

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2007

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

A.M.Essaian, I.G.Kayukov

Editorial Board

S.Kh.Al-Shukri, A.L.Ariev, R.V.Babakhanyan, V.A.Dobronravov,
V.L.Emanuel, V.M.Ermolenko, V.V.Levanovich, N.A.Mukhin,
A.Sh.Rumyantsev, N.D.Savenkova, E.M.Shilov, A.N.Shishkin,
A.M.Shutov, N.N.Smirnova, O.D.Yagmourov, Ya.F.Zverev

Executive Secretary

I.I.Trofimenko

Editorial advisory board

A.Gadaev (Tashkent, Uzbekistan), A.I.Gozhenko (Odessa, Ukraine), K.Ya.Gurevich (St.Petersburg, Russia), E.E.Zvartau (St.Petersburg, Russia), V.Kliem (Hanover-Muenden, Germany), N.A.Kolesnik (Kiev, Ukraine), B.G.Lukichev (St.Petersburg, Russia), A.M.Macleod (Aberdeen, United Kingdom), A.V.Nabokov (Hanover-Muenden, Germany), Yu.V.Natochin (St.Petersburg, Russia), D.N.Paskalev (Varna, Bulgaria), V.Ya.Plotkin (St.Petersburg, Russia), K.M.Sergeeva (St.Petersburg, Russia), V.N.Tkachuk (St.Petersburg, Russia), N.A.Tomilina (Moscow, Russia), D.Tsakiris (Thessaloniki, Greece), N.A.Yaitsky (St.Petersburg, Russia)

Director of enlightening non-commercial
independent organisation «Nephrology»

A.G.KUCHER

Volume 11 • № 4 • 2007

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
ST.PETERSBURG • 2007

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

А.М.Есаян, И.Г.Каюков

Редакционная коллегия

С.Х.Аль-Шукри, А.Л.Арьев, Р.В.Бабаханян,
В.А.Добронравов, В.М.Ермоленко, Я.Ф.Зверев,
В.В.Леванович, Н.А.Мухин, А.Ш.Румянцев, Н.Д.Савенкова,
Н.Н.Смирнова, Е.М.Шилов, А.Н.Шишкин,
А.М.Шутов, В.Л.Эмануэль, О.Д.Ягмуров

Ответственный секретарь

И.И.Трофименко

Редакционный совет

А.Гадаев (Ташкент, Узбекистан), А.И.Гоженко (Одесса,
Украина), К.Я.Гуревич (Санкт-Петербург, Россия), Э.Э.Звартау
(Санкт-Петербург, Россия), Ф.Клим (Гановер-Мюнден,
Германия), Н.А.Колесник (Киев, Украина), Б.Г.Лукичев (Санкт-
Петербург, Россия), А.М.Маклеод (Абердин, Великобритания),
А.В.Набоков (Гановер-Мюнден, Германия), Ю.В.Наточин
(Санкт-Петербург, Россия), Д.Н.Паскалев (Варна, Болгария),
В.Я.Плоткин (Санкт-Петербург, Россия), К.М.Сергеева (Санкт-
Петербург, Россия), В.Н.Ткачук (Санкт-Петербург, Россия),
Н.А.Томилина (Москва, Россия), Д.Тзакирис (Фессалоники,
Греция), Н.А.Яицкий (Санкт-Петербург, Россия)

Директор просветительской автономной
некоммерческой организации «Нефрология»

А.Г.КУЧЕР

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2007

Том 11 • № 4 • 2007

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Дорогие коллеги!

Напоминаем вам, что наш журнал выходит 4 раза в год – в конце каждого квартала. Теперь для вас имеется новая возможность оформления подписки на наш журнал.

С 2006 года вы можете воспользоваться услугами нашего официального представителя – интернет-магазина Setbook.ru, принимающего заказы на подписку и приобретение отдельных номеров журналов нашего издательства.

Оформить заказ можно прямо на сайте <http://www.setbook.ru>, по электронной почте info@setbook.ru (приобретение отдельных номеров), pelena@setbook.ru (подписка), а также по телефонам в Москве: подписка и приобретение отдельных номеров журналов – (495)160-58-56, (495)160-58-48/47, (495)974-02-09/10.

Различные формы оплаты и удобные способы доставки, в т.ч. для Москвы и Санкт-Петербурга – курьерская доставка и самовывоз.

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: годовая; индекс 47959
- для организаций: индекс 45861

Зав. редакцией О.А.Новикова
Корректор Л.В.Ворченко
Переводчик Л.К.Волынская
Художественное оформление обложки А.И.Приймак
Компьютерная верстка Н.В.Горожий

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства в сфере
массовых коммуникаций и охране культурного наследия.
Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005.
Сдан в набор 02.11.2007. Подписан в печать 07.12.2007.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 8. Тираж 600 экз.

Адрес редакции: 197089, Санкт-Петербург, ул.Льва Толстого, 17,
СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, Нефрокорпус, журнал «Нефрология»
Тел.: (812) 346-39-26; факс: (812) 234-91-91, E-mail: kaukov@pochtamt.ru

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

© НЕФРОЛОГИЯ, 2007

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.

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

СМИРНОВ А.В., ДОБРОНРАВОВ В.А., КАЮКОВ И.Г., ЕСАЯН А.М.

Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

КЛИМ Ф.

Такролимус при трансплантации почки. Сообщение II

ПАНИНА И.Ю., РУМЯНЦЕВ А.Ш., МЕНШУТИНА М.А., АЧКАСОВА В.В., ДЕГТЕРЕВА О.А., ТУГУШЕВА Ф.А., ЗУБИНА И.М.

Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

ВОЛКОВ М.М., ДЕГТЕРЕВА О.А., СМОРНОВ А.В., ШЕВЯКОВА Е.В., ПАНИНА И.Ю., ТРОФИМЕНКО И.И.

Атеросклероз как основной фактор кальциноза клапанного аппарата сердца в додиализном периоде хронической болезни почек

ЯКОВЕНКО А.А., АСАНИНА Ю.Ю., БУРМАКОВА Е.В., БОВКУН И.В., РУМЯНЦЕВ А.Ш., КУЧЕР А.Г.

Применение калиперометрии и биоимпедансометрии для оценки недостаточности питания у больных, получающих программный гемодиализ

ГУЛЯЕВ А.Н., ШИШКИН А.Н., ФЕРМАН Р.С., ГОНЧАРОВА Л.Б., ТИМОХОВСКАЯ Г.Ю., СТАРОСЕЛЬСКИЙ К.Г., САНАЕНКО Е.А., ЗАРУБИН М.Е., МАРКОВА Е.А.

Инфекция *Helicobacter pylori* при терминальной стадии хронической болезни почек

МАТЮШЕЧКИН Е.В., ШИШКИН А.Н., СЕРЕБРЯНАЯ Н.Б., КАРЕЕВ В.Е., ТИМОХОВСКАЯ Г.Ю.

Цитокиновый статус и клинко-морфологические особенности гастродуоденальной зоны у больных, получающих заместительную почечную терапию

ТУР И.И., САВЕНКОВА Н.Д., НАЗАРОВ П.Г., БАТРАКОВА И.В., ГОРЛАНОВ И.А.

Сравнительное исследование IGE-антител, интерлейкина-4, гамма-интерферона в крови у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями и atopическим дерматитом

Экспериментальные исследования

ЛЕБЕДЕВА Т.Л., ГОЖЕНКО А.И., ГРАЧ Ю.И.

Особенности ионорегулирующей функции почек экспериментальных животных при проведении калиевых нагрузочных проб, приготовленных на водопроводной и дистиллированной воде

LEADING ARTICLE

SMIRNOVA.V., DOBRONRAVOV V.A., KAYUKOV I.G., ESSAIA N.A.M.

Chronic kidney disease: futher development of the conception and classification

REVIEWS AND LECTURES

KLIEM V.

Tacrolimus in kidney transplantation

PANINA I.Yu., RUMYANTSEV A.Sh., MENSHTUTINA M.A., ACHKASOVA V.V., DEGTEREVA O.A., TUGUSHEVA F.A., ZUBINA I.M.

Specific functions of the endothelium in chronic kidney disease. Literature review and personal data

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

VOLKOV M.M., DEGTEREVA O.A., SMIRNOVA.V., SHEVYAKOVA E.V., PANINA I.Yu., TROFIMENKO I.I.

Atherosclerosis as the main factor of calcinosis of the heart valve apparatus in the predialysis period of chronic kidney disease

YAKOVENKO A.A., ASANINA Yu.Yu., BURMAKOVA E.V., RUMYANTSEV A.Sh., KUCHER A.G.

Use of kaliperometry and bioimpedancemetry for the assessment of nutrition insufficiency in patients on hemodialysis

GULYAEV A.N., SHISHKIN A.N., FERMAN R.S., GONCHAROVA L.B., TIMOKHOVSKAYA G.Yu., STAROSELKY K.G., SANAENKO E.A., ZARUBIN M.E., MARKOVA E.A.

Helicobacter pylori infection in end-stage renal disease

MATYUSHECHKIN E.V., SHISHKIN A.N., SEREBRYANAYA N.B., KAREEV V.E., TIMOKHOVSKAYA G.Yu.

Cytokine status and clinico-morphological features of the gastroduodenal zone in patient on renal replacement therapy

TURI.I., SAVENKOVA N.D., NAZAROV P.G., BATRAKOVA I.V., GORLANOV I.A.

Comparative investigation of IgE-antibody, interleukin-4, gamma-interferon in blood of children with minimally changed nephrotic syndrome and atopical dermatitis

Experimental Investigations

LEBEDEVA T.L., GOZHENKO A.I., GRACH Yu.I.

Specific features of ion-regulating function of the kidneys of experimental animals in performing potassium load tests prepared with tap water and distilled water

ПЕТРИЩЕВ Н.Н., СМИРНОВ А.В., БАРАБАНОВА Т.А.,
ЖЛОБА А.А., ЧЕФУ С.Г.
Сравнительное исследование действия He-Ne лазера
и L-аргинина на гладкомышечные клетки воротной
вены и миокард крыс с ХПН

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

ГРЕНЕ Г.-Й., КИСС Е.
Нефротический синдром: гистопатологическая
дифференциальная диагностика. Часть 2: болезнь
минимальных изменений, фокально сегментарный
гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит

КЛИМ Ф., НАБОКОВ А.В.
Такролимус в базовой иммуносупрессии после
трансплантации почки: практические рекомендации по
применению

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

СМИРНОВ А.В., ДОБРОНРАВОВ В.А., СИПОВСКИЙ В.Г.,
ТИТОВА В.А., КЛЕМИНА И.К.
Случай криоглобулинемического гломерулонефрита
при гепатите С

НЕКРОЛОГ

Памяти Виктора Викторовича Серова (1924–2007)

УКАЗАТЕЛИ

Систематизированный порядковый указатель статей,
опубликованных в т. 11 журнала «Нефрология» в 2007 г.

Именной указатель

80 PETRISHCHEV N.N., SMIRNOV A.V., BARABANOVA T.A.,
ZHLOBA A.A., CHEFU S.G.
Comparative investigation of the influence of He-Ne laser
and L-arginine on the smooth muscle cells of the portal
vein and myocardium of rats with CRF

PROGRAMME OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION IN NEPHROLOGY

88 GRÖNE H.-J., KISS E.
Nephrotic syndrome: histopathological differential
diagnostics. Part 2: Disease of minimal changes, focal
segmental glomerulosclerosis, membranous
glomerulonephritis

95 KLIEM V., NABOKOV A.V.
Tacrolimus in base immunosuppression after renal
transplantation: Reasons, dosing and management

PRACTICAL NOTES

99 SMIRNOV A.V., DOBRONRAVOV V.A., SIPOVSKY V.G.,
TITOVA V.A., KLEMINA I.K.
A case of cryoglobulinemic glomerulonephritis in
hepatitis C

OBITUARY

104 In memory of Viktor Viktorovich Serov (1924–2007)

INDEXES

107 Systematized numeral index of articles published in
Vol. 11 of Journal «Nephrology» in 2007

110 Index of names

© А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, И.Г.Каюков, А.М.Есаян, 2007
УДК 616.61-036.12.001.33

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, А.М. Есаян

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВИТИЕ КОНЦЕПЦИИ И КЛАССИФИКАЦИИ¹

A.V. Smirnov, V.A. Dobronravov, I.G. Kayukov, A.M. Essaian

CHRONIC KIDNEY DISEASE: FUTHER DEVELOPMENT OF THE CONCEPTION AND CLASSIFICATION

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, диагностика, классификация, кардио-ренальные взаимоотношения.

Key words: chronic kidney disease, diagnosis, classification, cardio-renal interrelations.

Понятие «хроническая болезнь почек», предложенное в 2002 г. Было с энтузиазмом встречено мировым нефрологическим сообществом [1]. Хотя и не без трудностей, оно все активней внедряется и в практику отечественного здравоохранения. В то же время пятилетний опыт реализации данной концепции, как любого нового подхода, не мог не привести к постановке некоторых вопросов, ответов на которые действующие представления о ХБП дать не могли. Необходимо отметить, что ведущие специалисты оперативно отреагировали на данные проблемы. Ими был внесен ряд существенных дополнений в концепцию ХБП, которые, на наш взгляд, дали возможность существенно уточнить и углубить ряд аспектов данного понятия, что позволило еще более приблизить его к задачам повседневной практики [2, 3]. В настоящем сообщении мы, в свете литературных и некоторых собственных данных, предполагаем обсудить ряд недавно предложенных дополнений в представления о ХБП, а также изложить свои соображения по дальнейшему совершенствованию этой концепции применительно к практике российской медицины.

Как не раз отмечалось во многих публикациях, результаты которых суммированы в ряде обзоров, к концу XX столетия накопились научные данные, позволившие несколько по-иному, чем прежде, взглянуть на взаимоотношения сердечно-сосудистой и почечной патологии (табл. 1). Одним из первых был установлен факт, что более 50% летальных исходов у больных с терминальной почечной

недостаточностью, получающих заместительную почечную терапию, обусловлен сердечно-сосудистыми причинами [4]. Объяснением этому могли служить грубые нарушения гемодинамики, метаболизма, гормонального обмена, лежащие в основе ускоренного атерогенеза, артериолосклероза и кальцификации сосудов. Однако немного позднее, было установлено, что у лиц с сердечно-сосудистой патологией даже умеренная гиперкреатинемия или небольшое снижение СКФ ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности [5, 6]. Эти данные легли в основу представлений о том, что даже «умеренная почечная недостаточность» ухудшает прогноз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [7].

При изучении ранних маркеров почечного повреждения у лиц с сердечно-сосудистой патологией было установлено, что даже незначительная альбуминурия в пределах 30–300 мг/сут, которая получила название «микроальбуминурии» (МАУ) ассоциируется с худшим сердечно-сосудистым прогнозом. Считается, что МАУ отражает наличие в организме генерализованной эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь является причиной ускоренного атерогенеза и прогрессирования почечного фиброза [8].

Одним из достижений современной нефрологии явилось научное обоснование положения о том, что механизмы прогрессирования (формирования почечного фиброза) различных нефропатий на определенных этапах идентичны. Данное положение легло в основу разработки ренопротективной стратегии.

Исходя из основной цели ренопротекции – замедление темпов нарастания почечной недоста-

¹ Доложено на Пленуме Правления Научного Общества Нефрологов России. Москва, 17-18 октября 2007 года.

Таблица 1

Научные данные, накопленные к концу XX столетия, и их оценка

Данные	Оценка (выводы)
ТПН у лиц на ЗПТ приводит к нарастанию сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности	• гипervолемия • нарушения минерального обмена • повышение ПТГ • окислительный и воспалительный стресс • ДЛП • атерогенез • АД • артериолосклероз • кальцификация сосудов
Умеренное увеличение Сг сыворотки крови (1,2 мг%) у лиц с ССП ассоциируется с нарастанием сердечно-сосудистой и общей смертности	• Даже «умеренная почечная недостаточность» пациентов с уже сформировавшейся ССП ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистой и общей смерти
МАУ в общей популяции ассоциируется с повышением риска ССП, а у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями сопровождается нарастанием риска смерти	• МАУ – маркер генерализованной эндотелиальной дисфункции (проницаемости сосудов), а ее появление ведет к акцелерации атерогенеза
Механизмы прогрессирования (формирование почечного фиброза) различных нефропатий на определенных этапах идентичны	• Меры по замедлению процессов прогрессирования (нефро- или ренопротекция) схожи при различных нефропатиях: иАПФ, БРА и др.

Примечание. ТПН – терминальная почечная недостаточность, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ПТГ – паратгормон, ДЛП – дислиппротеидемия, АД – артериальная гипертензия, Сг – креатинин, ССП – сердечно-сосудистая патология, МАУ – микроальбуминурия, иАПФ – ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента, БРА – блокаторы (антагонисты) АТ1-рецепторов ангиотензина II.

точности у пациентов с первичной патологией почек – стали изучаться, так называемые «предикторы» прогрессирования ренальной дисфункции. Анализируя их перечень, не трудно заметить явное сходство с традиционными факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 2).

В конце 90-х годов стали известны результаты крупных многоцентровых фармакологических исследований, проведенных у пациентов с сердечной недостаточностью или у больных с острым инфарктом миокарда. В этих исследованиях изучалась эффективность различных фармакологических препаратов, в том числе, ингибиторов ангиотензин I - превращающего фермента (иАПФ) и антагонистов АТ₁-рецепторов ангиотензина II (блокаторы рецепторов ангиотензина – БРА). Оказалось, что среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но без первичной почечной патологии, отмеча-

ется очень высокий исходный уровень лиц со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, причем иАПФ и антагонисты АТ₁ рецепторов обладают явными ренопротективными свойствами (табл. 3).

Таким образом, к концу XX столетия назрела насущная необходимость создания единой концептуальной модели, которая могла бы:

- Ликвидировать терминологические разногласия в отношении понятий «умеренная почечная недостаточность» и «начальная почечная недостаточность»;
- Отразить единые патогенетические механизмы прогрессирования как первичной, так и вторичной патологии почек;
- Способствовать выработке единого подхода к проведению и к оценке эпидемиологических исследований, направленных на изучение связи ФР с повреждением почек;

Таблица 2

«Предикторы» прогрессирования ренальной дисфункции и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Предикторы прогрессирования почечной недостаточности при первичной почечной патологии (гломеруло- и тубулопатии)	Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
• Возраст • Мужской пол • Артериальная гипертензия • Гипергликемия • Дислиппротеидемия • Табакокурение • Увеличение активности симпатической нервной системы • Ожирение • Протеинурия • Высокобелковая диета	• Возраст • Мужской пол • Артериальная гипертензия • Сахарный диабет • Дислиппротеидемия • Табакокурение • Стресс • Ожирение

Таблица 3

Состояние функции почек у больных с сердечной недостаточностью или с инфарктом миокарда по данным международных фармакологических исследований

Название исследования	Число обследованных больных	Цель исследования	Среднее значение СКФ мл/мин/1.73 м ²	% пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1.73 м ²
Больные с сердечной недостаточностью				
SOLVD	6630	Эналаприл	70,4	32
DIG	6800	Дигоксин	61,6	46
CIBIS-2	2647	Бисопролол	77,5	33
CHARM	2680	Кандесартан	69	35
Больные с острым инфарктом миокарда				
SAVE	2183	Каптоприл	70	33
VAZANT	14527	Каптоприл		
Вальсартан	70.2	34		

• Проанализировать различные факторы риска с последующей разработкой единой стратегии профилактики поражения почек и сердечно-сосудистой системы.

Решение этих задач представлялось крайне неотложным мероприятием, чтобы не повторить хорошо известный пример из древней мифологии – о Вавилонской башне.

За разработку концептуальной модели взялись члены Национального Почечного Фонда США при поддержке фирмы Amgen®. Образованные комитеты в США K/DOQI [1], а в Европе и других частях мира KDIGO выработали и обосновали концептуальную модель хронической болезни почек [2]. В данной модели предусматривается переход от здорового состояния к терминальной почечной недостаточности и смерти через ряд этапов, включающих увеличение вероятности появления повреждения почек (при наличии факторов риска) и развитие собственно повреждения с последующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Таким образом, концептуальная модель ХБП включает следующие моменты:

- Во-первых, саму ХБП, состоящую из повреждения, снижения СКФ и почечной недостаточности (по сути, различные стадии ХБП)
- Во-вторых, ФР возникновения и прогрессирования ХБП, прогрессирования почечной недостаточности и летальных исходов.
- В-третьих, осложнения на каждой из стадий эволюции ХБП, с учетом частоты их развития.
- В-четвертых, характер диагностических, профилактических и лечебных мероприятий на каждом из этапов эволюции ХБП.

Напомним, что ХБП определяют как: «Наличие повреждения почек или снижения уровня функции почек в течение трех месяцев и более, независимо от диагноза» [1].

Примечательны добавления, сделанные коми-

тетом KDIGO в 2004 году, касающиеся больных после трансплантации почки: «Все больные после трансплантации почки, вне зависимости от уровня СКФ, наличия или отсутствия маркеров почечно-го повреждения, относятся к категории ХБП» [2].

Эксперты KDIGO подчеркивают, что определение ХБП не включает указаний на причину почечного заболевания (нозологию) потому, что «идентификация причины почечного заболевания составляет как раз одну из задач выявления ХБП, ее установление может привести к изменениям в лечении ХБП». И лишь в исключительных случаях «диагноз ХБП может быть установлен и без детализации (диагностики) ее причины, так как для диагностики почечного заболевания в одних случаях требуются методы, которые не всегда доступны, а в других – диагноз почечного заболевания не удастся установить, несмотря на тщательное проведенное обследование» [2].

Термин «ХБП» у нас в стране прошел трудный путь лингвистической идентификации от сборного понятия «хронических заболеваний почек», «хронической почечной недостаточности» до настоящего значения. По этим вопросам мы высказывались на страницах печати [9]. На самом деле, понятие «ХБП» является «наднозологическим», до некоторой степени синдромным, поскольку в его основе лежат единые механизмы формирования почечного фиброза при различных нефропатиях. Это и подчеркивается в цитированных выше заключениях экспертов K/DOQI и KDIGO.

Процесс диагностики ХБП, которая, как уже указывалось выше, в концептуальной схеме представлена «повреждением», «снижением СКФ» и «почечной недостаточностью» начинается с установления признаков повреждения почечной паренхимы.

В целом алгоритм диагностики ХБП довольно прост (рис. 1). Необходимо установить маркеры почечного повреждения, которые вне зависимости от уровня СКФ будут подтверждать наличие этого

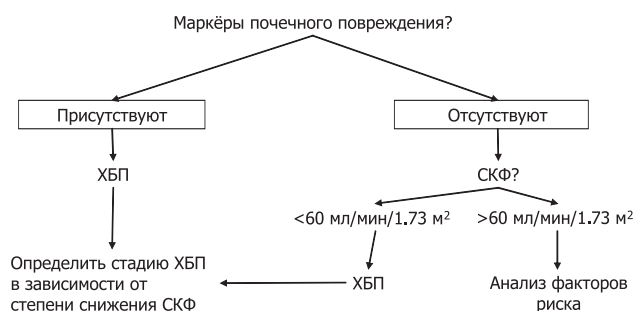


Рис. 1. Алгоритм диагностики ХБП.

состояния. К маркёрам почечного повреждения относят микроальбуминурию, явную протеинурию, изменения в осадке общего анализа мочи, данные визуализирующих методов исследования и т.д. Важно подчеркнуть, что в случаях их отсутствия, в качестве маркёра почечного повреждения может выступать снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м². При данных значениях СКФ фибротические изменения в почечной паренхиме уже значительны, а масса действующих нефронов по определению М.Я. Ратнер и соавт. [10] снижена, по крайней мере, вдвое. При других значениях СКФ, которые превышают 60, но ниже 90 мл/мин/1,73м², а маркеры почечного повреждения отсутствуют, необходим учет ФР. В этом случае в диагнозе можно отразить степень снижения СКФ. Помимо указанных выше к маркерам повреждения почек можно также отнести изменения в анализах крови и мочи, характерные для «тубулярных синдромов» (почечный тубулярный ацидоз, нефрогенный диабет, синдром Фанкони и т.д.) и патоморфологические изменения при нефробиопсии.

Наиболее ранним и чувствительным признаком повреждения почек у лиц без первичной почечной патологии, например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, является микроальбуминурия (МАУ – табл. 4).

При оценке МАУ эксперты Европейского комитета KDIGO отдают предпочтение соотношению альбумин/креатинин в утренней порции мочи. Данное соотношение, выраженное в единицах мг/г практически полностью соответствует суточной МАУ в мг за сутки. Нормальными признаются значения <30 мг/г, хотя существуют гендерные различия (см. табл. 4). Показатели альбуминурии, укладываемые в градацию от 30 до 300 мг/г, соответствуют понятию «микроальбуминурии», а свыше 300 мг/г – «макроальбуминурии» или «клинической протеинурии». Эксперты KDIGO указывают на несостоятельность терминов «микроальбуминурия», «макроальбуминурия» и, соглашаясь с их использованием в настоящий момент, предполагают, что в будущем они подлежат отмене или замене.

То, что нижним порогом МАУ был избран уровень экскреции альбумина в 30 мг/г, эксперты KDIGO объясняют следующими причинами:

- Данный уровень примерно в 2-3 раза выше нормальных значений у здоровых людей.
- Более высокие значения крайне редки у мужчин и женщин моложе 40 лет.
- Является надежным и самым ранним маркёром повреждения почек при сахарном диабете (СД), гломерулярных заболеваниях, гипертензии.
- Более высокой МАУ сопутствуют осложнения в виде ускоренного прогрессирования поражения почек, сердечно-сосудистых осложнений вне зависимости от наличия или отсутствия СД.
- Лечение, направленное на уменьшение МАУ сопровождается замедлением прогрессирования, как диабетической, так и недиабетической нефропатий.

Следует также иметь в виду, что предлагаемые градации МАУ с большой достоверностью характеризуют относительный риск ИБС у пациентов с артериальной гипертензией [11]. Кроме

Таблица 4

Критерии оценки альбуминурии (KDIGO)

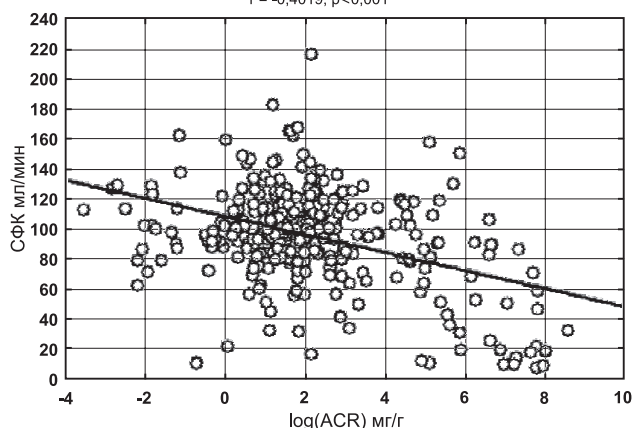
Суточная экскреция альбумина (мг/день)	Концентрация альбумина мг/л	Отношение альбумин/креатин в однократной порции мочи*		Терминология
		мг/ммоль	мг/г	
< 30	< 20	< 3 М: < 2 Ж: < 3	< 30 М: < 20 Ж: < 30	норма
30-300	20-200	3-30 М: 2-20 Ж: 3-30	30-300 М: 20-200 Ж: 30-300	«микроальбуминурия»**
> 300	> 200	> 30 М: > 20 Ж: > 30	> 300 М: > 200 Ж: > 300	«макроальбуминурия»** «клиническая протеинурия»

Примечание: * – предпочтительнее использовать утреннюю порцию мочи; ** – термины не точны и возможно в будущем подлежат отмене.

Корреляция СКФ и МАУ

$$\text{СКФ} = 108,33 - 6,035 \cdot \log \text{ACR}$$

$$r = -0,4019, p < 0,001$$



Доля лиц с дисфункцией почек (СКФ < 90 мл/мин) в зависимости от выраженности альбуминурии (pANOVA < 0.0001) (n=371)

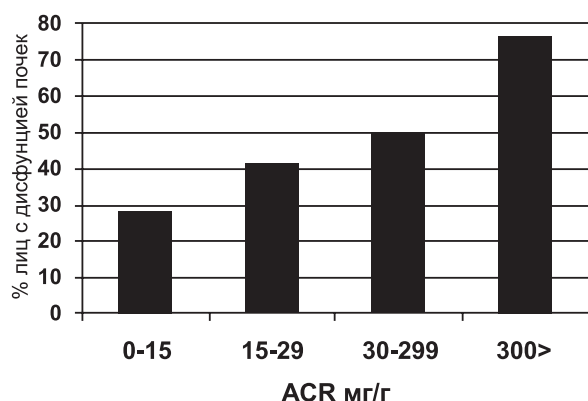


Рис. 2. Микроальбуминурия, как предиктор снижения функции почек в общей популяции (собственные данные).

того, в общей популяции населения, указанные градации МАУ ассоциируются с более широким распространением дисфункции почек, а сама МАУ обнаруживает отрицательную корреляционную зависимость с СКФ, проявляя тем самым предикторную роль в отношении прогноза ухудшения функции почек (рис. 2).

Следующим показателем, входящим в понятие ХБП, является СКФ.

Пороговым значением СКФ, достаточным для постановки диагноза ХБП, даже в отсутствии маркеров почечного повреждения, является ее величина, равная или ниже 60 мл/мин/1,73 м². Эксперты KDIGO считают, что такое значение данного показателя имеет следующие преимущества:

- Составляет примерно половину от нормальной СКФ.
- Характеризует функциональное состояние почек задолго до возникновения «почечной недостаточности», оставляя время для лечения почечно-

го заболевания и предупреждения развития почечной недостаточности.

- Более низкие значения крайне редки у мужчин и у женщин моложе 40 лет.
- Меньшие величины ассоциируются с увеличением частоты осложнений ХБП.
- Вне зависимости от наличия или отсутствия СД более низкие значения СКФ связаны с высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью.

Эксперты, как NKF, так и KDIGO, особо подчеркивают, что «концентрация креатинина сыворотки крови не может использоваться для анализа степени снижения функции почек» без расчета СКФ. Это объясняется тем, что реальные взаимоотношения между концентрацией креатинина плазмы крови и СКФ существенным образом отличаются от идеальной расчетной кривой. Последнее выражается в том, что многие пациенты, особенно пожилые люди, с нормальными значениями креатинина плазмы крови, имеют существенное снижение СКФ до 40 и менее мл/мин/1,73 м². Такое положение иллюстрируется и хорошо известными данными о соответствии концентраций сывороточного креатинина величинам СКФ в зависимости от возраста и пола (табл. 5) [1]. В этой таблице приведены уровни креатинина в сыворотке крови, соответствующие значению СКФ, равному 60 мл/мин (верхняя граница, позволяющая диагностировать наличие ХБП, при отсутствии других признаков повреждения почек).

Исследования, выполненные в нашей клинике, в которых оценивалась стадия ХБП, установленная на основе определения СКФ разными методами, при концентрации креатинина в сыворотке крови, которую до последнего времени принимали за верхнюю границу нормы ($\leq 0,132$ ммоль/л), показали, что при ориентировке только на такой уровень креатинина сыворотки крови, примерно 30% больных с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² оказываются не учтенными (табл. 6).

Следует заметить, что некоторые пациенты, имеющие «нормальный уровень креатинина кро-

Таблица 5

Концентрации креатинина в сыворотке крови, соответствующие уровню СКФ 60 мл/мин

Возраст	Мужчины мг/дл/мкмоль/л	Женщины мг/дл/мкмоль/л
30	1,47 / 129,9	1,13 / 99,9
40	1,39 / 122,9	1,08 / 95,5
50	1,34 / 118,5	1,03 / 91,1
60	1,30 / 114,9	1,00 / 88,4
70	1,26 / 111,4	0,97 / 85,8
80	1,23 / 108,7	0,95 / 84,0

Таблица 6

Частота выявления стадий ХБП (в %) при оценке СКФ различными методами у пациентов с первичной почечной патологией (n=5943) и уровнем креатинина сыворотки крови $\leq 0,132$ ммоль/л (собственные данные)

Метод определения СКФ	Частота выявления стадии ХБП (%)				
	I	II	III	IV	V
CCr	40,87	36,35	21,27	1,40	0,12
MDRD ₇	16,99	48,73	34,07	0,20	0,00
MDRD _{abbr}	18,16	51,93	29,92	0,00	0,00
Cockcroft-Gault	41,11	39,95	18,73	0,22	0,00
CCr/CUr	13,39	35,81	45,28	5,12	0,40
Итого: X _{средн.}	26,2	42,5	29,9	1,39	0,10

Примечание. CCr – клиренс креатинина, MDRD₇ – седьмой вариант формул для расчета СКФ по результатам исследования MDRD, MDRD_{abbr} – «краткая» формула MDRD, Cockcroft-Gault – расчетная величина клиренса креатинина по формуле D.W. Cockcroft и M.H. Gault, CCr/CUr – сумма клиренсов креатинина и мочевины.

ви», на самом деле уже могут нуждаться в начале ЗПТ (см. табл. 6).

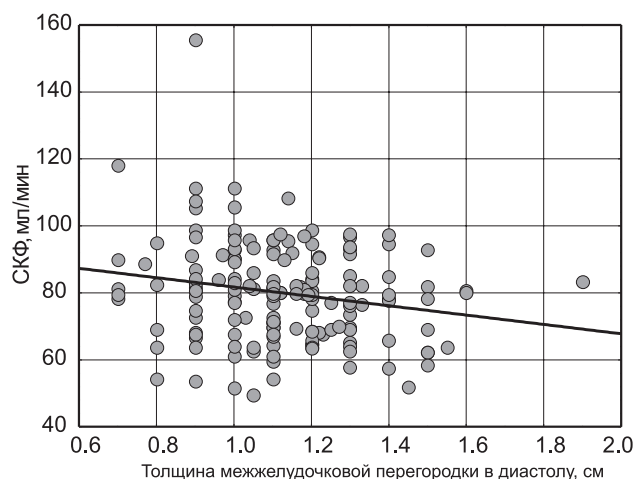
Справедливости ради, обратим внимание и на то, что уровень креатинина в сыворотке (0,132 ммоль/л), принятый нами за «условно нормальный» (см. табл. 6), сейчас уже рассматривается как несколько повышенный. В последние годы прослеживается тенденция к уменьшению границ «нормы» для концентрации сывороточного креатинина. Кроме того, специалисты в области клинической лабораторной диагностики наконец-то начали учитывать гендерные различия в отношении данного параметра. Такой подход следует только приветствовать, однако, на наш взгляд, никакие корректировки «норм» креатинина сыворотки не могут заменить определение величины СКФ тем или иным общепринятым способом.

