – Gustav Simon выполнил 2 августа 1869 г. по поводу уретеровагинальной фистулы, а спустя 15 лет, в 1884 г. Wells впервые произвел частичную резекцию почки по поводу периренальной нефролипомы [40]. С тех пор радикальная или парциальная (резекция почки) НЭ стали основными хирургическими методами лечения опухолей почек.

Многие годы радикальная НЭ считалась терапией выбора при локализованных опухолях почек [41]. Тем более что эффективные нехирургические методы терапии рака почки находятся на стадиях разработок и направлены в основном на лечение далеко зашедших стадий опухолевого процесса и пока не позволяют существенно влиять на течение заболевания. Считается, что сокращение почечной паренхимы после нефрэктомии и последующее повышение уровня креатинина сыворотки оказывают минимальное влияние на состояние здоровья пациента при условии нормальной контралатеральной почки. Обычно цитировались работы о безопасности нефрэктомии для живого донора при трансплантации почки [42]. Тем не менее, длительные наблюдения за здоровыми донорами почки показали снижение у них СКФ на 30%, правда, при низком риске развития протеинурии и незначительном – развития тХПН [43]. Однако очевидно, что имеются существенные различия между донорами почек и пациентами, подвергшими НЭ по поводу ПКР. Доноры почек тщательно обследуются для исключения различных коморбидных состояний, обычно они моложе (45 лет и менее) [44, 45]. В противоположность этому пациенты с ПКР чаще всего предварительно не обследованы, они старше по возрасту (средний возраст 61 год) и многие имеют различные сопутствующие заболевания, оказывающие влияние на функцию почек, включая метаболический синдром, АГ, ишемическую болезнь сердца, ожирение, болезни периферических сосудов, сахарный диабет. Кроме того, с возрастом (после 60 лет) сокращается число функционирующих нефронов, развивается атрофия канальцев и отмечается прогрессивное снижение СКФ [46].

Исследователями из клиники Мауо были представлены доказательства того, что радикальная НЭ у больных с ПКР может привести к более значительному повышению уровня креатинина сыворотки по сравнению с парциальной НЭ при размерах опухоли 4 см и менее [47]. Пациенты после радикальной НЭ чаще имеют повышенный уровень кре-

атинина сыворотки  $>2,0$  мг/дл ( $>177$  мкмоль/л) и протеинурии [47]. Это подтвердилось даже с учетом сопутствующих факторов риска (исследование MSKCC), включая сахарный диабет, курение, дооперационный креатинин сыворотки и оценки по шкале ASA (American Society of Anesthesiologists score) [48]. В обоих исследованиях онкологические результаты были весьма благоприятны ( $>90\%$  выживаемости) независимо от объема операции (резекция почки или радикальная НЭ). В исследовании MSKCC ретроспективно рассчитали СКФ по формуле MDRD у 662 пациентов с нормальным уровнем креатинина сыворотки, которые подверглись радикальной или парциальной нефрэктомии по поводу ПКР размерами  $\leq 4$  см. К их удивлению у 171 пациента (26%), по данным расчетной СКФ, уже имелась ХБП (СКФ  $<60$  мл/мин). После оперативного вмешательства вероятность развития ХБП (СКФ  $<60$  мл/мин) в течение 3 лет составила 20% после парциальной и 65% после радикальной НЭ. Многофакторный анализ показал, что радикальная НЭ является независимым фактором риска развития ХБП [49].

В исследовании MSKCC были изучены 2991 история болезни пациентов старше 65 лет с ПКР  $\leq 4$  см, оперированных с 1995 по 2002 год. В общей сложности у 2435 больных (81%) была выполнена радикальная и 556 пациентам парциальная НЭ. В течение в среднем 4 лет наблюдения у 609 пациентов наблюдались сердечно-сосудистые события и 892 пациента умерли. После поправки на дооперационные демографические показатели и сопутствующие заболевания радикальная НЭ была ассоциирована с риском общей смертности (ОР = 1,38) и сердечно-сосудистых событий (ОР = 1,4) [50]. Сходные результаты были получены у пациентов, перенесших лапароскопическую парциальную или радикальную НЭ [51].

D. Snow и S. Bhayani [51] изучали частоту вновь развившейся почечной недостаточности у пациентов, подвергшихся лапароскопической парциальной (44 пациента) или радикальной (37 пациентов) НЭ с размерами опухоли менее 4 см. Дооперационный уровень креатинина сыворотки и СКФ в обеих группах были сопоставимы (0,9 мг/дл и 90 мл/мин соответственно). Через 205 дней после парциальной и 233 – после радикальной НЭ средний уровень креатинина сыворотки составил  $1,03 \pm 0,3$  мг/дл и  $1,4$  мг/дл  $\pm 0,3$  соответственно ( $p = 0,0002$ ). Расчетная СКФ по формуле MDRD в группе с парциальной НЭ была равна  $79,0 \pm 22,0$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>, а в группе с радикальной НЭ –  $55,0 \pm 14,0$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> ( $P < 0,0001$ ). Авторы считают важным

отметить, что у всех пациентов парциальная НЭ выполнялась с использованием тепловой ишемии.

Таким образом, использование органосохраняющих операций в тех случаях, когда это возможно, позволяет обеспечить сопоставимый с радикальной НЭ онкологический результат с существенными преимуществами в плане потенциальной сохранности почечной функции, предотвращения развития или же замедления прогрессирования уже существующей ХБП и, тесно связанной с этим, кардиоваскулярной заболеваемости и смертности.

Выбор метода и объема оперативного вмешательства при локализованном ПКР должен быть индивидуализирован, но стремление к сохранению почечной функции при отсутствии риска ухудшения онкологических исходов должно быть наиболее важной целью при решении вопроса о тактике ведения пациента.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18 (3): 581-592
2. Foyil KV, Ames CD, Ferguson GG et al. (2008). Long-term changes in creatinine clearance after laparoscopic renal surgery. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 511-515
3. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7(5): 245-257
4. Jemal A, Siegal R, Ward E. et al. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2006; 59(4):225-249
5. Lang K, Danchenko N, Gondek K. et al. The burden of illness associated with renal cell carcinoma in the United States. *Urol Oncol* 2007; 25:368-375
6. Altekruse S, Kosary C, Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975- 2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/), based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010.
7. Тимофеев ИВ, Аксель ЕМ. Почечно-клеточный рак в России в 2008 году. Злокачественные опухоли (Русскоязычное издание журнала «Malignant tumors»). 2011; 1 (1): 6-10
8. Tsimafeyeu I, Aksel E. Renal Cell Carcinoma in the Russian Federation in 2008. *Malign Tumours* 2010; 1:1-4
9. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA et al. Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol* 2007; 51: 1502-1510
10. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data base. *Cancer* 2008; 113 (1): 78-83
11. Cooperberg MR, Mallin K, Ritchey J et al. Decreasing size at diagnosis of stage 1 renal cell carcinoma: analysis from the National Cancer Data Base, 1993 to 2004. *J Urol* 2008; 179: 2131-2135
12. Woldrich JM, Mallin K, Ritchey J. et al. Sex differences in renal cell cancer presentation and survival: an analysis of the National Cancer Database, 1993-2004. *J Urol* 2008; 179:1709-1713
13. Levin DC, Rao VM, Parker L. et al. Recent trends in utilization rates of abdominal imaging: the relative roles of radiologists and nonradiologist physicians. *J Am Coll Radiol* 2008
14. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982-1997). *Urology* 2000; 56:58-62
15. Beisland C, Medby PC, Beisland HO. Renal cell carcinoma: gender difference in incidental detection and cancer-specific survival. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36:414-418
16. Schlomer B, Figenshau RS, Yan Y, et al. Pathological features of renal neoplasms classified by size and symptomatology. *J Urol* 2006; 176(4 Pt 1):1317-1320, discussion 1320.
17. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1331-1334
18. Nguyen MM, Gill IS, Ellison LM. The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *J Urol* 2006
19. Campbell SC, Novick AC, Beldegrun A. et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009; 182: 1271
20. McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Onco* 2000; 27: 115-123
21. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY. et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; 60: 615-621
22. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999; 281:1628-1631
23. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D. et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 268-277
24. Moyad MA. Review of potential risk factors for kidney (renal cell) cancer. *Semin Urol Oncol* 2001; 19(4):280-293
25. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Järholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000; 343(18):1305-1311
26. Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM. et al. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 932-940
27. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 2009; 166: 1871-1877
28. Go AS, Chertow GM, Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351 (13): 1296-1305
29. Волгина ГВ. Клиническая эпидемиология кардиоваскулярных нарушений при ХПН (Обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2000; 2 (1): 25-32
30. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7-14
31. Есяян АМ, Карабаева АЖ, Каюков ИГ. Показатели эхокардиографии у больных с хронической болезнью почек и их динамика под влиянием терапии спиронолактоном. *Нефрология* 2008; 12 (1): 40-45
32. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK. et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80(6): 572-586
33. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM. et al. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* 1975; 19(1): 883-886
34. Stewart JH, Vajdoc CM, van Leeuwen MT. et al. The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(10): 3225-3231
35. Liang JA, Sun LM, Yeh JJ. et al. The association between malignancy and end stage renal disease in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 752-757
36. Mosconi G, Stalterii L, Centofanti F. et al. Incidence of cancer in kidney transplantation waiting list patients: a single center experience. *Transplant Proc* 2011; 43: 1003-1005
37. Weng PH, Hung KY, Huang HL. et al. Cancer specific mortality in chronic kidney disease: longitudinal follow up of a large cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (5): 1121-1128
38. Wong G, Hayen A, Chapman JR. et al. Association of CKD and cancer risk in older people. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (6): 1341-1350
39. Launay-Vacker V, Oudard S, Janus N. et al. Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) Study Group. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anti cancer drug management. The renal insufficiency and anticancer medications study (IRMA). *Cancer* 2007; 110 (6): 1376-1384