В общей популяции населения в возрасте 45-74 лет снижение СКФ ниже 60 мл/мин выступает в качестве независимого фактора риска острого инфаркта миокарда (ОИМ), общей и сердечно-сосудистой смертности [12]. По данным анализа, включавшего около 500 000 лиц, нижний порог снижения СКФ, при котором отмечался рост относительного риска сердечно-сосудистой смертности равнялся 75 мл/мин/1,73 м² [13].

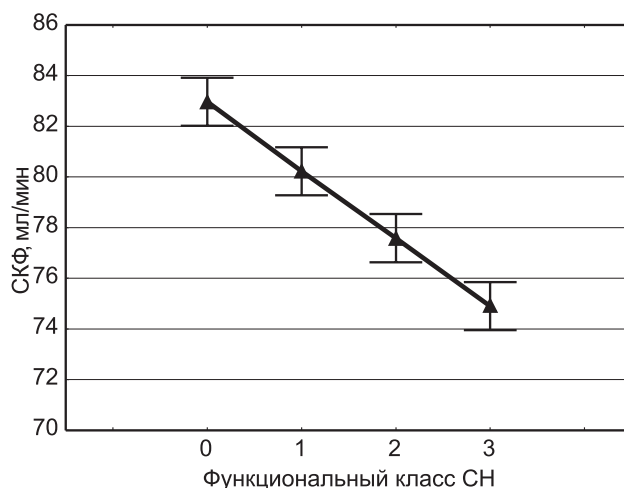
Заметим, что во всех этих случаях речь не идет об «умеренной или начальной почечной недостаточности», уровень креатинина сыворотки крови у всех обследованных при таких значениях СКФ оставался нормальным.

По нашим данным, уровень СКФ у больных с ИБС, документированной по данным коронарографии, определяет некоторые параметры ремодели-

Ремоделирование



ФК сердечной недостаточности



ФК стенокардии

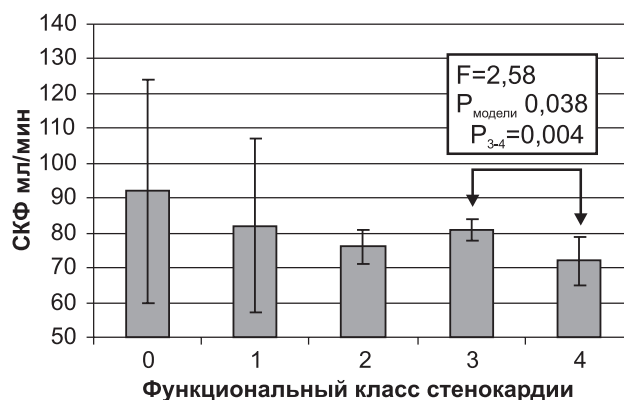


Рис. 3. Связь СКФ у больных с ИБС (n=300) с процессами ремоделирования миокарда (толщина межжелудочковой перегородки в диастолу), выраженностью сердечной недостаточности и с тяжестью стенокардии (собственные данные).

рования сердца, связан с функциональными классами (ФК) сердечной недостаточности и стенокардии (рис. 3).

Результаты наших исследований, также показали, что степень выраженности и распространен-

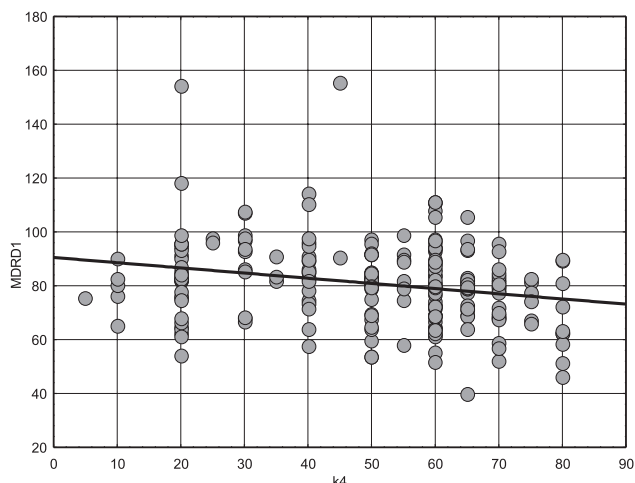
ности коронарного атеросклероза у больных с ИБС (не имеющих каких-либо признаков «первичной» почечной патологии), оцененного с помощью данных коронарографии, находится в обратной зависимости от уровня СКФ (рис. 4). Конечно, и в этом случае не приходится говорить о какой-либо «умеренно-выраженной» почечной недостаточности.

Возвращаясь к классификации ХБП, напомним, что она предполагает градации СКФ, соответствующие определенным стадиям, которых выделяется пять. Только последняя, пятая стадия ХБП получила название «почечной недостаточности», требующей начала ЗПТ. Данная классификация, предложенная экспертами NKF и комитетом K/DOQI, получила дальнейшие уточнения в предложениях комитета KDIGO (табл. 7) [2]. Этот комитет рекомендовал отражать больных после трансплантации (добавление к определению ХБП суффикса «т») и пациентов находящихся на ЗПТ, (добавление суффикса «д»).

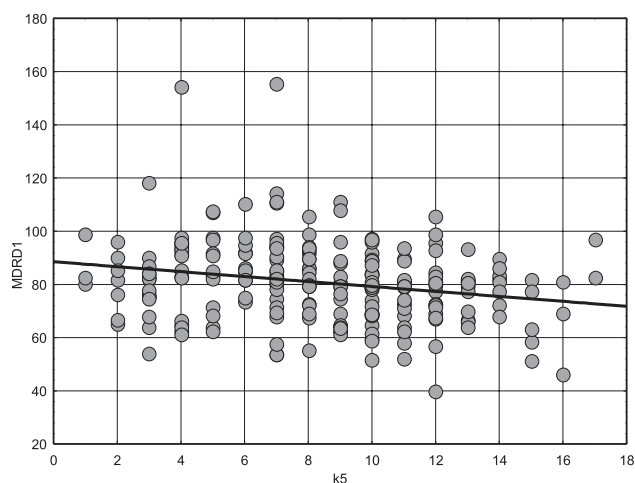
В настоящее время в различных областях земного шара проведены эпидемиологические исследования с целью уточнения распространенности ХБП в разных регионах мира. Сведения о результатах ряда этих разработок можно найти, например, в одном из наших обзоров [14]. Тем не менее, наиболее крупными являются исследования NHANES II и III, проведенные в США. В соответствии с данными этих исследований распространенность ХБП чрезвычайно широка и достигает 13% населения США, что составляет 26 млн человек. Причем, большинство больных относится к первым трем стадиям ХБП (табл. 8).

По нашим данным, хотя и полученным на довольно ограниченном контингенте населения одного из регионов РФ, распространенность ранних стадий ХБП также оказалась весьма значительной и достигала 36% (рис. 5).

А ($r_s = -0.26$ $p < 0.00006$ $n = 228$)



Б ($r_s = -0.23$ $p < 0.0003$ $n = 228$)



Полуколичественная оценка тяжести коронарного атеросклероза (А – по методу D.R.Sullivan; Б – по методу G.G.Gensini).

Рис. 4. Зависимость степени выраженности и распространенности коронарного атеросклероза от уровня СКФ у больных с ИБС [7].

В послании оргкомитета международного дня почки 8 марта 2007 года [16] подчеркиваются три

Таблица 7

Стадии хронической болезни почек (NKF/KDIGO)

Стадия	Описание	Классификация по тяжести		Характер ЗПТ
		СКФ мл/мин /1,73 м ²	дополнительные данные и термины	
1	Почечное повреждение с N или ↑ СКФ	≥ 90	Альбинурия, протеинурия, гематурия	Используется «т», если произведена трансплантация почки (ХБП-т)
2	Почечное повреждение с незначительным ↓ СКФ	60-89	Альбинурия, протеинурия, гематурия	
3	Умеренное снижение СКФ	30-59	Хроническая почечная недостаточность, начальная почечная недостаточность	
4	Выраженное снижение СКФ	15-29	Хроническая почечная недостаточность, выраженная (поздняя) почечная недостаточность	Используется «д» если больной на диализе (ГД, перитонеальный диализ – ХБП-д)
5	Почечная недостаточность	< 15 (или диализ)	Почечная недостаточность, уремия, конечная стадия почечной болезни	

Таблица 8

Распространенность ХБП в США

Стадия ХБП	NHANES II 1988-1994 %	NHANES III 1999-2004%	Отношение 1994/2004	Абсол. число млн
1	1,71	1,78	1,05	3,6
2	2,7	3,24	1,21	6,5
3	5,42	7,69	1,42	15,5
4	0,21	0,35	1,7	0,7
5	Н.о.	Н.о.	Н.о.	Н.о.
Всего	10,0	13,1	1,30	26,3

основных причины, по которым проблема ХБП имеет мировые масштабы.

Послание от международного дня почки 8 марта 2007 года

- **ХБП широко распространена в мире**
 - 13% взрослого населения в США
 - Особенно подвержены пожилые люди, пациенты с ССЗ и лица с ФР ССЗ
- **ХБП имеет серьезные последствия**
 - ↑ риск ССЗ
 - ↑ риск СС осложнений
 - ↑ риск снижения функции почек
- **ХБП поддается лечению**



World Kidney Day
8 March 2007

Этим посланием можно было бы закончить настоящее сообщение, однако остаются открытые вопросы, которые хотелось бы поставить на обсуждение.

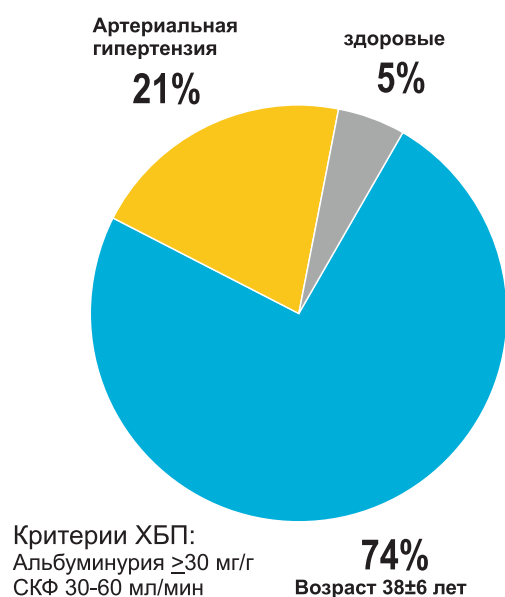


Рис. 5. Распространенность ранних стадий ХБП в РФ у лиц без первичной почечной патологии (n=371) [по 15].

• Первый вопрос: одинаковы ли сердечно-сосудистый и почечный прогнозы в группах лиц с ХБП 3 ст. с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² и от 44 до 30 мл/мин/1,73 м² (KDIGO, 2005)?

Возвращаясь к данным эпидемиологических исследований в США (см. табл. 8), можно заметить, что между распространенностью третьей и четвертой стадий имеется очень существенный разрыв. Этот разрыв может быть объяснен двояко: во-первых, часть пациентов может погибнуть от сердечно-сосудистых осложнений, не достигнув четвертой стадии. Во-вторых, многие больные могут не перейти в следующую стадию, сохранив функцию почек в прежних пределах, в том числе благодаря ренопротективной терапии. Данный факт указывает на то, что существующая градация СКФ в третьей стадии от 59 до 30 мл/мин уже не может точно характеризовать прогноз больных с ХБП. Так в исследованиях 2004 года A.S.Go и соавт. [17] был отмечен различный прогноз в отношении сердечно-сосудистых событий, госпитализаций и смертности для больных с ХБП с СКФ в пределах 59-45 и 44-30 мл/мин/1,73 м².

Последние данные ретроспективного когортного исследования, проведенного в западной Ирландии и включавшего 1609 пациентов, свидетельствуют о том, что как сердечно-сосудистая, так и общая смертность у больных с ХБП существенно образом определяется градациями СКФ в 30-44 мл/мин/1,73 м² (тогда она выше) и в 45-59 мл/мин/1,73 м² (тогда она ниже) [18]. Именно эти данные, по-видимому, легли в основу предложений по уточнению градаций тяжести ХБП UK Consensus Conference on Early Chronic Kidney Disease [3].

• Следующим вопросом, представляющим большой практический интерес является нижний порог МАУ, определяющий ее предикторную роль в отношении сердечно-сосудистого и почечного прогноза у лиц с различными стадиями ХБП

В последние годы растет число доказательств того, что уровень экскреции альбумина с мочой ниже общепринятых критериев МАУ («lowgrade MA») также ассоциируется с нарастанием риска развития кардиоваскулярных заболеваний и сопровождается повышением уровня общей смертности даже у практически здоровых людей (без наличия сахарного диабета или артериальной гипертензии) [19]. Например, при обследовании 1734 пациентов с умеренной гипертензией было обнаружено, что экскреция альбумина с мочой 2,5-5,0 мкг/мин ассоциировалась, практически, с двукратным нарастанием, скорректированных на возраст,

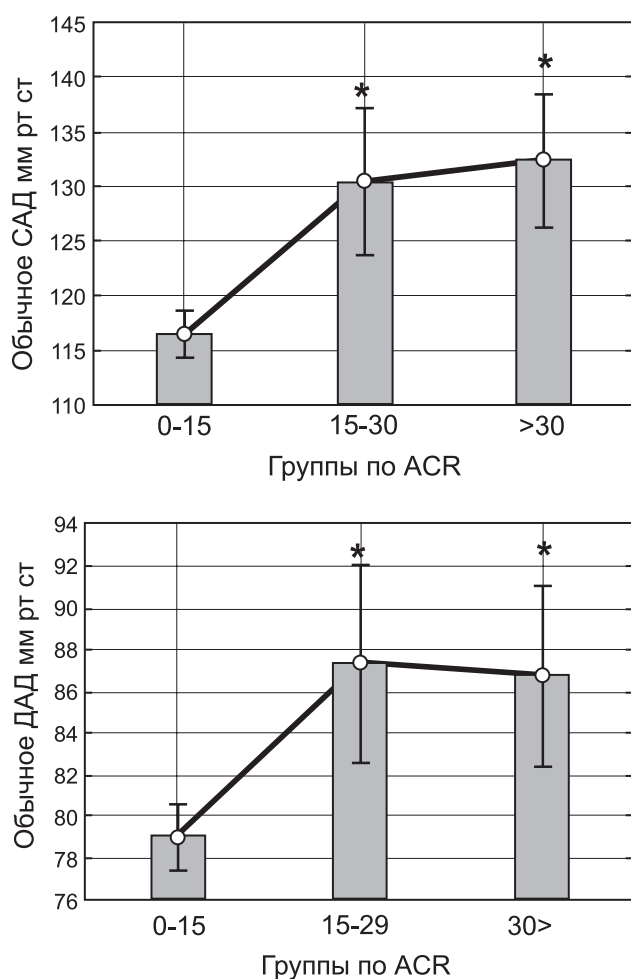


Рис. 6. АД в группах с различной экскрецией альбумина с мочой (собственные данные). Включены только случаи с ACR < 300 мг/г). ACR – отношение альбумин/креатинин (albumin/creatinine ratio), САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление. * – различия по сравнению с группой ACR 0–15 достоверны ($p < 0,01$). Вертикальные линии соответствуют 95% доверительному интервалу.

относительных рисков развития ИБС и наступления смерти [20]. Результаты исследования PREVEND (проспективное наблюдение длительностью 4,2 г), в котором изучались риски развития *de novo* артериальной гипертензии и СД 2 типа [21] в общей популяции показали, что у лиц с уровнем альбуминурии 15–30 мг/сут вероятность появления данных заболеваний в полтора-два раза больше, чем у людей с величиной экскреции альбумина с мочой менее 15 мг/сут. Примерно аналогичные данные были получены и нами в отношении уровня АД (рис. 6).

В конечном итоге, тезис о том, что МАУ «низких степеней» действительно связана с повышением риска нежелательных кардиоваскулярных событий и смерти нашел подтверждение в работе J.P. Forman и B.M. Brenner [22], которые проанализировали результаты ряда крупных популяционных исследований (табл. 9).

Положение о том, что у пациентов с патологией почек протеинурия выступает в качестве основного предиктора прогрессирования заболевания и риск формирования терминальной почечной недостаточности существенно зависит от уровня экскреции белка в настоящее время едва ли кто-то возьмется оспаривать. Однако, завершая обсуждение роли альбуминурии/протеинурии в прогрессировании ХБП и развитии сердечно-сосудистых осложнений, хотелось бы вновь подчеркнуть мысль о том, что даже минимальное нарастание выделения белка с мочой ассоциируется с ухудшением почечного прогноза. Последнее наиболее четко обосновано в отношении диабетической нефропатии, подтверждением чему могут служить и данные, полученные в наших исследованиях (рис. 7).

Как следует из рис. 8, у больных с СД типов 1 и 2 дисфункция почек различной степени может обнаруживаться с высокой частотой при различных уровнях альбуминурии, но протеинурия всегда выступает в качестве мощного фактора, предиктора прогрессирования. В то же время в недиабетической популяции с нормальной или умеренно сниженной СКФ МАУ скорее ассоциируется с нарастанием кардиоваскулярных рисков, чем с прогрессированием почечной недостаточности.

Подводя итоги проведенному выше обсуждению новых веяний в представлениях о ХБП, позволим себе высказать ряд предложений, которые по нашему мнению, могут способствовать дальнейшей адаптации данной концепции к практике отечественного здравоохранения.

Во-первых:

- с учетом имеющихся в литературе данных, представляется целесообразным в качестве маркера почечного повреждения считать нижним порогом МАУ 15 мг/г.

Во-вторых:

- на основании данных последних эпидемиологических исследований и солидаризируясь с мнением участников UK Consensus Conference признать целесообразным в III ст ХБП выделить две подстадии со следующей градацией расчетной СКФ (рСКФ):

А – 45–59 мл/мин/1,73 м²

Б – 30–44 мл/мин/1,73 м²

В-третьих:

- При указании любой стадии ХБП использовать следующие индексы:

«н» – нормоальбуминурия (<15 мг/г)

«м» – микроальбуминурия (15–300 мг/г)

«п» – протеинурия (прогрессирование)

Индекс «н» (нормоальбуминурия; <15 мг/г) указывается в тех случаях, когда диагноз ХБП уста-

Таблица 9

**Риск кардиоваскулярных событий и смерти, ассоциированный
с «нормальным» уровнем альбуминурии [23]**

Исследование	Популяция	Конечная точка	Оценка рисков
HOPE	Установленные сосудистые заболевания или СД плюс один из факторов СС риска n=9043	Смертность от СС -причин, нефатальные инсульт или ОИМ	Риск начинает возрастать, с уровня отношения альбумин/креатинин 1,9 мг/г. Риск возрастает на 6% на каждое увеличение отношения альбумин/креатинин на 4 мг/г.
LIFE	Гипертензия и ГЛЖ n=8206 n=40548	Смертность от СС -причин, нефатальные инсульт или ОИМ	Риск начинает возрастать, с уровня отношения альбумин/креатинин 2,2 мг/г. Риск возрастает на 55% на каждое десятикратное увеличение отношения альбумин/креатинин.
PREVEND	Популяция взрослых жителей г. Гронингена, Нидерланды n=40548	Смертность от СС -причин, смертность от неСС -причин	Риск СС-смертности возрастает на 29% на каждое двукратное увеличение концентрации альбумина в моче (при исследовании утренней порции мочи). Риск неСС-смертности на 12% на каждое двукратное увеличение концентрации альбумина в моче
Copenhagen Community Cohort	Пожилые люди (50-89 лет) без явных признаков сердечной и почечной недостаточности n=626	Смерть от СС -причин, ОИМ, инсульт, ТИА, нестабильная стенокардия, ЗСН	Риск в 2,3 раза выше при отношении альбумин/креатинин >18,4 мг/г, по сравнению с отношением ≤ 18,4 мг/г
Copenhagen City Heart Study	Взрослые без ИБС n=2762	ИБС или смерть	Экскреция альбумина > 6,9 мг/сут ассоциируется с двукратным нарастанием риска по сравнению с уровнем экскреции ≤6,9 мг/сут. Экскреция >21 мг/сут ассоциируется с нарастанием риска в 2,2 раза мг/сут.
Framingham Heart Study Offspring	Взрослые без гипертензии и диабета	Появление гипертензии (согласно критериям JNC-7)	Риск повышения АД возрастает с уровня отношения альбумин/креатинин 1,7 мг/г. Например, величина отношения альбумин/креатинин 1,7-3,8 мг/г ассоциируется с 90-процентным нарастанием риска развития АГ (по сравнению с отношением <1,7 мг/г).
Framingham Heart Study Offspring	Взрослые без гипертензии и диабета n=1568	Смерть от СС-причин, ОИМ, инсульт, ТИА, стенокардия, ЗСН	Экскреция альбумина ≥ 3,9 мг/г креатинина у мужчин и ≥ 7,5 мг/г у женщин ассоциируется с трехкратным нарастанием риска развития негативных кардиоваскулярных событий
Nord-Trondelag Health Study	Взрослые без гипертензии, диабета, ССБ n=1989	Смерть	Экскреция альбумина ≥ 6,7 мг/г креатинина ассоциируется с нарастанием риска смерти в 2,3 раза.

Примечание. СС – сердечно-сосудистый, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ЗСН – застойная сердечная недостаточность, ССБ – сердечно-сосудистая болезнь.

новлен на основании данных визуализирующих методов исследования (поликистоз почек, аномалии развития мочевыводящих путей, уменьшение почек в размерах) или на основании изменений в анализах крови и мочи («тубулярные синдромы»). Отметка о наличии МАУ в заключении о ХБП, с нашей точки зрения, отразит современные подходы к ведению таких больных в отношении высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и относительно низкого риска в отношении прогрессирования ХБП. Отметка о наличии протеинурии подчеркнет значение специальных ренопротективных мероприятий и необходимости наблюдения больного у нефролога с целью замедления процессов прогрессирования ХБП и перехода больного в ТПН.

В-четвертых:

Значения суточной протеинурии (отношение протеин/креатинин), имеющие предикторную роль в отношении почечного прогноза, считать следующими:

У больных СД – > 0,5 г/сут

Для прочих случаев ХБП – > 1,0 г/сут

В-пятых:

в полном согласии с экспертами KDIGO использовать при описании диагноза ХБП у пациентов с трансплантированной почкой индекс «т», а у больных на гемодиализе или перитонеальном диализе индекс «д».

Наконец, в-шестых:

• в качестве синонима V ст. ХБП, как эквивалент англоязычного понятия «конечная стадия бо-

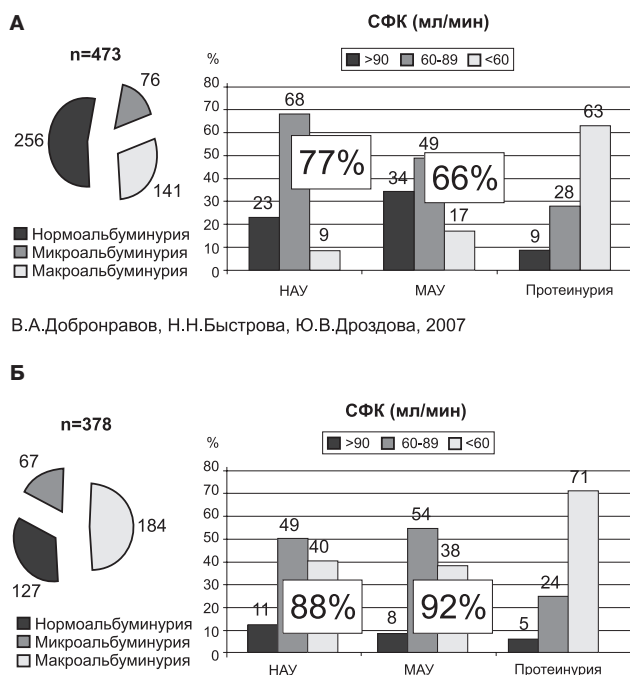


Рис. 7. Стадии ХБП в группах пациентов с СД типа I (А) и типа II (Б) с нормо-, микроальбуминурией и протеинурией (собственные данные).

лезни почек» (end stage renal disease) применять словосочетание «терминальная почечная недостаточность» (ТПН), отказавшись от таких терминов как «терминальная хроническая почечная недостаточность», терминальная стадия хронической почечной недостаточности» и т.д.

С учетом высказанных выше предложений, диагноз может, например, формулироваться следующим образом:

- Аномалия развития мочевыводящих путей (удвоение обоих мочеточников). ХБП II-н или ХБП II-п.
- Сахарный диабет II типа. Диабетическая нефропатия. ХБП II-м или ХБП II-п или ХБП IIIБ-м или ХБП IIIБ-п.
- Гипертоническая болезнь III ст. Риск 3. Гипертонический нефросклероз. ХБП IIIА-м или ХБП IIIА-п.
- Фокально-сегментарный гломерулосклероз. Нефротический синдром. ХБП IIIА-п.
- IgA-нефропатия. Изолированный мочево- вой синдром. ХБП I-п или ХБП IIIБ-п.

Высказанные выше предложения уже были обсуждены на Пленуме Правления Научного Общества Нефрологов России (Москва, 17-18 октября 2007 г.), однако авторы настоящей работы, как и прежде, открыты для дальнейшей конструктивной дискуссии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [suppl 1]: S1-S266

2. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67(6):2089-20100

3. Archibald G, Bartlett W, Brown A et al. UK Consensus Conference on Early Chronic Kidney Disease – 6 and 7 February 2007. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9):2455-2457

4. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Eng J Med* 1974; 290: 697-701

5. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Int Med* 2001; 134: 629-636

6. McClellan WM, Langston RD, Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1912-1919

7. Смирнов АВ, Седов ВМ, Каюков ИГ и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006;10(4): 7-22

8. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15

9. Смирнов АВ. Хроническая болезнь почек или хроническое заболевание почек? *Нефрология* 2004; 8(1): 101-102

10. Ратнер МЯ, Серов ВВ, Томилиа НА. Ренальные дисфункции. Медицина, М., 1977

11. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S et al. Urinary albumin excretion: an independent predictor of ischemic heart disease. *Thromb Vasc Biol* 1999;19:1992-1997

12. Meisinger C, Döring A, Lwiel H. KORA Study Group. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *Eur Heart J* 2006; 27(10):1245-1250

13. Vanholder R, Massy Z, Argiles A et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(6):1048-1056

14. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. *Нефрология* 2006; 10(1): 7-13

15. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер арх* 2005 (6): 20-27

16. Special announcement a call to action on World Kidney Day, March 8, 2007. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(3): 349-351

17. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13):1296-305

18. Glynn LG, Reddan D, Newell J et al. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9):2586-2594

19. Schmieder RE, Schrader J, Zidek W et al. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk: what is the evidence? *Clin Res Cardiol* 2007; 96(5):247-257

20. Klausen KP, Scharling H, Jensen G, Jensen JS. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension* 2005;46(1):33-37

21. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL et al. Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(10):2525-2530

22. Forman JP, Brenner BM. «Hypertension» and «microalbuminuria»: The bell tolls for thee. *Kidney Int* 2006; 69: 22-28

Поступила в редакцию 16.10.2007 г.

Принята в печать 12.11.2007 г.

© Ф. Клим, 2007
УДК 616.61-089.843-08

Ф. Клим

ТАКРОЛИМУС ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ. СООБЩЕНИЕ II

V.Kliem¹

TACROLIMUS IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Нефрологический Центр Нижней Саксонии, Ганновер–Мюнден, Германия

Ключевые слова: такролимус, почечная недостаточность, трансплантация почки.

Key words: tacrolimus, renal failure, kidney transplantation.

1. Такролимус в первичной иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки

1.1. Ранние исследования. Использование такролимуса в первичной иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки было изучено в нескольких пилотных исследованиях, проведенных в Европе, США и Японии [1–6], в том числе в сравнении со стандартными иммуносупрессивными режимами, включающими циклоспорин.

Первые подобные исследования, выполненные в Японии более 15 лет назад [1, 2], показали, что острого отторжения трансплантата в течение первых 12 недель после пересадки почки не наблюдалось у 54,3% пациентов на терапии циклоспорином и у 63,8% на терапии такролимусом. Два моноцентровых сравнительных исследования были инициированы в США [3, 4], в одном из них оценивалась эффективность и переносимость такролимуса в сравнении с циклоспорином [3], а в другом сравнивалась терапия такролимусом в сочетании с низкими дозами кортикостероидов (двухкомпонентная схема) и тот же режим с добавлением азатиоприна (трехкомпонентная схема) [4]. Первое исследование показало, что такролимус превосходил циклоспорин по способности предотвращать острое отторжение трансплантата и был по меньшей мере эквивалентен циклоспориному в отношении показателей выживаемости пациентов (96% и 89%) и трансплантатов (82% и 79%, соответственно) [3]. В исследовании, сравнивавшем двух- и трехкомпонентную схему, не было отмечено различий в частоте острых отторжений и в выживаемости больных и трансплантатов [4].

В другом американском исследовании [5] 130 больных наблюдались в течение 6 недель после трансплантации почки с целью определения минимальной концентрации такролимуса в крови, обеспечивающей максимальную эффективность препарата при наименьшей токсичности. Это исследование показало значительно более низкую частоту острого отторжения трансплантата в группе, получавшей такролимус, по сравнению с циклоспорином (14% и 32%, соответственно; $p=0,048$). Однако частота побочных эффектов, делавших необходимым снижение дозы препарата, увеличивалась с возрастанием концентрации такролимуса в крови ($p=0,04$). Авторы пришли к заключению, что для достижения оптимального результата лечения минимальная концентрация такролимуса в цельной крови (C_0) должна поддерживаться на уровне 5-15 нг/мл [5]. В 6-недельном европейском многоцентровом исследовании [6] также была продемонстрирована тенденция к снижению частоты острого отторжения у больных на терапии такролимусом, по сравнению с циклоспорином (19,4% и 31,3%, соответственно). Такролимус назначался в начальной дозе 0,3 мг/кг/сут. с последующей адаптацией дозы для поддержания C_0 на уровне 10-20 нг/мл.

С учетом эффектов терапии и рекомендаций по дозировке, полученных в вышеупомянутых пилотных исследованиях, два крупных многоцентровых рандомизированных исследования с периодом наблюдения 12 месяцев были инициированы в Европе [7] и США [8]. Европейское исследование проводилось в 15 центрах в 7 европейских странах и включало 448 больных после трансплантации почки в возрасте 18-72 лет. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для терапии такролимусом ($n=303$) или с использованием стандартного режима, включавшего циклоспорин ($n=145$). Американское исследование включало 412 боль-

¹ В статье данного автора «Такролимус при трансплантации почки. Сообщение I» (Нефрология, 2007, т. 11, N2) англоязычное написание имени и фамилии автора было приведено неверно. Приносим V. Kliem свои извинения.

Частота острого отторжения и выживаемость пациентов и трансплантатов в европейском исследовании: результаты 12-месячного наблюдения

	Такролимус (n=303)	Циклоспорин (n=145)	p
Острое отторжение (подтвержденное биопсией), %	24,1	43,4	<0,001
Стероид-резистентное острое отторжение, %	10,2	20,7	0,004
Выживаемость больных, %	93,0	96,5	ns
Выживаемость трансплантатов, %	82,5	86,2	ns

Частота острого отторжения и выживаемость пациентов и трансплантатов в американском исследовании: результаты 12-месячного наблюдения

	Такролимус (n=205)	Циклоспорин (n=207)	p
Острое отторжение (подтвержденное биопсией), %	30,7	46,4	0,001
Выживаемость больных, %	95,6	96,6	ns
Выживаемость трансплантатов, %	91,2	87,9	ns

ных, рандомизированных для лечения такролимусом (n=205) или циклоспорином (n=207).

В европейском исследовании [7] средняя начальная доза такролимуса составляла 0,26 мг/кг/сут., а циклоспорина 6,9 мг/кг/сут. с последующей коррекцией дозы для поддержания C_0 в течение первых 3 месяцев после трансплантации на уровне 10-20 и 100-300 нг/мл, соответственно. На сроках от 3 до 12 месяцев после трансплантации поддерживались более низкие значения C_0 : 5-15 нг/мл для такролимуса и 100-150 нг/мл для циклоспорина. Режим приема азатиоприна и кортикостероидов был одинаков в обеих группах. В американском исследовании [8] такролимус назначался в средней начальной дозе 0,2 мг/кг/сут. с поддержанием C_0 10-25 нг/мл в течение первых 3 месяцев. Средняя начальная доза циклоспорина составляла 9,2 мг/кг/сут. Все пациенты получали индукционную терапию антилимфоцитарными препаратами, азатиоприн и кортикостероиды.

Оба исследования показали существенное снижение частоты подтвержденных биопсией острых кризов отторжения трансплантата при терапии такролимусом (табл. 1, 2). В европейском исследовании в группе, получавшей такролимус, отмечалась также значительно более низкая частота острого отторжения, резистентного к терапии кортикостероидами (табл. 1). Более выраженное иммуносупрессивное действие такролимуса отражалось и в значительно меньшей, по сравнению с циклоспорином, потребности в терапии антителами для лечения острого отторжения как в американском (10,7% и 25,1%, соответственно; $p<0,001$), так и в

европейском исследовании (7,9% и 17,9%; $p=0,003$). Существенных различий в выживаемости пациентов и трансплантатов между группами, получавшими такролимус или циклоспорин, не было в обоих исследованиях. Однако в американском исследовании отмечалась тенденция к снижению числа случаев утраты функции трансплантатов при терапии такролимусом (4,9%), по сравнению с циклоспорином (9,2%).

Таким образом, все ранние исследования и оба крупных многоцентровых исследования при первичной трансплантации почки показали более низкую частоту острого отторжения трансплантата на терапии такролимусом, но выживаемость пациентов и трансплантатов между группами, получавшими циклоспорин или такролимус, существенно не различалась как через 1 год [7, 8], так и через 4 года наблюдения в европейском [9] и 3 года наблюдения в американском [10] исследованиях.

1.2. Современные исследования. Актуальные тенденции в иммуносупрессивной терапии включают раннюю отмену или первичный отказ от применения кортикостероидов с целью уменьшения побочных эффектов стероидной терапии, а также поиск новых режимов лечения, направленных на улучшение результатов трансплантации. Такролимусу отводится важная роль в этих терапевтических схемах.

1.2.1. Ранняя отмена или первичный отказ от кортикостероидной терапии. Побочные эффекты стероидной терапии после трансплантации почки хорошо известны и включают прибавку веса, появление остеопении и остеонекрозов, развитие катаракты, образование экхимозов, задержку роста у детей, и, что особенно клинически важно, появление или прогрессирование артериальной гипертензии, гиперлипидемии и нарушений углеводного обмена, ведущих к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Ранние рандомизированные исследования, изучавшие режимы иммуносупрессии с быстрой отменой или вообще без использования глюкокортикостероидов после трансплантации почки, показали, что частота острого отторжения увеличивается в несколько

раз по сравнению с контрольной группой [10,12]. Однако результаты недавно опубликованного метаанализа свидетельствуют о том, что у больных, находящихся на трехкомпонентном режиме терапии (ингибитор кальциневрина, микофенолата мофетил (ММФ) и глюкокортикостероиды), стероиды могут быть отменены без увеличения риска ранней утраты трансплантата [13].