40. Huang WC, Levey AS, Serio AM. et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7 (9): 735-740
41. Herr HW. Surgical management of renal tumors: a historical perspective. *Urol Clin North Am* 2008; 35(4):543-549
42. Russo P, Huang W. The medical and oncological rationale for partial nephrectomy for the treatment of T1 renal cortical tumors. *Urol Clin North Am* 2008; 35(4): 635-643
43. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS. et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA* 2010; 303(10):959-966
44. Bieniasz M, Domagala P, Kwiatkowski A. et al. The assessment of residual kidney function after living donor nephrectomy. *Transplant Proc* 2009; 41(1):91-92
45. Fehrman-Ekholm I, Duner F, Brink B. et al. No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: results from a cross sectional follow up. *Transplantation* 2001; 72(3): 444-449
46. Goldfarb DA, Matin SF, Braun WE. et al. Renal outcome 25 years after donor nephrectomy. *J Urol* 2001; 166(6): 2043-2047
47. Kaplan C, Pasternack B, Shah H, Gallo G. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am Pathol* 1975; 80 (2): 227-234
48. Lau WK, Blute ML, Weaver AL. et al. Matched comparison of radical nephrectomy vs. nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contra lateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(12): 1236-1242
49. McKiernan J, Simmons R, Katz J, Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology* 2002; 59(6): 816-820
50. Huang WC, Elkin EB, Levey AS. et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors-is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes. *J Urol* 2009; 181(1): 55-62
51. Snow D, Bhayani S. Rapid Communication: Chronic Renal Insufficiency after Laparoscopic Partial Nephrectomy and Radical Nephrectomy for Pathologic T<sub>1a</sub> Lesions. *Journal of Endourology* 2008; 22(2): 337-342

Поступила в редакцию 17.09.2012 г.  
Принята в печать 11.10.2012 г.

© М.С. Мосоян, С.Х. Аль-Шукри, А.М. Есаян, И.Г. Каюков, 2012  
УДК 616.61-006.6-089.87

*М.С. Мосоян<sup>1</sup>, С.Х. Аль-Шукри<sup>1</sup>, А.М. Есаян<sup>2</sup>, И.Г. Каюков<sup>2</sup>*

## РАННИЕ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ, ПЕРЕНЕСШИХ РЕЗЕКЦИЮ ПОЧКИ ИЛИ РАДИКАЛЬНУЮ НЕФРЭКТОМИЮ

*M.S. Mosoyan, S.Kh. Al-Shukri, A.M. Esayan, I.G. Kayukov*

## EARLY CLINICAL AND FUNCTIONAL DATA IN KIDNEY CANCER SURVIVORS AFTER THE PARTIAL RESECTION OR RADICAL NEPHRECTOMY

<sup>1</sup>Кафедра урологии, <sup>2</sup>кафедра нефрологии и диализа ФПО Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** оценка динамики скорости клубочковой фильтрации до и после различных вариантов и объемов оперативного вмешательства по поводу злокачественных новообразований почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 62 пациента (мужчин – 41, женщин – 21), оперированных по поводу злокачественных опухолей почек (открытые, лапароскопические или робот-ассистированные нефрэктомии и резекции почки). Первая группа (n=28) – резекция опухоли, вторая (n=34) – нефрэктомия. Были рассчитаны значения скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) несколькими методами: краткая формула MDRD [7], формуле D.W. Cockcroft и M.H. Gault (CCG) [8], уравнениям СКД-EPI [9] и MCQ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано, что оперативное вмешательство приводило к достоверному повышению SCr и Sur и значимому снижению рСКФ независимо от объема оперативного вмешательства. Межгрупповых различий по всем исследуемым параметрам после операций не было установлено, хотя имелся тренд в меньшую сторону в отношении всех использованных методов рСКФ у больных с нефрэктомией (статистически недостоверный, вследствие значительного разброса данных). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Оперативные вмешательства по поводу почечно-клеточного рака у подавляющего большинства больных приводят к развитию хронической болезни почек 2–3 и, даже 4 стадии – независимо от предиктора сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

**Ключевые слова:** рак почки, нефрэктомия, скорость клубочковой фильтрации.

### ABSTRACT

**AIM OF RESEARCH:** to evaluate glomerular filtration rate dynamics before and after the various options and volume of surgery in patients with kidney malignant neoplasms. **PATIENTS AND METHODS:** We examined 62 patients (men – 41, women - 21) surgically operated with malignant renal tumors (open, laparoscopic, or robot-assisted total nephrectomy or partial nephrectomy). The group 1 (n = 28) – tumor resection, group 2 (n = 34) – nephrectomy. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated by several methods: a brief MDRD formula [7], D.W. Cocroft and M.H. Gault formula (CCG) [8], the equations of CKD-EPI [9] and MCQ. **RESULTS:** showed that surgical operation led to authentic increase of SCr and Sur and significant decrease of eGFR regardless of the extent of surgical intervention. Intergroup differences in all researched parameters after surgery has not been established, although there was a trend downwards concerning all used eGFR methods in patients with nephrectomy (not statistically significant due to the considerable scatter of data). **CONCLUSION:** Surgical interventions in patients with renal cancer in the great majority of cases induce the development of chronic kidney disease 2–3 and, even 4 stages – an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality.

**Key words:** renal cancer, nephrectomy, glomerular filtration rate.

### ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия наметился устойчивый рост числа больных со злокачественными заболеваниями почек, более 90% из которых состав-

ляет почечно-клеточный рак (ПКР) [1]. В настоящее время ПКР занимает 10-е место среди всех злокачественных заболеваний в мире [2].

Такая статистика во многом определяется широким использованием в рутинной практике методов ультразвуковой диагностики, компьютерной томографии, позволяя выявить заболевание на ранних стадиях. Это, в свою очередь, способствует улуч-

Мосоян М.С. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ассистент, кандидат медицинских наук. Тел. 921-963-22-77, e-mail: moso03@yandex.ru

Таблица 1

**Клинико-лабораторные показатели до операции в группах сравнения (t-критерий Стьюдента)**

Показатели (X±m)	Первая группа (n=28)	Вторая группа (n=34)	p
Возраст, лет	55,3±2,37	56,2±2,40	0,780
САД, мм рт. ст.	130,9±2,97	141,2±3,60	0,036
ДАД, мм рт. ст.	79,6±2,09	84,6±2,07	0,103
Er, ×10 <sup>12</sup> /л	4,73±0,08	4,62±0,10	0,407
Hb, г/л	142,3±3,46	136,6±3,29	0,240
ОБ, г/л	69,6±1,13	69,5±2,43	0,969
S <sub>Cr</sub> , мкмоль/л	89,8±3,75	97,2±3,60	0,158
MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	69,4±3,34	65,7±2,85	0,406
СКД-ЕПІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	74,8±3,69	71,0±3,43	0,458
ССГ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	84,6±6,25	82,5±5,21	0,811
МСQ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	90,6±3,79	88,1±4,03	0,662
S <sub>Ur</sub> , ммоль/л	5,24±0,27	5,10±0,33	0,748
S <sub>K</sub> , ммоль/л	4,54±0,10	4,65±0,09	0,378
S <sub>Na</sub> , ммоль/л	141,4±0,85	141,0±0,49	0,618

шению онкологического прогноза и, при этом, дает возможность выполнения органосохраняющих операций (парциальная нефрэктомия, фокальная абляция) [3]. Однако сокращение функционирующей поверхности почек в результате оперативного вмешательства практически неминуемо приводит к развитию хронической болезни почек (ХБП) или усугублению течения и прогрессированию уже

**Показатели функционального состояния почек до и после оперативного вмешательства во всей группе больных (t-критерий Стьюдента для парных сравнений)**

Показатели	n	До операции	После операции	p
S <sub>Cr</sub> , мкмоль/л	62	93,9±2,63	131,4±5,50	<0,0001
MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	62	67,4±2,16	49,2±2,27	<0,0001
СКД-ЕПІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	62	72,7±2,51	52,629±2,50	<0,0001
ССГ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	41	83,7±4,14	64,2±3,77	<0,0001
МСQ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	62	89,2±2,78	64,6±3,43	<0,0001
S <sub>Ur</sub> , ммоль/л	53	5,16±0,21	6,1±0,32	0,03

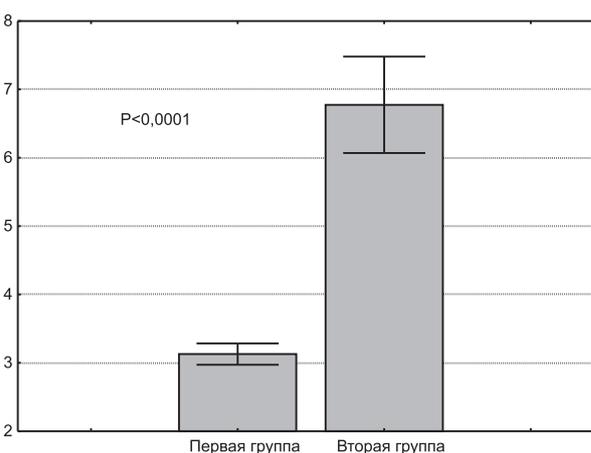


Рис. 1. Размер опухоли при различных типах операции.