В исследовании COSTAMP (Comparison Of Steroid Withdrawal from Triple Regimens Containing either Azathioprine or MMF and Prograf) 496 пациентов были рандомизированы для терапии такролимусом/ММФ/стероидами (Так/ММФ, $n=243$) или такролимусом/азатиоприном/стероидами (Так/Аза, $n=246$) [14,15]. Начальная доза такролимуса составляла 0,2 мг/кг/сут. в обеих группах. Суточная доза стероидов снижалась с 20 мг (день 2) до 5 мг (день 43). Через 6 месяцев наблюдения выживаемость трансплантатов составила 95,1% в группе Так/ММФ и 93,5% в группе Так/Аза, а выживаемость больных – 98,4% в обеих группах (по 4 случая смерти в каждой из групп). Частота подтвержденных биопсией эпизодов острого отторжения была 18,9% в группе Так/ММФ и 26,9% в группе Так/Аза ($p=0,038$); частота резистентного к терапии кортикостероидами острого отторжения – 2,1% и 4,9%, соответственно ($p=ns$). В каждой из групп отмечалось 2 случая утраты трансплантатов в результате отторжения. Один пациент в группе Так/ММФ и 11 больных в группе Так/Аза были переведены на альтернативный режим терапии. У больных, у которых исходная схема иммуносупрессии не была изменена в течение первых 3 месяцев после трансплантации и креатинин сыворотки не превышал 160 мкмоль/л, протоколом разрешалась отмена стероидов. В соответствии с этим стероиды были отменены у 147 больных (60,5%) в группе Так/ММФ и у 120 больных (48,8%) в группе Так/Аза ($p<0,01$). В период с 4 по 6 месяцев после трансплантации частота подтвержденных биопсией случаев острого отторжения составила 2,7% (Так/ММФ–стероиды), 0,8% (Так/Аза–стероиды), 3,5% (Так/ММФ+стероиды) и 7,1% (Так/Аза+стероиды), свидетельствуя о том, что у большинства больных, получающих такролимус, стероиды могут быть без существенного риска отменены через 3 месяца после трансплантации. Функция трансплантата через 6 месяцев наблюдения была хуже у больных, все еще получавших стероиды: креатинин 227 мкмоль/л в группе Так/ММФ и 188 мкмоль/л в группе Так/Аза. У больных, у которых стероиды были отменены, креатинин через 6 месяцев был на уровне 122,8 мкмоль/л (Так/ММФ) и 119,2 мкмоль/л (Так/Аза). У этих больных требовались

также меньшие дозы такролимуса для поддержания его терапевтической концентрации в крови.

В исследовании THOMAS (Tacrolimus Halt Of MMF And Steroids) 833 больных после трансплантации почки из 47 европейских центров были рандомизированы в 3 группы [16]. В первые 3 месяца все больные получали трехкомпонентную терапию, включавшую такролимус (C_0 5-15 нг/мл), глюкокортикостероиды (10 мг/сут.) и ММФ (1 г/сут.). Начиная с 92 дня, больные или продолжали получать трехкомпонентную терапию (контрольная группа, $n=277$), или прекращали прием стероидов ($n=279$), или прекращали прием ММФ ($n=277$). Суррогатными маркерами долгосрочного положительного эффекта были изменения в липидном спектре крови и частота гематологических, гастроинтестинальных и инфекционных осложнений. Все 3 схемы лечения существенно не различались в отношении частоты развития острого отторжения трансплантата (17,0%, 15,1% и 14,8%; $p=0,744$). Снижение общего холестерина между 4 и 6 месяцами терапии было значительно более выражено в группе, в которой были отменены стероиды ($p<0,001$). Лейкопения, клинически значимая цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, анемия и диарея были менее часты в группе, где был отменен ММФ. Средний уровень креатинина сыворотки не различался существенно между группами на протяжении всего периода наблюдения. Между 4 и 6 месяцами после трансплантации острое отторжение несколько чаще встречалось в группе после отмены стероидов (5,9%), чем в группе после отмены ММФ (1,8%) или на трехкомпонентной терапии (0,9%). Однако на более поздних сроках при общей продолжительности наблюдения 36 месяцев во всех группах отмечался лишь минимальный риск развития острого отторжения (0,6% – трехкомпонентная схема, 1,7% – после отмены стероидов, 1,1% – после отмены ММФ) и очень хорошая выживаемость как пациентов (98,2% – трехкомпонентная схема, 99,3% – после отмены стероидов, 98,2% – после отмены ММФ), так и трансплантатов (94,2%, 92,8% и 92,4%, соответственно) [17].

Исследование CARMEN (DaClizumab, TAcRolimus, Mycophenolate, StEroids Withdrawal vs StaNdard Therapy) – открытое, рандомизированное, многоцентровое исследование на параллельных группах больных – сравнивало эффективность и безопасность иммуносупрессивных схем даклизумаб/такролимус/ММФ (Дакли/Так/ММФ, $n=260$) и такролимус/ММФ/кортикостероиды (Так/ММФ/стероиды, $n=278$) в течение первых 6 месяцев после трансплантации почки [18]. В итоге 202 пациента

(77,7%) из группы Дакли/Так/ММФ не получали поддерживающей терапии стероидами в течение всего исследования. Выживаемость больных через 6 месяцев составила 98,1% в группе Дакли/Так/ММФ и 98,9% – в группе Так/ММФ/стероиды, выживаемость трансплантатов – 91,9% и 95,7%, соответственно ($p=0,064$). Частота подтвержденного биопсией острого отторжения трансплантата была 16,5% в обеих группах. Функция почек была сопоставима в обеих группах: медиана креатинина сыворотки 125,0 мкмоль/л (Так/ММФ/стероиды) и 131,0 мкмоль/л (Дакли/Так/ММФ, $p=0,277$). Частота побочных эффектов терапии в целом также не различалась между группами. Однако в группе, не получавшей стероиды, значительно реже отмечались новые случаи сахарного диабета, требовавшего терапии инсулином (0,4%), по сравнению с больными на схеме, включавшей стероиды (5,4%; $p=0,003$). Средняя концентрация общего холестерина увеличилась, по сравнению с исходным значением, на 0,19 ммоль/л при терапии стероидами, в то время как у больных, не получавших стероиды, наблюдалось снижение этого показателя на 0,19 ммоль/л ($p=0,005$).

В исследовании ATLAS (Antibody, Tacrolimus And Steroid Withdrawal) 451 пациент после пересадки почки из 21 европейского центра был рандомизирован в контрольную группу, получавшую трехкомпонентную терапию (такролимус, ММФ, стероиды) или в одну из двух групп без терапии стероидами [19,20]. Исследование продемонстрировало, что при использовании схем, включающих такролимус, иммуносупрессивная терапия без применения стероидов может успешно проводиться как в комбинации такролимус+ММФ, так и в качестве монотерапии такролимусом после предварительной индукции базиликсимабом: во всех группах отмечалась очень высокая выживаемость, как трансплантатов, так и пациентов через 6 месяцев после трансплантации. Терапия без использования кортикостероидов, однако, сопровождалась значительным увеличением частоты эпизодов острого отторжения трансплантата. Это частично объяснялось очень низким числом (8,2%) острых отторжений в контрольной группе (Так/ММФ/стероиды). Проведенный анализ не смог выявить причин такой высокой эффективности этой трехкомпонентной схемы в данном исследовании (в других исследованиях при использовании этой же схемы острое отторжение отмечалось в 15-25% случаев). В большинстве случаев острое отторжение было умеренно выраженным и успешно купировалось стероидами, так что стероид-резистентное отторжение во всех 3 группах встречалось редко

(2,0-5,2%) и явилось причиной утраты трансплантата только у 2 пациентов в каждой группе. При монотерапии такролимусом отмечалось меньше случаев сахарного диабета (определенного как необходимость в терапии инсулином в течение >30 дней) и дислипидемии, что подтверждало связь этих нарушений с применением стероидов в контрольной группе. Меньшая частота диареи и ЦМВ инфекции при монотерапии такролимусом также подтверждала, что оба эти осложнения являются следствием сопутствующей терапии ММФ, проводившейся в двух других группах.

Таким образом, отмена кортикостероидов в исследовании THOMAS и первичная иммуносупрессия без применения стероидов в исследованиях CARMEN и ATLAS сопровождалась выраженным, клинически значимым снижением артериального давления, холестерина сыворотки и улучшением показателей углеводного обмена. Можно предполагать, что эти положительные эффекты в долгосрочной перспективе приведут к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных после трансплантации почки.

1.2.2. Современные иммуносупрессивные режимы. Усовершенствование режимов иммуносупрессивной терапии продолжает быть предметом активных научных исследований. Недавно законченное исследование SYMPHONY являлось рандомизированным, открытым исследованием, проводившимся в 83 центрах в 15 странах. Сравнивались стандартная трехкомпонентная схема иммуносупрессии с 3 другими схемами, в которых ингибиторы кальциневрина применялись в низких дозах или вообще не использовались. Пока не опубликованные результаты этого исследования были представлены на последнем Всемирном трансплантологическом конгрессе [21]. В исследование было включено 1645 больных после первичной трансплантации почки в возрасте 18-75 лет. Доля трансплантаций от живого донора составила 35,7%. HLA-несовместимость наблюдалась в среднем по 2,96 локусам, 68,3% больных имели несовместимость по крайней мере по одному HLA-DR локусу. В 13,8% случаев имела место трансплантация почки от ЦМВ-положительного донора ЦМВ-отрицательному реципиенту.

После пересадки больные получали, наряду с кортикостероидами и ММФ, или стандартную дозу циклоsporина (C_0 150-300 нг/мл в течение первых 3 месяцев и 100-200 нг/мл в дальнейшем), или низкие дозы такролимуса (C_0 3-7 нг/мл), сиролимуса (C_0 4-8 нг/мл) или циклоsporина (C_0 50-100 нг/мл). Во всех группах с низкой дозировкой иммуносуп-

рессантов дополнительно проводилась индукционная терапия даклизумабом. Популяция intention-to-treat включала 1584 пациента, наблюдавшихся в рамках исследования в течение 12 месяцев.

Первичным конечным пунктом являлась скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле Кокрофта-Голта, через 12 месяцев после трансплантации. Вторичные конечные пункты включали подтвержденное биопсией острое отторжение трансплантата, уровень выживаемости трансплантатов и пациентов и переносимость терапии после 12-месячного срока наблюдения.

На режиме с низкой дозировкой такролимуса наблюдалась значительно более высокая СКФ через 12 месяцев после трансплантации, чем при использовании всех других иммуносупрессивных режимов, которые сравнивались в рамках этого исследования. Кроме того, низкодозированный такролимус обладал большим протективным эффектом в предотвращении острого отторжения, по сравнению с другими режимами, и по меньшей мере одинаковой эффективностью в отношении выживаемости трансплантатов и пациентов.

Иммуносупрессивная схема с использованием низкодозированного такролимуса также имела определенные преимущества в смысле переносимости терапии: у пациентов, получавших такролимус, отмечалась сходная с другими группами или более низкая общая частота инфекционных осложнений и частота образования лимфоцел. Однако терапия такролимусом была связана с большей частотой развития диареи и сахарного диабета.

Авторы исследования пришли к заключению, что иммуносупрессивная схема, включающая индукцию даклизумабом, ММФ, низкодозированный такролимус и кортикостероиды, обеспечивает оптимальный баланс между эффективностью и побочными эффектами терапии.

1.2.3 Перспективные схемы терапии. Одним из перспективных протоколов, разрабатываемых с целью улучшения результатов трансплантации, является комбинация такролимуса и сиролимуса. Рандомизированное открытое сравнительное исследование TERRA (Tacrolimus Evaluation in Renal Transplantation with Rapamycin) проводилось на параллельных группах в 72 центрах в 15 европейских странах и в 3 центрах в Австралии [22], срок наблюдения составлял 6 месяцев. Изучалась эффективность комбинации такролимуса с двумя различными дозами сиролимуса: 2 мг/сут. (СИР-2, n=325) и 0,5 мг/сут. (СИР-0,5; n=325), по сравнению с этаблированной комбинацией такролимус+ММФ в дозе 1 г/сут. (ММФ, n=327). Частота подтвержденных биопсией острых отторжений

была ниже в группе СИР-2 (15,7%), по сравнению с СИР-0,5 (25,2%; $p=0,003$) и ММФ (22,3%; $p=0,036$). Между режимами ММФ и СИР-0,5 различий по этому показателю не было. Частота резистентных к стероидной терапии острых отторжений была сходна во всех 3 группах. Шестимесячная выживаемость трансплантатов составила 91,0% (СИР-2), 92,6% (СИР-0,5) и 92,4% (ММФ); соответствующие показатели выживаемости пациентов – 98,1%, 97,8% и 97,9%. Большее число пациентов из группы СИР-2 преждевременно прекратили участие в исследовании (70 больных, 21,5%), по сравнению с СИР-0,5 (49 больных, 15,1%) и ММФ (48 больных, 14,7%). Основными причинами этого во всех 3 группах были побочные эффекты терапии. Гиперлипидемия ($p<0,001$), артериальная гипертензия ($p=0,030$), лимфоцел ($p=0,022$) и нарушения углеводного обмена ($p=0,039$) значительно чаще встречались у больных из группы СИР-2, по сравнению с получавшими ММФ. Лейкопения ($p=0,023$) и диарея ($p=0,010$) наблюдались существенно чаще в ММФ группе. Среди больных без предсуществующих нарушений обмена глюкозы значительно большее число случаев развития сахарного диабета отмечалось в группе СИР-2 (СИР-2 15,2%; СИР-0,5 6,8%; ММФ 9,5%). Злокачественных опухолевых заболеваний в группах СИР-0,5 и ММФ не отмечалось. В группе СИР-2 у двух больных развилось посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание. Авторы пришли к заключению, что комбинация сиролимуса в дозе 2 мг/сут. с такролимусом ведет к уменьшению числа острых отторжений, но ценой большего числа побочных эффектов. Для дальнейшего изучения этой комбинации было проведено еще одно исследование (RESTORE). Это многоцентровое, рандомизированное открытое клиническое исследование сравнивало комбинацию такролимус+сиролимус (в начальной дозе 2 мг/сут.) с комбинацией такролимус+ММФ (в начальной дозе 2 г/сут.) у больных после трансплантации почки. Результаты исследования будут опубликованы в ближайшем будущем.

2. Перевод больного с терапии циклоспорином на такролимус

Наиболее частыми показаниями для изменения режима иммуносупрессии и перевода больного с циклоспорин-содержащей схемы на схему с использованием такролимуса являются: острое отторжение трансплантата, резистентное к терапии стероидами и/или антителами, хроническое отторжение трансплантата, хроническая дисфункция трансплантата, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, гипертрихоз и гиперплазия десен.

2.1. Клинический случай. Шестидесятилетнему мужчине в декабре 1994 г. была произведена трансплантация трупной почки. До этого больной в течение 9 лет находился на хроническом гемодиализе, причиной развития терминальной почечной недостаточности у него был хронический бактериальный интерстициальный нефрит на почве мочекаменной болезни. Пациенту была трансплантирована почка от 46-летнего донора мужского пола с нормальной функцией почек на момент смерти. Несовместимость по системе HLA отмечалась только по двум локусам. Исходная иммуносупрессивная терапия включала, в соответствии со стандартами того времени, циклоспорин в дозе 10 мг/кг/сут. и кортикостероиды. В течение первых двух дней после трансплантации больной выделял в сутки 3-4 л мочи. На 3-й день диурез снизился до 1,2 л/сут. Биопсия трансплантата выявила острое интерстициальное отторжение. После трехдневной внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном (500 мг) диурез возрос. К схеме иммуносупрессии был добавлен азатиоприн (рисунок). На 7-й день экскреция мочи вновь уменьшилась до 600 мл/сут. Повторная биопсия показала сохраняющееся интерстициальное отторжение трансплантата без признаков сосудистого отторжения. Была проведена терапия ОКТЗ (5 мг/сут.) в течение 8 дней, после чего диурез нормализовался и креатинин сыворотки снизился до 260 мкмоль/л.

Однако через 3 дня после окончания терапии ОКТЗ вновь развилась олигурия и отмечалось резкое повышение креатинина сыворотки. Третья био-

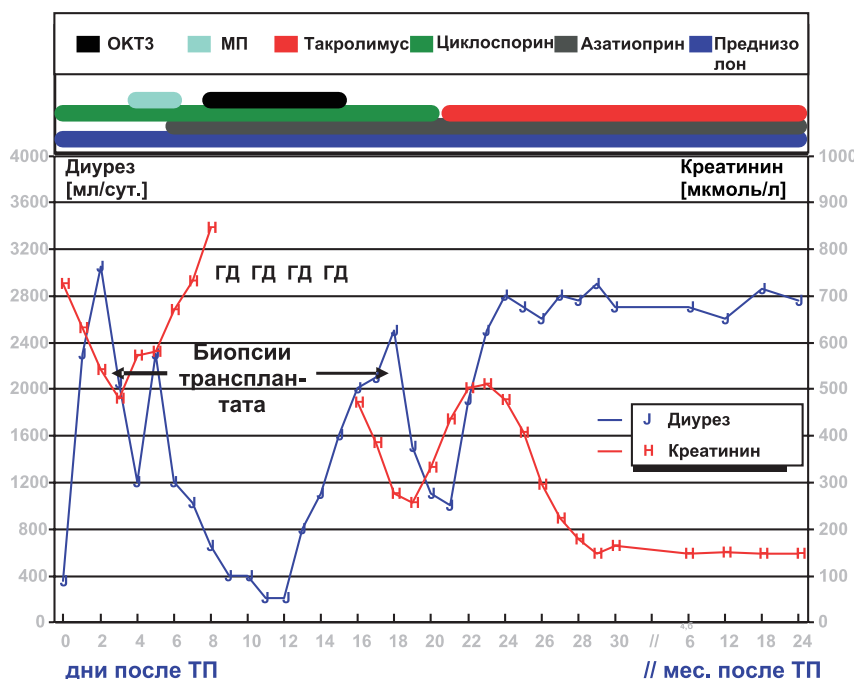
псия трансплантата подтвердила все еще сохраняющееся фокальное интерстициальное отторжение. Циклоспорин был заменен на такролимус (0,13 мг/кг/сут.). Минимальная концентрация такролимуса в цельной крови (C_0) через 7 дней после начала терапии составила 10,4 нг/мл. Через два дня после начала приема такролимуса диурез возрос и креатинин сыворотки начал снижаться (см. рисунок). Начиная с 30-го дня после трансплантации и в течение последующих 2,5 лет наблюдения креатинин оставался на уровне 130-170 мкмоль/л при стабильном диурезе. Иммуносупрессивная терапия включала преднизолон 7,5 мг/сут., азатиоприн 150 мг/сут. и такролимус (C_0 5-8 нг/мл; суточная доза около 0,07 мг/кг).

2.2. Острое отторжение трансплантата. Перевод с циклоспорина на такролимус является эффективным методом терапии в случаях отторжения, которые резистентны к терапии стероидами и антителами, а также как альтернатива терапии антителами.

Европейское многоцентровое проспективное исследование, сравнивавшее микроэмульсию циклоспорина (ЦИК-МЕ) и такролимус у больных после трансплантации почки, включало 61 больного в группе, получавшей такролимус, и 58 больных в ЦИК-МЕ группе [23]. Наиболее частой причиной преждевременного прекращения участия в исследовании был перевод больных на альтернативную схему терапии (такролимус 3,3%, ЦИК-МЕ 34,5%). Частота рецидивирующих, подтвержденных биопсией отторжений была значительно ниже в груп-

пе получавших такролимус (8,8%), по сравнению с ЦИК-МЕ группой (34,1%; $P=0,002$). Через 3 месяца отсутствие подтвержденного биопсией повторного эпизода острого отторжения (при оценке методом Kaplan-Meier) наблюдалось у 89,1% (такролимус) и 61,4% (ЦИК-МЕ, $p=0,002$), а отсутствие неэффективности терапии (определенной как утрата функции трансплантата, повторный эпизод острого отторжения или прекращение участия в исследовании) – у 72,6% и 43,0%, соответственно ($p=0,005$).

Мы также показали, что при остром отторжении, резистентном к кортикостероидам и/или ОКТЗ, терапия такролимусом была изначально успешной у 79% (56/71) пациентов [24]. Успех терапии у



Терапия такролимусом у пациента с резистентным к стероидам и ОКТЗ острым отторжением почечного трансплантата.

больных с острым интерстициальным отторжением (83%) не отличался существенно от результатов у больных с преимущественно сосудистым отторжением (73%). Функция трансплантата оставалась стабильной на протяжении периода наблюдения (в среднем 25 месяцев) у 49 из 56 (87,5%) успешно леченных пациентов. Креатинин сыворотки у этих больных снизился с 371 ± 169 мкмоль/л к моменту перевода на такролимус до 199 ± 64 мкмоль/л/л через 6 месяцев и оставался стабильным на уровне 167 ± 65 мкмоль/л при длительном наблюдении, свидетельствуя о хороших отдаленных результатах терапии острого отторжения такролимусом [24].

В Питтсбургском исследовании [25] 169 больных с сохраняющимся отторжением на базовой терапии циклоспорином были переведены на такролимус. Эта тактика была успешной у 125 из 169 (74%) пациентов, которые сохранили функцию трансплантата со средним уровнем креатинина $2,3 \pm 1,1$ мг/дл. Функция почки значительно улучшилась ($p=0,01$), по сравнению с исходной до начала терапии такролимусом, уже через 1 месяц после начала этой терапии, и уровень креатинина оставался значительно более низким на протяжении периода наблюдения (в среднем $30,0 \pm 2,4$ месяца; медиана 36,5; разброс значений от 12 до 62 месяцев) [25]. Из 144 больных, получавших антитимоцитарные препараты до перевода на такролимус, лечение отторжения такролимусом было успешным у 117 (81%), но отмечалась высокая частота инфекционных осложнений, вероятно, из-за высоких доз такролимуса (стартовая доза около 0,3 мг/кг/сут.), использованных в этом исследовании. Авторы также обнаружили, что у пациентов, переведенных на такролимус в течение первых 6 месяцев после трансплантации, успех терапии наблюдался значительно чаще, чем у больных, получивших этот препарат на более поздних сроках (77% и 50%, соответственно, $p=0,006$). Кроме того, успех терапии был отмечен у 84% из 81 больного с креатинином сыворотки <3 мг/дл на момент перевода на такролимус, и у 73% из 60 больных с креатинином ≥ 3 мг/дл. В другом американском многоцентровом исследовании [26] эффективность перевода на такролимус (81% больных имели рефрактерное отторжение) была следующей: 71% – улучшение и 11% – стабилизация функции трансплантата.

Таким образом, эффективность перевода с циклоспорины на такролимус при остром отторжении трансплантата (включая рефрактерное к терапии стероидами и антителами отторжение) составляет около 80%. Эффективность этой терапии выше

при более сохранной функции трансплантата. Важно подчеркнуть также, что если перевод на такролимус происходит на ранних сроках после трансплантации, то эффект лечения лучше (более высокая эффективность и меньший риск развития повторного эпизода отторжения).

2.3. Хроническая нефропатия трансплантата. Прогрессирующая хроническая дисфункция трансплантата в настоящее время является наиболее частой причиной развития терминальной недостаточности трансплантированной почки. Вместо классического термина «хроническое отторжение» сейчас обычно используется термин «хроническая нефропатия трансплантата» (ХНТ), подчеркивающий роль неиммунологических факторов в развитии этой патологии [27]. Снижение функции почки часто сопровождается развитием артериальной гипертензии и увеличением протеинурии. При биопсии трансплантата у этих больных выявляются такие хронические изменения, как фиброз и утолщение интимы артерий, интерстициальный фиброз и канальцевая атрофия. В патогенезе ХНТ играет роль много факторов, как иммунных (хроническое отторжение), так и неиммунных (например, гемодинамические и метаболические нарушения) [28]. Биопсия трансплантата помогает дифференцировать различные причины ХНТ, но при этом хроническую токсичность ингибиторов кальциневрина трудно отличить от хронического отторжения, тем более что оба эти патологических процесса часто сосуществуют в одном и том же трансплантате. *De novo* фиброз и утолщение интимы артерий, гломерулопатия, гломерулит, капилляропатия и отсутствие других причин для развития ХНТ свидетельствуют о наличии хронического отторжения [29].

Так как такролимус положительно влияет на некоторые факторы, ведущие к развитию ХНТ, R. Pretagostini и соавт. изучили безопасность и эффективность перевода больных с циклоспорины на такролимус в группе из 14 трансплантированных больных с гистологически подтвержденной ХНТ [30]. Выживаемость трансплантатов при этом составила 100%. В течение 12 месяцев после конверсии в группу в целом креатинин снизился с 2,8 до 2,35 мг/дл ($F=11,6$; $p=0,002$) и протеинурия уменьшилась с 3,2 до 1,3 г/сут. ($F=25,66$; $p=0,00006$), прогрессирующее повышение уровня креатинина и нарастание протеинурии наблюдалось только у одного из 14 больных. Среднее артериальное давление снизилось со 113 до 100 мм рт. ст. ($F=7,94$; $p=0,007$). Эпизодов острого отторжения, инфекций и злокачественных новообразований не отмечалось. M. Meier и соавт. [31] также наблюдали, что перевод с циклоспорины на такролимус у больных

с ХНТ ведет к улучшению функции трансплантата. Из 46 пациентов с подтвержденным биопсией диагнозом ХНТ 24 были переведены на такролимус, а 22 оставались на терапии циклоспорином. Креатинин сыворотки снизился в группе, получавшей такролимус, в то время как в группе, получавшей циклоспорин, наблюдалось существенное нарастание этого показателя [31].

В другом исследовании 197 больных с ХНТ были рандомизированы в соотношении 2:1 для перевода на такролимус (131) или для продолжения терапии циклоспорином (66) [32]. Через 24 месяца у больных, полностью выполнивших протокол исследования (126 такролимус, 60 циклоспорин) отмечались следующие результаты. По сравнению с группой, продолжавшей получать циклоспорин, терапия такролимусом привела к улучшению функции трансплантата (медиана креатинина сыворотки 2,6 и 2,3 мг/дл, соответственно, $p=0,01$), улучшению липидного спектра крови (медиана общего холестерина 201,5 и 165,5 мг/дл, $p=0,004$; общий холестерин >200 мг/дл у 50,0% и 17,7% больных, соответственно, $p=0,002$) и меньшей частоте кардиоваскулярных осложнений (24,3% и 5,6%, $p=0,002$). У больных, продолжавших получать циклоспорин, креатинин сыворотки увеличился в течение 24 месяцев наблюдения на 0,3 мг/дл, в то время как у пациентов, переведенных на такролимус, отмечалось снижение креатинина на 0,1 мг/дл ($p=0,003$). Различий между группами в метаболизме глюкозы, включая впервые выявленный сахарный диабет, не наблюдалось. Аналогичные результаты были получены в исследовании, проведенном в университетской клинике Уэлса в Кардиффе (Великобритания) [33].

2.4. Лечение отторжения почечного трансплантата у детей. Исследователи из Питтсбурга (США) сообщили об успешном переводе на такролимус 24 детей после трансплантации почки [34]. У 19 больных, у которых причиной изменения схемы иммуносупрессии было резистентное отторжение, выживаемость трансплантата составила 75% через 1 год и 68% через 2 года, терапия была расценена как успешная в 74% случаев. Кроме того, лечение было успешным также у 2 из 4 пациентов, переведенных на такролимус по причине развития протеинурии. Кортикостероиды удалось отменить у 4 больных [34].

В Ганновере (Германия) такролимус также успешно применялся в терапии отторжения трансплантата с 1990 г. [35]. Одиннадцать детей (12 трансплантатов), средний возраст 8,6 лет, были переведены на лечение такролимусом из-за острого, стероид-резистентного отторжения ($n=8$), хрониче-

ского отторжения ($n=2$) или нефротоксичности циклоспорина ($n=1$), причем 8 трансплантатов к моменту перевода на такролимус не функционировали. После перехода на такролимус функция трансплантата стабилизировалась у 8 из 12 больных. Такролимус был также успешно использован у 8 из 10 детей в терапии острого отторжения, резистентного к ОКТЗ [36].

С целью изучения показаний и эффективности перевода трансплантированных детей с циклоспорина на такролимус в 119 педиатрических трансплантационных центрах США был проведен анкетный опрос. Пригодные для анализа данные были получены из 52 центров (44%) и включали информацию о 1815 почечных трансплантатах. Показаниями для перевода на такролимус были острое отторжение, резистентное к терапии циклоспорином, стероидами или антителами, непереносимость циклоспорина и отрицательные побочные косметические эффекты. После перевода на такролимус у большинства больных отмечались стабилизация или улучшение функции трансплантата [37]. Возможность значительного снижения дозы или отмены глюкокортикостероидов после перевода на такролимус с целью профилактики нарушений роста, косметических осложнений и других отрицательных побочных эффектов стероидов является особенно важным у педиатрических пациентов [38].

2.5. Гемолитически-уремический синдром (ГУС). Индуцированный циклоспорином ГУС и тромботическая микроангиопатия (ТМА) являются редкими, но тяжелыми осложнениями, часто приводящими к утрате функции трансплантата. В ряде исследований был показан положительный эффект перевода с циклоспорина на такролимус в случае рецидивирующих или впервые выявленных ГУС и ТМА [39–41]. Однако описаны также и случаи ГУС, развившиеся у больных на терапии такролимусом [42,43].

2.6. Косметические осложнения. Среди других показаний к отмене циклоспорина и назначению такролимуса следует отметить косметические осложнения и кардиоваскулярные факторы риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия), связанные с циклоспорином. Косметические осложнения могут приводить к серьезным физиологическим и психологическим проблемам [44] особенно у молодых женщин при развитии гипертрихоза и гиперплазии десен. У большинства больных перевод на такролимус существенно снижает индексы кровоточивости и гиперплазии десен [45]. В другом открытом, проспективном, многоцентровом исследовании у 296 взрослых пациентов после трансплантации почки было показано, что гиперп-

лазия десен и гипертрихоз в значительной степени или полностью исчезли у 73% и 72% больных, соответственно [46].

2.7. Кардиоваскулярные факторы риска. Ряд европейских и североамериканских многоцентровых исследований продемонстрировал улучшение липидного состава крови и артериальной гипертензии после перевода трансплантированных больных с циклоспорина на такролимус. В частности, в зависимости от времени, прошедшего после такого изменения иммуносупрессии, была показана положительная динамика среднего АД: 119 ± 18 мм рт. ст. (до конверсии), 114 ± 19 мм рт. ст. (через 6 месяцев), 106 ± 12 мм рт. ст. (через 24 месяца, $p < 0,01$) и уровня LDL холестерина: 195 ± 57 мг/дл (до конверсии), 151 ± 48 мг/дл (через 6 месяцев), 145 ± 37 мг/дл (через 24 месяца, $p < 0,01$) [47]. В другом исследовании снижение систолического и диастолического АД и улучшение липидного спектра крови после перевода на такролимус привели к уменьшению степени кардиоваскулярного риска, оцениваемого по Фремингемской шкале, с $5,7 \pm 4,3$ до $4,8 \pm 5,3$ ($p < 0,05$) [48]. Аналогичные положительные эффекты были выявлены в крупном европейском исследовании: через 6 месяцев после начала терапии такролимусом гиперлипидемия и артериальная гипертензия умеренно улучшились у 59,1% и 63,5% больных и существенно улучшились или полностью исчезли у 29% и 25% [46]. В большом американском исследовании через 6 месяцев после перевода на такролимус уровень общего холестерина снизился на 16% ($p = 0,0031$), а LDL холестерина – на 25% ($p = 0,0014$), по сравнению с группой больных, получавших циклоспорин [49]. Интересно, что уровень АД и холестерина возвращается к исходному (до перевода с циклоспорина на такролимус) после того, как пациенты возобновляют прием циклоспорина [50].

М. Меер и соавт. [31] сравнили результаты перевода с циклоспорина на такролимус у пациентов с ХНТ. Для поддержания исходного АД в группе, получавшей такролимус, после 12 и 36 месяцев наблюдения требовалось значительно меньше антигипертензивных препаратов, чем в группе, получавшей циклоспорин. У 3 больных на такролимусе и 1 больного на циклоспорине развился сахарный диабет. LDL- холестерин через 12 месяцев наблюдения был ниже в группе, получавшей такролимус. Авторы пришли к заключению, что перевод с циклоспорина на такролимус у больных с ХНТ улучшает функцию трансплантата, снижает АД и уровень LDL холестерина. Все эти изменения могут приводить к улучшению долговременной выживаемости трансплантатов [31].