существующей ХБП [4, 5]. Последняя, как известно, является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализаций и смерти [2, 6].

В связи с изложенным представляет несомненный интерес оценка функционального состояния почек до и в ранние сроки после различных вариантов и объемов оперативного вмешательства, а также выявление факторов риска развития неонкологических осложнений. Это позволило бы прогнозировать дальнейшее течение ХБП и внести вклад в изучение кардиоренального континуума у данного контингента пациентов.

Таблица 2

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

Обследовано 62 пациента (мужчин – 41, женщин – 21), которым выполнены оперативные вмешательства по поводу злокачественных опухолей почек. В зависимости от типа оперативного вмешательства пациенты были распределены на две группы. Первая – больные, которым выполнялась резекция опухоли в пределах здоровой ткани, вторая – радикальная нефрэктомия. Всем больным до операции и в раннем послеоперационном периоде проводилось стандартное клинико-лабораторное, инструментальное и функциональное обследование: содержание эритроцитов (Er) и гемоглобина (Hb) в периферической крови, концентрации общего белка (ОБ), креатинина (S<sub>Cr</sub>), мочевины (S<sub>Ur</sub>), калия (S<sub>K</sub>) и натрия (S<sub>Na</sub>) в сыворотке крови. Все эти ис-

**Показатели функционального состояния почек до и после оперативного вмешательства в первой группе (t-критерий Стьюдента для парных сравнений)**

Показатели	n	До операции	После операции	p
S <sub>Cr</sub> , мкмоль/л	28	89,8±3,75	118,9±7,33	<0,0001
MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	28	69,4±3,34	52,8±3,20	<0,0001
СКД-ЕПІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	28	74,8±3,69	56,4±3,59	<0,0001
ССГ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	23	84,6±6,25	66,6±5,61	<0,0001
МСQ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	28	90,6±3,79	70,5±4,86	<0,0001
S <sub>Ur</sub> , ммоль/л	25	5,24±0,27	6,10±0,50	=0,220

Таблица 4

**Показатели функционального состояния почек до и после оперативного вмешательства во второй группе (t-критерий Стьюдента для парных сравнений)**

Показатели	n	До операции	После операции	p
$S_{Cr}$ , мкмоль/л	34	97,2±3,60	141,8±7,64	<0,0001
MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	34	65,7±2,85	46,3±3,14	<0,0001
СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	34	71,0±3,43	49,5±3,44	<0,0001
ССГ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	18	82,5±5,21	61,2±4,81	<0,0001
MCQ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	34	88,1±4,03	59,6±4,69	<0,0001
$S_{Ur}$ , ммоль/л	28	5,10±0,33	6,13±0,43	=0,076

следования выполнялись с помощью стандартных лабораторных автоанализаторов. Дооперационный размер (диаметр) опухоли измерялся с применением лучевых методов диагностики (УЗИ, компьютерная томография). У всех больных производился расчет скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) несколькими наиболее широко известными методами: по краткой формуле MDRD [7], формуле D.W. Cockcroft и M.H. Gault (CCG) [8], уравнениям СКД-ЕРІ [9] и MCQ [6]. Все больные были оперированы под эндотрахеальной анестезией. Выполнялись открытые, лапароскопические или робот-ассистированные (da Vinci) нефрэктомии и резекции почки.

Для статистической обработки использовались t-критерий Стьюдента для независимых и зависимых выборок, линейный корреляционный и множественный пошаговый регрессионный анализы. Все данные представлены как среднее арифметическое ± ошибка средней ( $X \pm m$ ).

Таблица 5

**Клинико-лабораторные показатели после операции в группах сравнения (t-критерий Стьюдента)**

Показатели ( $X \pm m$ )	Группы наблюдения		p
	Первая (n=28)	Вторая (n=34)	
САД, мм рт. ст.	123,7±2,32	127,1±2,43	=0,331
ДАД, мм рт. ст.	76,5±1,46	77,5±1,31	=0,605
$E_r \times 10^{12}/л$	4,03±0,08	4,12±0,11	=0,542
Hb, г/л	121,6±2,61	120,3±3,10	=0,741
ОБ, г/л	62,8±1,30	61,6±1,40	=0,557
$S_{Cr}$ , мкмоль/л	118,9±7,33	141,8±7,64	=0,037
MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	52,8±3,20	46,3±3,14	=0,158
СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	56,4±3,59	49,47±3,44	=0,169
ССГ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	66,6±5,61	61,2±4,81	=0,485
MCQ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	70,5±4,86	59,6±4,69	=0,114
$S_{Ur}$ , ммоль/л	6,10±0,50	6,13±0,43	=0,963
$S_{K}$ , ммоль/л	4,55±0,12	4,74±0,12	=0,257
$S_{Na}$ , ммоль/л	139,5±0,61	139,9±0,45	=0,602

## РЕЗУЛЬТАТЫ

До операции группы сравнения достоверно не различались по большинству изученных параметров (табл. 1). Только уровень систолического артериального давления (САД – табл. 1) и размер опухоли (рис. 1) в первой группе оказались достоверно ниже, чем во второй.

Во всей группе больных оперативное вмешательство приводило к достоверному росту  $S_{Cr}$  и  $S_{ur}$  и, со-

ответственно, снижению рСКФ, оцененной всеми методами (табл. 2).

В первой и второй группах по отдельности динамика параметров функционального состояния почек после оперативного вмешательства была практически аналогичной. В обоих случаях не зарегистрировано только достоверных изменений  $S_{ur}$  (табл. 3 и 4).

В послеоперационном периоде достоверных межгрупповых различий между всеми изученными клинико-лабораторными параметрами не наблюдалось, за исключением уровня креатинина сыворотки (табл. 5).

В обеих группах не различались также продолжительность операции и наркоза, длительность госпитализации и пребывания пациента в отделении интенсивной терапии после операции (табл. 6).

Тем не менее, во всей выборке обследованных обнаружена серия достоверных как прямых, так и обратных корреляций между длительностью госпитализации и рядом изученных клинико-лабораторных показателей (табл. 7).

Включение этих показателей в модель множественного пошагового линейного регрессионного анализа показало, что статистически значимыми независимыми предикторами длительности пребывания пациента в стационаре являются только величина САД и содержание гемоглобина в периферической крови до операции (рис. 2).

При этом большей продолжительности пребывания пациента в стационаре можно ожидать при более высоком дооперационном уровне систолического АД и более низком – концентрации гемоглобина.

## ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов, независимо от объема операции (парциальная или радикальная нефрэктомия), оперативное вмешательство приводило к существенному ухудшению функции почек, проявлявшееся достоверным повышением  $S_{Cr}$  и  $S_{ur}$  и,

соответственно, снижением рСКФ, оцененной всеми методами (см. табл. 2). Однако в соответствии с современными стандартами радикальная нефрэктомия выполнялась при размерах опухоли, превышающих 4 см, и неудивительно, что функциональное состояние почек после оперативного вмешательства у пациентов из второй группы (нефрэктомированных) отмечалось более значительное нарастание Scr, чем у тех, кому выполнялась нефроносохраняющая операция. Намечался также тренд в меньшую сторону в отношении всех использованных методов рСКФ, хотя и статистически недостоверный, вследствие значительного разброса данных. По всем остальным параметрам межгрупповых различий не установлено (см. табл. 5).

Обращали на себя внимание также более высокие цифры АД во второй группе до операции. На наш взгляд крайне интересно, что после операции практически нормализовались уровни АД в обеих группах, что может указывать на возможную патогенетическую роль наличия опухоли почки в повышении АД.