Благодарность. Автор благодарит Стаса Казакова (фирма Астеллас Россия, Москва) и Александра Набокова (Нефрологический Центр Нижней Саксонии, Ганновер-Мюнден, Германия) за многочисленные полезные комментарии и перевод статьи на русский язык.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Japanese FK-506 Study Group. Japanese study of FK-506 on kidney transplantation: Results of an early phase II study. *Transplant Proc* 1991; 23: 3071-3074
2. Japanese FK-506 Study Group. Japanese study of FK-506 on kidney transplantation: Results of late phase II study. *Transplant Proc* 1993; 25: 649-654
3. Shapiro R, Jordan M, Scantlebury VP et al. FK-506 in clinical kidney transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 3056-3067
4. Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP et al. Randomized trial of FK-506/prednisolone vs FK-506/azathioprine/prednisone after renal transplantation: Preliminary report. *Trans-plant Proc* 1993; 25: 669-672
5. Vincenti F, Laskow DA, Neylan JF et al. One-year follow-up of an open-label trial of FK-506 for primary kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1576-1581
6. Schleibner S, Krauss M, Wagner K et al. FK-506 versus cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection – European pilot study: six-week results. *Transplant Int* 1995; 8: 86-90
7. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK-506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997; 64: 436-443
8. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH et al. for the FK-506 Kidney Transplant Study Group. A comparison of tacrolimus (FK-506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 977-983
9. Mayer AD. Four-year follow-up of the European tacrolimus multicenter renal study. *Transplant Proc* 1999; 31[Suppl. 7A]: 27S-28S
10. Jensik SC. Tacrolimus (FK 506) in kidney transplantation: three-year survival results of the US multicenter, randomized, comparative trial. FK 506 Kidney Transplant Study Group. *Transplant Proc* 1998; 30: 1216-1218
11. Hricik DE, O'Toole MA, Schulak JA, Herson J. Steroid-free immunosuppression in cyclosporine-treated renal transplant recipients: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1300-1305
12. Kasiske BL, Chakkerla HA, Louis TA, Ma JZ. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1910-1917
13. Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernandez D. Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation* 2004; 78: 1548-1556
14. Wlodarczyk Z, Walaszewski J, Perner F et al. Freedom from rejection and stable kidney function are excellent criteria for steroid withdrawal in tacrolimus-treated kidney transplant recipients. *Ann Transplant* 2002; 7: 28-31
15. Wlodarczyk Z, Walaszewski J, Perner F et al. Steroid withdrawal at three months after kidney transplantation: a comparison of two tacrolimus-based regimens. *Transplant Int* 2005; 18: 157-162
16. Vanrenterghem Y, van Hooff JP, Squifflet JP et al. Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2005; 5: 87-95
17. Pascual J, van Hooff JP, Salmela K et al. Three-year observational follow-up of a multicenter, randomized trial on tacrolimus-based therapy with withdrawal of steroids or

mycophenolate mofetil after renal transplant. *Transplantation* 2006; 82: 55-61

18. Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 807-814

19. Vitko S, Klinger M, Salmela K et al. Two corticosteroid-free regimens – tacrolimus monotherapy after basiliximab administration and tacrolimus/mycophenolate mofetil – in comparison with a standard triple regimen in renal transplantation: results of the atlas study. *Transplantation* 2005; 80: 1734-1741

20. Kramer BK, Kruger B, Mack M et al. Steroid withdrawal or steroid avoidance in renal transplant recipients: focus on tacrolimus-based immunosuppressive regimens. *Transplant Proc* 2005; 37: 1789-1791

21. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A et al. SYMPHONY: Comparing standard immunosuppression to low-dose cyclosporine, tacrolimus or sirolimus in combination with MMF, daclizumab and corticosteroids in renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6 [Suppl 2]: 83 (abstract)

22. Vitko S, Wlodarczyk Z, Kyloenen L et al. Tacrolimus combined with two different dosages of sirolimus in kidney transplantation: Results of a multicenter study. *Am J Transplant* 2006; 6: 531-538

23. Dudley CRK for the European Tacrolimus Renal Rejection Study Group. Conversion at first rejection: a prospective trial comparing cyclosporine microemulsion with tacrolimus in renal transplant recipients. 2001; 33: 1034-1035

24. Kliem V, Radermacher J, Hiss M et al. Conversion to tacrolimus for acute corticosteroid- and antibody-resistant rejection following kidney transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31 [Suppl. 7A]: 37S-40S

25. Jordan ML, Shapiro R, Vivas et al. Outcome of tacrolimus conversion therapy for renal allograft rejection: 5-year follow-up. *Transplant Proc* 1999; 31 [Suppl. 7A]: 81S-83S

26. Woodle ES, Thistlethwaite JR, Gordon JH et al. A multicenter trial of FK506 (tacrolimus) therapy in refractory acute renal allograft rejection: a report of the Tacrolimus Kidney Transplantation Rescue Study Group. *Transplantation* 1996; 62: 594-599

27. Almond PS, Matas A, Gillingham K et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55: 752-756

28. 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

29. Schreiber SL. Chemistry and biology of the immunophilins and their immunosuppressive ligands. *Science* 1991; 251: 233-287

30. Pretagostini R, Rossi M, Colonnello M et al. Conversion from ciclosporin to tacrolimus in chronic allograft nephropathy. *Transplant Proc* 2001; 33: 1025-1026

31. Meier M, Nitschke M, Weidtmann B et al. Slowing the progression of chronic allograft nephropathy by conversion from cyclosporine to tacrolimus: a randomized controlled trial. *Transplantation* 2006; 81: 1035-40

32. Waid T for the CRAF Study Group. Tacrolimus as secondary intervention vs. cyclosporine continuation in patients at risk for chronic renal allograft failure. *Clin Transplant* 2005; 19: 573-580

33. Morris-Stiff GJ, Baboolal K, Dunstan F, Jurewicz WA. Conversion from cyclosporin (Neoral) to tacrolimus (Prograf) in renal allograft recipients with chronic graft nephropathy: Results of an observational study. *Transplant Int* 1999; 12: 288-292

34. Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML et al. FK-506 in pediatric kidney transplantation – Primary and rescue experience. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 43-48

35. Latta K, Offner G, Oldhafer K et al. Tacrolimus nach Nierentransplantation bei Kindern. *Transplantationsmedizin* 1994; [Suppl]: 19 (abstract)

36. Corey HE, Tellis V, Schechner R, Greenstein SM. Improved renal allograft survival in children treated with FK 506 (tacrolimus) rescue therapy. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 720-722

37. Flynn JT, Bunchman TE, Sherbotie JR. Indications, results, and complications of tacrolimus conversion in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2001; 5: 439-446

38. Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML et al. FK506 in pediatric kidney transplantation – primary and rescue experience. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 43-48

39. Franz M, Regele H, Schmaldienst S et al. Posttransplant hemolytic uremic syndrome in adult retransplanted kidney graft recipients: advantage of FK506 therapy? *Transplantation* 1998; 66: 1258-1262

40. Morris-Stiff G, Talbot D, Balaji V et al. Conversion of renal transplant recipients from cyclosporin (Neoral) to tacrolimus (Prograf) for haemolytic uraemic syndrome. *Transplant Int* 1998; 11 [Suppl. 1]: S98-S99

41. Zarifian A, Meleg-Smith S, O'Donovan R et al. Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts. *Kidney Int* 1999; 55: 2457-2466

42. Lin CC, King KL, Chao YW et al. Tacrolimus-associated hemolytic uremic syndrome: a case analysis. *J Nephrol* 2003; 16: 580-585

43. Furlong T, Storb R, Anasetti C et al. Clinical outcome after conversion to FK 506 (tacrolimus) therapy for acute graft-versus-host disease resistant to cyclosporine or for cyclosporine-associated toxicities. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 26: 985-991

44. Busque S, Demers P, St-Louis G et al. Conversion from Neoral (cyclosporine) to tacrolimus of kidney transplant recipients for gingival hyperplasia or hypertrichosis. *Transplant Proc* 1998; 30: 1247-1248

45. Kohnle M, Lutkes P, Zimmermann U et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in renal transplant recipients with gum hyperplasia. *Transplant Proc* 1999; 31 [Suppl. 7A]: 44S-45S

46. Margreiter R, Pohanka E, Sparacino V et al. Open prospective multicenter study of conversion to tacrolimus therapy in renal transplant patients experiencing cyclosporin-related side-effects. *Transplant Int* 2005; 18: 816-823

47. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus. A further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2000; 59: 323-329

48. Artz MA, Boots JMM, Ligtenberg G et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus improves quality-of-life indices, renal graft function and cardiovascular risk profile. *Am J Transplant* 2004; 4: 937-945

49. McCune TR, Thacker LR, Peters TG et al. Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 87-92

50. Ligtenberg G, Hene RJ, Blankestijn PJ, Koomans HA. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 368-373

Поступила в редакцию 26.10.2007 г.

Принята в печать 12.11.2007 г.

© И.Ю.Панина, А.Ш.Румянцев, М.А.Меншутина, В.В.Ачкасова, О.А.Дегтерева, Ф.А.Тугушева, И.М.Зубина, 2007
УДК 616.61-036.12:611.018.74

*И.Ю. Панина, А.Ш. Румянцев, М.А. Меншутина, В.В. Ачкасова,
О.А. Дегтерева, Ф.А. Тугушева, И.М. Зубина*

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

*I.Yu. Panina, A.Sh. Rumyantsev, M.A. Menshutina, V.V. Achkasova,
O.A. Degtereva, F.A. Tugusheva, I.M. Zubina*

SPECIFIC FUNCTIONS OF THE ENDOTHELIUM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. LITERATURE REVIEW AND PERSONAL DATA

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

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые осложнения, эндотелий, эндотелиальная дисфункция.
Key words: chronic kidney disease, cardio-vascular complications, endothelium, endothelial dysfunction.

Характеристика эндотелия

Эндотелий представляет собой однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также сердечных полостей. Для того чтобы представить себе важность данной структуры для человека, можно сказать, что массу эндотелия оценивают в 1,5–1,8 кг, длину монослоя в 7 км, а их площадь сопоставима с площадью футбольного поля. Подобные аналогии позволяют понять, что эндотелий является уникальным паракринным органом, имеющим представительство во всех тканях и органах.

Основная роль эндотелия заключается в следующем:

1. Высвобождение вазоактивных агентов
 - Оксид азота (NO)
 - Эндотелина
 - Ангиотензина I и, возможно, ангиотензина II
 - Простаглицина
 - Тромбоксана
2. Препятствие коагуляции (свертыванию крови) и участие в фибринолизе
 - Препятствие «прилипанию» тромбоцитов к стенке сосуда благодаря тромборезистентной поверхности эндотелия (обладающей одинаковым зарядом с тромбоцитами)
 - Образование простаглицина и NO-естественных дезагрегантов
 - Образование t-РА (тканевого активатора плазминогена)

– Экспрессия на поверхности клеток эндотелия тромбомодулина (белка, способного связывать тромбин), и гепариноподобных гликозаминогликанов.

3. Иммунные функции

- Представление антигенов иммунокомпетентным клеткам
- Секретция интерлейкина-1 (стимулятора Т-лимфоцитов)

4. Ферментативная активность

- Экспрессия на поверхности эндотелиальных клеток ангиотензинпревращающего фермента – АПФ (превращение ангиотензина I в ангиотензин II)

5. Участие в регуляции роста гладкомышечных клеток

- Секретция эндотелиального фактора релаксации (ЭФР)
- Секретция гепариноподобных ингибиторов роста

6. Защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных влияний

- Важность сохранения целостности эндотелия для ряда вазодилатирующих стимулов, например ацетилхолина.

Необходимо заметить, что каждая из функций эндотелия, определяющая тромбогенность сосудистой стенки, воспалительные изменения, вазореактивность и стабильность атеросклеротической бляшки, напрямую или косвенно связана с развитием, прогрессированием атеросклероза, АГ и ее осложнений [1-3]. С этих позиций понятны данные

о том, что надрывы атеросклеротических бляшек, приводящих к инфаркту миокарда, по данным коронарографии, примерно в половине случаев происходят в местах гемодинамически незначимых стенозов.

Данный факт привлек внимание к изучению роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Со временем стало понятно, что эндотелий регулирует не только периферический кровоток, но и другие важные функции. В связи с этим возникла концепция о том, что воздействие на эндотелий может использоваться для профилактики и лечения заболеваний ССЗ.

Формы дисфункции эндотелия

Поскольку ДЭ связана с дисбалансом между продукцией вазодилататоров и вазоконстрикторов, тромбогенных и атромбогенных факторов, ангиогенных факторов и их ингибиторов, выделяют вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную формы эндотелиальной дисфункции [4].

Тромбофилическая форма ДЭ, обусловлена нарушением нормального соотношения веществ, образующихся в эндотелии и участвующих в гемостазе или влияющих на этот процесс.

К тромбогенным факторам, индуцирующим адгезию и агрегацию тромбоцитов, тромбогенез, угнетающим фибринолиз, относятся: фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов, аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), тромбоксан A_2 , тканевой фактор, ингибиторы тканевого активатора плазминогена. Уровень продукции этих факторов определяет тромбогенный потенциал сосудов. К атромбогенным веществам относятся оксид азота (NO), PGI_2 , экто-АДФазы, ингибитор внешнего пути свертывания крови, тромбомодулин, протеоглики, тканевой активатор плазминогена и некоторые другие, которые тормозят процессы адгезии и агрегации тромбоцитов, тромбиногенез, активируют фибринолиз и, тем самым, определяют тромборезистентность [5].

В физиологических условиях образование атромбогенных веществ в эндотелии преобладает над образованием тромбогенных, что обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждениях сосудистой стенки, в том числе незначительных, случайных, которые могут иметь место в норме. Нарушение соотношения между атромбогенными и тромбогенными веществами, образующимися в эндотелии, может привести к развитию сосудистой тромбофилии и тромбообразованию. Значительное снижение тромборезистентности сосудов имеет место при атеросклерозе, АГ, СД, опухолевых заболеваниях [4,6].

Адгезивная форма ДЭ обусловлена нарушением взаимодействия лейкоцитов и эндотелия, постоянно протекающего физиологического процесса, осуществляющегося при участии специальных адгезивных молекул. На луминальной поверхности эндотелиоцитов представлены Р- и Е-селектины, молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1). Экспрессия молекул адгезии происходит под влиянием медиаторов воспаления, противовоспалительных цитокинов, тромбина и других стимулов. При участии Р- и Е-селектинов осуществляется задержка и неполная остановка лейкоцитов (роллинг), а ICAM-1 и VCAM-1, взаимодействуя с соответствующими лигандами лейкоцитов, обеспечивают их полную остановку (адгезию) [4,7,8].

Повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия лейкоцитов имеют большое значение в патогенезе воспаления при атеросклерозе и других патологических процессах.

Ангиогенная форма ДЭ связана с нарушением неоангиогенеза, процесса, в котором выделяют несколько стадий: увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны, миграция эндотелиальных клеток, пролиферация и созревание эндотелиальных клеток, ремоделирование сосудов. На различных этапах ангиогенеза чрезвычайно важную роль играют факторы, образующиеся в эндотелии: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эндотелиальный фактор роста (EGF), кроме того, на поверхности эндотелия имеются рецепторы, с которыми взаимодействуют регуляторы ангиогенеза (ангиопоэтины, ангиостатин, вазостатин и прочие), образующиеся в других клетках. Нарушение регуляции неоангиогенеза или стимуляция этого процесса вне связи с функциональными потребностями могут привести к тяжелым последствиям.

Вазомоторная форма ДЭ обусловлена нарушением соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами и имеет значение в механизмах как системного повышения артериального давления (АД), так и локального ангиоспазма.

Эндотелий участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов, посредством выработки биологически активных веществ, которые по своему действию делятся на вазодилататоры и вазоконстрикторы (табл. 1) [9–12].

Некоторые из вазоактивных веществ невозможно четко отнести к вазодилататорам или вазоконстрикторам, что объясняется существованием нескольких типов рецепторов к этим субстанциям. Одни типы рецепторов опосредуют сосудосуживающие реакции, другие – сосудорасширяющие.

Таблица 1

Вазоактивные вещества

Сосудорасширяющие	Сосудосуживающие
1. NO	1. Эндотелин-1 (ЕТ-1)
2. Эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF)	2. Тромбоксан A_2
3. PGI_2	3. Простагландин H_2
4. Аденомедулин	4. 20-гидроксизейкозотетраеновая кислота (20-HETE)
5. Моноксид углерода	5. Ангиотензин II
6. Натрийуретический пептид	
7. Адапамид	
8. АТФ	
9. АДФ	
10. Кинины	

Иногда активация рецепторов одного типа, расположенных на эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, дает противоположные результаты. Согласно принципу антагонистической регуляции образование вазоконстрикторных веществ, как правило, сопряжено со стимуляцией выработки вазодилаторов [5].

Результирующий эффект (сосудосуживающий или сосудорасширяющий) вазоактивных веществ находится в зависимости от их концентрации, а также типа и локализации сосудов, что объясняется неравномерным распределением рецепторов в артериях, артериолах, венах и даже в одностипных сосудах разных регионов [13].

В 1998 году группе авторов R.F. Furchgott, L.J. Ignarro, F. Murad была присвоена Нобелевская премия в области медицины за изучение роли оксида азота, как сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы. Это открыло новое направления фундаментальных и клинических исследований об участии эндотелия в патогенезе АГ и других ССЗ, а также способов эффективной коррекции его дисфункции.

Синтез NO

NO синтезируется из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтетазы: двумя конститутивными — нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS) и одной индуцибельной (iNOS). Конститутивные изоформы являются Ca^{2+} -зависимыми и синтезируют NO в сравнительно небольших количествах в течение нескольких секунд после поступления любого стимула, вызывающего повышение концентрации кальция в клетке. К таким стимулам относятся ацетилхолин, брадикинин, норадреналин, ангиотензин II, субстанция P, кальциевые ионофоры, а также эндогенные вещества, которые образуются при агрегации тромбоцитов в непосредственной близости от эндотелиальной клетки, например тромбин, АТФ и серотонин. Наиболее важными физиологическими стимулами для активации конститутивной NOS являются измене-

ния концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , кислорода и напряжения сдвига, т.е. смещения крови по отношению к эндотелиальным клеткам [14].

В норме основная роль в регуляции сердечно-сосудистой системы принадлежит eNOS, которая впервые была обнаружена в эндотелии сосудов, а в дальнейшем — в миокарде, эндокарде, гладких мышцах, надпочечниках, тромбоцитах, нейронах центральной нервной системы, периферических нитергических нервах и в некоторых других тканях [15,16].

В отличие от конститутивных изоформ eNOS и nNOS активность iNOS не зависит от Ca^{2+} . Обычно считается, что она не присутствует постоянно в клетках и не «работает» как конститутивная, а синтезируется при патологических состояниях, продуцируя NO в течение длительного времени в количествах, в тысячи раз превышающих продукцию NO в норме [16]. Установлено, что iNOS может участвовать в регуляции функции почек и АД. Блокада iNOS с помощью аминоксидина приводит к достоверному повышению АД у крыс не менее, чем на 15%. Впервые iNOS была обнаружена в макрофагах, где NO обеспечивает их цитотоксическое и цитостатическое действие на опухолевые и бактериальные клетки. Позже iNOS была выявлена в эндотелии и гладких мышцах сосудов, кардиомиоцитах. Сейчас насчитывается более 20 видов клеток, в которых происходит экспрессия iNOS [16,17].

NO синтезируется из L-аргинина в присутствии ряда кофакторов и кислорода. Конечными продуктами этой реакции являются одна молекула L-цитруллина и один радикал NO. Синтезированный в эндотелии NO диффундирует в соседние гладкомышечные клетки и стимулирует там растворимую гуанилатциклазу. Это приводит к повышению в клетке цГМФ и активации цГМФ-зависимых G-киназ. Концентрация Ca^{2+} в гладкомышечных клетках снижается, в результате чего происходит расслабление сосудистой гладкой мышцы и вазодилатация [14].

NO — это лабильная, короткоживущая молекула с временем жизни несколько секунд. Однако эта молекула может стабилизироваться, что позволяет ей выполнять не только аутокринные, но и паракринные функции. Стабилизация NO происходит посредством включения его в динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ) с тиоловыми лигандами или в 5-нитрозотиолы, которые в дальнейшем могут постепенно высвобождать NO. Такие NO-содержащие комплексы образуют в тканях физиологически активное депо NO. Депонирование NO в стенке сосудов начинается при любом повыше-

нии уровня NO в организме независимо от вызвавшей его причины [18].

Гиперпродукция NO

Система синтеза и высвобождения NO эндотелием обладает значительными резервными возможностями, поэтому первой реакцией на неадекватное повышение сосудистого тонуса становится увеличение продукции NO. Подобное явление наблюдалось на ранних стадиях гипертензии, сахарного диабета, атеросклероза, развития хронической сердечной недостаточности [19–21]. Однако увеличение продукции NO, которое имеет очень большое адаптивное значение, может превратиться из звена адаптации в звено патогенеза и стать не менее опасным повреждающим фактором для организма, чем дефицит NO. Гиперпродукция NO обычно обусловлена экспрессией iNOS под действием цитокинов и опосредована активацией ядерного фактора транскрипции NFκB. В некоторых ситуациях в гиперпродукцию NO вносит вклад и активация cNOS. Избыток NO инактивирует железосодержащие белки, к которым относятся и дыхательные ферменты митохондрий, и ингибирует рост и размножение клеток. Кроме того, соединяясь с кислородными свободными радикалами, NO образует пероксинитрит, который вместе с NO вызывает повреждение ДНК и мутации [22].

Что касается сердечно-сосудистой системы, то избыток NO увеличивает проницаемость сосудов, что вызывает отеки тканей, оказывает прямое кардиотоксическое действие, приводит к стойкой генерализованной вазодилатации и выраженному падению АД [23–28].

Дефицит NO и дисфункция эндотелия

На экспериментальных моделях, а также у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями часто отмечается уменьшение эндотелийзависимого расслабления артерий. При этом обычно сохраняется нормальная дилататорная реакция на экзогенные эндотелий-независимые нитроvasодилататоры, по крайней мере на ранних стадиях дисфункции эндотелия. При тяжелой дисфункции, когда продукция NO эндотелием практически отсутствует, эндотелийзависимые вазодилататоры – ацетилхолин, брадикинин, серотонин, аденозин, АДФ/АТФ, гистамин и др. – начинают вызывать вазоконстрикцию, обусловленную их прямым действием на гладкомышечные рецепторы, которое приводит к увеличению внутриклеточного Ca^{2+} [29]. Это наблюдается при гипертензии, ИБС и сердечной недостаточности, атеросклерозе, гиперхолестеринемии, диабетической ангиопатии.

Хотя главной причиной дисфункции эндотелия считается снижение продукции эндотелиального

NO, ослабление эндотелий-зависимой вазодилатации может иметь и другие объяснения. Так, показано, что ловушки супероксиданиона частично нормализуют эндотелий-зависимое расслабление сосудов [30]. Поскольку супероксиданион инактивирует NO, можно полагать, что ослабление NO-зависимых сосудистых реакций связано, кроме прочих факторов, с усиленным окислением NO во время его синтеза или перемещения к гладкой мышце. NO в более высоких концентрациях, какие создаются при введении экзогенных нитроvasодилататоров, высвобождающих NO, захватывает супероксиданион и тем самым преодолевает его ингибирующее действие [31]. Другой причиной сниженного ответа сосуда на эндогенный NO может быть избыточный синтез эндотелий-зависимых вазоконстрикторов, таких как простаноиды, которые высвобождаются вместе с NO и противодействуют его вазодилаторному эффекту. Наконец, реакция гладкой мышцы на эндотелий-зависимые вазодилататоры или вазоконстрикторы может измениться на уровне гуанилатциклазы, цГМФ-зависимых протеинкиназ, ионных каналов или рецепторов. Выяснение точной причины вазомоторной дисфункции важно для разработки новых методов лечения, специфичных для той или иной сердечно-сосудистой патологии, связанной с нарушениями эндотелий-зависимых реакций и метаболизма NO [32, 33].

Основные функции NO

в сердечно-сосудистой системе

NO является самым мощным из известных эндогенных вазодилаторов. Сосуды малого диаметра синтезируют больше NO, чем крупные. За счет этого NO регулирует периферическое сопротивление, АД и распределение кровотока в сосудистой сети [34,35]. Помимо механизма, опосредованного активацией растворимой цГМФ, NO также регулирует базальный тонус системных, коронарных и легочных сосудов за счет ингибирования синтеза эндотелиального констрикторного фактора эндотелина-1 [36] и ограничения высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний [37]. В сердце iNOS и eNOS обнаруживаются в кардиомиоцитах, сосудах и клетках иммунной системы, инфильтрирующих сердце [38]. NO оказывает прямое отрицательное инотропное действие на сократимость миокарда, а также регулирует реакцию кардиомиоцитов на адрен- и холинергические стимулы [39, 40]. NO тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, за счет чего он оказывает антиатеросклеротическое действие, поскольку замедляет образование неоинтимы и утолщение стенок сосудов при гиперхолесте-

ринемии [41]. NO обладает противовоспалительными свойствами, связанными с его способностью ингибировать синтез и экспрессию цитокинов и молекул адгезии, которые привлекают моноциты к эндотелиальной поверхности и облегчают их проникновение в сосудистую стенку, инициируя атеросклеротический процесс. Наконец, NO тормозит агрегацию тромбоцитов синергично с простаглицлином, но в отличие от простаглицлина ингибирует адгезию тромбоцитов [21]. Нитреггические нервы, высвобождающие NO из своих окончаний, обеспечивают адаптивное расслабление стенки желудка, кишечника, эрекцию, отток мочи из мочевого пузыря и дилатацию трахеи. Однако роль нитреггических нервов в сердечно-сосудистой системе пока практически неизвестна и, по-видимому, невелика. Имеются данные о реципрокной регуляции стенок артериол адрен- и нитреггическими вазодилаторными нервами, нарушение которой предположительно может играть роль в развитии гипертензии [42,43].

При изучении роли NO в регуляции системного АД было показано, что внутривенное введение ацетилхолина вызывает снижение АД и увеличение экскреции цГМФ с мочой [44]. Между этими параметрами наблюдалась корреляция. Введение блокатора NO-синтеза N-нитро-L-аргинина (L-NNA) предупреждало эти изменения. Воспалительный процесс, вызванный введением бактериальных липополисахаридов, напротив, приводил к увеличению продукции NO и продолжительной гипотензии, ингибируемой L-NNA [45], что подтверждает участие NO в этом процессе. Эти данные показывают, что NO опосредует системные гемодинамические эффекты *in vivo*. Эндогенный NO участвует также в регионарных изменениях кровотока [46].

Влияние блокады синтеза NO на АД хорошо изучено. Хроническое ингибирование NO-синтеза конкурентными блокаторами NOS – замещенными аналогами L-аргинина L-NAME или L-NNA, – у крыс приводят к зависимому от времени и дозы повышению АД и достаточно быстро вызывают развитие атеросклеротических поражений сосудов [47, 48]. На той же модели NO-дефицитной гипертензии было показано [49], что введение L-NAME животным в течение более чем 8 нед приводит к развитию у них нефроангиосклероза и повышению активности ренина плазмы. Это еще больше усиливает гипертензию. При ингибировании синтеза NO в течение 16 нед практически все животные погибают. У мышей NO-дефицитная гипертензия протекает менее тяжело. Нормализации АД у них способствует активация компенсаторных механизмов, таких как индукция циклооксигеназы-2 [50].

Локальная NO-зависимая регуляция тонуса сосудов осуществляется главным образом путем изменения напряжения сдвига. Усиление тканевого метаболизма приводит к снижению pO_2 , увеличению pCO_2 и снижению pH, что вызывает расслабление прекапиллярных сфинктеров и рост капиллярного кровотока. В вышележащих артериолах и артериях кровотока также возрастает. Это увеличение кровотока сопровождается усилением напряжения сдвига. Помимо NO, увеличение напряжения сдвига приводит также к высвобождению простаглицлина. Механизм потокзависимой вазодилатации обеспечивает адаптацию сердца и скелетных мышц к повышенной потребности в кислороде при физической нагрузке. Постоянная физическая тренировка не только активирует eNOS, но и индуцирует экспрессию ее гена, что делает такую адаптацию более надежной и долговременной [51,52].

Помимо оптимизации доставки крови к тканям, потокзависимый механизм обеспечивает интеграцию центральной и локальной гемодинамики, сопряжение системного АД с локальным кровоснабжением и соответственно сохранение циркуляторного гомеостаза. Поскольку артериолы скелетных мышц вовлечены в регуляцию системного АД, нарушение синтеза и высвобождения эндотелиальных факторов, включая NO, будет увеличивать периферическое сосудистое сопротивление, тем самым способствуя повышению АД. Поэтому потокзависимое расслабление сосудов играет важную роль в регуляции периферического сопротивления и системного АД. Действительно, при одинаковой скорости кровотока напряжение сдвига у крыс со спонтанной гипертензией гораздо меньше, чем у нормотензивных, поэтому потокзависимая вазодилатация, опосредованная высвобождением NO, нарушается. В результате этого равновесие между констрикторными и дилаторными механизмами сдвигается в сторону повышения сосудистого сопротивления и АД [52].

Механизмы дисфункции эндотелия у человека

Большинство исследований функционального состояния эндотелия у человека проводилось на сосудах предплечья и коронарного бассейна по реакции эндотелий-зависимого расслабления на ацетилхолин и брадикинин [53–55]. Эндотелий-зависимое расслабление определяют также путем внутриартериальной инфузии нитропруссид натрия, который служит источником NO. Базальный синтез NO оценивают путем введения предшественника NO L-аргинина или инфузии ингибиторов NOS. После этого вклад базального синтеза

NO можно определить по изменению кровотока и повышению сосудистого сопротивления. При этом применяется окклюзионная плетизмография [56]. В коронарном бассейне используется локальная инфузия ацетилхолина с последующей регистрацией изменений диаметра коронарных сосудов с помощью коронароангиографии или внутрисосудистой ультрасонографии [57].

Впервые снижение эндотелий-зависимого расслабления сосудов предплечья в ответ на ацетилхолин у больных эссенциальной гипертензией обнаружили в 1990 г. J.Panza и соавт. [58]. Исследования с ингибитором NOS и L-аргинином показали, что причиной этого может быть дефект NO-продуцирующей системы эндотелия [54, 55], не связанный с дефицитом L-аргинина [15, 16]. При этом поток-зависимое расслабление сосудов предплечья, опосредованное высвобождением из эндотелия NO и, возможно, гиперполяризующего фактора, у больных с тяжелой эссенциальной гипертензией нарушено. При легкой гипертензии и у лиц с другими факторами риска атеросклероза эта реакция может быть сохранена [59].

Механизмы, лежащие в основе дисфункции эндотелия при гипертензии, могут различаться в зависимости от наличия гиперхолестеринемии. Действительно, у больных с гиперхолестеринемией было обнаружено нарушение активации метаболического пути L-аргинина [54]. Эксперименты *in vitro* показали также, что экзогенный L-аргинин улучшает эндотелий-зависимое расслабление, нарушенное окисленными липопротеидами низкой плотности. Это позволило сделать вывод об инактивации продукции NO из L-аргинина избытком супероксид-радикалов [60]. Кроме того, введение L-аргинина способно ограничить дисфункцию эндотелия в коронарной микроциркуляции больных с гиперхолестеринемией [61]. Существует предположение, что дисфункция эндотелия при гипертензии может быть связана с нарушением сигнального пути фосфатидилинозитол/ Ca^{2+} [62].

Роль NO в ремоделировании сосудов

Генетическая программа клеток сосудов – эндотелиальных, гладкомышечных и фибробластов – позволяет им реагировать на физиологические и патофизиологические стимулы и перестраивать свою архитектуру так, чтобы сосуд отвечал метаболическим запросам снабжаемых кровью тканей. Срочная адаптация диаметра просвета сосуда происходит под действием симпатических нервных стимулов и вазоактивных факторов. Долговременная структурная адаптация, которая, по-видимому, отражает сумму многих краткосрочных вазомоторных процессов и гемодинамических

условий, опосредована так называемым ремоделированием сосудов [63].

При экспериментальной гипертензии у животных и при гипертонической болезни у человека наблюдается повышение периферического сопротивления сосудов, которое частично является следствием нарушения адаптации структуры сосудов к повышенному АД, а частично – избыточной вазоконстрикции. Гистологически это проявляется гипертрофией артериальной стенки, увеличением отношения толщины стенки к просвету сосуда и снижением растяжимости артерии [64]. В настоящее время считается, что эндотелий является сенсором гемодинамических изменений и инициирует реорганизацию клеточных и внеклеточных компонентов сосуда. Процесс ремоделирования требует координированных изменений пролиферации, апоптоза, миграции, организации и взаимодействия матрикс-интегрин во всех клеточных структурах сосуда.

Фармакологические исследования с использованием ингибиторов NOS показали, что NO является важным медиатором ремоделирования артерий, вызванного изменениями потока или давления. Длительное введение крысам ингибитора NOS L-NAME вызывало стойкое повышение АД и ремоделирование микрососудов. Однако одновременное введение гидралазина для устранения прессорного эффекта L-NAME не влияло на ремоделирование коронарных артерий. Это означает, что патологическое ремоделирование не может быть связано только одним повышением АД [65]. Действительно, роль дефицита NO в ремоделировании не ограничивается отсутствием его мощного вазодилаторного действия. Будучи универсальной сигнальной молекулой, NO оказывает большое влияние на многие типы клеток: ингибирует агрегацию тромбоцитов и адгезию лейкоцитов к эндотелию, регулирует синтез и распад внеклеточного матрикса и контролирует экспрессию генов. Кроме того, NO действует как вторичный мессенджер для эффектов многих ростовых факторов, пептидов, факторов свертывания крови и гормонов. Длительная блокада NOS приводит к развитию провоспалительного фенотипа сосудов, для которого характерны усиленная продукция молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 и инфильтрация стенки сосуда воспалительными клетками [66].

Роль дефицита эндотелиального NO в ремоделировании сосудов была подтверждена в исследованиях на нокаутных по eNOS мышах. Эти мыши характеризуются умеренной гипертензией, брадикардией в покое [67], отсутствием прессорного ответа на L-NAME и эндотелий-зависимого рас-

слабления сосудов на ацетилхолин [68]. В ответ на наложение сдавливающей манжеты на бедренную артерию у нокаутных мышей развивается значительно более выраженная гиперплазия гладкомышечных сосудистых клеток с утолщением стенки, чем у животных дикого типа [69]. Кроме того, у нокаутных по eNOS мышей отсутствуют способность к ревазуляризации после ишемии конечности и изменение проницаемости капилляров в ответ на введение фактора роста эндотелия сосудов, что указывает на важную роль NO как посредника в регуляции ангиогенеза [70].

Вазомоторная форма дисфункции эндотелия при хронической болезни почек и атеросклерозе

У больных хронической болезнью почек (ХБП) высока вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний. У этих больных высок процент (40–60%) асимптомного течения атеросклероза [71–74].

Известно, что атеросклеротические бляшки, особенно в эпикардальных коронарных артериях, наиболее часто встречаются у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Клинические исследования показали, что в структуре «коронарной» смертности 30–50% приходится на больных с ХПН, погибающих от острого инфаркта миокарда, но у 30–40% больных с ХПН и ишемической болезнью сердца при коронарной ангиографии не выявляется нарушения проходимости коронарных артерий. Таким образом, очень вероятно, что у пациентов с уремией толерантность к миокардиальной ишемии значительно снижена [75].

На сегодняшний день сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции как ключевого звена атерогенеза. Общепринятые факторы риска атеросклероза, такие, как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, гипергомоцистеинемия считаются причиной формирования дисфункции эндотелия [5].

При атеросклерозе наблюдается снижение синтеза оксида азота в эндотелии, что связано с нарушением экспрессии или транскрипции эндотелиальной NO синтазы (eNOS), в том числе метаболического происхождения, снижением доступности запасов L-аргинина для eNOS, инактивацией NO при повышенном образовании свободных радикалов или их комбинацией [76,77]. Причинами снижения активности NOS могут быть гиперхолестеринемия и повышение уровня окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [78]. Окисленные ЛПНП вносят вклад в прогрессию атеросклероза посредством увеличения повреждения эндотелия при индуцировании образования пе-

нистых клеток и пролиферации гладких мышц [79]. Окисленные ЛПНП и окисленный липопротеин(а) стимулируют апоптоз в культурах эндотелиальных клеток пупочной вены человека и аорты кроликов [80,81].