При этом, независимо от объема операции, имело место существенное снижение функциональных показателей почек. Средние значения рСКФ после оперативного вмешательства находились на уровне ХБП 3, что подтверждает данные других исследователей о том, что оперативные вмешательства по поводу почечно-клеточного рака у подавляющего большинства больных приводят к развитию ХБП 2-3 и даже 4 стадии – независимого предиктора сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая контингент больных с почечно-клеточным раком (преимущественно лица старших возрастных групп), часто с наличием коморбидных состояний и, особенно, сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой систе-

Таблица 6

### Показатели длительности госпитализации, операции и наркоза в группах сравнения

Показатели (X±m)	Первая группа (n=28)	Вторая группа (n=34)	p
Длительность госпитализации, сут	15,9±0,98	18,41±0,13	=0,114
Длительность пребывания больного в отделении интенсивной терапии, сут	0,79±0,14	0,88±0,22	=0,724
Длительность наркоза, мин	145,5±9,11	136,6±6,51	=0,416
Длительность операции, мин	110,9±6,99	101,3±5,95	=0,298

Таблица 7

### Взаимосвязи между длительностью госпитализации и клиничко-лабораторными показателями (коэффициент линейной корреляции Пирсона; представлены только статистически достоверные коэффициенты)

Коррелируемые показатели	r	p
Длительность госпитализации – размер опухоли	0,259	=0,048
Длительность госпитализации – САД до операции	0,349	=0,006
Длительность госпитализации – САД после операции	0,344	=0,007
Длительность госпитализации – ДАД после операции	0,308	=0,016
Длительность госпитализации – содержание эритроцитов в периферической крови до операции	-0,253	=0,049
Длительность госпитализации – концентрация гемоглобина в периферической крови до операции	-0,361	=0,005
Длительность госпитализации – концентрация гемоглобина в периферической крови после операции	-0,367	=0,004
Длительность госпитализации – концентрация калия в сыворотке крови до операции	0,269	=0,045

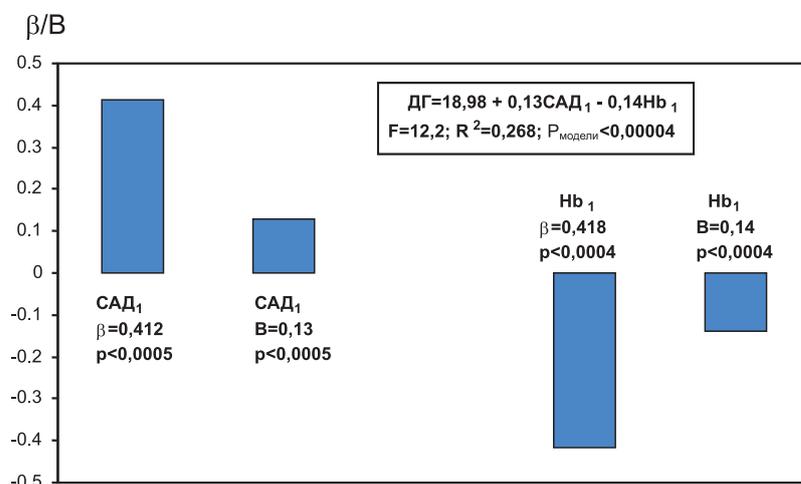


Рис. 2. Взаимосвязи между длительностью госпитализации (ДГ), АД и уровнем гемоглобина. САД<sub>1</sub> – систолическое АД до операции, Нб<sub>1</sub> – содержание гемоглобина до операции. Результаты множественного регрессионного анализа.

мы, необходимо тщательное обследование для выявления уже существующей кардиальной и почечной патологии и проведение кардио- и нефропротективной терапии для предотвращения их дальнейшего прогрессирования. Для более глубокого изучения данной проблемы целесообразно проведение долгосрочных проспективных наблюдений

за пациентами, подвергшимися парциальной или тотальной нефрэктомии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Jonasch J. et al. *Renal cell carcinoma*. In: Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA, eds. MD Anderson Manual of Medical Oncology. New York, NY: McGraw-Hill, 2006
2. Jemal A, Siegel R, Ward E. et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1):43-66
3. Barlow LJ, Korets R, Laudano M. et al. Predicting renal functional outcomes after surgery for renal cortical tumours: a multifactorial analysis. *BJU Int* 2010;106(4):489-492
4. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-612

5. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ. et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141(12):929-937

6. Tomić A, Jevtić M, Novak M. et al. Changes of glomerular filtration after nephrectomy in living donor. *Int Surg* 2010;95(4):343-349

7. Smith SJ, Bosniak MA, Megibow AJ. et al. Renal cell carcinoma: earlier discovery and increased detection. *Radiology* 1989;170(3 Pt 1):699-703

8. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. и соавт. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. *Нефрология* 2006; 10 (1): 7-13

Поступила в редакцию 24.09.2012 г.

Принята в печать 11.10.2012 г.

© Р.И.Зорчева, В.Х.Икономов, 2012  
УДК 616.61-008.64-085.38-053.9

*Р.И. Зорчева<sup>1</sup>, В.Х. Икономов<sup>1</sup>*

## ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДИАЛИЗ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

*R. Y. Zortcheva, V.Ch. Ikonov*

## PERITONEAL DIALYSIS IN ELDERLY

<sup>1</sup>Клиника нефрологии и диализа медицинского университета, г. Варна, Болгария

### РЕФЕРАТ

В обзоре приводятся данные об увеличении доли пожилых больных среди пациентов с хронической болезнью почек. Обсуждается выбор оптимального метода заместительной почечной терапии для лиц старших возрастных групп. Особое внимание обращено на преимущества перитонеального диализа, особенности его проведения, осложнения, выживаемость и смертность в разных странах мира.

**Ключевые слова:** перитонеальный диализ, пожилые больные, хроническая болезнь почек.

### ABSTRACT

The review provides data of increase of elderly patients quotient among patients with chronic kidney disease. The choice of an optimum method of renal replacement therapy for elderly patients is discussed. The special attention is turned on advantages of peritoneal dialysis, features of its carrying out, complications, survival rate and mortality in different countries of the world.

**Key words:** peritoneal dialysis, elderly patients, chronic kidney disease.

### ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия в популяции увеличилась доля лиц пожилого возраста. Столь же быстрыми темпами увеличилось и количество пожилых пациентов на перитонеальном диализе. В 2005 г. во Франции около 40% больных, начавших получать лечение диализом, составили люди старше 75 лет [Renal Epidemiology and Information Network regional registry = REIN registry] [1]. В соответствии с регистром пяти франкоговорящих стран [Registre de Dialyse Peritoneale de Lang Francaise = RDPLF registry], средний возраст пациентов, начавших получать перитонеальный диализ в 2006 г. составлял 71 год и 21,5% пациентов были старше 80 лет [2]. В регистре Великобритании средний возраст больных, начинающих лечение диализом, составляет около 65 лет [3]. В Канаде средний возраст 35,6% пациентов, получающих лечение перитонеальным диализом, превышает 65 лет. [4]. В США количество больных старше 80 и 90 лет, начинающих лечение диализом, увеличилось на 57%: с 7054 в 1996 г. до 13 577 в 2003 г. [5]. В Гонконге была одобрена стратегия «перитонеальный диализ – метод выбора для начала заместительной по-

чечной терапии», и 80% диализных больных, средний возраст которых составляет 62,3 года, получают лечение перитонеальным диализом [6].

### Характеристика пожилых больных с хронической болезнью почек (ХБП).

Пожилые пациенты являются гетерогенной группой, состоящей из разных возрастных подгрупп. Их объединяет «физиологическое» снижение функций всех систем и органов [7]. Пожилые пациенты с ХБП отличаются значительным количеством сопутствующих состояний и заболеваний, которые усугубляют течение и исходы ХБП и значительно ухудшают качество жизни [8, 9]. Некоторые авторы подчеркивают, что 78% пожилых пациентов с ХБП имеют, как минимум, одно, а 30% – 3 и более сопутствующих заболеваний [9]. Очень часто пожилые больные плохо видят и слышат. Они страдают артритом и остеоартритом, в связи с чем их способность к передвижению значительно снижена. Нарушение когнитивных функций также типично для пожилых больных. Депрессия развивается в связи с потерей независимости, а также утраты друзей и близких. Нередко пожилые пациенты оказываются в социальной изоляции, у них снижена способность к адаптации и аккомодации к тем условиям, в которых они живут, а также к новым жизненным ситуациям. Снижение ментальных и фи-

Dr. Rossitsa Yordanova Zortcheva, Clinic of Nephrology and Dialysis Medical University of Varna, 55 Marin Drinov street, 9002, Varna, Bulgaria  
Tel.: +359 878 509 283. E-mail: zortcheva@mail.bg

зических возможностей, плохая психосоциальная адаптация у пожилых развиваются намного чаще, чем у более молодых лиц [10, 11]. У пожилых часто прогрессирует деменция. У пожилых намного чаще, чем у людей других возрастных групп, возникают финансовые проблемы. Перечисленные сопутствующие заболевания и состояния снижают качество жизни даже если у пациентов нет ХБП [12].

#### **Выбор оптимального метода заместительной почечной терапии для пожилых больных.**

В настоящее время не существует общепринятого мнения относительно выбора оптимального метода ЗПТ для пожилых больных [7]. Перечисленные выше проблемы создают трудности для применения любого из известных методов лечения. ПД представляет некоторые преимущества в плане обеспечения должного качества жизни пожилых больных.

Первым из них можно считать возможность проведения лечения дома, что предполагает большую безопасность и комфорт. Нет необходимости в транспортировке в диализный центр, который иногда может находиться относительно далеко. Поездка представляет серьезные трудности для пожилого больного. Необходим сопровождающий. Транспорт должен ожидать пациента до диализа, а так же и после процедуры, пока у него не пройдет чувство слабости. Во-вторых, нет необходимости осуществлять сосудистый доступ. Нивелируются все проблемы и осложнения, связанные с созданием и функционированием сосудистого доступа, такие как боль при венепункции, воспалительные реакции, необходимость реконструкции, рентгенологического исследования. Третье преимущество – отсутствие интрадиализной гипотензии. Эпизоды гипотензии, характерные для пожилых больных на гемодиализе, способствуют развитию ишемии головного мозга и миокарда, сопровождаясь соответствующими симптомами. У больных на ПД редко развиваются эпизоды гипотензии в связи со специфичностью ультрафильтрации во время процедуры: она проводится равномерно в течение 24 ч в отличие от 4-часового гемодиализа. Мета-анализ, проведенный Cameron et al., подтвердил, что самочувствие больных на перитонеальном диализе лучше, чем на гемодиализе в диализном центре за счет меньшего эмоционального дистресса и лучшего психического здоровья [13]. Больные на ПД имеют более высокое качество жизни, менее высокий уровень стресса в связи со своим заболеванием и лечебными процедурами, а также менее выраженные нарушения настроения [14, 15]. Поддержание качества жизни особенно важ-

но у пожилых больных, так как длительность их жизни ограничена больше, чем в других возрастных группах [16].

#### **Особенности ПД у пожилых.**

У пожилых пациентов формируют область выхода перитонеального катетера в нестандартном месте – престеральной области (гастростомия, колоностомия, у пациентов, желающих иметь возможность принимать ванну) или постстеральной области (у пациентов с деменцией или другими ментальными расстройствами, у пациентов, самостоятельно удалявших катетер) [17].

#### **Тренировка больных.**

Тренировки необходимо проводить у пожилых больных с ограниченными когнитивными возможностями. Для этого требуется много времени и терпения [16]. Однако около 60% пожилых пациентов не могут самостоятельно выполнять процедуры ПД, им требуется помощь (так называемый «ассистируемый» ПД) [16]. «Ассистируемый» ПД может выполняться кем-либо из членов семьи или специально нанятым для этого человеком (медсестрой, штатным сотрудником дома престарелых или хосписа) для пациентов, не имеющих поддержки семьи или не имеющих семьи. Помощь может относиться как к процессу в целом, так и к отдельным составляющим его этапам. Применяются различные виды «ассистируемого» ПД [16]: постоянный амбулаторный ПД (ПАПД) с двумя мешками, CAPD with a nondivided system under UV irradiation, аппаратный ПД [АПД] с двумя визитами медсестры и АПД с одним визитом медсестры.

В разных странах применяют разные модели «ассистируемого» ПД [18]. Во Франции 27% используют «ассистируемый» ПАПД с системой двух мешков, 60,75% используют «ассистируемый» ПАПД с неразделяемой системой для ультрафильтрации и 12,3% – «ассистируемый» АПД. В Бельгии и Норвегии используют как ПАПД, так и АПД, в Дании и Швеции – только АПД, в Голландии – только ПАПД, в Великобритании – только АПД с одним визитом медсестры и поддержкой семьи [18]. Опыт этих стран показывает, что на тренировки с медсестрой-ассистентом затрачивается не так много времени: 2,5 ч на теорию и 2,5 – на практическую отработку навыков пациентом дома в Дании, половину рабочего дня во Франции и 4 дня в Великобритании (3 дня в центре компании Baxter и 1 день в диализном центре) [18].

«Ассистируемый» АПД может быть привлекательным способом ЗПТ для лечения истощенных, немощных или физически зависимых пожилых пациентов с терминальной стадией ХБП [19]. Пре-

имущества «ассистируемого» ПД ассоциируются с возможностью проводить процедуры в максимально комфортных домашних условиях, какие только могут быть предоставлены больному. «Ассистируемый» ПД избавляет пациента от неудобств, связанных с необходимостью транспортировки в диализный центр. Даже с учетом оплаты труда медсестры-ассистента «ассистируемый» ПД обходится дешевле по сравнению с гемодиализом в диализном центре [19]. Для таких программ проводится специальный отбор больных, и некоторые авторы сообщают о результатах, соответствующих международным стандартам по острому перитониту и выживаемости [19].

#### Осложнения.

Основными осложнениями у пожилых больных, получающих лечение ПД, являются инфекции, грыжи и белково-энергетическая недостаточность. Перитонит – наиболее частое осложнение у пожилых пациентов. Основной причиной высокого риска его развития являются вторичный иммунодефицит [7], нарушения кинематики (артрит, тремор) и высокая частота гастроинтестинальных проблем у пожилых (запоры, дивертикулез кишечника, кишечная перфорация). Частота перитонита у взрослых зависит от центра, времени публикации и возможности пациента к самообслуживанию и различается у разных авторов:

- высокая частота перитонита у пожилых [20, 21];
- не наблюдается различий в частоте у пожилых и больных более молодого возраста [22, 23];
- низкая частота перитонита у пожилых [24].

Не выявлено различий в частоте перитонита у пациентов, которые проводят ПД сами, и у пациентов с «ассистированным» ПД [25]. Смертность, ассоциированная с перитонитом, выше у пожилых больных: у пациентов моложе 65 лет – 1,4%, 65–75 лет – 2,3%, старше 75 лет – 3,2% [26].

Воспаление выходного отдела перитонеального катетера и туннельная инфекция у пожилых встречаются реже, вероятно, в связи с тем, что они менее физически активны по сравнению с более молодыми пациентами [27, 28].

В связи со слабостью абдоминальных мышц у пожилых больных часто развиваются грыжи [29].

Белково-энергетическая недостаточность у пожилых больных на ПД развивается чаще, чем у лиц более молодого возраста [30, 31], но не отличается от таковой у больных, получающих лечение гемодиализом [32]. Белково-энергетическую недостаточность у пожилых больных часто вызывает первичное заболевание [7]. Белково-энергетическая недостаточность может ассоциироваться с таки-

ми факторами, как низкий социальный статус, социальная изоляция, депрессия, стоматологические проблемы или синдром мальабсорбции [7]. Естественно, что модифицируемые факторы должны быть выявлены, и если их удастся устранить, это улучшает прогноз.

#### Выживаемость и смертность.

Выживаемость пожилых больных ниже, чем у более молодых пациентов, получающих лечение ПД [20, 30, 33, 34]. Трудно сравнивать выживаемость пациентов в разных странах. В Великобритании трехлетняя выживаемость у больных на ПД выглядит следующим образом: моложе 65 лет – 77,1%, старше 65 лет – 42,6% [3].

Пациенты домов престарелых и хосписов, получающие ПД, отличаются низкой выживаемостью по сравнению с общей популяцией больных на ПД. Вероятно, это объясняется тем, что данная категория пациентов представлена самыми старыми людьми с наиболее выраженной коморбидностью [35, 36]. Частота развития перитонита у них не выше, чем у других пациентов, находящихся в данных медицинских учреждениях [37].

Ранняя смертность (в первые 90 дней лечения ПД) выше у пожилых и прогрессивно увеличивается с возрастом [7]: на 65–75 лет – 15%; в возрасте 75–84 – 20%; старше 84 лет – 30%. В последние годы появилась тенденция к снижению смертности и увеличению выживаемости у пожилых больных, получающих лечение ПД [38–41].