Сниженная активность NO приводит к парадоксальной вазоконстрикции эпикардальных сосудов в ответ на физиологические стимулы, такие как симпатическая активация, ацетилхолин, а также к снижению вазодилаторной функции коронарных резистивных сосудов [82]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция вносит вклад в ишемическую манифестацию атеросклероза коронарных артерий. Усиленная вазоконстрикция и снижение эндотелиальной антитромботической активности могут неблагоприятно модулировать течение острого коронарного синдрома [83].

Снижение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) при атеросклерозе может быть обусловлено дефицитом NO, а также других вазодилаторов, в частности PGI₂, EDHF [84].

Неопровержимые доказательства ухудшения функции эндотелия при атеросклерозе получены у людей и экспериментальных моделях на животных. У субъектов с гиперхолестеринемией, не имеющих клинических проявлений атеросклероза, выявлено снижение ЭЗВД плечевой артерии [85]. У пациентов с семейной гиперхолестеринемией были признаки нарушения ЭЗВД в плечевой артерии и микрососудах кожи, и они не корригировались при быстром снижении уровня сывороточных липидов плазмаферезом [86]. В экспериментальной модели атеросклероза у обезьян выявлено ухудшение ЭЗВД на кольцах сонных артерий [87, 88].

Большой интерес представляет факт, что в послеобеденное время наблюдается транзиторное ухудшение поток-опосредованной вазодилатации плечевой артерии соответственно повышению уровня триглицеридов в крови. Этот феномен можно объяснить оксидативной нагрузкой, индуцированной триглицеридами, уменьшающими количество NO. При назначении диеты, обогащенной L-аргинином, молодым здоровым мужчинам зафиксировано частичное уменьшение послеобеденной ДЭ. Эти данные свидетельствуют о важности выбора диеты для профилактики атеросклероза даже у молодых здоровых мужчин [89].

Уровень липидов и липопротеинов сыворотки крови у здоровых женщин в возрасте от 18 до 76 лет положительно коррелировал с ЭЗВД и ЭНВД кожных микрососудов на, соответственно, ацетилхолин и нитропруссид, введенные внутрикочно методом ионофореза при регистрации перфузии лазерной доплеровской флоуметрией [90].

Эндотелиальная дисфункция является чувствительным индикатором атеросклеротического процесса, поскольку ухудшение ЭЗВД предшествует прогрессии атеросклероза, а улучшение предшествует регрессии атеросклеротического повреждения [91,92]. В эксперименте показано, что индометацин, ингибитор циклооксигеназы, тормозит прогрессию атеросклероза и улучшает эндотелий-опосредованный ответ сосудов на ацетилхолин *ex vivo* у кроликов, находящихся на холестериновой диете. Положительное действие индометацина при атеросклерозе обусловлено его способностью предотвращать повышение агрегации тромбоцитов, образование тромбоксана A_2 (TxA_2) и 8-изо-PGF₂ и препятствовать снижению эндогенного синтеза NO, несмотря на то, что этот препарат подавляет биосинтез PGI₂ [93].

Активные формы кислорода (АФК) вовлечены в прогрессию атеросклероза [94]. Одним из источников АФК являются нейтрофилы. Самыми сильными оксидантными свойствами среди АФК обладает гипохлорит. Токсическое его действие является причиной альтерации сосудистой стенки [95]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что при атеросклерозе АФК повреждают ДНК клеток сосудистой стенки [96].

Гомоцистеин считают независимым фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и, в том числе, атеросклероза [97–105].

Гипергомоцистеинемия является причиной снижения функциональной активности эндотелия, и в частности, ЭЗВД. При повышенных концентрациях гомоцистеина в крови выявлено снижение реактивности сосудов [103,106–111].

Нормальный уровень гомоцистеина в крови – до 15 мкмоль/л, но у пациентов с гипергомоцистеинемией уровень может достигать 100–500 мкмоль/л [112–114].

А. Tawacoli и соавт. [103] использовали ультразвуковую доплерографию для изучения ЭЗВД и эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) у пожилых субъектов с гипергомоцистеинемией без атеросклеротического поражения периферических магистральных артерий. Поток-опосредованная ЭЗВД плечевой артерии была значительно снижена у субъектов с гипергомоцистеинемией по сравнению со здоровыми субъектами ($3,7 \pm 0,6\%$ против $8,1 \pm 1,2\%$; $p=0,04$), тогда как ЭНВД значительно не отличалась ($10,1 \pm 1,6\%$ против $9,3 \pm 1,5\%$; $p=NS$). Поскольку снижение функции эндотелия является ранним этапом патогенеза и патофизиологии атеросклероза, это исследование разъясняет потенциально важный механизм, посредством которого гомоцистеин может быть фактором, predisposing к поражению сосудов.

D.S. Celermajer и соавт. [115] выявили измененную поток-опосредованную ЭЗВД плечевой артерии у детей с высоким уровнем концентраций сывороточного гомоцистеина, обусловленным редким генетическим заболеванием гомозиготной гомоцистинурией. В этом исследовании, однако, у их родителей, облигатных гетерозигот по дефициту синтазы β -синтазы, не было выявлено ни эндотелиальной дисфункции, ни увеличения уровня гомоцистеина в крови.

При исследовании клеток и в экспериментах у животных показано, что гомоцистеин снижает в эндотелиальных клетках продукцию NO и PGI₂ [109,116–120].

Пролонгированная экспозиция гомоцистеина снижала активность NO в культуре эндотелиальных клеток [107].

Нормальные эндотелиальные клетки осуществляют детоксикацию гомоцистеина путем высвобождения NO или связанного S-нитрозотиола, который, в свою очередь, приводит к образованию S-нитрозо-гомоцистеина [107]. При экспозиции с гомоцистеином эндотелиальные клетки вначале отвечают повышением продукции S-нитрозотиолов, включая S-нитрозо-гомоцистеин. Кроме того, это повышение S-нитрозо-гомоцистеина сопровождается повышением уровней устойчивых форм NOS₃ мРНК в эндотелиальной клетке. S-нитризация гомоцистеина ослабляет его патогенность посредством сульфидрил-зависимого образования H₂O₂, кроме того, вместе с другими нитрозотиолами, S-нитрозогомоцистеин является мощным вазодилатором и ингибитором агрегации тромбоцитов. Это протективное действие NO, однако в конечном итоге истощается при хроническом воздействии на эндотелиальные клетки повышенных концентраций гомоцистеина. Постоянно подрываемая продукция NO в конечном счете приводит к не встречающему сопротивлению гомоцистеин-опосредованному оксидативному повреждению эндотелия [121].

Сульфидрильные соединения, такие как гомоцистеин, имеют существенное значение в ослаблении продукции эндотелием биологически активного NO посредством реакции образования O²⁻ во время их аутоокисления с NO, что приводит к образованию пероксинитрита (OONO⁻) [122].

А.М. Emsley и соавт. [123] на изолированных кольцах аорты крыс показали, комбинация гомоцистеина и ионов меди ингибируют NO-индуцированную релаксацию и выяснили роль активных форм кислорода (O²⁻ и H₂O₂) в этом процессе. O²⁻ разрушает NO в экстрацеллюлярном пространстве, и, таким образом, уменьшает количество необхо-

димого для релаксации NO [124,125]. Ингибировать этот эффект может супероксиддисмутаза (СОД). Известно, что H_2O_2 , в отличие от O^{2-} , стимулирует продукцию NO, но впоследствии вызывает необратимое повреждение эндотелиальных клеток, приводящее к уменьшению продукции NO. Действие H_2O_2 может быть предотвращено каталазой, но только до повреждения эндотелиоцитов.

Комбинация гомоцистеина и ионов меди значительно ингибирует NO-опосредованную релаксацию на эндотелий-независимый релаксант глицерилтринитрат. Однако в присутствии ионов меди, одних или вместе с гомоцистеином, релаксация на эндотелий-независимый релаксант натрия нитропруссид не ингибировалась, а была значительно или незначительно усиленной. Это явление может отражать способность ионов меди повышать высвобождение NO из натрия нитропруссида, что может маскировать ингибиторный эффект совместного действия гомоцистеина и ионов меди [126].

У обезьян, получавших диету, индуцирующую умеренную гипергомоцистеинемию, также было выявлено ослабление ЭЗВД в кольцах общей сонной артерии [109].

G.R. Upchurch и соавт. [116] продемонстрировали, что гомоцистеин не влияет на экспрессию eNOS или транскрипцию ее гена, скорее он снижает активность и устойчивое состояние мРНК глутатионпероксидазы, что приводит к повышению образования АФК.

При электрохимическом определении высвобождения NO из культуры эндотелиальных клеток продемонстрировано, что концентрация гомоцистеина больше 20 мкмоль/л вызывает значительную непрямую супрессию активности eNOS без видимого воздействия на ее экспрессию. Фолаты, сквенджеры супероксидного аниона и пероксинитрита, восстанавливают NO-образующую активность eNOS, подтверждая, что состояние клеточных окислительно-восстановительных систем играет важную роль в подавленной гомоцистеином NO-образующей функции этого фермента [119].

Гомоцистеин, как хорошо известный медиатор оксидативного стресса в эндотелиальных клетках, уменьшает количество NO посредством снижения синтеза или повышения разрушения через образование АФК, таких как супероксидный анион и перекись водорода, что, в конечном итоге, является причиной нарушения ЭЗВД [127–134]. Эти данные имеют клиническое подтверждение: витамин Е и ацетилцистеин («чистильщики» свободных радикалов) оказывают положительный терапевтический эффект у больных с ХПН [135,136].

Показано, что через оксидативный стресс го-

моцистеин приводит к снижению выработки ET-1 в культуре эндотелиальных клеток человека [117,137].

Образующиеся при гипергомоцистеинемии АФК приводят также к активации процесса окисления ЛПНП, которые, в свою очередь, оказывают отрицательное влияние на эндотелий [121,138]. Следствием активации перекисного окисления липидов является снижение экспрессии NO синтазы и прямая дегградация NO [139–141].

Острая гипергомоцистеинемия является причиной нарушения дилатации коронарных артерий и приводит к снижению вазодилатирующего действия NO-содержащих препаратов [142]. Сведения о результатах терапии, направленной на коррекцию гипергомоцистеинемии противоречивы. У больных атеросклерозом отмечено уменьшение частоты рестенозов коронарных артерий после ангиопластики и снижение АД после длительной терапии витаминами B_6 , B_{12} и фолиевой кислотой [143,144]. У больных с ХПН и ишемическими инсультами терапия, снижающая уровень гомоцистеина в крови, не предотвращала возникновения кардиоваскулярных событий [145,146]. Улучшения функции эндотелия, в том числе и поток-опосредованной ЭЗВД плечевой артерии, при снижении уровня гомоцистеина в крови у больных ХБП не отмечено [147,148]. Терапия фолиевой кислотой и витамином B_6 на протяжении от 1 года до 2 лет ближайшим родственникам больных атеросклерозом с тромботическим поражением церебральных, коронарных или периферических сосудов в анамнезе, не привела к улучшению сниженной поток-опосредованной ЭЗВД плечевой артерии [144].

Обсуждается еще один механизм, вносящий вклад в ДЭ при гипергомоцистеинемии, – это образование асимметричного диметиларгинина (ADMA), эндогенного конкурентного ингибитора NO синтазы [149]. Эндотелиальные клетки способны синтезировать ADMA и в меньших количествах его биологически неактивный стереоизомер, симметричный DMA (SDMA) [150,151].

Повышенные плазменные уровни ADMA и SDMA, были обнаружены у кроликов с гиперхолестеринемией [152,153]. Увеличение ADMA приводило к снижению активности eNOS в этой экспериментальной модели. Подобные результаты были получены и у пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей и генерализованным атеросклерозом [154], а также у субъектов с гиперхолестеринемией [155].

Диметиларгинины образуются при дегградации метилированных протеинов. Самым значимым источником метилированных групп, использующих-

ся для различных реакций метилирования, является деметилирование метионина в гомоцистеин [156].

R.H. Boger и соавт. [157] выявили, что концентрация в плазме ADMA, повышалась у обезьян с гипергомоцистеинемией и/или гиперхолестеринемией. Повышенные концентрации ADMA отрицательно коррелировали с эндотелий-зависимой релаксацией колец сонной артерии *ex vivo*. Эндотелиальные клетки человека являются источником ADMA, и образование ADMA этими клетками повышается в присутствии высоких концентраций метионина или гомоцистеина. Терапия витаминами группы В приводила к нормализации уровней гомоцистеина, но не снижала уровни ADMA и не восстанавливала нарушенную ЭЗВД у обезьян с гиперхолестеринемией, что подтверждало и ранее полученные данные [158]. ADMA считают значимым предиктором кардиоваскулярных осложнений у больных хронической почечной недостаточностью [159]. Повышенные уровни ADMA у больных ХБП могут модулировать их атерогенный профиль и вмешиваются в прогрессию почечной недостаточности [160,161]. При ХПН у 90% больных выявляется гипергомоцистеинемия [147,162].

У обезьян с гипергомоцистеинемией и атеросклерозом был умеренно снижен ответ на эндотелий-независимый вазодилататор нитропруссид при исследовании сонных артерий [163]. Исходя из этих данных, авторы не могли определить, то ли снижение ответа на нитропруссид вызвано снижением ответа мышечных клеток на оксид азота, то ли посредством инактивации NO, образующегося из нитропруссида. Этот вопрос можно было бы решить посредством использования вазодилататора, который действует не через образование cGMP.

Гипергомоцистеинемия приводит к стимуляции пролиферативной активности гладкомышечных клеток [164-166], увеличенному отложению коллагена в мышечном слое сосудистой стенки [167], уплотнению интимы сосудов [127].

Показано, что гомоцистеин может ухудшать функцию эндотелия через повышенное образование ADMA и АФК, а также через повреждение гладкомышечных клеток сосудистой стенки с последующим развитием гипертрофии.

Ряд экспериментальных исследований последних лет подтверждают гипотезу о ключевой роли нарушения синтеза NO в опосредовании комплексных почечных гемодинамических и негемодинамических нарушений, связанных с прогрессией ХБП. Почки крыс с редукцией почечной массы вырабатывают меньше NO, и образование NO отрицательно коррелирует с маркерами повреждения почек. При этом

эндотелиальная дисфункция и гипертензия развиваются в ранние сроки, когда систолическое давление повышается незначительно, потребление натрия нормально, и характеризуется снижением образования NO, частично компенсируемым повышением продукции PGI₂ [168,169].

При уменьшении продукции NO увеличивается количество АФК, что приводит к ухудшению функциональной активности эндотелия и ускорению развития атеросклероза при ХБП [170].

Провоспалительные цитокины играют также значимую роль в генезе дисфункции эндотелия у больных ХБП [7]. Выявлены значимые корреляции воспаления как с повышенным оксидативным стрессом, так и с эндотелиальной дисфункцией у больных в конечной стадии ХБП [171].

А.П.Ребров, Н.Ю.Зелепукина [172] исследовали вазорегулирующую функцию эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) в пробах с реактивной гиперемией. У больных ХГН с нефротическим синдромом без признаков ХПН выявлено снижение поток-зависимой вазодилатации. При других же формах ХГН нарушение вазомоторной функции эндотелия начинает формироваться на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) и усугубляется по мере прогрессирования недостаточности почек. У больных с нефротическим синдромом, сопровождающимся измененным метаболизмом липидов, выявлена сниженная поток-опосредованная эндотелий-зависимая дилатация плечевой артерии, при сохранной эндотелий-независимой дилатации той же артерии [173]. Терапия статинами у этих больных уменьшала степень выраженности дислипидемии и приводила к увеличению показателей поток-опосредованной вазодилатации. Авторы полагают, что положительный эффект статинов на функцию эндотелия связан лишь отчасти с гиполлипидемическим действием этих препаратов [174]. У больных после трансплантации почек М. Hausberg и соавт. [175] выявили улучшение нарушенной до операции ЭЗВД плечевой артерии под влиянием терапии статинами, А. Asberg и соавт. [176] – нет, но в ранний посттрансплантационный период.

Имеются единичные данные об измененной реактивности макрососудов, удаленных от почки, и микрососудов кожи. При асимптомной протеинурии было выявлено снижение поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии и вазодилаторной реакции на ацетилхолин, введенный в кожу ионофорезом. Умеренно увеличенный С-реактивный белок коррелировал с эндотелиальной дисфункцией микрососудов кожи [177].

Эндогенные ингибиторы NO синтазы накапливаются в терминальной стадии ХПН и могут быть эвакуированы посредством гемодиализа. In vivo ответы дорсальных вен кисти, предварительно спазмированных норадреналином, на локально введенные действующие дозы ацетилхолина и глицерилтринитрата были исследованы у пациентов с ХПН. ЭЗВД и ЭНВД оценивали до и после диализа. Исследования до диализа повторяли с ко-инфузией либо L-аргинина, либо его неактивного изомера D-аргинина. Венодилатация в ответ на ацетилхолин была сниженной до диализа и корригировалась диализом, тогда как венодилатация на глицерилтринитрат была одинаковой до и после диализа. Венодилатация в ответ на ацетилхолин до диализа восстанавливалась ко-инфузией L-, но не D-аргинина. Таким образом, у пациентов с ХПН, подвергшихся лечению гемодиализом, имела место сниженная ацетилхолин-опосредованная венодилатация, обусловленная накоплением функционально важных ингибиторов NO синтазы, элиминированных при гемодиализе [178].

При ХПН снижение постишемической реактивной гиперемии плечевой артерии коррелирует со смертностью от разных причин (кардиоваскулярных и других), независимо от наличия органических поражений, таких как гипертрофия левого желудочка или атеросклероз [179].

Эндотелиальная дисфункция может быть фактором, влияющим на ремоделирование сердца и артерий в конечной стадии ХБП. Диаметр, эластичность и толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, а также масса левого желудочка обратно пропорционально связаны с эндотелий-зависимой реактивной гиперемией в предплечье. Сниженный гиперемический ответ из-за более короткого течения гиперемии коррелировал с уровнем сывороточных маркеров эндотелиальной активации (ингибитором активации плазминогена I типа и фактором Виллебранда) [180].

У пациентов с поликистозом почек, наследуе-

мым аутосомно-доминантно, выявлено нарушение выработки NO из-за уменьшения образования конститутивной NOS, что является фактором, predisposing к артериальной гипертензии. Гипертензия, в свою очередь, усугубляет нарушения функции эндотелия и резко ухудшает эндотелий-зависимую вазодилатацию у этих больных [181]. Кроме того, у больных с поликистозом почек изменена регуляция продукции ET-1, что способствует формированию вазоспазма, и тем самым вносит вклад в снижение почечной функции [182].

После трансплантации почек у больных обнаружены снижение поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии и редукция ее эластичности. Нарушений эндотелий-независимой вазодилатации в пробе с пероральным нитроглицерином (Ng) у этих пациентов выявлено не было [175]. У больных после трансплантации почек эндотелиальную дисфункцию усугубляет курс иммуносупрессивной терапии. Эта проблема более значима для пациентов, получающих циклоспорин А, прием которого predisposes к более частым сердечно-сосудистым осложнениям [183].

Таким образом, причинами эндотелиальной дисфункции у больных ХБП являются: накопление уремических токсинов, оксидативный стресс, дислипидемия с цитотоксическими липопротеидами, конкурирующая ингибция eNOS повышенной продукцией асимметричного диметиларгинина, гипертензия [184].

Вазодилататорные реакции сосудов кожи у больных хронической болезнью почек

В заключение на примере результатов собственных исследований приведем некоторые данные о вазодилататорных реакциях сосудов кожи у пациентов с ХБП. Были обследованы больные ХБП I–IV стадий без клинических проявлений атеросклероза.

Фоновая объемная скорость кровотока у больных ХБП составила $0,00142 \pm 0,00003$ мл/с/см³ (Qas), достоверно не отличаясь от Qas у здоровых

Таблица 2

Динамика объемной скорости кровотока в коже (в процентах к исходной) в пробе с ацетилхолином у здоровых и больных ХБП

Время измерения Qas	Здоровые n=40		ХБП n=60		p по сравнению со здоровыми
	Qas %, $\bar{X} \pm m$	p по сравнению с фоном	Qas %, $\bar{X} \pm m$	p по сравнению с фоном	
Фон	100		100		
1-я минута	148,2 $\pm$ 1,4	p<0,05	119,2 $\pm$ 3,5	p<0,05	p<0,05
2-я минута	150,6 $\pm$ 1,5	p<0,05	135,4 $\pm$ 3,6	p<0,05	p<0,05
3-я минута	133,4 $\pm$ 1,1	p<0,05	128,8 $\pm$ 2,9	p<0,05	p>0,05
4-я минута	125,4 $\pm$ 1,2	p<0,05	114,4 $\pm$ 2,4	p<0,05	p<0,05
5-я минута	119,0 $\pm$ 1,0	p<0,05	104,4 $\pm$ 1,6	p>0,05	p<0,05
6-я минута	100,6 $\pm$ 1,1	p>0,05	100,2 $\pm$ 1,4	p>0,05	p>0,05
7-я минута	99,6 $\pm$ 0,7	p>0,05	98,8 $\pm$ 1,1	p>0,05	p>0,05

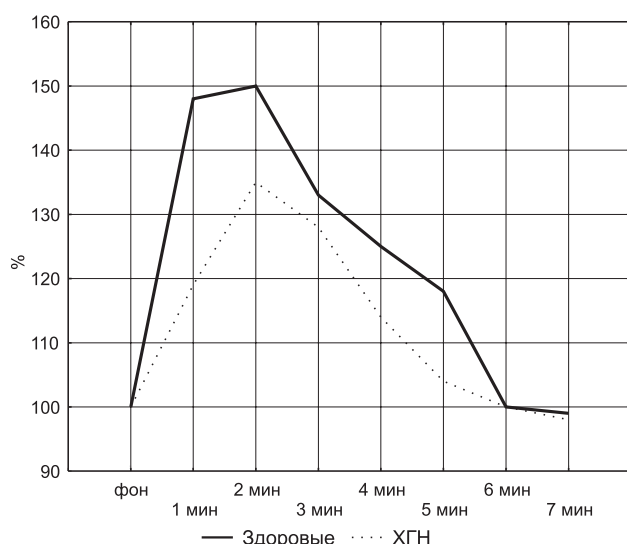


Рис. 1. Динамика объемной скорости кровотока в коже (в процентах к исходной) в пробе с ацетилхолином у здоровых лиц и больных хронической болезнью почек.

лиц ($p > 0,1$). У всех больных ХБП исследована реактивность сосудов кожи в пробах с вазоактивными веществами: ацетилхолином и нитроглицерином.

После электрофоретического внутрикожного введения ацетилхолина больным ХБП на первой минуте наблюдали прирост объемной скорости кровотока в коже до $119,2 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с фоном), но он был менее выраженным, чем у здоровых ($p < 0,05$) (см. табл. 2). Максимальные значения Qas были достигнуты на второй минуте — $135,4 \pm 3,6\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с фоном), но амплитуда ответа была достоверно меньше, чем у здоровых. Далее Qas постепенно снижалась, но быстрее, чем у здоровых ($p < 0,05$), поскольку значения объемной скорости кровотока в коже были достигнуты минутой раньше: на пятой минуте Qas составляла $104,4 \pm 1,6\%$ от фона ($p > 0,05$) и на шестой и пятой минуте практически не изменялась (рис. 1).

Таким образом, у больных ХБП нарушены механизмы эндотелий-зависимой вазодилатации в отдаленных от почек сосудах кожи, что проявилось

замедленным началом реакции, снижением амплитуды ответа, более быстрым достижением исходных значений.

Средний возраст больных ХБП составил $46,5 \pm 2,0$ года. С учетом различия ответной реакции на нитроглицерин у молодых и пожилых и с целью корректности сравнения мы объединили эти две возрастные группы. Средний возраст всех здоровых, которым была проведена нитроглицериновая проба, составил $40,3 \pm 2,3$ лет. Результаты вазодилаторного ответа на нитроглицерин у больных ХБП сравнивали с ответом этой объединенной группы здоровых.

У больных ХБП ответ на нитроглицерин, введенный в кожу тыла кисти методом электрофореза, значимо отличался от такового у здоровых людей. Во-первых, объемная скорость кровотока в коже увеличилась уже на первой минуте до $118,6 \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$), в то время как у здоровых в этой точке регистрации не было увеличения объемной скорости кровотока, что можно считать латентным периодом (табл. 3). Во-вторых, максимальное увеличение Qas у больных приходилось на вторую-третью минуты — до $125,2 \pm 3,3\%$ и $123,1 \pm 2,9\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с фоном), а у здоровых на третью-четвертую минуты — до $146,7 \pm 1,9\%$ и $148,2 \pm 2,6\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с фоном). Это максимальное увеличение Qas (амплитуда реакции), и она была достоверно выше у здоровых ($p < 0,05$). И, в-третьих, возвращение Qas к значениям, достоверно не отличающихся от фоновых, достигалось на пятой минуте, а у здоровых только на седьмой (рис. 2), то есть реакция на нитроглицерин у больных ХБП была короче.

Таким образом, не вызывает сомнения наличие у больных ХБП эндотелий-независимой вазодилатации в сосудах микроциркуляторного русла кожи, расположенных дистантно от почек, что свидетельствует о системном нарушении вазодилаторных реакций.

Таблица 3

Динамика объемной скорости кровотока в коже (в процентах к исходной) в пробе с нитроглицерином у здоровых и больных ХБП

Время измерения Qas	Здоровые n=40		ХБП n=60		р по сравнению со здоровыми
	Qas %, $\bar{X} \pm m$	р по сравнению с фоном	Qas %, $\bar{X} \pm m$	р по сравнению с фоном	
Фон	100		100		
1-я минута	$103,9 \pm 0,9$	$p > 0,05$	$118,6 \pm 3,1$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
2-я минута	$121,7 \pm 2,1$	$p < 0,05$	$125,2 \pm 3,3$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
3-я минута	$146,7 \pm 1,9$	$p < 0,05$	$123,1 \pm 2,9$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
4-я минута	$148,2 \pm 2,6$	$p < 0,05$	$114,3 \pm 2,3$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
5-я минута	$129,8 \pm 1,6$	$p < 0,05$	$104,8 \pm 1,8$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
6-я минута	$109,6 \pm 1,4$	$p < 0,05$	$103,6 \pm 1,4$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
7-я минута	$100,0 \pm 1,0$	$p > 0,05$	$101,4 \pm 0,8$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

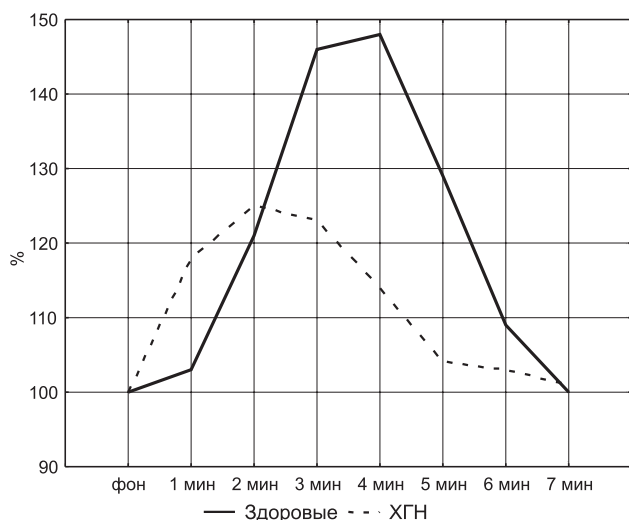


Рис. 2. Динамика объемной скорости кровотока в коже (в процентах к исходной) в пробе с нитроглицерином у здоровых лиц и больных ХБП.

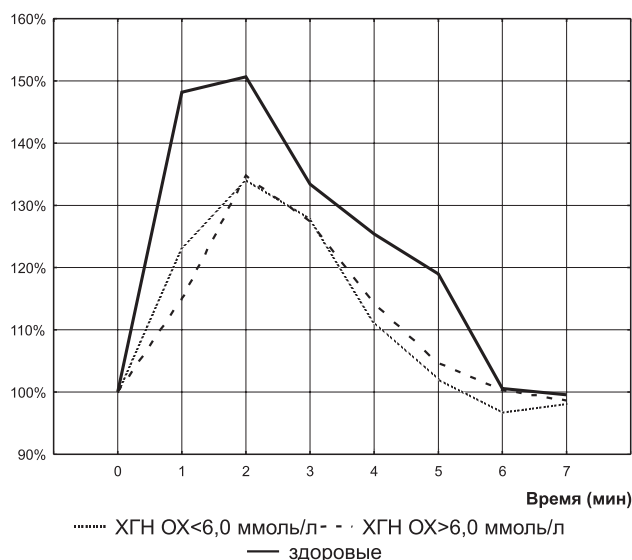


Рис. 3. Динамика объемной скорости кровотока в коже (в процентах к исходной) в пробе с ацетилхолином у здоровых лиц и больных ХБП.

Вазодилататорные реакции сосудов кожи у больных ХБП с нормальным и повышенным уровнем атерогенных липидов

Реакция на ацетилхолин в группах больных с

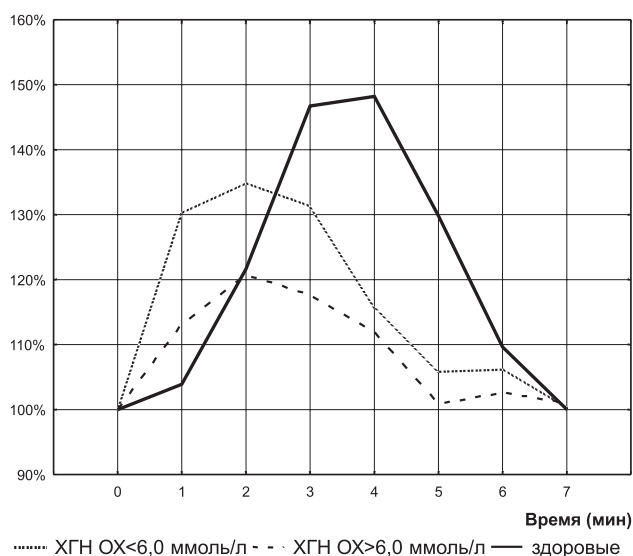


Рис. 4. Динамика объемной скорости кровотока в коже (в процентах к исходной) в пробе с нитроглицерином у здоровых лиц и больных ХБП с нормальным и повышенным уровнем общего холестерина в крови.

ХБП с нормальным и повышенным уровнем холестерина в крови не имела достоверных отличий по всем точкам регистрации объемной скорости кровотока в коже (рис. 3).

Не было выявлено связи вазодилататорной реакции сосудов кожи на ацетилхолин ни с уровнем общего холестерина, ни с ЛПНП, ни ЛПОНП, ни с ЛПВП, ни с триглицеридами, ни с коэффициентом атерогенности.

При исследовании вазодилататорной реакции сосудов кожи в пробе с нитроглицерином у больных ХБП с нормальным и повышенным уровнем холестерина в крови выявлены различия (табл. 4).

При одинаковом профиле реакции прирост Qas у больных с повышенным уровнем холестерина был менее значителен на первой минуте: $113,3 \pm 3,0\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с фоном) против $130,0 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с фоном). Разница прироста Qas между группами на первой минуте достоверна ($p < 0,05$). Максимум реакции у больных при $Xc < 6$ групп приходился на вторую минуту: при $Xc < 6$

Таблица 4

Динамика объемной скорости кровотока в коже (в процентах к исходной) в пробе с нитроглицерином у больных ХБП с нормальным и повышенным уровнем общего холестерина в крови

Время измерения Qas	OX < 6 ммоль/л n=18		OX > 6 ммоль/л n=42		р OX < 6 ммоль/л – OX > 6 ммоль/л
	Qas %, $\bar{X} \pm m$	р по сравнению с фоном	Qas %, $\bar{X} \pm m$	р по сравнению с фоном	
Фон	100		100		
1-я минута	$130,0 \pm 2,1$	$p < 0,05$	$113,3 \pm 3,0$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
2-я минута	$134,2 \pm 2,8$	$p < 0,05$	$120,3 \pm 3,0$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
3-я минута	$131,9 \pm 1,5$	$p < 0,05$	$118,2 \pm 3,0$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
4-я минута	$117,8 \pm 2,14$	$p < 0,05$	$112,2 \pm 2,4$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
5-я минута	$107,2 \pm 1,4$	$p > 0,05$	$102,7 \pm 1,7$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
6-я минута	$107,6 \pm 1,8$	$p > 0,05$	$102,9 \pm 1,7$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
7-я минута	$100,0 \pm 1,0$	$p > 0,05$	$102,0 \pm 0,9$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

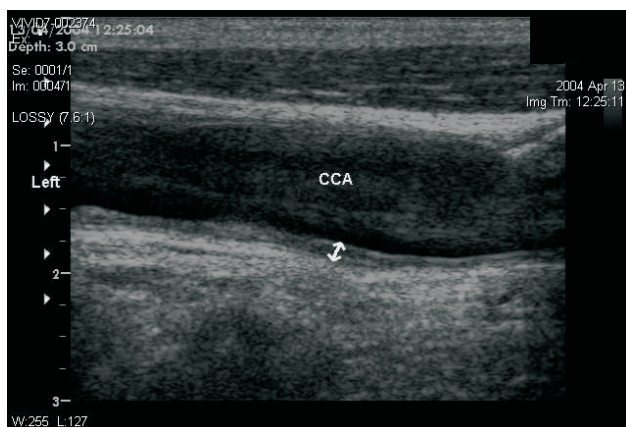


Рис. 5. Увеличенный комплекс интима-медиа в общей сонной артерии при дуплексном сканировании: расстояние между tunica intima и tunica adventicia (указано стрелкой).

ммоль/л $134,2 \pm 2,8\%$ и при $X_c > 6$ ммоль/л $120,3 \pm 3,0\%$ (рис. 4). Выявлена достоверность различия по амплитуде реакции между группами ($p < 0,05$). Есть достоверность различия и по темпу снижения вазодилаторного ответа на третьей минуте ($p < 0,05$). Таким образом, у больных с повышенным уровнем холестерина эндотелий-независимая вазодилатация нарушена в большей степени, чем у больных с нормальным уровнем общего холестерина крови.

Методом непараметрического корреляционно-го анализа подтверждено наличие связи ЭНВД сосудов кожи на нитроглицерин и рядом показателей липидограммы. Отрицательная корреляция выявлена с уровнями общего холестерина, ЛПНП-хол, ЛПОНП-хол, триглицеридов и коэффициентом атерогенности ($p < 0,05$), положительная – с уровнем ЛПВП-хол ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных ХБП липопротеиды участвуют в нарушениях эндотелий-независимых механизмов вазодилатации и не влияют на эндотелий-зависимые механизмы.