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. REIN Registry 2005 annual report: [http://www.agencebiomedecine.fr/fr/experts/gref\\_fesorganes-rein.aspx](http://www.agencebiomedecine.fr/fr/experts/gref_fesorganes-rein.aspx)
2. Verger C, Ryckelynck JP, Duman M. et al. French peritoneal dialysis registry [RDPLF]: outline and main results. *Kidney Int* 2006; 70: S12–S20
3. Ansell D, Feehally J, Feest TG. et al. *UK renal registry report 2007*, Bristol, UK; UK renal registry; 2007
4. Schaubel DE, Fenton S. Trends in mortality on peritoneal dialysis: Canada, 1981–1997. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 126–133
5. Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, Chertow GM. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. *Ann Int Med* 2007; 146:177–183
6. Li PKT, Szeto CC: Success of the PD programme in Hong Kong. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1475–1478
7. Dimkovic N and DG Oreopoulos. Chronic peritoneal dialysis in the elderly: a review. *Perit Dial Int* 2000, 20 [3]: 276–283
8. United States Renal Data System. Comorbid condition and correlation with mortality risk among 3,399 incident hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 20 [Suppl 2]:S32–38.
9. Williams P, Rush DR. Geriatric polypharmacy. *Hosp Pract* 1986; 21:109–120.
10. Evans RW, Manninem DL, Garrison LP Jr, Hart LG, Blagg CR, Gutman RA, et al. The quality of life of patients with end stage renal diseases. *N Engl J Med* 1985; 312: 553–559.
11. Wolcott DL, Nissenson AR, Landsvern J. Quality of life in chronic dialysis patients: factors unrelated to dialysis modality. *Gen Hosp Psychiatry* 1988; 10: 267–277
12. Nissenson AR. Quality of life in elderly and diabetic patients

- on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1996; 16 [Suppl 1]: S 405–409
13. Cameron JI, Whiteside C, Katz J, Devins G. Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analysis comparison. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:629–637
  14. Simmons RG, Anderson C, Kamstra L. Comparison of quality of life of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis, hemodialysis, and after transplantation. *Am J Kidney Dis* 1984; 4: 253–255
  15. Gokal R. Quality of life in patients undergoing renal replacement therapy. *Kidney Int* 1993; 43 [Suppl 40]: S23–27
  16. Brown EA. PD in elderly. In: Peritoneal dialysis – from basic concepts to clinical excellence. *Contrib Nephrol*. Eds C Ronco, C Crepaldi, DN Cruz, Basel, Karger, 2009, vol 163, 264–269
  17. Guest S. *Catheter and placement techniques*. In: Handbook of peritoneal dialysis. 2010, 55–70
  18. Brown EA, Max Dratwa, Johan V. Povlsen. Assisted peritoneal dialysis – an evolving dialysis modality. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3091–3092
  19. Povlsen JV, Per Ivarsen, Assisted automated PD [AAPD] for the functionally dependent and elderly patient, Peritoneal Dialysis International, Vol. 25, 2005, Supplement 3, S 60 – 63
  20. De Vecchi A, Maccario M, Braga M. et al. Peritoneal dialysis in nondiabetic patients older than 70 years: comparison with patients aged 40 to 60 years. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:479–490
  21. Ross CJ, Rutsky EA. Dialysis modality in the elderly patients with end-stage renal disease: advantages and disadvantages of peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 1990; 6 [Suppl]:11–17
  22. Baek MY, Kwon TH, Kim YL, Cho DK. CAPD, an acceptable form of therapy in elderly ESRD patients: a comparative study. *Adv Perit Dial* 1997; 13:158 – 161
  23. Nolph KD, Lindblad AS, Novak JW, Steinberg SM. Experiences with the elderly in the National CAPD Registry. *Adv Perit Dial* 1990; 6: 33–38
  24. Gokal R. CAPD in the elderly-European and UK experience. *Adv Perit Dial* 1990; 6: 38–40
  25. Jagose JT, Afthentopoulos IE, Shetty A, Oreopoulos D. Successful use of continuous ambulatory peritoneal dialysis in octogenarians. *Geriatr Nephrol Urol* 1996; 5:135–141
  26. Piccoli G, Quarello F, Salomone M. et al. Dialysis in the elderly: comparison of different dialysis modalities. *Adv Perit Dial* 1990; 6: 72–81
  27. Holley JL, Bernardini J, Perlmutter JA, Piraino B. A comparison of infection rates among older and younger patients on continuous peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1994; 14:66–69
  28. Nissenson AR, Diaz-Buxo JA, Adcock A, Nelms M. Peritoneal dialysis in the geriatric patient. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 335–338
  29. Bargman JM. Complication of peritoneal dialysis related to increased intra-abdominal pressure. *Kidney Int* 1993; 43 [Suppl 40]: S75–80
  30. De Vecchi AF, Maccario M, Ponticelli C. Peritoneal dialysis in the ninth decade of life: experience in a single center. *Geriatr Nephrol Urol* 1996; 6:75–80
  31. Issad B, Benevent D, Allounache M, Durand PY. et al. 213 Elderly uremic patients over 75 years of age treated with long-term peritoneal dialysis: a French multicenter study. *Perit Dial Int* 1996; 16 [Suppl 1]: S414–418
  32. Dombros NV, Oreopoulos DG. Nutritional aspects of patients on CAPD. In: La Greca G, Chiamonte S, Fabris A, Feriani M, Ronco C, eds. Peritoneal dialysis. Proceedings of the Third International Course on Peritoneal Dialysis, Vicenza, Italy, 1988. Milan: Wichtig, 1988: 113–118
  33. Stack AG, Messana JM. Renal replacement therapy in the elderly: medical, ethical and psychosocial consideration. *Adv Ren Replace Ther* 2000; 7:52–62
  34. Byrne C, Vernon P, Cohen JJ. Effect of age and diagnosis on survival of old patients beginning chronic dialysis. *JAMA* 1994; 271:34–36
  35. Anderson JE, Kraus J, Sturgeon D. Incidence, prevalence and outcomes of end-stage renal disease patients placed in nursing homes. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:619–627
  36. Anderson JE. Ten years' experience with CAPD in a nursing home setting. *Perit Dial Int* 1997; 17:255–261
  37. Schleifer CR. Peritoneal dialysis in nursing homes. *Adv Perit Dial* 1990; 6: 86–91
  38. United States Renal Data System. USRDS 1999 Annual data report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes Digestive and Kidney Disease, April 1999
  39. Salomone M, Piccoli GB, Qarello F. et al. Dialysis in the elderly: improvement of survival results in the eighties. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 60–64
  40. Giuseppe P, Mario S, Barbara G. et al. Elderly patients on dialysis: epidemiology of an epidemic. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11[Suppl 9]:26–30
  41. Moran J. Changes in the dose of peritoneal dialysis: have these independently affected outcomes? *Am J Kidney Dis* 1998; 32 [Suppl 4]: S 52–57

Поступила в редакцию 26.09.2012 г.

Принята в печать 11.10.2012 г.

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ,  
ОПУБЛИКОВАННЫХ В Т. 16 ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» В 2012 г.**I. ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

1. *Гермэйн Д.П.* Болезнь Фабри. №3 (выпуск 1), с. 9.
2. *Леванович В.В., Савенкова Н.Д.* К вопросу совершенствования государственной специализированной педиатрической нефрологической помощи. №3 (выпуск 2), с. 9.
3. *Наточин Ю.В.* Клиренс осмотически свободной и свободной от натрия воды: клиническое значение. №2, с. 9.
4. *Наточин Ю.В.* Нефрология и фундаментальная наука. №1, с. 9.
5. *Титов В.Н.* Через полтора века после гуморальной теории К. Рокитанского и целлюлярной теории Р. Вирхова – филогенетическая теория патологии. №4, с. 11.

**II. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

6. *Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д.* Кистозные болезни почек у детей (обзор литературы). №3 (выпуск 2), с. 34.
7. *Зверев Я.Ф., Брюханов В.М.* Стресс эндоплазматического ретикулума глазами нефролога (сообщение I). №3 (выпуск 1), с. 54.
8. *Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л.* Цистатин С в современной медицине. №1, с. 22.
9. *Кеттелер М., Мартин К.Дж., Вольф М., Амдаль М., Коццолино М., Голдсмит Д., Шарма А., Маркс С., Хан С.* Парикальцитол в сравнении с цинакальцетом в сочетании с низкими дозами витамина D в лечении вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на гемодиализе: результаты исследования IMPACT SHPT. №4, с. 28.
10. *Кузнецова А.А.* Ночной энурез у детей. №3 (выпуск 2), с. 16.
11. *Левинашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д.* Барттер-синдром у детей. №3 (выпуск 2), с. 25.
12. *Лора Ш., Фремю-Бачи В.* Атипичный гемолитико-уремический синдром. №2, с. 16.
13. *Рамеев В.В., Козловская Л.В.* Аутовоспалительные заболевания: общее понятие, механизмы развития, клиническая картина, подходы к лечению. №2, с. 49.
14. *Шишкин А.Н., Федорова Ю.Ю.* Интрадиализная гипотония: факторы, ассоциированные с процедурой гемодиализа. №2, с. 64.