Вазодилаторные реакции сосудов кожи у больных ХБП с неизменной и увеличен-

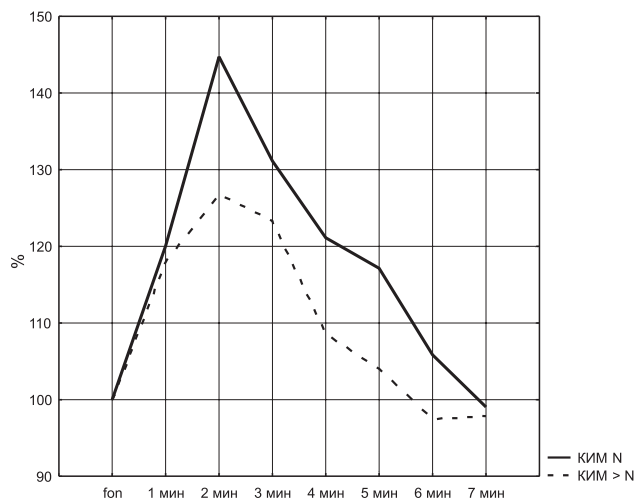


Рис. 6. Динамика объемной скорости кровотока в коже (в процентах к исходной) в пробе с ацетилхолином у здоровых лиц и больных ХБП с неизменным и увеличенным комплексом интима-медиа в сонных артериях.

ной толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии

Критерием риска развития сердечно-сосудистых заболеваний считается увеличение комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий. Утолщение КИМ рассматривают как признак раннего проявления атеросклеротического поражения сосудов (рис. 5). Методом дуплексного сканирования у 60 больных ХБП определяли толщину КИМ. У 30 больных толщина КИМ была нормальной ($0,66 \pm 0,03$ мм), у 30 – увеличенной ($1,02 \pm 0,21$ мм). Эти значения достоверно отличались ($p < 0,05$).

У больных ХБП с нормальной и увеличенной толщиной КИМ имело место нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации кожных сосудов (табл. 5).

Начальная фаза ответа на введенный внутривенно ацетилхолин у больных обеих обсуждаемых групп не отличалась ($p > 0,05$) (рис. 6). Время достижения максимальных значений объемной скорости кровотока в коже совпадало – это вторая минута, но амплитуда ответа у больных с увеличен-

Таблица 5

Динамика объемной скорости кровотока в коже (в процентах к исходной) в пробе с ацетилхолином у больных ХБП с неизменным и увеличенным комплексом интима-медиа в сонных артериях

Время измерения Qas	КИМ не увеличен n=30		КИМ увеличен n=30		p КИМ не увеличен – КИМ увеличен
	Qas %, $\bar{X} \pm m$	p по сравнению с фоном	Qas %, $\bar{X} \pm m$	p по сравнению с фоном	
Фон	100		100		
1-я минута	$120,0 \pm 2,0$	$p < 0,05$	$117,9 \pm 2,9$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
2-я минута	$144,7 \pm 2,8$	$p < 0,05$	$126,8 \pm 3,1$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
3-я минута	$131,1 \pm 2,2$	$p < 0,05$	$123,3 \pm 2,4$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
4-я минута	$121,1 \pm 1,3$	$p < 0,05$	$108,5 \pm 2,3$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
5-я минута	$117,1 \pm 1,2$	$p < 0,05$	$104,0 \pm 1,7$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
6-я минута	$105,8 \pm 1,1$	$p > 0,05$	$97,1 \pm 1,2$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
7-я минута	$99,0 \pm 0,8$	$p > 0,05$	$97,8 \pm 1,1$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

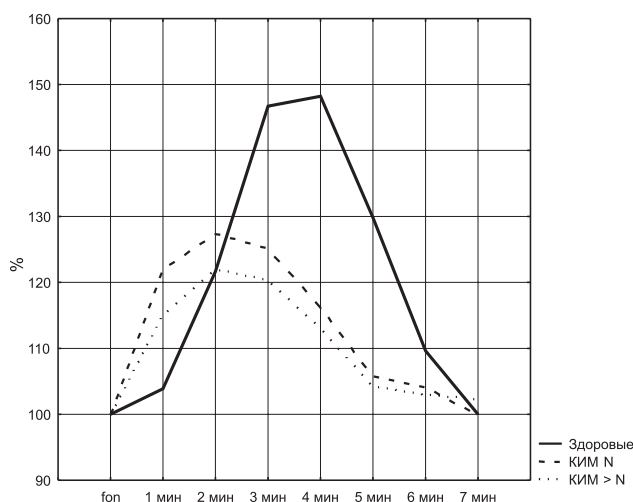


Рис. 7. Динамика объемной скорости кровотока в коже (в процентах к исходной) в пробе с нитроглицерином у здоровых лиц и больных ХБП с неизмененным и увеличенным комплексом интима-медиа в сонных артериях.

ным КИМ был достоверно ниже: $126,8 \pm 3,1\%$ против $144,7 \pm 2,8\%$ ($p < 0,05$). Возвращение Qas к значениям, не отличающимся от фоновых, у больных с увеличенным КИМ произошло минутой раньше, чем в случае неизмененного КИМ: на пятой минуте регистрации достоверно отличалась в обсуждаемых группах больных: $104,0 \pm 1,7\%$ против $117,1 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$). То есть у больных с утолщением КИМ реакция была меньшей по амплитуде и более короткой по времени.

Таким образом, у больных с инструментальными признаками атеросклеротического поражения сонных артерий имели место более выраженные нарушения механизмов эндотелий-зависимой вазодилатации в микрососудах кожи, для которых не характерны атеросклеротические морфологические изменения сосудистой стенки. Полученные данные свидетельствуют о наличии системных функциональных изменений эндотелия. Наравне с увеличенной толщиной комплекса интима-медиа в сонных артериях нарушенную эндотелий-зависимую дилатацию сосудов кожи можно считать предиктором развития атеросклероза.

При сравнении ответной реакции сосудов кожи на нитроглицерин ни по скорости возникновения ее, ни по амплитуде, ни по времени возвращения к исходным значениям достоверной разницы у больных ХБП с неизмененным и увеличенным КИМ не получено ($p > 0,05$ по всем точкам регистрации Qas) (рис. 7).

Таким образом, у больных с ХБП выявлены признаки нарушения микроциркуляции в сосудах кожи. Учитывая универсальность механизмов регуляции тонуса капилляров, можно предположить, что аналогичные изменения в регуляции тонуса

имеются и в других сосудистых бассейнах, в том числе внутриорганных. Данный факт особенно интересен, так как в группе обследуемых не отмечалось клинических признаков сердечно-сосудистой патологии. Если наши рассуждения справедливы, то недостаточная вазодилатация в микрососудах кожи, выявляемая при помощи фармакологических проб с вазоактивными веществами, может свидетельствовать о том, что сосудистые нарушения у больных ХБП возникают задолго до появления клинической симптоматики сердечно-сосудистых расстройств. Это требует особого внимания к обследованию сердечно-сосудистой системы у больных с дисфункцией почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring – the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Brit Heart Journ* 1985; 53: 363-373
2. Fuster V, Lewis A. Mechanisms leading to myocardial infarction: Insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-2146
3. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671
4. Петрищев НН. Современные аспекты эндотелиопротекции в клинической практике. Ангиопротекция в практике терапевта: Материалы III Конгресса терапевтов Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального округа России. СПб., 2004; 3-6
5. Петрищев НН, Власов ТД. Физиология и патофизиология эндотелия. В: Петрищев НН, ред. *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция*. Изд-во СПбГМУ, СПб., 2003; 4-38
6. Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. *J Intern Med* 1999; 245(4): 315-321
7. Шишкин АН, Кирилюк ДВ. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек. *Нефрология* 2005; 9(2): 16-22
8. Noguera A, Busquets X, Saulea J et al. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic pulmonary disease. *Am J Crit Care Med* 1998; 158(5): 1664-1668
9. Гомазков ОА. Пептиды в кардиологии. Биохимия. Физиология. Патология. Информация. Анализ. Материк Альфа, М., 2000; 143
10. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Кочемасова ТВ и др. Дисфункция эндотелия в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета. *Рос физиол журн им И.М. Сеченова* 2001; 87(8): 1073-1084
11. Shirahase H, Fujiwara M, Usui H, Kurahashi K. A possible role of thromboxane A2 in endothelium in maintaining resting tone and producing contractile response to acetylcholine and arachidonic acid in canine cerebral artery. *Blood Vessels* 1987; 24: 117-119
12. Kato T, Iwama Y, Okumura K et al. Prostaglandin H2 may be the endothelium-derived contracting factor released by acetylcholine in the aorta of the rat. *Hypertension* 1990; 15: 475-482
13. Marie I, Beny JL. Endothelial dysfunction in murine model of systemic sclerosis. *J Invest Dermatol* 2002; 119(6): 1379-1385
14. Cannon RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clin Chem* 1998; 44: 1809-1819
15. Forstermann U, Bissel JP, Kleinert H. Expressional control of the constitutive isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). *FASEB J* 1998; 12: 773-790

16. Li H., Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* 2000; 90: 244-254
17. Sessa WC. The nitric oxide synthase family of proteins. *J Vasc Res* 1994; 31: 131-143
18. Манухина ЕБ, Смирин БВ, Малышев ИЮ и др. Депонирование оксида азота в сердечно-сосудистой системе. *Известия РАН. Серия биологическая* 2002; 3
19. Onda T, Mashiko S, Hamano M et al. Enhancement of endothelium-dependent relaxation in the aorta from stroke-prone spontaneously hypertensive rats at developmental stages of hypertension. *Clin Exp Pharm Physiol* 1994; 21: 857-863
20. Liischer TF. The endothelium in hypertension: bystander, target or mediator? *J Hypertens* 1994; 12 [suppl 10]: S105-S116
21. Wever RMF, Liischer TF, Consentino F et al. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 1998; 97: 108-112
22. Muijsers RBR, Folkets G, Henricks PAJ et al. Peroxynitrite: a two-faced metabolite of nitric oxide. *Life Sci* 1997; 60: 1833-1845
23. Ванин АФ, Манухина ЕБ, Лапшин АВ, Меерсон ФЗ. Усиление синтеза оксида азота в стенке аорты при экспериментальном инфаркте миокарда. *Бюл экспер биол* 1993; 116(8): 142-144
24. Манухина ЕБ, Покидышев ДА, Маленюк ЕБ и др. Защитный эффект окиси азота при тепловом шоке. *Известия РАН. Серия биологическая* 1997; 1: 54-58
25. Стокле Ж-К, Мюлле Б, Андрианцохайна Р, Клещев А. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов. *Биохимия* 1998; 63 (7): 976-983
26. Star RA. Nitric oxide: Southwestern Internal Medicine Conference. *Am J Med Soc* 1993; 306: 348-355
27. Koch MA, Hasser EM, Schadt JC. Influence of nitric oxide on the hemodynamic response to hemorrhage in conscious rabbits. *Am J Physiol* 1995; 37: R171-R182
28. Mitsuhashi H, Takeuchi H, Saitoh J et al. An inhibitor of nitric oxide synthase, N(omega)-nitro-L-arginine-methyl ester, attenuates hypotension but does not improve cardiac depression in anaphylaxis in dogs. *Shock* 1995; 3: 447-453
29. Arnal J-F, Dinh-Xuan A-T, Pueyo M et al. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology. *Cell Mol Life* 1999; 55: 1078-1087
30. Abrahamsson T, Brandt U, Marklund SL et al. Vascular bound recombinant extracellular superoxide dismutase type C protect against the detrimental effects of superoxide radicals on endothelium-dependent arterial relaxation. *Circulat Res* 1992; 70: 264-271
31. Pagano PJ, Tornheim K, Cohen RA. Superoxide anion production by the rabbit thoracic aorta: Effect of endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol* 1993; 265: H707-H712
32. Cohen RA. The role of nitric oxide and other endothelium-derived vasoactive substances in vascular disease. *Progr Cardio-Vasc Dis* 1995; 38: 105-128
33. Feliciano L, Henning RJ. Coronary artery blood flow: physiologic and pathophysiologic regulation. *Clin Cardiol* 1999; 22: 775-786
34. Galle J, Bauersachs J, Bassenge E, Busse R. Arterial size determines the enhancement of contractile responses after suppression of endothelium-derived relaxing factor formation. *Pflugers Arch* 1993; 422: 564-569
35. Lozano G, Pagliaro P, Gatullo D, Marsh NA. Control of coronary blood flow by endothelial release of nitric oxide. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 783-789
36. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995; 323: 356-363
37. Schwarz P, Diem R, Dun NJ, Forstermann U. Endogenous and exogenous nitric oxide inhibits norepinephrine release from rat heart sympathetic nerves. *Circulat Res* 1995; 77: 841-848
38. Hare J, Colluci WS. Role of nitric oxide in the regulation of myocardial function. *Progr Cardiovasc Res* 1995; 28: 155-166
39. Lewis MJ, Shah AM. Endothelial modulation of myocardial contraction. *Endothelium* 1994; 1: 237-243
40. Welch G, Loscalzo J. Nitric oxide and cardiovascular system. *J Cardiovasc Surg* 1994; 9: 361-371
41. Jeremy JY, Rowe D, Emsley AM, Newby AC. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 580-594
42. Han X, Shimoni Y, Giles WR. An obligatory role for nitric oxide in autonomic control of mammalian heart rate. *J Physiol* 1994; 476: 309-314
43. Minami N, Imai Y, Nishiyama H, Abe K. Role of nitric oxide in the development of vascular α 1-adrenoreceptor desensitization and pressure diuresis in conscious rats. *Hypertension* 1997; 29: 969-975
44. Tolins IP, Raij R. Role of endothelium-derived relaxing factor in hemodynamic response to acetylcholine in vivo. In: *Nitric oxide from L-arginin: a bioregulatory system*. Royal Society, London, 1989; 13
45. Thiemerman C, Vane J. Inhibition of nitric oxide synthesis reduces the hypotension induced by bacterial lipopolysaccharides in the rat in vivo. *Eur J Pharmacol* 1990; 182: 591-595
46. Gardiner SM, Compton AM, Bennett T et al. Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide. *Hypertension* 1990; 15: 486-492
47. Zatz R, Baylis C. Chronic nitric oxide inhibition model six years on. *Hypertension* 1998; 32: 958-964
48. Gerova M. Nitric oxide compromised hypertension: facts and enigmas. *Physiol Res* 2000; 49: 27-35
49. Baylis C, Mitruka B, Deng A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produced systemic hypertension and glomerular damage. *J Clin Invest* 1992; 90: 278-281
50. Chatziantoniou C, Boffa J, Ardaillou R, Dussaule J. Nitric oxide inhibition and early activation of type I collagen gene in renal resistance vessels and glomeruli in transgenic mice. *J Clin Invest* 1998; 101: 2780-2789
51. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N et al. Chronic exercise in dog increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circulat Res* 1994; 74: 349-353
52. Koller A, Kaley G. Shear stress dependent regulation of vascular resistance in health and disease: role of endothelium. *Endothelium* 1996; 4: 247-272
53. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115
54. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1468-1474
55. Antony I, Lerebours G, Nitemberg A. Loss of flow-dependent coronary artery dilatation in patients with hypertension. *Circulation* 1995; 91: 1624-1628
56. Lind L, Sarabi M, Millgard J. Methodological aspects of the evaluation of endothelium-dependent vasodilatation in the human forearm. *Clin Physiol* 1998; 18: 81-87
57. Egashira K, Suzuki S, Hirooka Y et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation of large epicardial and resistance coronary arteries in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 201-206
58. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-27
59. Anderson WD, Klein JL, Manoukian SV. Coronary flow mediated dilation is preserved in hypertensive patients. *J Am Coc Cardiol* 1994; 23: 107A
60. Minor RI, Myers PR, Guerra R Jr et al. Diet-induced atherosclerosis increases the release of nitrogen oxides from rabbit aorta. *J Clin Invest* 1990; 86: 2109-2116
61. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991; 338: 1546-1550
62. Cardillo C, Kilcoyne CM, Quyyumi AA et al. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 851-856

63. Rudic RD, Sessa WC. Nitric oxide in endothelial dysfunction and vascular remodeling: Clinical correlates and experimental links. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 673-677
64. Birnbaum Y, Fishbein MC, Luo H et al. Regional remodeling of atherosclerotic arteries: a major determinant of clinical manifestations of disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1149-1164
65. Nimaguchi K, Egashira K, Takemoto M et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis causes coronary microvascular remodeling in rats. *Hypertension* 1995; 26: 957-962
66. Luvara G, Pueyo M, Philippe M et al. Chronic blockade of NO synthase activity induces a proinflammatory phenotype in the arterial wall: prevention by angiotensin II antagonism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1408-1416
67. Godecke A, Decking UK, Ding Z et al. Coronary hemodynamics in endothelial NO synthase knockout mice. *Circulat Res* 1998; 82: 186-194
68. Huang PL, Huang Z, Mashimo H et al. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature* 1995; 377: 239-242
69. Moroi M, Zhang L, Yasuda T et al. Interaction of genetic deficiency of endothelial nitric oxide, gender, and pregnancy in vascular response to injury in mice. *J Clin Invest* 1998; 101: 1225-1232
70. Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Madri JA, Sessa WC. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1997; 100: 3131-3139
71. Meeus F, Kourilsky O, Guerin AP et al. Pathophysiology of cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58 [suppl 76]: 140-146
72. Morris STW, McMurray JJV, Spiers A, Jardine AG. Impaired endothelial function in isolated human uremical resistance arteries. *Kidney Int* 2001; 60(3): 1077-1081
73. Bennet-Richards KJ, Kattenhorn M, Donald AE et al. Oral L-arginine does not improve endothelial dysfunction in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2002; 62(4): 1372-1377
74. Yao Q, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients. *Hemodialysis Int* 2004; 8(2): 118-123
75. Tyralla K, Amann K. Morphology of the heart and arteries in renal failure. *Kidney Int* 2003; 63 [suppl] 84: 80-85
76. Kazuhiro S. Expression and regulation of endothelial nitric oxide synthase. *TCM* 1997; 7(1): 28-37
77. Robert MF, Rabelink TJ. Atherosclerosis and two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 1998; 97: 108-112
78. Шебеко ВИ, Родионов ЮЯ. Дисфункция эндотелия при гиперхолестеринемии и атеросклерозе. *Мед Новости* 1997; (11): 12-17
79. Holvoet P. Endothelial dysfunction, oxidation of low-density lipoprotein and cardiovascular disease. *Ther Apheresis and Dialysis* 1999; 3(4): 287-292
80. Galle J, Schneider R, Heinloth A et al. Lp(a) and LDL induce apoptosis in human endothelial cells and in rabbit aorta: role of oxidative stress. *Kidney Int* 1999; 55(4): 1450-1456
81. Heermeir K, Schneider R, Heinloth A et al. Oxidative stress mediates apoptosis induced by oxidized low-density lipoprotein and oxidized lipoprotein(a). *Kidney Int* 1999; 56(4): 1310-1315
82. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-1051
83. Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. *J Intern Med* 1999; 245(4): 315-321
84. Noon JP, Walker BR, Hand MF, Webb HD. Studies with iontophoretic administration of drugs to human dermal vessels in vivo: cholinergic vasodilatation is mediated by dilator prostanoids rather than nitric oxide. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45 (6): 545-551
85. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn MP et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 228-234
86. Lu Q, Eriksson M, Jogestrand T et al. Micro- and macrocirculatory effects of apheresis in patients with familial hyperlipidemia. *Ther Apheresis and Dialysis* 2003; 7(1): 115-120
87. Freiman PC, Mitchell GG, Heistad DD et al. Atherosclerosis impairs endothelium-dependent vascular relaxation to acetylcholine and thrombin in primates. *Circ Res* 1986; 58: 783-789
88. Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC et al. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest* 1987; 80: 1808-1811
89. Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D et al. Oral L-arginine administration attenuates postprandial endothelial dysfunction in young healthy males. *J Clin Pharm Ther* 2001; 25(5): 343-349
90. Algotsson A. Serum lipids and lipoproteins are correlated to skin vessel reactivity in healthy women. *J Intern Med* 1996; 239(2): 147-153
91. Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC et al. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest* 1987; 80: 1808-1811
92. Benzuly KH, Padgett RC, Kaul S et al. Functional improvement precedes structural regression of atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89: 1810-1818
93. Srisawat S, Phivthong-Ingam L, Unchern S et al. Improvement of vascular function by chronic administration of a cyclo-oxygenase inhibitor in cholesterol-fed rabbits. *Clin Exp Pharm Physiol* 2003; 30 (5-6): 405-409
94. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad and the ugly. *Am J Physiol* 1996; 271: 1424-1437
95. Sand C, Peters SLM, Pfaffendorf M et al. Effects of hypochlorite and hydrogen peroxide on cardiac autonomic receptors and vascular endothelial function. *Clin Exp Pharm Physiol* 2003; 30 (4): 249-255
96. Martinet W, De Meyer GRY, Herman AG, Kockx M. Reactive oxygen species induce RNA damage in human atherosclerosis. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(5): 323-329
97. Баранова ЕИ, Большакова ОО. Клиническое значение гипергомоцистеинемии. *Артериальная гипертензия* 2004; 10(1): 12-15
98. Malinow MR. Hyperhomocysteinemia: a common and easily reversible risk factor for occlusive atherosclerosis. *Circulation* 1990; 81: 2004-2006
99. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-881
100. Selhub J, Jacques PF, Boston AG et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 286-291
101. Stampfer M, Malinow M. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? *N Engl J Med* 1995; 332: 328-329
102. Graham M, Daly L, Refsum H et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European concerted action project. *JAMA* 1997; 277(22): 1775-1781
103. Tawacoli A, Omland T, Gerhard M et al. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119-1121
104. Welch G, Loscalzo J. Homocysteine and atherosclerosis. *New Engl J Med* 1998; 338(15): 1042-1050
105. Wang XL, Duarte N, Cai H et al. Relationship between total plasma homocysteine, polymorphisms of homocysteine metabolism related enzymes, risk factors and coronary artery disease in the Australian hospital-based population. *Atherosclerosis* 1999; 146: 133-140
106. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocysteine-induced arteriosclerosis: the role of endothelial injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976; 58: 731-741

107. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelial derived relaxing factor and related oxide of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91: 308-318
108. Van den Berg M, Boers GH, Franken DG et al. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in young patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 176-181
109. Lentz SR, Sobey CG, Piegors DJ et al. Vascular dysfunction in monkeys with diet induced hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 24-29
110. Woo KS, Chook P, Lolin YI et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997; 96: 2542-2544
111. Lambert J, van den Berg M, Steyn M et al. Familial hyperhomocysteinemia and endothelium-dependent vasodilation and arterial distensibility of large arteries. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 743-751
112. Шевченко ОП, Олефrienко ГА. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение. *Лаборатория* 2002; (1): 3-7
113. Malinow MR. Homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases. *J Intern Med* 1994; 236: 603-617
114. Berwanger CL, Jeremy JY, Stansby GD. Homocysteine and vascular disease. *Br J Surg* 1995; 82: 726-731
115. Celermajer DS, Sorenson KE, Ryalls M et al. Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 854-858
116. Upchurch GR, Welch G, Fabian A et al. Stimulation of endothelial nitric oxide production by homocysteine. *Atherosclerosis* 1997; 132: 177-185
117. Demuth K, Atger V, Borderie D et al. Homocysteine decreases endothelin-1 production by cultured human endothelial cells. *Eur J Biochem* 1999; 263(2): 367-372
118. Emsley AM, Jeremy JY, Gomes GN et al. Investigation of the inhibitory effects of homocysteine and copper on nitric oxide-mediated relaxation of rat isolated aorta. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1034-1040
119. Zhang X, Li H, Jin H et al. Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: 671-678
120. Weiss N, Heydrick SJ, Postea O et al. Influence of hyperhomocysteinemia on the cellular redox state – impact on homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1455-1461
121. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996; 98(1): 5-7
122. Jia L, Furchgott RF. Inhibition by sulph-hydryl compounds of vascular relaxation induced by nitric oxide and endothelium-derived relaxing factor. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 371-378
123. Emsley A, Plane F, Angelini GD, Jeremy JY. Copper interacts with homocysteine to inhibit nitric oxide formation in the rat isolated aorta. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 47-53
124. Glyglewski RJ, Palmer RMJ, Moncada S. Superoxide anion plays a role in the breakdown of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1986; 320: 454-456
125. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factors. *Am J Physiol* 1986; 250: H822-H827
126. McAninly J, Williams DLH, Askew SC et al. Metal-ion catalysis in nitrosothiol (RSNO) decomposition. *J Chem Soc Commun* 1993; 23: 1758-1759
127. Starkebaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest* 1986; 77: 1370-1376
128. Heinecke JW, Rosen H, Suzuki LA, Chait A. The role of sulfur-containing amino acids in superoxide production and modification of low-density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1987; 262: 10098-10103
129. Upchurch GR, Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine, EDRF and endothelial function. *J Nutr* 1996; 126: 1290S-1294S
130. Welch G, Upchurch G, Loscalzo J. Hyperhomocysteinemia and atherothrombosis. *Ann NY Acad Sci* 1997; 811: 48-58
131. Coppola A, Davi G, De Stefano V et al. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 243-254
132. Fu W, Dudman N, Perry M, Wang H. Homocysteinemia attenuates hemodynamic responses to nitric oxide in vivo. *Atherosclerosis* 2002; 161(1): 169-176
133. Perna AF, Ingrosso D, Lombardi C et al. Possible mechanisms of homocysteine toxicity. *Kidney Int* 2003; 63 [suppl 84]: S137-S140
134. Hucks D, Thuraingam RC, Raftery MJ, Yaqoob MM. Homocysteine induced impairment of nitric oxide-dependent vasorelaxation is reversible by the superoxide dismutase mimetic TEMPOL. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(8): 1999-2005
135. Boaz M, Smetana S, Weinstein T et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular in end stage renal disease (SPACE): randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1213-1218
136. Tepel M, van der Giet M, Statz M et al. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end stage renal failure. *Circulation* 2003; 107: 992-994
137. Drunat S, Moati N, Paul JL. Homocysteine-induced decrease in endothelin-1 production is initiated at extracellular level and involves oxidative products. *Eur J Biochem* 2001; 268 (20): 5287-5291
138. Pathasarathy S. Oxidation of low-density lipoprotein by thiol compounds leads to its recognition by acetyl LDL receptor. *Biochem Biophys Acta* 1987; 917: 337-340
139. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelium-derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992; 89: 10-18
140. Blom HJ. Lipid peroxidation and susceptibility of low-density lipoprotein to in vitro oxidation in hyperhomocysteinemia. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 149-154
141. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270: 319-324
142. Tawacoli A, Forgiione M, Stuebelinger M et al. Homocysteine impairs coronary microvascular dilator function in humans. *JACC* 2002; 40(6): 1051-1058
143. Schnyder G, Roffi M, Pin R et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; 345(22): 1593-1600
144. Van Dijk RA, Rauwerda JA, Steyn M et al. Long-term homocysteine-lowering treatment with folic acid plus pyridoxine is associated with decreased blood pressure but not with improved brachial artery endothelium-dependent vasodilation or carotid artery stiffness: a 2-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2072-2079
145. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 565-575
146. Wronne EM, Hornberger JM, Zehnder J et al. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 420-426
147. Van Guldener C, Janssen MJ, Lambert J et al. No change in impaired endothelial function after long-term folic acid therapy of hyperhomocysteinemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 106-112
148. Austen SK, Coombes JS, Fassett RG. Homocysteine-lowering therapy in renal disease. *Clin Nephrol* 2003; 60: 375-385
149. Vallance P, Leone A, Calver A et al. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 [suppl 12]: S60-S62
150. Fickling SA, Leone AM, Nussey SS et al. Synthesis of NG, Ng dimethylarginine by human endothelial cells. *Endothelium* 1993; 1: 137-140

151. Boger RH, Bode-Boger SM, Tsao PS et al. The endogenous NO synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) exerts pro-atherosclerotic effects in cultured human endothelial cells. *Circulation* 1997; 96; [suppl 1]: 1588
152. Bode-Boger SM, Boger RH, Kieke S et al. Elevated L-arginine/dimethylarginine ratio contributes to enhanced systemic NO production by dietary L-arginine in hypercholesterolemic rabbits. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 219: 598-603
153. Boger RH, Bode-Boger SM, Phivthong-Ingam L et al. Dietary L-arginine slows the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits: comparison with lovastatin. *Circulation* 1997; 96: 1282-1290
154. Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W et al. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive. *Circulation* 1997; 95: 2068-2074
155. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A et al. Asymmetric dimethylarginine: a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842-1847
156. Malinow MR. Homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases. *J Intern Med* 1994; 236: 603-617
157. Boger RH, Bode-Boger SM, Sydow K et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1557-1561
158. Hornig B, Bode-Boger SM, Arakawa N et al. Lack of improvement of homocyst(e)ine-induced endothelial dysfunction during supplementation with B vitamins in patients with arterial occlusive disease. *Circulation* 1999; 100 [suppl 1]: 757
159. Zoccali C, Mallamaci LS, Maas R et al. Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62(1): 339-345
160. Fliser D, Kielstein JT, Haller H, Bode-Boger SM. Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor in renal disease? *Kidney Int* 2003; 63 [suppl 84]: 37-43
161. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63 [suppl 85]: 105-111
162. Suliman ME, Stenvinkel P, Heimbürger O et al. Plasma sulfur amino acids in relation to cardiovascular disease, nutritional status, and diabetes mellitus in patients with chronic renal failure at start of dialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 480-488
163. Faraci FM, Orgren K, Heistad DD. Impaired relaxation of the carotid artery during activation of ATP-sensitive potassium channels in atherosclerotic monkeys. *Stroke* 1994; 25: 178-182
164. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6369-6373
165. Tang L, Mamotte CD, van Bockxmeer FM, Taylor RR. The effect homocysteine on DNA synthesis in cultured human vascular smooth muscle. *Atherosclerosis* 1998; 136: 169-173
166. Hansrani M, Gillespie J, Stransby G. Homocysteine in myointimal hyperplasia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 3-10
167. Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease: enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2074-2081
168. Noris M, Remuzzi G. Physiology and pathophysiology of nitric oxide in chronic renal disease. *Proc Assoc Am Phys* 1999; 111(6): 602-608
169. Bencherit S, Green J, Katz D et al. Early endothelial dysfunction following renal mass reduction in rats. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(1): 26-31
170. Asahi K, Ichimori K, Nakazawa H et al. Nitric oxide inhibits the formation of advanced end products. *Kidney Int* 2000; 58(4): 1780-1785
171. Stenvinkel P, Alvestrand A. Review Articles Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences and therapy. *Semin Dialysis* 2002; 15(5): 329-335
172. Ребров АП, Зелепукина НЮ. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2001; 3(4): 39-46
173. Watts GF, Herrmann S, Dogra GK et al. Vascular function of the peripheral circulation in patients with nephrosis. *Kidney Int* 2001; 60(1): 182-187
174. Dogra GK, Watts GF, Herrmann S et al. Statin therapy improves brachial artery endothelial function in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002; 62 (2): 550-556
175. Hausberg M, Kisters K, Kosch M et al. Flow-mediated vasodilation and distensibility of the brachial artery in renal allograft recipients. *Kidney Int* 1999; 55(3): 1104-1109
176. Asberg A, Holdaas H, Jardine AG et al. Fluvastatin reduces atherogenic lipids without any effect on native endothelial function early after kidney transplantation. *Clin Transplantation* 2003; 17(4): 385-391
177. Paisley KE, Beaman M, Tooke JE et al. Endothelial dysfunction and inflammation in asymptomatic proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63(2): 624-631
178. Hand MF, Haynes WG, Webb DJ. Hemodialysis and L-arginine, but not D-arginine, correct renal failure-associated endothelial dysfunction. *Kidney Int* 1998; 53(4): 1068-1073
179. London GM, Pannier B, Agharazii M et al. Forearm reactive hyperemia and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004; 65(2): 700-705
180. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ et al. Postischemic vasodilation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 57(3): 1091-1097
181. Wang D, Iversen J, Wilcox CS, Strandgaard S. Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64(4): 1381-1386
182. Al-Nimri MA, Komers R, Oyama TT et al. Endothelial-derived vasoactive mediators in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 63(5): 1776-1782
183. Oflaz H, Turkmen A, Kazancioglu R et al. The effect of calcineurin inhibitors on endothelial function in renal transplant recipients. *Clin Transplantation* 2003; 17(3): 212-217
184. Annuk M, Zilmer M, Fellstrom B. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: Impact on cardiovascular disease. *Kidney Int* 2003; 63 [suppl 84]: 50-54

Поступила в редакцию 17.10.2007 г.
 Принята в печать 12.11.2007 г.

© М.М.Волков, О.А.Дегтерева, А.В.Смирнов, Е.В.Шевякова, И.Ю.Панина, И.И.Трофименко, 2007
УДК 616.61-036.12-06:616.71-003.84-02:613.13-002.2

М.М. Волков, О.А. Дегтерева, А.В. Смирнов, Е.В. Шевякова, И.Ю. Панина, И.И. Трофименко

АТЕРОСКЛЕРОЗ КАК ОСНОВНОЙ ФАКТОР КАЛЬЦИНОЗА КЛАПАННОГО АППАРАТА СЕРДЦА В ДОДИАЛИЗНОМ ПЕРИОДЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

M.M. Volkov, O.A. Degtereva, A.V. Smirnov, E.V. Shevyakova, I.Yu. Panina, I.I. Trofimenko

ATHEROCLEROSIS AS THE MAIN FACTOR OF CALCINOSIS OF THE HEART VALVE APPARATUS IN THE PREDIALYSIS PERIOD OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: определить частоту кальциноза митрального (МК) и аортального (АК) клапанов сердца у пациентов в додиализном периоде хронической болезни почек (ХБП) и установить факторы, с ним связанные. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование вошли 317 пациентов (46,1% мужчин и 53,9% женщин) с ХБП 1-5 стадий в додиализном периоде, в возрасте $50,7 \pm 15,2$ лет (14-84). Пациенты с хроническим гломерулонефритом составляли 30,7%, с диабетической нефропатией 29,4%, с гипертонической болезнью 17,7%, с прочими заболеваниями - 22,0%. Пациентам выполняли доплер-эхокардиографию (доплер-ЭхоКГ), суточное мониторирование АД, ЭКГ. Состояние МК и АК оценивали как норму, уплотнение, кальциноз (фиброзного кольца или створок). Толщину комплекса интима-медия сонных артерий (КИМ) измеряли с двух сторон на 3 уровнях. У части пациентов определяли интактный паратгормон, выполняли денситометрию костей предплечья, рентгенологически определяли толщину кортикальных слоев 2-й пястной кости, измеряли суммарную протяженность кальциноза брюшной аорты по методике А.Е. Нак и соавт. [1]. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Кальциноз клапанов в обследованной группе выявлен у 22,1% пациентов: АК – у 6,3%, МК – 4,1% и обоих клапанов у 11,7%. При сравнении групп, различающихся по наличию кальциноза клапанов (АК, МК или обоих), выявлено, что у пациентов с кальцинозом была больше толщина КИМ ($p < 0,001$), старше возраст ($p < 0,001$), чаще встречался сахарный диабет ($p < 0,001$), ИБС ($p < 0,001$), сердечная недостаточность ($p < 0,001$), было выше АД ($p < 0,001$), была ниже СКФ по формуле MDRD ($p = 0,033$), меньше размеры почек ($p = 0,039$) и толщина их паренхимы ($p = 0,015$), отмечалась тенденция к более высоким значениям паратгормона ($p = 0,089$). При использовании многофакторных методов (дискриминантного анализа) обнаружено, что на кальциноз клапанов независимо влияли толщина КИМ ($p < 0,001$) и наличие сахарного диабета ($p = 0,024$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Кальциноз сердечных клапанов выявлен у 22,1% пациентов в додиализном периоде ХБП. Он тесно связан с атеросклерозом (в свою очередь ассоциированным с возрастом пациентов, гипертензией, снижением СКФ, воспалительными изменениями), а также с наличием сахарного диабета.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, атеросклероз, сердце, клапанный аппарат, кальцификация.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to determine the incidence of calcinosis of the mitral (MV) and aortal (AV) heart valves in patients in the predialysis period of chronic kidney disease (CKD) and the associated factors. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included 317 patients (46.1% of men and 53.9% of women) with 1-5 stages of CKD in the predialysis period. The age of the patients was 50.7 ± 15.2 years (14-84). There were 30.7% of patients with chronic glomerulonephritis, 29.4% with diabetic nephropathy, 17.7% with essential hypertension, 22.0% with other diseases. Doppleroechocardiography (Doppler-EchoCG), daily monitoring of AP, ECG were performed. The state of MV and AV was assessed: norm, hardening, calcinosis (of fibrous ring or cusps). The thickness of the carotid artery intima-media complex (IMC) was measured on two sides at 3 levels. In part of the patients the intact parathormone was determined, densitometry of the forearm bones was made, the thickness of cortical layers of the 2nd metacarpal bone was determined by X-ray examination, total extension of the abdominal aorta calcinosis was measured by the A.E.Hak et al. method. **RESULTS.** Valve calcinosis was detected in 22.1% of the first group patients: AV – in 6.3%, MV – in 4.1% and of the both valves in 11.7%. A comparison of the groups different in the presence of valve calcinosis (AV, MV or both) has shown that patients with calcinosis had greater thickness of IMC ($p < 0.001$), older age ($p < 0.001$), more often incidence of diabetes mellitus ($p < 0.001$), IHD ($p < 0.001$), heart failure ($p < 0.001$), higher AP ($p < 0.001$), lower GFR by MDRD formula ($p = 0.033$), less sizes of the kidneys ($p = 0.039$) and their parenchyma thickness ($p = 0.015$), tendency towards higher values of parathormone ($p = 0.089$). Using multifactor methods (discriminative analysis) revealed that valve calcinosis was independently influenced by IMC thickness ($p = 0.001$) and diabetes mellitus ($p = 0.024$). **CONCLUSION.** Heart valve calcinosis was revealed in 22.1% of the patients in the predialysis period of CKD. It was closely associated with atherosclerosis (in its turn associated with the patient's age, hypertension, lower GFR, inflammatory alterations) and diabetes mellitus.

Key words: chronic kidney disease, atherosclerosis, heart, valve apparatus, calcification.

ВВЕДЕНИЕ

Патология сердечно-сосудистой системы, по результатам многочисленных исследований, является основной причиной смерти больных с хронической болезнью почек (ХБП) [2, 3, 4]. В ее прогрессировании заметную роль играет кальциноз сердечных клапанов, который приводит к стенозам и недостаточности клапанов, дилатации полостей сердца, гипертрофии миокарда, нарушению функции сердца, что неизбежно ведет к повышению летальности [5, 6]. Кальциноз сердечных клапанов встречается и в общей популяции, но, по данным многочисленных исследований его частота возрастает уже на ранних стадиях ХБП и достигает максимума у пациентов на заместительной почечной терапии. Так, S. Mazzaferro и соавт. [7] выявили кальциноз МК у 8,9% обследованных в общей популяции, у 16,4% в додиализном периоде ХБП и у 38,6% больных во время гемодиализного лечения. По другим данным, кальциноз кольца МК в додиализном периоде присутствовал только у 5,6% пациентов, во время диализного лечения у 16,7% пациентов [8]. K. Vijak и соавт. [9] обнаружили кальцинацию клапанов у 4,8% пациентов до ГД и у 28% диализных больных. Данные о факторах риска кальциноза клапанов сердца в группе ди-

ализных больных противоречивы, но изучены достаточно подробно. Показано неблагоприятное влияние пожилого возраста пациентов [10, 11, 12, 13], длительности гемодиализной терапии [10, 11, 7, 14], гиперфосфатемии [13,15], гиперпаратиреоза [15,7], нарушений липидного обмена [13, 14], артериальной гипертензии [10, 11, 16], хронического воспаления [15] и ряда других факторов.

Додиализный период ХБП изучен значительно хуже. Известно, что уже на ранних стадиях ХБП нарушается фосфорно-кальциевый обмен: снижается уровень активной формы витамина D – кальцитриола, повышается концентрация ПТГ [17], что может способствовать кальцификации сосудов и клапанов. Однако работ, посвященных факторам риска кальциноза сердечных клапанов на этом этапе течения ХБП, очень мало. В доступной литературе есть лишь сведения о связи между частотой кальциноза клапанов и выраженностью снижения СКФ [18,19]. Вместе с тем данные о факторах риска кальциноза имеют большое практическое значение, так как их своевременная коррекция на ранних стадиях ХБП позволит замедлить прогрессирование кальциноза снизить сердечно-сосудистую летальность.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Таблица 1

Показатель	Средние значения ($\bar{X} \pm m$)	Пределы колебаний
Возраст, годы	50,7 $\pm$ 15,2	14-84
САД, мониторинг, день, мм рт.ст	132,9 $\pm$ 20,5	92-206
ДАД, мониторинг, день, мм рт. ст.	78,5 $\pm$ 11,4	55-114
ПАД, мониторинг, день, мм рт.ст	54,4 $\pm$ 14,9	28-105
ПАД, мониторинг, ночь, мм рт.ст	50,5 $\pm$ 15,3	28-107
САД при поступлении, мм рт.ст	145,8 $\pm$ 27,1	95-270
ДАД при поступлении, мм рт.ст	88,2 $\pm$ 14,3	60-160
ПАД при поступлении, мм рт.ст	57,6 $\pm$ 18,2	25-140
Наджелудочковые экстрасистолы, час ⁻¹	9,8 $\pm$ 37,3	0-367
Желудочковые экстрасистолы, час ⁻¹	9,3 $\pm$ 51,4	0-596
Кальциноз брюшной аорты, мм	17,8 $\pm$ 39,7	0-200
МПК предплечья, T-критерий	-0,86 $\pm$ 1,37	-4,20-2,20
МПК предплечья, Z-критерий	-0,21 $\pm$ 1,34	-4,10-2,90
Толщина кортикальных слоев 2-й пястной кости, мм	4,8 $\pm$ 0,8	2,8-6,8
Кальций крови, скорректированный, ммоль/л	2,37 $\pm$ 0,15	1,96-3,08
Фосфор крови, ммоль/л	1,29 $\pm$ 0,37	0,69-3,7
Кальций $\times$ фосфор, ммоль ² / л ²	3,05 $\pm$ 0,90	1,55-9,53
ПТГ, пг/мл	128,1 $\pm$ 155,1	8-850
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	89,2 $\pm$ 40,7	35-354
СКФ по MDRD, мл/мин	53,3 $\pm$ 27,7	3,71-143,2
КИМ, средние значения, мм	0,81 $\pm$ 0,29	0,4-1,8
Фибриноген, г/л	3,63 $\pm$ 1,03	1,4-7,5
СРБ, мг/л	10,5 $\pm$ 15,6	1,1-128,5
СОЭ, мм/час	18,9 $\pm$ 17,3	2-80
Холестерин общий, ммоль/л	6,11 $\pm$ 1,92	2,8-17,5
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,80 $\pm$ 1,77	0,7-11,8
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,35 $\pm$ 0,33	0,51-2,34
Триглицериды, ммоль/л	2,27 $\pm$ 1,69	0,3-16,3
Альбумин, г/л	35,6 $\pm$ 6,9	12-53

В исследование включены 317 пациентов 50,7 $\pm$ 15,2 лет (14-84), 46,1% мужчин и 53,9% женщин в додиализном периоде ХБП с выполненным доплер-эхокардиографическим (доплер-ЭхоКГ) исследованием, не страдающие ревматизмом, инфекционным эндокардитом, кардиомиопатиями. Больные с хроническим гломерулонефритом составляли 30,7%, с хроническим пиелонефритом и тубулоинтерстициальными заболеваниями – 3,2%, с поликистозом почек – 2,2%, с диабетической нефропатией – 29,4%, с гипертонической болезнью – 17,7%, с ишемической болезнью почек – 6,6%, с системными заболеваниями соединительной ткани и васкулитами – 9,2%, с прочими – 0,9%. ИБС диагностирована клинически и, по данным суточного мониторингирования, ЭКГ у 41,1% пациентов, сердечная недостаточность (СН) II и выше функционального класса по классифика-

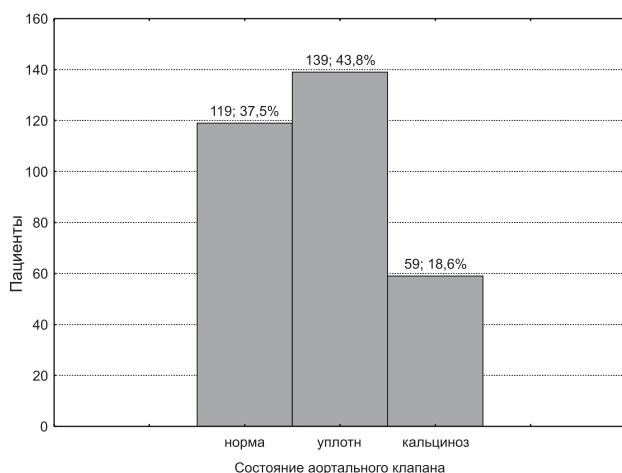


Рис. 1. Состояние аортального клапана.

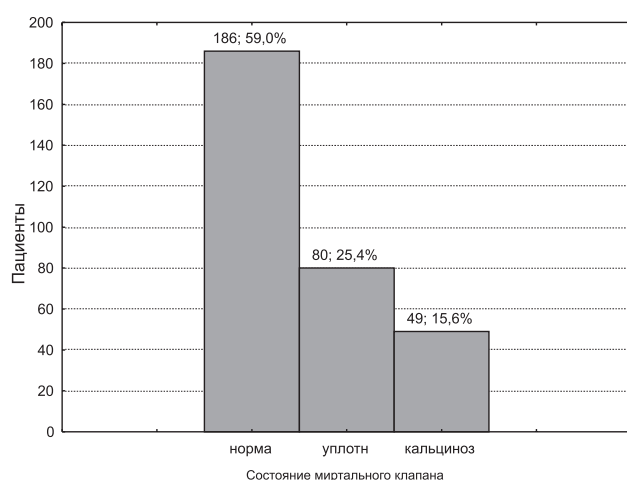


Рис. 2. Состояние митрального клапана.

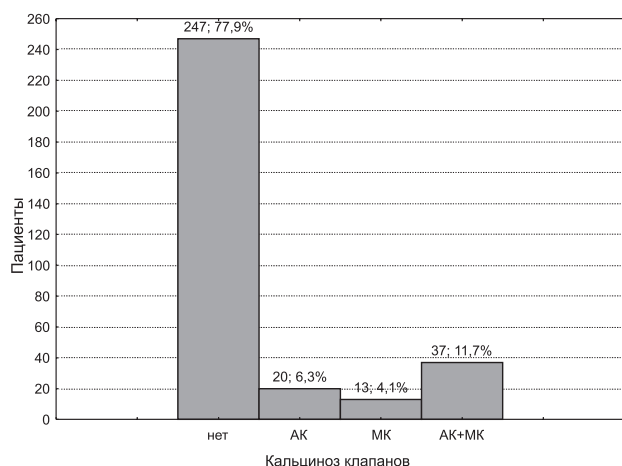


Рис. 3. Частота кальциноза сердечных клапанов.

ции NYHA – у 34,1% пациентов. По скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определенной по формуле MDRD, 1 стадия ХБП (СКФ 90 и выше мл/мин) диагностирована у 7,6% пациентов, 2 стадия (СКФ – 60–89 мл/мин) – у 34,75%, 3 стадия (СКФ 30–59) – у 31,5%, 4 стадия (СКФ 15–29) – у 18,3%, 5 стадия (СКФ 14 и менее) – у 7,9%.

Уровни систолического (САД), диастолического

(ДАД), пульсового артериального давления (ПАД) определяли анамнестически (максимальные значения АД в анамнезе), при поступлении в стационар и как средние значения в течение первых 5 дней стационарного лечения, а также учитывали длительность артериальной гипертензии. У 170 пациентов провели суточное мониторирование АД и ЭКГ. Всем пациентам выполнили УЗИ почек. У 101 пациента определяли интактный паратгормон (ПТГ), у 82 выполняли денситометрию предплечья с определением минеральной плотности костей (МПК) по Т-критерию и Z-критерию, у 75 – рентгенограммы кистей с определением толщины кортикальных слоев 2-й пястной кости по формуле: диаметр диафиза в середине 2-й пястной кости минус диаметр костномозгового канала. На рентгенограммах поясничного отдела позвоночника в боковой проекции у 84 пациентов измеряли суммарную длину кальциноза передней и задней стенок брюшной аорты на уровне I-IV поясничных позвонков по методике А.Е. Нак и соавт. [1].

Всем пациентам выполнена доплер-ЭхоКГ на ультразвуковом сканере Vivid 7Pro (GF). Изменения АК и МК оценивали как норму, уплотнение, кальциноз клапанных структур (клапанного кольца или створок) без развития и с формированием стеноза, определяли степень кальциноза (1-3), выраженность приклапанной регургитации. У 167 пациентов на том же аппарате определяли толщину комплекса интима-медия сонных артерий (КИМ) с двух сторон на трех уровнях, учитывали средние значения этого показателя.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов показана в табл. 1.

Статистические методы. Для статистической обработки материала использовали программу Statistica v6. Применяли методы непараметрической статистики (ранговые корреляции Спирмена, U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни для сравнения показателей в двух группах, χ^2 -критерий Пирсона при сравнении частотных величин, а также дискриминантный анализ). Критический уровень достоверности принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявленные изменения АК и МК показаны на рис. 1 и 2. Частота кальциноза АК и МК существенно не различалась ($\chi^2=1,12$; $p>0,1$), но уплотнение АК встречалось чаще по сравнению с МК ($\chi^2=23,8$; $p<0,001$). Кальциноз клапанов выявили у 70 пациентов (22,1%), чаще обоих клапанов, чем каждого клапана в отдельности (оба клапана по сравнению с АК: $\chi^2=5,8$; $p=0,016$; рис. 3).

В обследованной группе пациентов стеноз АК

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели в группах, различающихся по наличию кальциноза клапанов сердца

Показатели	Кальциноз есть ($\bar{X} \pm m$)	Кальциноза нет ($\bar{X} \pm m$)	Z для U-критерия	P
Возраст, годы	64,0 $\pm$ 10,1	46,9 $\pm$ 14,2	8,42	<0,001
КИМ, средние значения, мм	1,08 $\pm$ 0,29	0,75 $\pm$ 0,26	4,49	<0,001
Сахарный диабет, %	52,9%	27,0%	$\chi^2=38,4$	<0,001
ИБС, стенокардия, %	57,6%	24,6%	$\chi^2=38,4$	<0,001
Сердечная недостаточность, %	68,2%	24,6%	$\chi^2=47,6$	<0,001
САД, анамнез, мм рт.ст	196,9 $\pm$ 35,8	174,7 $\pm$ 38,5	4,06	<0,001
ПАД, анамнез, мм рт.ст	90,4 $\pm$ 25,8	72,0 $\pm$ 26,8	4,88	<0,001
САД при поступлении, мм рт.ст	158,0 $\pm$ 27,0	142,4 $\pm$ 26,2	4,50	<0,001
ПАД при поступлении, мм рт.ст	68,1 $\pm$ 21,3	54,6 $\pm$ 16,0	4,95	<0,001
САД в стационаре, мм рт.ст	139,5 $\pm$ 18,1	131,1 $\pm$ 18,5	3,72	0,0002
ПАД в стационаре, мм рт.ст.	56,8 $\pm$ 14,5	49,0 $\pm$ 10,5	4,55	<0,001
САД, мониторинг, ночь, мм рт.ст.	128,8 $\pm$ 25,8	119,0 $\pm$ 23,5	2,02	0,044
ПАД, мониторинг, ночь, мм рт.ст.	56,5 $\pm$ 17,2	49,1 $\pm$ 14,6	2,52	0,012
ПАД, мониторинг, день, мм рт.ст.	61,8 $\pm$ 17,5	52,7 $\pm$ 13,8	3,05	0,0023
Длительность гипертонии, мес	201,2 $\pm$ 146,9	99,2 $\pm$ 109,0	5,18	<0,001
Наджелудочковые экстрасистолы, час ⁻¹	23,9 $\pm$ 68,3	6,4 $\pm$ 23,9	3,15	0,002
Желудочковые экстрасистолы, час ⁻¹	20,0 $\pm$ 93,3	6,5 $\pm$ 31,6	2,40	0,016
Кальциноз брюшной аорты, мм	45,8 $\pm$ 63,8	9,9 $\pm$ 25,8	2,65	0,008
Кальций крови, скорректированный, ммоль/л	2,36 $\pm$ 0,13	2,38 $\pm$ 0,15	0,36	>0,1
Фосфор крови, ммоль/л	1,27 $\pm$ 0,69	1,29 $\pm$ 0,83	0,30	>0,1
Кальций $\times$ фосфор, ммоль ² /л ²	3,01 $\pm$ 0,75	3,06 $\pm$ 0,94	0,15	>0,1
ПТГ, пг/мл	142,0 $\pm$ 128,8	124,0 $\pm$ 162,3	1,70	0,089
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	94,9 $\pm$ 37,8	87,8 $\pm$ 41,3	1,12	>0,1
СКФ по MDRD, мл/мин	46,8 $\pm$ 25,6	55,1 $\pm$ 28,0	2,13	0,033
Длина левой почки, мм	10,4 $\pm$ 1,4	10,8 $\pm$ 1,6	2,07	0,039
Толщина паренхимы лев. почки, минимальная, мм	1,01 $\pm$ 0,16	1,09 $\pm$ 0,16	3,25	0,001
Толщина паренхимы лев. почки, максимальная, мм	1,57 $\pm$ 0,32	1,69 $\pm$ 0,30	2,43	0,015
МПК предплечья, T-критерий	-0,97 $\pm$ 1,63	-0,83 $\pm$ 1,33	0,12	>0,1
МПК предплечья, Z-критерий	-0,05 $\pm$ 1,61	-0,25 $\pm$ 1,29	1,10	>0,1
Толщина кортикальных слоев 2-й пястной кости, мм	4,8 $\pm$ 0,8	4,9 $\pm$ 0,9	0,54	>0,1
Фибриноген, г/л	3,94 $\pm$ 1,08	3,55 $\pm$ 1,0	2,54	0,011
СОЭ, мм/час	23,9 $\pm$ 17,4	17,6 $\pm$ 17,2	3,09	0,002
Холестерин общий, моль/л	5,80 $\pm$ 1,59	6,16 $\pm$ 2,06	1,00	>0,1
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,48 $\pm$ 1,31	3,79 $\pm$ 1,87	0,55	>0,1
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,42 $\pm$ 0,27	1,34 $\pm$ 0,32	1,15	>0,1
Триглицериды, ммоль/л	2,41 $\pm$ 1,56	2,62 $\pm$ 1,77	0,57	>0,1
Альбумин, г/л	34,6 $\pm$ 6,0	35,9 $\pm$ 7,11	2,07	0,038

обнаружили у 8,5%, МК – у 2,8% больных. При кальцинозе АК стеноз встречался значительно чаще (у 50,0% пациентов), чем без кальциноза (1,2%; $\chi^2=119,4$; $p<0,001$). Стеноз МК определялся у 19,6% пациентов с кальцинозом МК, без кальциноза стеноз не наблюдался ($\chi^2=13,75$ $p=0,002$).

У пациентов с кальцинацией МК отмечалась тенденция к более частому выявлению приклапанной регургитации 1 и большей степени (у 54,0% больных) по сравнению с группой больных без кальциноза (39,3%; $\chi^2=3,73$ $p=0,053$). Регургитация 1-й и более степени при кальцинозе АК определялась у 21,1% пациентов по сравнению с 6,2% пациентов без кальциноза ($\chi^2=13,75$ $p=0,002$).

Для определения факторов, влияющих на кальцинацию клапанов сердца, выполнено сравнение показателей в группах пациентов с кальцинозом АК, МК или обоих и без него (табл. 2). Достоверность различий определяли с помощью U-теста Манна-Уитни.

Таким образом, пациенты с кальцинозом сердечных клапанов были старше по возрасту, у них чаще наблюдался сахарный диабет, ИБС, сердечная недостаточность, было существенно выше САД и ПАД по данным анамнеза, результатам измерения в стационаре и суточного мониторинга АД, больше длительность артериальной гипертонии. У пациентов с кальцинозом клапанов чаще наблюдались наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, был больше выражен кальциноз брюшной аорты, отмечалась тенденция к более высоким значениям паратгормона. Важно отметить, что кальциноз клапанов сочетался с более низкой СКФ, уменьшением размеров почек и толщины их паренхимы. Выявлена также связь между кальцинозом клапанов и КИМ как маркером выраженности атеросклероза. Биохимические признаки воспалительной активности также более выражены в группе пациентов с кальцинозом клапанов. Не обнаружено связи между кальцинозом и

уровнями кальция, фосфора крови, показателями липидного обмена и тяжестью костной патологии (оцениваемой по данным денситометрии и толщине кортикального слоя 2-й пястной кости рентгенологически).

Пожилой возраст пациентов, наиболее значимый показатель, связанный с кальцинозом клапанов, ассоциировался с наличием ИБС ($R_s=0,56$; $p<0,001$), сахарным диабетом ($R_s=0,32$; $p<0,001$), СН ($R_s=0,55$; $p<0,001$), большей длиной кальциноза брюшного отдела аорты ($R_s=0,30$; $p<0,006$), толщиной КИМ ($R_s=0,71$; $p<0,001$), более высокими уровнями САД ($R_s=0,22$; $p<0,005$), пульсового АД по данным мониторингирования ($R_s=0,33$; $p<0,001$), более высоким уровнем щелочной фосфатазы ($R_s=0,22$; $p<0,007$), СОЭ ($R_s=0,14$; $p<0,021$), низкой СКФ ($R_s=-0,17$; $p<0,003$). Таким образом, обнаружена сильная связь возраста с выраженностью атеросклероза, и связанными с ним факторами: гипертензией, СКФ, воспалением.

Для уточнения характера связи уровня СКФ с другими показателями течения заболевания проведен корреляционный анализ и обнаружено, что низкие значения СКФ наблюдались у пациентов старшего возраста ($R_s=-0,17$; $p=0,003$), с большей толщиной КИМ ($R_s=-0,27$; $p=0,003$), высоким САД ($R_s=-0,26$; $p<0,001$), высокими уровнями ПТГ ($R_s=-0,68$; $p<0,001$), фибриногена ($R_s=-0,30$; $p<0,001$), СОЭ ($R_s=-0,34$; $p<0,001$), холестерина сыворотки ($R_s=-0,21$; $p<0,001$), низким уровнем липопротеидов высокой плотности ($R_s=-0,18$; $p=0,02$), гемоглобина ($R_s=0,46$; $p<0,001$), альбумина сыворотки ($R_s=0,17$; $p=0,004$). Можно сделать вывод, что снижение СКФ сочеталось с выраженностью гипертензии, прогрессированием атеросклероза, липидных нарушений, воспалительных изменений, гиперпаратиреоза, анемии.

Толщина КИМ (как показателя выраженности атеросклероза) была больше у пациентов с высокими уровнями щелочной фосфатазы ($R_s=-0,32$; $p<0,01$), САД ($R_s=0,46$; $p<0,001$), ПАД ($R_s=-0,34$; $p<0,001$) по данным мониторингирования, меньшей СКФ по MDRD ($R_s=-0,28$; $p=0,003$), при наличии ИБС ($R_s=0,45$; $p<0,001$), СН ($R_s=0,37$; $p<0,001$), у пациентов с большей массой тела ($R_s=0,24$; $p=0,009$), большей длительностью курения ($R_s=0,20$; $p=0,047$), меньшей длиной почек ($R_s=-0,25$; $p=0,009$).

Для определения совместного независимого влияния факторов на развитие кальциноза клапанов мы использовали дискриминантный анализ. Наиболее значимым показателем. Поэтому для выявления факторов, независимо от атеросклероза влияющих на кальциноз клапанов, мы опреде-

ляли их влияние совместно с показателем КИМ, используя разные модели дискриминантного анализа. Оказалось, что при определении совместного влияния факторов на кальциноз клапанов ($F=12,1$; $p<0,001$) обнаружена сильная связь его с КИМ ($p<0,001$) и отсутствие значимого влияния СКФ ($p>0,1$). В другой модели ($F=9,3$; $p<0,001$) совместного влияния КИМ ($p<0,001$), и фибриногена, последний утрачивает свою значимость ($p<0,1$). При определении совместного влияния на развитие кальциноза КИМ с другими показателями, не выявлено независимого влияния уровней кальция ($p>0,1$), фосфора ($p>0,1$), паратгормона ($p>0,1$), пульсового АД по данным мониторингирования ($p>0,1$), наличия ИБС ($p>0,1$). Выявлено независимое влияние ($F=14,6$; $p<0,001$) толщины КИМ ($p<0,001$) и наличие сахарного диабета ($p=0,024$). Эти данные дискриминантного анализа показывают, что значимая связь исследуемых факторов с кальцинозом клапанов, полученная при корреляционном анализе, утрачивалась при определении их влияния в многофакторном анализе. Это позволяет полагать, что эти факторы оказывают влияние на кальциноз клапанов косвенно, за счет ускорения прогрессирования атеросклероза. Только наличие сахарного диабета оказывает независимое от атеросклероза влияние на кальциноз клапанов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кальциноз сердечных клапанов представляет серьезную проблему у пациентов с ХБП. Он приводит к повышению заболеваемости и смертности пациентов, получающих ГД [20, 15, 6]. Следует отметить, что кальциноз сердечных клапанов встречается и в общей популяции и также ассоциируется с худшим прогнозом [21]. Развитие кальциноза связано в основном с дегенеративно-дистрофическими изменениями клапанов, поэтому его частота и выраженность возрастают с возрастом. Факторы риска кальциноза клапанов и сосудов в основном совпадают [22]. Обнаружение в кальцинированных клапанах клеток воспаления, протеинов костного матрикса, липопротеидов [23] подтверждает эту связь. Подобные изменения клапанов развиваются и у пациентов с ХБП, но в отличие от общей популяции, они более выражены, встречаются чаще и у пациентов младшего возраста. Эти особенности можно объяснить дополнительным влиянием нетрадиционных факторов риска атеросклероза и кальциноза, свойственных ХБП, среди которых важную роль играет дефицит витамина D. Кроме дегенеративно-дистрофических процессов значительно более редкими причинами кальциноза клапанов являются ревматизм и инфек-

ционный эндокардит. Пациенты с этими заболеваниями исключались из настоящего исследования.

По нашим данным, кальцинация клапанов на додиализном этапе ХБП выявлена у 22,1% пациентов: изолированный кальциноз МК – у 4,1%, АК – у 6,3% и обоих клапанов у 11,7% пациентов. При этом стеноз АК и МК выявлен у 8,5% и 2,8% больных соответственно. По данным многочисленных исследований, кальциноз клапанов сердца на диализе встречается у 20–78% пациентов, а кальциноз фиброзного кольца МК – у 31–46% пациентов [11, 12, 7, 13, 24, 25]. Эти вариации в частоте кальциноза можно объяснить различием в возрасте и длительностью диализного лечения обследованных групп больных. Частота клапанного кальциноза нарастает по мере прогрессирования ХБП, достигая максимума в диализной популяции [7, 8, 9].

Факторы, связанные с кальцинозом клапанов, довольно подробно изучены у пациентов на ГД, но не в додиализном периоде ХБП. Поэтому целью нашего исследования явилось изучение факторов кальциноза клапанов в этом периоде.

Мы не выявили влияния показателей фосфорно-кальциевого баланса на состояние клапанного аппарата сердца. Так, в группах пациентов, различающихся по наличию кальциноза клапанов, не было достоверных различий по уровням скорректированного кальция, фосфора, произведения кальция х фосфор сыворотки. Многофакторный метод (дискриминантный анализ) тоже не выявил влияния этих показателей. Литературные сведения о значимости этих показателей на додиализном ХБП этапе в кальцификации клапанов обнаружить не удалось. У пациентов на ГД гиперфосфатемия ассоциировалась с большей частотой кальциноза обоих клапанов [13, 15], МК [10, 11, 14, 26] и АК [27]. Есть сведения, что высокое значение произведения Са х Р сыворотки связано с более частым кальцинозом клапанов сердца во время диализного лечения [13, 10, 11, 16, 14, 27], но это подтверждают не все исследователи [12].

У пациентов на ранних стадиях ХБП определяется снижение уровня активной формы витамина D – кальцитриола [17]. Известно, что дефицит кальцитриола связан с развитием вторичного гиперпаратиреоза, который у пациентов на ГД ускоряет кальцификацию клапанного аппарата сердца [15, 7]. С другой стороны, гипопаратиреоз, наличие адинамической болезни костей тоже способствует кальцинации клапанов и приводит к клапанному стенозу [27]. Этому противоречат данные других авторов, не выявивших влияние уровня ПТГ на выраженность кальциноза клапанов [12, 11, 16]. В доступной литературе о подобных связях на до-

диализном этапе сведений обнаружить не удалось. Принимая во внимание, что гиперпаратиреоз развивается уже на ранних стадиях ХБП, можно предполагать, что такая связь существует. Действительно, нам удалось обнаружить тенденцию к более высоким значениям ПТГ у пациентов с кальцинозом клапанов.

Значимость уровней кальция, фосфора, и их произведения в развитии кальциноза клапанов мы не обнаружили, поэтому можно было ожидать влияния других факторов, наиболее существенным из которых оказался атеросклероз. Это подтверждают наши данные о тесной связи кальциноза и таким значимым показателем тяжести атеросклероза, как толщина КИМ. Известно, что наличие кальциноза клапанов у пациентов на ГД коррелирует с наличием ИБС [10, 11, 28], сахарного диабета [13]. Мы также выявили эти связи, но у пациентов в додиализном периоде ХБП.

По нашим данным, сильное влияние на развитие кальциноза клапанов в додиализном периоде оказывает возраст больных: у пациентов пожилого возраста кальциноз встречался значительно чаще. В литературе есть много сведений, подтверждающих наши данные, но все они относятся к диализному периоду [10, 11, 12, 13, 15]. Показано, что у пациентов старшего возраста чаще наблюдалась кальцинация как АК [10, 11, 27, 16], так и кольца МК [16, 7]. Есть данные, что возраст у диализных больных больше влияет на кальцинацию АК по сравнению с МК [11]. Следует указать, возраст пациентов оказывает влияние на кальциноз через ряд других факторов, тесно с ним связанных. Мы подтвердили общеизвестный факт о связи возраста с атеросклерозом, выраженность которого оценивалась по показателю КИМ. Кроме того, у пожилых пациентов было выше АД, ниже СКФ.

Мы обнаружили, что в группе пациентов с кальцинозом клапанов был значительно выше уровень АД, как САД, так и пульсового, причем значимыми оказались уровни АД, определенные по данным анамнеза (учитывали максимальные значения), при поступлении пациентов в стационар и во время стационарного лечения, а также по данным суточного мониторирования. Работ о значимости гипертензии в развитии кальциноза в додиализном периоде ХБП мы не обнаружили. Подробно исследован только диализный период, причем сведения о влиянии уровня гипертензии на частоту кальциноза клапанов противоречивы. Не все исследователи выявили эту связь [12, 16]. Но есть данные о неблагоприятном влиянии длительной [10, 11, 16] и высокой артериальной гипертензии [26]. Высокий уровень АД ускоряет прогрессирование атероск-

лероза, а следовательно, кальциноза, что подтверждают наши данные.

По нашим данным, в группе пациентов с кальцинозом клапанов была ниже СКФ, определенная по формуле MDRD, отмечалось уменьшение размеров почек и толщины почечной паренхимы. Вопрос о связи почечной функции и выраженности кальциноза клапанов в додиализном период ХБП исследован в работах последних лет. В одной работе обнаружено, что снижение функции почек было умеренно связано с кальцинозом аортального клапана, а также с кальцинозом кольца МК, причем только в группе пациентов, страдающих сахарным диабетом [19]. В другом исследовании показано, что кальциноз кольца МК был связан со сниженной функцией почек, оцениваемой по уровню сывороточного креатинина и СКФ. Также обнаружено, что выраженность кальциноза клапанов была обратно связана с уровнем СКФ [18]. Для уточнения механизма влияния СКФ на кальциноз клапанов мы провели корреляционный анализ и выявили, что при снижении СКФ прогрессирует атеросклероз, оцениваемый по толщине КИМ, повышается АД, нарастает воспалительная активность, дислипотеидемия (повышается уровень холестерина, снижаются ЛВП), развивается гиперпаратиреоз. Эти связанные с СКФ показатели являются проявлениями или факторами риска атеросклероза и кальциноза клапанов сердца.

В обследованной группе пациентов мы не выявили влияния липидных нарушений на частоту кальциноза клапанов, хотя есть сведения о подобной связи у пациентов на ГД [13, 14]. Данных о подобной связи в додиализном периоде ХБП в доступной литературе обнаружить не удалось.