**III. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ****Клинические исследования**

15. *Аниконова Л.И., Радченко В.Г., Ряснянский В.Ю., Болдуева С.А., Гайковая Л.Б., Ключова С.Н., Вавилова Т.В.* Цистатин С как ранний биомаркер контраст-индуцированного острого почечного повреждения. №2, с. 85.
16. *Асанина Ю.Ю., Корсева Е.Е., Шишкин А.Н., Румянцев А.Ш.* Взаимосвязь морфологических изменений слизистой оболочки желудка и персистенции *Helicobacter pylori* с показателями недостаточности питания у больных, получающих лечение программным гемодиализом. №3 (выпуск 1), с. 72.
17. *Бовкун И.В., Румянцев А.Ш.* Состояние жидкостных пространств организма у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом. №3 (выпуск 1), с. 98.
18. *Васильева И.А., Бабарыкина Е.В., Добронравов В.А.* Социально-демографические характеристики и качество жизни больных на гемодиализе. №4, с. 56.
19. *Волков М.М., Рафрафи Х., Смирнов А.В.* Значение сезонного фактора в оценке статуса витамина D у пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек. №2, с. 79.
20. *Вялкова А.А., Зорин И.В., Седашкина О.А., Копылов Ю.Н., Белова М.А., Гайкова Л.А., Кузнецова В.Н., Зорин А.В., Репман М.С., Зыкова Л.С.* Биомаркеры ренального поражения при врожденных пороках развития органов мочевой системы у детей. №3 (выпуск 2), с. 68.
21. *Добронравов В.А., Лапин С.В., Лазарева Н.М., Сиповский В.Г., Трофименко И.И., Кисина А.А., Титова В.А., Саганова Е.С., Смирнов А.В.* Циркулирующие антитела к рецептору фосфолипазы A<sub>2</sub> при первичной мембранозной нефропатии. №4, с. 39.
22. *Есаян А.М., Каюков И.Г., Нимгирова А.Н., Зуева Е.Е., Денисова Т.В., Галкина О.В.* Фактор роста фибробластов 23-го типа у реципиентов почечного аллотрансплантата. №4, с. 50.
23. *Зайкова Н.М., Длин В.В., Синицына Л.* Прокальцитонин в моче – как маркер тяжести повреждения почечной ткани у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. №4, с. 69.
24. *Зыкова Л.С., Вялкова А.А., Бухарин О.В., Гал-*

лямова Э.М., Мотыженкова О.В., Любимова О.К. Характеристика изолированной бактериурии у детей. №3 (выпуск 2), с. 85.

25. Корелина А.С., Жданова Т.В., Назаров А.В. Взаимосвязи лабораторных и эхокардиографических показателей с параметрами зубца Р у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. №2, с. 90.

26. Коростелева Н.Ю., Румянцев А.Ш., Смирнов А.В. Показатели транспорта кислорода в организме больных на программном гемодиализе. №3 (выпуск 1), с. 93.

27. Корюшкина Т., Сипол А.В., Добронравов В.А. Циркулирующие регуляторные CD4<sup>+</sup>CD25<sup>HIGH</sup>FOXP3<sup>+</sup> Т-клеток у реципиентов почечного трансплантата (предварительное сообщение). №4, с. 45.

28. Лучанинова В.Н., Ни А., Погодаева Т.В., Ковальчук В.К., Семешина О.В., Быкова О.Г. Эпидемиология и причины заболеваний органов мочевой системы у детей в Приморском крае. №3 (выпуск 2), с. 54.

29. Мензоров М.В., Шутлов А.М., Серов В.А., Михайлова Е.В., Климова Т.В., Астапенко Е.А. Острое повреждение почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. №1, с. 40.

30. Миронов Л.Л., Канус И.И. Роль показателей гемо- и иммунограммы в прогнозировании течения острого повреждения почек у детей. №3 (выпуск 2), с. 76.

31. 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 г.Екатеринбурга. №3 (выпуск 1), с. 88.

32. 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. №3 (выпуск 1), с. 80.

33. Семенов Д.В., Смирнов А.В., Кириллова Е.В., Дерябина О.А., Рябиков М.А., Добронравов В.А. Допплерографическая оценка артериального кровотока и изменения функции почек у больных с атеросклерозом почечных артерий после реваскуляризации. №1, с. 45.

34. Ситникова В.П., Настаушева Т.Л., Минакова О.В., Пашкова Ю.В., Симонова О.А. Сравнительная характеристика физического развития детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. №3 (выпуск 2), с. 61.

35. Смирнов А.В., Нестерова О.Б., Голубев Р.В., Коростелева Н.Ю., Дегтерева О.А., Боровская Е.А.,

Галкина О.В., Васильев А.Н., Вербицкая Е.В., Старосельский К.Г., Лазеба В.А. Кардиопротективные эффекты сукцинатсодержащего диализирующего раствора. №2, с. 69.

36. Степанова А.А., Савенкова Н.Д., Новик Г.А., Дементьева Е.А., Гурина О.П. Концентрация сывороточного белка-предшественника амилоида в крови у больных ювенильным ревматоидным артритом, имеющих протеинурию. №3 (выпуск 2), с. 48.

37. Эрман М.В., Первунина Т.М., Моисеева О.М. Эпидемиология кардиоренального синдрома у детей. №4, с. 62.

#### IV. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

##### Экспериментальные исследования

38. Волобой Н.Л., Смирнов И.В., Бондарев А.А. Сравнение мочегонной активности арбутина и гидрохинона при различных способах введения в эксперименте на крысах. №4, с. 84.

39. Зверева А.Я., Брюханов В.М., Мотин Ю.Г. Суточные колебания мочегонного действия фуросемида у крыс. №1, с. 52.

40. Смирнов А.В., Кучер А.Г., Добронравов В.А., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Сиповский В.Г., Зарайский М.И., Иванова Г.Т., Сиповская Е.Б., Каюков И.Г. Диетарный соевый протеин замедляет развитие интерстициального почечного фиброза у крыс с односторонней обструкцией мочеточника: введение в нутритивную эпигеномику. №4, с. 75.

#### V. ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ

##### Актуальные проблемы урологии

41. Аль-Шукри С.Х., Гиоргобиани Т.Г., Амдий Р.Э. Расстройства мочеиспускания после оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. №4, с. 88.

42. Аль-Шукри С.Х., Корнеев И.А., Ильин Д.М., Шультеис Д. Заместительная уретропластика с применением слизистой оболочки: опыт К.М.Сапежко и И.А.Тырмоса. №2, с. 98.

43. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Лукина Е.Е. Медикаментозное лечение больных с нейрогенной гиперактивностью мочевого пузыря. №1, с. 57.

44. Есяян А.М., Аль-Шукри С.Х., Мосоян М.С. Почечно-клеточный рак и хроническая болезнь почек: внимание к отдаленным неонкологическим исходам. №4, с. 94.

45. 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. №3 (выпуск 1), с. 109.

46. Мосоян М.С., Аль-Шукри С.Х., Есяян А.М., Каюков И.Г. Ранние клинико-функциональные по-

казатели у больных раком почки, перенесших резекцию почки или радикальную нефрэктомия. №4, с. 100.

47. Мосоян М.С., Аль-Шукри С.Х., Семенов Д.Ю. Робот-ассистированная лапароскопическая нефрэктомия и резекция почки: первый опыт (методическое сообщение). №1, с. 63.

48. Слесаревская М.Н., Жарких А.В. Эффективность лазерной коагуляции у больных лейкоплакией мочевого пузыря диодным лазером на аппарате «Лахт-Милон». №3 (выпуск 1), с. 106.

#### **VI. ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**

##### **Вопросы педиатрической нефрологии**

49. Козыро И.А., Сукало А.В. Современные подходы к терапии волчаночного нефрита у детей и подростков. №1, с. 74.

50. Лучанинова В.Н., Погодаева Т.В. Иммунохимический скрининг с целью определения предрасположенности к патологии почек у новорождённых. №1, с. 82.

51. Чемоданова М.А., Савенкова Н.Д. Особенности повреждения почек при острых отравлениях у детей. №1, с. 66.

#### **VII. ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**

##### **Гериатрическая нефрология**

52. Арьев А.Л., Куницкая Н.А., Андрианова М.А. Подагра и почки: особенности в пожилом возрасте. №3 (выпуск 1), с. 114.

#### **VIII. ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ**

53. Зорчева Р.И., Икономов В.Х. Перитонеальный диализ у пожилых больных. №4, с. 105.

54. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. №1, с. 89.

55. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б. Фетальное программирование патологии взрослых. №2, с. 111.

#### **IX. МЕТОДИЧЕСКИЕ СООБЩЕНИЯ**

56. Борисов Ю.А., Лебедева Е.Б., Спиридонов В.Н., Суглобова Е.Д. Анализ связей между показателями резистентности эритроцитарной мембраны и клинико-лабораторными показателями у больных, получающих лечение регулярным гемодиализом. №2, с. 103.

#### **X. НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ**

57. Батюшин М.М., Галушкин А.А., Пасечник Д.Г., Литвинов А.С., Гасанов М.З., Садовнича Н.А., Цветков Д.С. Клинический случай С1q-нефропатии. №3 (выпуск 1), с. 117.

58. Папаян К.А., Капустин С.И., Федотова Е.П. Клиническое наблюдение синдрома антифосфолипидных антител и тромбофилии у пациента с волчаночным нефритом. №3 (выпуск 2), с. 90.

#### **XI. УКАЗАТЕЛИ**

59. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 16 журнала «Нефрология» в 2012 г. №4, с. 109.

60. Именной указатель (ссылки даны на систематизированный порядковый указатель). №4, с. 114.

## ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ (ссылки даны на систематизированный порядковый указатель)

- Аль-Шукри С.Х. 41–47  
Амдаль М. 9  
Амдий Р.Э. 41  
Андреева Э.Ф. 6  
Андрианова М.А. 52  
Аниконова Л.И. 15  
Арьев А.Л. 52  
Асанина Ю.Ю. 16  
Астапенко Е.А. 29
- Бабарыкина Е.В.** 18  
Батюшин М.М. 57  
Белова М.А. 20  
Береснева О.Н. 40  
Бовкун И.В. 17  
Болдуева С.А. 15  
Бондарев А.А. 38  
Борисов Ю.А. 56  
Боровец С.Ю. 45  
Боровская Е.А. 35  
Брюханов В.М. 7, 39  
Бухарин О.В. 24  
Быкова О.Г. 28
- Вавилова Т.В.** 15  
Васильев А.Н. 35  
Васильева И.А. 18  
Вербицкая Е.В. 35  
Волков М.М. 19, 32  
Волобой Н.Л. 38  
Вольф М. 9  
Вялкова А.А. 20, 24
- Гайкова Л.А.** 20  
Гайковая Л.Б. 15  
Галкина О.В. 22, 32, 35  
Галлямова Э.М. 24  
Галушкин А.А. 57  
Гасанов М.З. 57  
Гермэйн Д.П. 1  
Гиоргобиани Т.Г. 41  
Голдсмит Д. 9  
Голубев Р.В. 35  
Горбачев А.Г. 45  
Гурина О.П. 36
- Дегтерева О.А. 35  
Дементьева Е.А. 36  
Денисова Т.В. 22  
Дерябина О.А. 33  
Длин В.В. 23  
Добронравов В.А. 18, 21, 27, 33, 40
- Есаян А.М.** 22, 44, 46
- Жарких А.В.** 48  
Жданова Т.В. 25, 31
- Зайкова Н.М.** 23  
Зарайский М.И. 40  
Зверев Я.Ф. 7  
Зверева А.Я. 39  
Зорин А.В. 20  
Зорин И.В. 20  
Зорчева Р.И. 53
- Зуева Е.Е. 22  
Зыкова Л.С. 20, 24
- Иванова Г.Т.** 40  
Икономов В.Х. 53  
Ильин Д.М. 42
- Канус И.И.** 30  
Капустин С.И. 58  
Каюков И.Г. 8, 22, 40, 46  
Кеттелер М. 9  
Кириллова Е.В. 33  
Кисина А.А. 21  
Климова Т.В. 29  
Клюсова С.Н. 15  
Князькин И.В. 45  
Ковальчук В.К. 28  
Козловская Л.В. 13  
Козыро И.А. 49  
Копылов Ю.Н. 20  
Корелина А.С. 25  
Корнеев И.А. 42  
Коростелева Н.Ю. 26, 35  
Корсева Е.Е. 16  
Корюшкина Т. 27  
Коццолино М. 9  
Кузнецова А.А. 10  
Кузнецова В.Н. 20  
Кузьмин И.В. 43  
Кунницкая Н.А. 52  
Куприенко Н.Б. 55  
Кучер А.Г. 40
- Лазарева Н.М.** 21  
Лазеба В.А. 35  
Лапин С.В. 21  
Лебедева Е.Б. 56  
Леванович В.В. 2  
Левиашвили Ж.Г. 11  
Литвинов А.С. 57  
Лора Ш. 12  
Лукина Е.Е. 43  
Лучанинова В.Н. 28, 50  
Любимова О.К. 24
- Маркс С.** 9  
Мартин К.Дж. 9  
Мензоров М.В. 29  
Минакова О.В. 34  
Миронов Л.Л. 30  
Михайлова Е.В. 29  
Моисеева О.М. 37  
Мосоян М.С. 44, 46, 47  
Мотин Ю.Г. 39  
Мотыженкова О.В. 24
- Назаров А.В.** 25, 31  
Настаушева Т.Л. 34  
Наточин Ю.В. 3, 4  
Нестерова О.Б. 35  
Ни А. 28  
Никитина Д.В. 31  
Нимгирова А.Н. 22  
Новик Г.А. 36
- Папаян К.А.** 58  
Парастаева М.М. 40  
Пасечник Д.Г. 57  
Пашкова Ю.В. 34  
Первунина Т.М. 37  
Погодаева Т.В. 28, 50
- Радченко В.Г.** 15  
Рамеев В.В. 13  
Рафрафи Х. 19, 32  
Репман М.С. 20  
Румянцев А.Ш. 16, 17, 26  
Рябиков М.А. 33  
Ряснянский В.Ю. 15
- Савенкова Н.Д.** 2, 6, 11, 36, 51  
Саганова Е.С. 21  
Садовничая Н.А. 57  
Садыкова Ю.Р. 31  
Седашкина О.А. 20  
Семенов Д.В. 33, 47  
Семешина О.В. 28  
Серкова В.В. 31  
Серов В.А. 29  
Симонова О.А. 34  
Синицына Л. 23  
Сиповская Е.Б. 40  
Сиповский В.Г. 21, 40  
Сипол А.В. 27  
Ситникова В.П. 34  
Слесаревская М.Н. 48  
Смирнов А.В. 8, 19, 21, 26, 32, 33, 35, 40  
Смирнов И.В. 38  
Смирнова Н.Н. 55  
Спиридонов В.Н. 56  
Старосельский К.Г. 35  
Степанова А.А. 36  
Суглобова Е.Д. 56  
Сукало А.В. 49
- Титов В.Н.** 5  
Титова В.А. 21  
Трофименко И.И. 21  
Тюрин А.Г. 45
- Федорова Ю.Ю.** 14  
Федотова Е.П. 58  
Фремю-Бачи В. 12
- Хан С.** 9
- Цветков Д.С.** 57
- Чемоданова М.А.** 51
- Шарма А.** 9  
Шишкин А.Н. 14, 16  
Шультеис Д. 42  
Шутов А.М. 29
- Эмануэль В.Л.** 8  
Эрман М.В. 37

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 (210 x 295 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 зав. редакцией Горской Наталье Николаевне E-mail: [akulikova952@gmail.com](mailto: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 указывается производитель и страна, где они находятся.

**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 упомянуть только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением

ем показателей, традиционно измеряемых в других единицах. Рисунки и таблицы размещаются в тексте статьи.

**Обсуждение.** Надо выделять новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

**Заключение** должно кратко суммировать основные итоги работы. **Объединение рубрик (например «Результаты и обсуждение») недопустимо!**

*Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.*

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографию не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

**Таблицы.** Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Таблицы располагаются в тексте статьи в соответствии с первым упоминанием. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

*При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).*

**Иллюстрации** (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в соответствии с первым упоминанием. Они должны быть представлены в электронном виде в формате \*PCX, \*TIF, \*BMP, \*JPG, а фотографии – только в формате \*TIF. Допустимо представление фотографий на 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 иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с Редакцией.

**Подписи к иллюстрациям** печатаются через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

**Библиографический список** печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. *В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов.* Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия (и) и инициалы автора (ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»). Точки между и после инициалов авторов (за исключением последнего) не ставятся.

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую), после точки с запятой – номера страниц, на которые конкретно ссылается автор. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступа-

ющего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее. Название книги выделяется курсивом.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно.

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в рекомендованных Index Medicus.

В библиографическом описании диссертации или автореферата диссертации приводятся фамилия и инициалы автора, названия работы (курсивом), вид работы (диссертация, автореферат), указывается вид диссертации (докторская, кандидатская), область науки, по которой защищена диссертация, место и год защиты, после точки с запятой – страницы на которые дается ссылка.

В библиографическом описании сборников трудов научных форумов приводятся фамилии и инициалы авторов, название работы, название издания (тезисы, материалы, труды и т.д. – курсивом), в скобках – место и точная дата проведения форума, место и год издания трудов форума, номера страниц.

Точки в конце описания библиографического источника не ставятся.

#### Примеры:

##### КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5-17
2. Ноздрачев АД. *Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы*. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8-89
3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44-50
4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner VM, 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 тилелонефрита 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: 197101, 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 «Роспечать». Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45860**; для предприятий и организаций – **47959**.

Абонемент на газету журнал		индекс издания									
		<b>45860</b>									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									

Доставочная на газету журнал		индекс издания									
карточка		<b>45860</b>									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов									
наименование издания											
Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов									
на 20__ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									
		Телефон:									

Абонемент на газету журнал		индекс издания									
		<b>45861</b>									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									

Доставочная на газету журнал		индекс издания									
карточка		<b>45861</b>									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов									
наименование издания											
Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов									
на 20__ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									
		Телефон:									

<p><b>Абонемент</b> на газету <b>47959</b> на журнал _____ индекс издания</p> <p><b>НЕФРОЛОГИЯ</b> наименование издания</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>11</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td></td> </tr> </table> <p><b>Куда</b> _____ почтовый индекс _____ адрес _____</p> <p><b>Кому</b> _____ фамилия, инициалы _____</p>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12														<p><b>Доставочная карточка</b> на газету <b>47959</b> на журнал _____ индекс издания</p> <p><b>НЕФРОЛОГИЯ</b> наименование издания</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>11</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td></td> </tr> </table> <p><b>Куда</b> _____ почтовый индекс _____ адрес _____</p> <p><b>Кому</b> _____ фамилия, инициалы _____</p> <p style="text-align: right;"><b>Телефон:</b> _____</p>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																									