Значительную роль в прогрессировании кальциноза может играть воспаление, тесно связанное с прогрессированием атеросклероза. Есть данные, что у диализных пациентов кальциноз сердечных клапанов ассоциировался с более высокими значениями таких биохимических маркеров воспаления, как СРБ, фибриноген, более низким уровнем альбумина сыворотки [15]. Мы впервые обнаружили, что и на додиализном этапе ХБП при кальцинозе клапанов у пациентов наблюдались более высокие значения фибриногена сыворотки.

По нашим сведениям, кальцификация клапанного аппарата сочеталась с большей частотой как наджелудочковых, так и желудочковых экстрасистол. Влияние кальциноза клапанов на развитие аритмий в додиализном периоде подробно не изучено. Есть сведения, относящиеся к диализному этапу лечения ХБП. Выявлены корреляции кальцификация обоих клапанов (АК и МК) с аритмия-

ми [10, 11]. При кальцинозе кольца МК также наблюдались и нарушения проводимости [7, 16, 29].

Подводя итог, можно отметить, что мы впервые подробно изучили факторы, связанные с кальцинозом клапанов сердца в додиализном периоде ХБП. Кальциноз выявлен у 22,1% пациентов, что при сопоставлении с литературными данными оказалось чаще, чем в общей популяции, но реже, чем у пациентов на ГД. Выявленные нами факторы, связанные с кальцинозом клапанов, являются проявлениями атеросклероза или факторами его риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, кальциноз сердечных клапанов выявлен у 22,1% пациентов в додиализном периоде ХБП. Он тесно связан с атеросклерозом (в свою очередь ассоциированным с возрастом пациентов, гипертензией, снижением СКФ, воспалительными изменениями), а также с наличием сахарного диабета.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hak AE, Pols HA, van Hemert AM et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(8): 1926-1931
2. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. Clinical and echocardiographic disease in end-stage renal disease: prevalence, associations and prognosis. *Kidney Int* 1995; 47: 186-192
3. Levey AS, Betto JA, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kid Dis* 1998; 32: 853-906
4. U.S. Renal Data System, USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2003: 560
5. Wang AY, Wang M, Woo J et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(1): 159-168
6. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC et al. Mitral annular calcification predicts mortality and coronary artery disease in end stage renal disease. *Atherosclerosis* 2007; 191(2): 348-354
7. Mazzaferro S, Coen G, Bandini S et al. Role of ageing, chronic renal failure and dialysis in the calcification of mitral annulus. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8(4): 335-340
8. Raj Dominic SC, Somiah S, Mani K et al. Valvular dysfunction in uraemia. *Indian J Med Res* 1996; 103: 98-102
9. Bijak K, Matuszkiewicz-Rowinska J, Niemczyk S et al. Valvular and vascular calcifications in patients with chronic kidney disease: the role of dyslipidemia. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21 [suppl 4]: iv 404
10. Волгина ГВ, Перепеченых ЮВ, Бикбов БТ. Кальцификация клапанов сердца у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ* 2001; 3(1)
11. Volgina G, Tomilina N, Lebedev S et al. Cardiac valve calcification in dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21 [suppl 4]: iv 405
12. Шило ВЮ, Гендлин ГЕ, Перекокин ЮН и др. Кальциноз структур сердца у больных на программном гемодиализе: связь с факторами риска и показателями внутрисердечной гемодинамики. *Нефрология и диализ* 2003; 5(1) [приложение 1]: 58-66

13. Rufino M, Garcia S, Jimenez A et al. Heart valve calcification and calcium x phosphorus product in hemodialysis patients: analysis of optimum values for its prevention. *Kidney Int* 2003; 85 [Suppl]:S115-118
14. Raos V, Jeren-Strujic B, Antos M, Horvatin-Godler S. Frequency of mitral annular calcification in patients on hemodialysis estimated by 2-dimensional echocardiography. *Acta Med Croatica* 1996; 50(4-5):179-183
15. Wang AY, Woo J, Wang M et al. Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(9):1927-1936
16. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(8): 2037-2040
17. 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. *Kid Int* 2007; 71: 31-38
18. Jesri A, Braitman LE, Pressman GS. Severe mitral annular calcification predicts chronic kidney disease. *Int J Cardiol* 2007 Jul 19; [Epub ahead of print]
19. Ix JH, Shlipak MG, Katz R et al. Kidney function and aortic valve and mitral annular calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 2007; 50(3): 412-20
20. Baglin A, Hanslik T, Vaillant J et al. Severe valvular heart disease in patients on chronic dialysis. A five-year multicenter French survey. *Ann Med Interne Paris* 1997; 148(8): 521-526
21. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341:142-147
22. Moe SM, O'Neill KD, Duan D et al. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 2002; 61:638-647
23. Mohler ER III, Gannon F, Reynolds C et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001;103:1522-1528
24. Raggi P, Bommer J, Chertow GM. Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium-based phosphorus binders or sevelamer. *J Heart Valve Dis* 2004; 13(1): 134-141
25. Ventura JE, Tavella N, Romero C et al. Aortic valve calcification is an independent factor of left ventricular hypertrophy in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(10):1795-1801
26. Huting J. Mitral valve calcification as an index of left ventricular dysfunction in patients with end-stage renal disease on peritoneal dialysis. *Chest* 1994;105(2):383-388
27. Malergue MC, Urena P, Prieur P et al. Incidence and development of aortic stenosis in chronic hemodialysis. An ultrasonographic and biological study of 112 patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997; 90(12):1595-1601
28. Ferramosca E, Bellas A, Muntner P et al. Aortic valve calcification as a marker of coronary artery disease in prevalent hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21 [suppl 4]: iv 438
29. Jeren-Strujic B, Raos V, Jeren T, Horvatin-Godler S. Comparative study of mitral annular calcification (MAC) with cardiac arrhythmias in dialysis patients. *Coll Anthropol* 1997; 21(1):167-174

Поступила в редакцию 25.09.2007 г.

Принята в печать 12.11.2007 г.

© А.А. Яковенко, Ю.Ю. Асанина, Е.В. Бурмакова, И.В. Бовкун, А.Ш. Румянцев, А.Г. Кучер, 2007
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.39-008.64]-073.731

А.А. Яковенко, Ю.Ю. Асанина, Е.В. Бурмакова, И.В. Бовкун, А.Ш. Румянцев, А.Г. Кучер

ПРИМЕНЕНИЕ КАЛИПЕРОМЕТРИИ И БИОИМПЕДАНСОМЕТРИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ

A.A. Yakovenko, Yu.Yu. Asanina, E.V. Burmakova, A.Sh. Rumyantsev, A.G. Kucher

USE OF KALIPEROMETRY AND BIOIMPEDANCEMETRY FOR THE ASSESSMENT OF NUTRITION INSUFFICIENCY IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: сравнить возможности метода калиперометрии и биоимпедансометрии для диагностики недостаточности питания у больных, получающих хронический гемодиализ. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 86 больных с хронической болезнью почек V стадии, получающих лечение ГД, из них 40 женщин и 46 мужчин в возрасте $52,2 \pm 1,3$ лет. Для оценки трофологического статуса использовали калиперометрию и интегральную двухчастотную импедансометрию. Оценка нутриционного статуса больных производилась с помощью комплексного метода нутриционной оценки. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 87 % больных была выявлена недостаточность питания 1-й степени и у 13 % – 2-й степени. Применение калиперометрии приводит к завышению жировой массы на 15% как у мужчин, так и у женщин. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Мы рекомендуем использовать биоимпедансометрию для оценки тяжести недостаточности питания у больных на гемодиализе.

Ключевые слова: недостаточность питания, гемодиализ, калиперометрия, биоимпедансометрия.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to compare the methods of kaliperometry and bioimpedancemetry for diagnosis of insufficient nutrition in chronic hemodialysis patients. **PATIENTS AND METHODS.** Under examination there were 86 patients (40 women and 46 men aged 52.2 ± 1.3 years) with the V stage chronic kidney disease treated by hemodialysis. Kaliperometry and integral two-hour impedancemetry were used for the assessment of the trophological status. The nutritional status of the patient was assessed by a complex method of nutritional assessment. **RESULTS.** Insufficient nutrition of the Ist degree was found in 87% of the patients, of the II degree – in 13%. The use of kaliperometry results in growing (15%) fat mass both in men and in women. **CONCLUSION.** We recommend bioimpedancemetry for the assessment of the degree of insufficiency of nutrition in patients on hemodialysis.

Key words: insufficiency of nutrition, hemodialysis, kaliperometry, bioimpedancemetry.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современного гемодиализа (ГД) является развитие недостаточности питания (НП) у больных, получающих лечение ГД [1]. После пяти лет лечения доля больных с НП составляет 40–50%, и продолжает нарастать в дальнейшем [2]. Состояние питания является одним из значимых прогностических факторов заболеваемости и смертности у диализных пациентов [3; 4]. Высокая значимость НП объясняет необходимость своевременной и точной диагностики этого состояния у больных с хронической почечной недостаточностью. Одним из основных критериев диагностики НП является определение

объема мышечной и жировой массы [5, 6]. Чаще всего для решения этой задачи используют [7, 8, 9]: анализ активации быстрых нейтронов, адсорбциометрию сдвоенной энергией рентгеновского излучения, анализ биоэлектрического сопротивления тканей (биоимпедансометрию), калиперометрию. Однако необходимость наличия специальной аппаратуры, подготовленного персонала для проведения двух первых методов делает их практически недоступными для большинства диализных центров. У двух оставшихся методов имеются свои достоинства и недостатки. В основе калиперометрии лежит измерение толщины кожно-жировых складок специальным прибором – калипером,

Таблица 1
Распределение больных по полу, возрасту и основному диагнозу

Диагноз	Всего	Мужчины	Женщины	Возраст, лет
Всего	86	40	46	52,2±1,3
Хронический гломерулонефрит (ХГН)	52	28	24	50,1±1,7
Хронический интерстициальный нефрит	19	10	9	57,8±2,2
Сахарный диабет (СД)	4	2	2	61,2±6,0
прочие	11	4	7	49,4±4,5

который позволяет проводить измерения при стандартно задаваемом давлении 10 г/мм² с точностью до 0,5 мм. На основании этих данных далее с помощью ряда формул вычисляется объем жировой и мышечной массы [10]. Биоимпедансометрия позволяет определять объем мышечной и жировой ткани в связи с их различной способностью проводить электрический ток.

Целью исследования было сравнить возможности метода калиперометрии и биоимпедансометрии для диагностики недостаточности питания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 86 больных с хронической болезнью почек (ХБП) V стадии, получающих лечение ГД, из них 40 женщин и 46 мужчин в возрасте 52,2 ± 1,3 лет. Распределение пациентов по полу, возрасту и основной патологии, приведшей к терминальной почечной недостаточности (ТПН), представлено в табл. 1.

Достоверных различий по возрасту и полу между подгруппами пациентов с различными диагнозами выявлено не было. Как видно, преобладали больные с ХГН (60,4 %). Число женщин оказалось несколько больше, чем мужчин, однако различия были недостоверны. В группу прочих хронических заболеваний вошли больные гипертонической болезнью, аутосомно-доминантным поликистозом почек, МКБ, хроническим пиелонефритом.

Все пациенты получали лечение программным гемодиализом в течение 6,4 ± 1,1 года, лечение проводилось бикарбонатным ГД на аппаратах «искусственная почка» фирм «Hospal Integra», «Bellco», «Braun», «Fresenius» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью 1.2 – 2.0 м². Сеансы диализа проводились три раза в неделю, по 4 – 5,5 часов. У всех пациентов проведено традиционное клиничко-лабораторное обследование. Для оценки трофологического статуса использовали калиперометрию с расчетом жировой массы тела (нормальным или желательным содержанием жира в организме считался диапазон от 9 до 24 % от общей массы тела), окружности мышц плеча (ОМП) (нормальной считалась окружность

в пределах 25.5 – 23 см у мужчин и 23 – 21 см у женщин), активной массы тела. Кроме того, больным выполнялась интегральная двухчастотная импедансометрия с помощью прибора КМ – АР – 01 фирмы «Диамант» (Россия) с оп-

ределением мышечной (нормальным считался диапазон 23,1 – 27 % от общей массы тела) и жировой массы (нормальным считался диапазон 10 – 23 % от общей массы тела). Оценка нутриционного статуса больного производилась с помощью комплексного метода [5, 6]. За нормативы по потреблению основных питательных веществ были взяты рекомендованные Американской Ассоциацией Диетологов [11].

Математический анализ полученных данных проводили с применением общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 2 представлены основные клиничко-лабораторные показатели обследованных больных:

В целом группа характеризовалась наличием умеренно выраженной анемии, тенденцией к гипоальбуминемии при сохранении уровня общего белка на нижней границе нормы. Уровень общего холестерина находился в пределах варианта нормы. Показатели электролитного обмена соответствовали ХБП V ст. Величина показателя Kt/V свидетельствовала об адекватности дозы ГД.

У всех обследованных больных выявлены при-

Таблица 2
Клиничко-лабораторные показатели

Показатель	Величина ($\bar{X} \pm m$)
Гемоглобин, г/л	87,6±1,6
Общий белок, г/л	64,6±0,5
Альбумин, г/л	30,5±0,3
Холестерин, г/л	4,6±0,1
Креатинин после ГД, ммоль/л	0,42±0,01
Мочевина после ГД, ммоль/л	10,04±0,35
Калий после ГД, ммоль/л	3,97±0,04
Натрий после ГД, ммоль/л	141,3±0,3
Кальций после ГД, ммоль/л	2,78±0,02
Фосфор после ГД, ммоль/л	1,01±0,02
Kt/V, у.е.	1,35±0,02

Таблица 3

Показатели трофологического статуса ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Женщины	Мужчины	P
Жировая масса по данным калиперометрии, кг	22,73±1,18	16,12±0,92	0,002
Жировая масса по данным калиперометрии, %	34,08±0,83	21,63±0,84	< 0,001
ОМП по данным калиперометрии, см	22,54±0,70	24,59±0,36	0,840
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, кг	19,10±1,96	13,71±1,59	0,035
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	25,98±1,41	16,38±1,42	< 0,001
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, кг	8,20±0,25	10,66±0,21	< 0,001
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	12,17±0,22	13,81±0,19	< 0,001

знаки НП 1-й (у 75 больных, 87%) или 2-й степени (у 11 больных, 13%). В табл. 3 приведены основные показатели трофологического статуса в зависимости от пола.

Как по данным калиперометрии, так и по результатам биоимпедансометрии у женщин показатели жировой массы были достоверно выше, чем у мужчин. При этом показатели мышечной массы по данным биоимпедансометрии были достоверно выше у мужчин по сравнению с больными женского пола, по данным калиперометрии эти различия были недостоверны ($p=0,840$). Результаты определения жировой массы по результатам калиперометрии и биоимпедансометрии сравнили по методу Блэнда-Альтмана. Коэффициент корреляции между показателями составил 0,505 ($p<0,0001$). Средняя разность между измерениями составила 24,36 %, а стандартное отклонение 7,83%. Коэффициент корреляции между разностью измерений обоими методами и жировой массой, определенной по результатам калиперометрии, составил 0,416 ($p<0,0001$). Все это говорит о наличии систематических расхождений результатов двух методов. Из табл. 3 видно, что калиперометрия дает завышение жировой массы на 16% у женщин и на 15% у мужчин.

ОБСУЖДЕНИЕ

Группа обследованных нами больных, получающих лечение программным ГД, была достаточно стабильна клинически, качество диализной терапии соответствовало международным требованиям. Несмотря на это признаки НП были выявлены у всех обследованных.

В ходе исследования оценка состава тела пациентов проводилась с помощью калиперометрии и биоимпедансометрии. При сравнении двух этих методик с целью определения более точного метода предпочтение отдано биоимпедансометрии в силу следующих причин. У ГД больных измерения при проведении калиперометрии проводятся на не фистульной руке, что в случае наличия у больных фистул в анамнезе на обеих руках может зна-

чительно исказить результаты. При наличии явлений гипергидратации, что встречается у больных, получающих ГД, не так редко, данные калиперометрии могут быть значимо завышены за счет отека подкожно-жировой клетчатки. При проведении самой проце-

дуры замера толщины кожно-жировых складок правильность давления, оказываемого на калипер, определяется только опытом и профессионализмом медицинского работника, проводящего исследование. Это в значительной мере затрудняет сопоставимость результатов калиперометрии, выполненных в разных медицинских центрах. Наконец, определение объема мышечной массы с помощью калиперометрии носит условный характер, так как понятие активной массы тела включает в себя не только мышечную массу, но и массу общей воды, а также массу костной ткани. А определение окружности мышц плеча отражает в целом соматический, т.е. мускульный, пул белка, а не объем мышечной массы в целом [10]. Говоря об анализе биоэлектрического сопротивления тканей, следует сказать, что данный метод в отличие от калиперометрии требует наличия специализированного оборудования, отличительной особенностью которого является относительная дешевизна по сравнению с оборудованием для проведения анализа активации быстрых нейтронов и адсорбциометрии сдвоенной энергией рентгеновского излучения. Наличие гипергидратации у больных не влияет на определение состава тела пациента при проведении биоимпедансометрии [12]. Методика проведения биоимпедансометрии практически полностью исключает искажение результата в процессе исследования, а при получении результатов дает и абсолютное, и процентное значение, как жировой, так и мышечной массы.

В ходе исследования показано, что величина жировой массы, получаемая по данным калиперометрии, оказывается завышенной, как у женщин, так и у мужчин. В связи с этим можно рекомендовать при оценке нутриционного статуса у больных, которым только начинают лечение ЗПТ и у которых нельзя исключить наличия гипергидратации, а также больным, уже находящимся на лечении программным ГД в условиях нестабильности диализной терапии, для получения более точных данных о составе тела целесообразно использовать биоимпедансометрию. В случае же стабильности

больного и при условии адекватности диализной терапии для скринингового контроля показателей жировой массы можно использовать калиперометрию в сочетании с биоимпедансометрией для оценки мышечной массы тела [13, 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при оценке компонентного состава тела у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, предпочтительно использование биоимпедансометрии по сравнению с калиперометрией.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Carvalho KT, Silva MI, Bregman R. Nutritional profile of patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2004; 14 (2): 97-100
2. Walser M. Dialysis and protein malnutrition. *Kidney Int* 1999; 56 (1): 353
3. Lowrie EG, Huang WH, Lew NL, Liu Y. The relative contribution of measured variables to death risk among hemodialysis patients. In: Friedman EA (ed). *Death on Hemodialysis*. Amsterdam: Kluwer Academic 1994: 121-141
4. Beto JA, Bansal VK, Hart S et al. Hemodialysis prognostic nutrition index as a predictor for morbidity and mortality in hemodialysis patients and its correlation to adequacy of dialysis. *J Renal Nutr* 1999; 9 (1): 2-8
5. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2003: 61-64
6. Руководство по диетологии. Под ред. А. Ю. Барановского. СПб, Питер, 2001; 544 (Серия «Современная медицина»)
7. Ishimura E, Okuno S, Kim M et al. Increasing body fat mass in the first year hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (9): 1921-1926
8. Cooper BA, Bartlett LH, Aslani A et al. Validity of subjective global assessment as a nutritional marker in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (1): 126-132
9. Pupim LB, Ikizler TA. Uremic Malnutrition: New Insights Into an Old Problem: Review. *Seminars in Dialysis (Cambridge, Ma)* 2003; 16 (3): 224-232
10. Луфт ВМ, Хорошилов ИЕ. Нутриционная поддержка больных в клинической практике. СПб., Изд-во ВМедА, 1997; 120
11. Beto JA, Bansal VK. Medical nutrition therapy in chronic kidney failure: integrating clinical practice guidelines. *J Am Diet Assoc (Chicago)* 2004; 104 (3): 404-409
12. Kerr PG, Strauss BJ, Atkins RC. Assessment of the nutritional state of dialysis patients. *Blood Purif* 1996; 14: 382-387
13. Abrahamsen B, Hansen TB, Hogsberg IM et al. Impact of hemodialysis on dual X-ray absorptiometry, bioelectrical impedance measurements, and anthropometry. *Am J Clin Nutr* 1996; 63 (1): 80-86

Поступила в редакцию 14.09.2007 г.

Принята в печать 12.11.2007 г.

© А.Н.Гуляев, А.Н.Шишкин, Р.С.Ферман, Л.Б.Гончарова, Г.Ю.Тимоховская, К.Г.Старосельский, Е.А.Санаенко, М.Е.Зарубин, Е.А.Маркова, 2007
УДК 616.61-036.12:616.9

*А.Н. Гуляев, А.Н. Шишкин, Р.С. Ферман, Л.Б. Гончарова,
Г.Ю. Тимоховская, К.Г. Старосельский, Е.А. Санаенко, М.Е. Зарубин,
Е.А. Маркова*

ИНФЕКЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI* ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

*A.N. Gulyaev, A.N. Shishkin, R.S. Ferman, L.B. Goncharova,
G.Yu. Timokhovskaya, K.G. Staroselsky, E.A. Sanaenko, M.E. Zarubin,
E.A. Markova*

HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN END-STAGE RENAL DISEASE

Кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, лаборатория иммунологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью настоящего исследования являлось изучение влияния почечной дисфункции на развитие инфекции *Helicobacter pylori*. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находились 31 пациент, получающий терапию хроническим гемодиализом, группа контроля состояла из 28 пациентов без патологии почек. Всем пациентам выполнялась фиброгастродуоденоскопия с взятием биопсии. Диагностика инфекции *H. pylori* выполнялась с помощью уреазного теста и бактериологического исследования. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных с терминальной стадией ХБП частота положительного уреазного теста была значительно меньше по сравнению с контрольной группой (51,6% и 85,7%, $p < 0,01$), однако отличий в частоте положительного бактериологического теста в двух группах выявлено не было (41,7% и 57,1%). Выявлено снижение чувствительности уреазного теста у больных с ХБП по сравнению с контрольной группой (80,0% против 93,8%). *H. pylori*, выделенный от диализных больных, во всех случаях был чувствителен к амоксицилину, фуразолидону и тетрациклину, но устойчив к метронидазолу (у 4 пациентов), азитромицину (у 3 пациентов) и кларитромицину (у 1 пациента). В контрольной группе чувствительность к кларитромицину была сохранена. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Отсутствуют различия в инфицированности *H. pylori* между пациентами с терминальной стадией ХБП и пациентами без ХБП. Чувствительность уреазного теста в группе пациентов с терминальной стадией ХБП снижена. Отмечена тенденция к увеличению числа кларитромицин-устойчивых штаммов этой бактерии у лиц с ХБП.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, терминальная стадия хронической болезни почек, хронический гемодиализ, патология желудка и двенадцатиперстной кишки.

ABSTRACT

THE AIM of the study was to examine how renal dysfunction affected the prevalence of *Helicobacter pylori*. **PATIENTS AND METHODS.** We studied 31 patients undergoing long-term dialysis and 28 controls without renal disease. Upper gastrointestinal endoscopy was done in all the patients involved in the study. On endoscopy, biopsy specimens were taken for analysis of *H. pylori* infection by urease test and culture. **RESULTS.** The prevalence of antral urease activity was significantly less in patients with renal disease than in the control group (51.6% and 85.7%, $p < 0.01$), although the prevalence of positive culture test in dialysis patients didn't differ from that of the control group (41.7% and 57.1%). The sensitivity of the urease test to diagnose *H. pylori* infection was 80.0% in the group of patients with end-stage renal disease and 93.8% in the controls. All isolates from the dialysis patients were susceptible to amoxicillin, furazolidone and tetracycline whereas 3 were resistant to azithromycin, 1 was resistant to clarithromycin and all patients were resistant to metranidazole. All isolates from the control group were susceptible to clarithromycin. **CONCLUSION.** The prevalence of *H. pylori* infection was the same in dialysis patients when compared with controls. The sensitivity of the urease test was reduced in patients with end-stage renal disease. The number of clarithromycin-resistant isolates was found to rise in the group of dialysis patients.

Key words: *Helicobacter pylori*, end-stage renal disease, long-term dialysis, gastric and duodenal pathology.

ВВЕДЕНИЕ

Helicobacter pylori представляет собой извитую граммотрицательную палочку с несколькими жгутиками на одном конце, продуцирующую оксидазу, каталазу и уреазу, эта бактерия является одной из самых распространенных инфекций в мире,

присутствуя у более 50% всего населения [1]. Основным местообитанием данного микроорганизма является желудок. Опасность колонизации *H. pylori* слизистой желудка заключается в возможности развития таких патологических состояний, как язвенная болезнь и рак желудка [2], а также

ряда внежелудочных патологий, таких как хроническая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и ряд других [3]. Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой сохраняющееся 3 и более месяцев состояние, диагностируемое либо по данным результатов различных методов, позволяющих оценить структуру органа, или по нарушению функционирования почек, что отражается в измененных анализах крови и мочи, либо по снижению скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин на 1,73 м² при отсутствии первых двух условий [4]. При терминальной стадии ХБП скорость клубочковой фильтрации снижается менее 15 мл/мин на 1,73 м² и представляет собой угрожающее жизни больного состояние, требующее проведения заместительной терапии: диализа или трансплантации почки. В состоянии хронической уремии развивается особое поражение желудка, именуемое «уремическая гастропатия», характеризующееся дегенеративно-дистрофическими изменениями слизистой желудка при минимальной воспалительной активности [5]. Вместе с тем, роль инфекции *H. pylori* в развитии поражений желудка при хронической уремии остается неуточненной [5–8].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находился 31 пациент с ХБП 5-й стадии, получающий лечение хроническим гемодиализом 3 раза в неделю по 4 часа длительный период времени. Возраст пациентов варьировал от 29 до 70 лет (медиана 51,4 года, квартили Q₁ и Q₃ равнялись соответственно 43,1 и 58,2 годам). Доля лиц мужского пола составила 48,4%. Контрольная группа состояла из 28 пациентов без ХБП. Возраст пациентов из этой группы варьировал от 19 до 89 лет (медиана 69,0 года, квартили Q₁ и Q₃ равнялись соответственно 50,8 и 75,4 годам). Доля лиц мужского пола составила 46,4%. Доля курильщиков в исследуемой группе составила 35,5%, регулярно употребляли алкогольные напитки 54,8%. Длительность периода сниженной функции почек и длительность гемодиализа в исследуемой группе значительно варьировали: медиана и квартили Q₁ и Q₃ для первой характеристики составили 8, 4 и 14 лет, а для второй – 71, 12 и 94 месяцев соответственно. Самой частой причиной развития терминальной стадии ХБП был хронический гломерулонефрит (у 19 пациентов, 61,3%). Приблизительно с одинаковой частотой причинами развития ХБП были поликистозная болезнь почек (у 4 пациентов, 12,9%), хронический пиелонефрит (у 2 пациентов, 6,5%). Реже всего были отмечены такие патологические состояния: обструктивная

нефропатия, амилоидоз почек, интерстициальный нефрит, диабетическая нефропатия и двусторонняя нефрэктомия (по одному случаю, 3,2%). При этом у 12 пациентов в анамнезе имелась язвенная болезнь (у 6 – язвы желудка, у 6 – язвы двенадцатиперстной кишки), а у 7 больных зафиксирована отягощенная по язвенной болезни наследственность. Кровотечение из верхних отделов ЖКТ в анамнезе отмечено у 7 пациентов, причем в большинстве случаев это событие происходило после начала хронического гемодиализа. Из сопутствующей гастроэнтерологической патологии в анамнезе у 16 больных присутствовала гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, у 18 пациентов имелся хронический вирусный гепатит, у 5 – хронический панкреатит, а желчнокаменная болезнь и заболевания толстой кишки встречались у 7 и 1 больного соответственно.

Выраженность симптомов желудочной диспепсии определяли с помощью опросника, содержащего вопросы по выраженности и частоте появления следующих симптомов: боли в эпигастрии, вздутие живота после приема пищи, изжога, тошнота, снижение аппетита и отрыжка. Частота проявления симптомов оценивалась по 3-балльной шкале (0 – отсутствие симптома, 1 – симптом присутствует 1–2 раза в неделю, 2 – симптом присутствует чаще 2 раз в неделю, но не ежедневно, 3 – ежедневное присутствие симптома). Выраженность диспептических симптомов также оценивалась по 3-балльной шкале (0 – отсутствие симптома, 1 – слабо выраженные проявления, 2 – проявления средней степени выраженности, 3 – тяжелая симптоматика). Сумма полученных баллов позволяла оценить степень диспепсии: легкая (1–12 баллов), средняя (13–24 балла) и тяжелая (свыше 25 баллов).

Критериями исключения пациентов из исследуемой группы являлись: проведение эрадикационной антигеликобактерной терапии, прием глюкокортикоидов и других иммунодепрессантов в течение последних 6 месяцев, наличие противопоказаний для выполнения фиброгастродуоденоскопии (ФГДС): обострение хронической легочной патологии, острые респираторные заболевания, ожоги и стриктуры пищевода, тяжелая сердечно-легочная недостаточность, инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в течение последнего года, аневризмы аорты, активный туберкулез, коагулопатии, психические расстройства.

Всем больным, после полученного информированного согласия на манипуляцию, выполнялось эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). После рутинного осмотра выполнялся забор биоптатов слизистой антрального отдела желудка для проведения

Таблица 2

Сравнение поражений гастро-дуоденальной области ЖКТ в двух группах

Признак	Пациенты с ХБП, n=31	Контрольная группа, n=28
Язвенная болезнь в анамнезе	11 (35,5)*	6 (24,0)
Эрозии желудка	8 (25,8)	3 (11,1)
Язвы желудка	0 (0)	1 (3,7)
Эрозии двенадцатиперстной кишки	4 (12,9)	4 (14,8)
Язвы двенадцатиперстной кишки	2 (6,5)	3 (11,1)

* Числа в скобках обозначают значения в процентах.

быстрого уреазного теста и бактериологического исследования на *H. pylori* с определением чувствительности к антибиотикам.

Уреазный тест выполнялся с помощью тест-системы «ХЕЛПИЛ-Планшет» (ООО «АМА», г. Санкт-Петербург).

Для бактериологического исследования транспортировка биоптатов осуществлялась в стерильном растворе 20% глюкозы в течение менее 2 часов. Первичный посев материала производился сразу при доставке в лабораторию на колумбийский агар с добавлением 7% лошадиной сыворотки для бактериологических питательных сред. Биопсийный материал растирался в фарфоровой ступке, а полученный гомогенат втирался шпателем в агар. Инкубация посевов проводилась в микроаэрофильных условиях с использованием анаэроостатов GasPak при температуре 37°C в течение 5-7 суток до формирования колоний. Идентификация колоний проводилась на основании их морфологии, исследования мазка с окраской по Граму, биохимической активности (уреаза+, каталаза+, оксидаза+). Чувствительность выращенных колоний *H. pylori* определялась к шести антибактериальным препаратам (азитромицин, амоксициллин, кларитромицин, метронидазол, тетрациклин, фуразолидон) в стандартной концентрации.

Для статистической обработки полученных результатов применялась программа прикладного статистического анализа «SPSS 13.0». За критический уровень значимости принято значение $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выраженность диспепсии варьировала от легкой до средней степени выраженности. У 4 пациентов диспептические симптомы отсутствовали вовсе. При оценке симптомов желудочной диспепсии у пациентов с ХБП какого-либо преобладающего симптома отмечено не было: приблизительно с одинаковой частотой встречались жалобы на отрыжку, изжогу, вздутие и распирание живота,

Таблица 1

Диспептические симптомы у больных с ХБП 5-й стадии

Диспептические симптомы	Количество пациентов	%
Отрыжка	18	58,1
Изжога	17	54,8
Распирание, вздутие живота	15	48,4
Тошнота	15	48,4
Снижение аппетита	13	41,9
Боли в эпигастрии	9	29,0

тошноту, снижение аппетита (табл. 1). Реже всего фиксировался болевой синдром (у 9 пациентов).

В ходе выполнения ФГДС у больных с ХБП самой частой находкой был хронический неэрозивный гастрит с признаками атрофических изменений (выявлен у 22 пациентов, 71,0%). Эрозивный гастрит был выявлен у 8 пациентов (25,8%). Язв желудка не было выявлено ни у одного пациента, подвергнувшегося эндоскопическому исследованию. В то же время патологические изменения слизистой двенадцатиперстной кишки регистрировались значительно реже: эрозии выявлены у 4 пациентов (12,9%), у 2 выявлены язвы (6,5%), по одному случаю зафиксированы геморрагический дуоденит и дуоденит с гиперплазией слизистой (по 3,2%). При эндоскопическом исследовании пациентов из контрольной группы, состоящей из пациентов без ХБП, каких-либо значимых различий в частоте встречаемости патологических изменений со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки отмечено не было (табл. 2).

Выполненный уреазный тест был положительным у 16 пациентов с ХБП, тогда как бактериологический тест позволил выявить *H. pylori* лишь у 10 человек (результаты бактериологического теста оценены у 24 человек из группы пациентов с ХБП). При проведении уреазного теста в контрольной группе доля пациентов с положительным уреазным тестом возросла и составила 85,7% (24 человека). Бактериологический тест также был положительным у меньшего числа пациентов (16 пациентов – 57,1%). На основании этих данных были рассчитаны показатели чувствительности и специфичности уреазного теста для двух групп пациентов. Так, при использовании уреазного теста у больных с терминальной стадией ХБП его чувствительность составила 80,0%, а специфичность – 78,6%. В случае же применения этого теста в контрольной группе эти показатели составили 93,8% и 25,0% соответственно. Определить же чувствительность к антибиотикам удалось лишь у небольшого числа пациентов из-за малочисленности и нежизнестойкости выращенных колоний *H. pylori* при их пересевах на питательные среды (табл. 3).

Таблица 3

Чувствительность к антибиотикам изолятов *H. pylori*

Тестируемый антибиотик	Количество пациентов с ХБП, n=4	Количество пациентов контрольной группы, n=3
Азитромицин:	3-У, 1-С*	1-У, 1-Ч
Амоксициллин:	4-Ч	3-Ч
Кларитромицин:	1-У, 2-С, 1-Ч	3-Ч
Метронидазол:	4-У	2-У, 1-С
Тетрациклин:	4-Ч	3-Ч
Фуразолидон:	4-Ч	3-Ч

* У – устойчив, С – слабочувствителен, Ч – чувствителен.

Для выявления различий в частоте встречаемости положительного теста на *H. pylori* (как уреазного, так и бактериологического) в двух исследуемых группах применялся статистический критерий хи-квадрат по Пирсону. Так, в случае уреазного теста он статистически значимо чаще был положительным в контрольной группе у больных без ХБП ($\chi^2 = 7,836$, $p = 0,005$). Вместе с тем статистически достоверных различий в частоте выявления положительного бактериологического теста в двух группах выявлено не было ($\chi^2 = 1,238$, $p = 0,266$).

При сопоставлении данных ФГДС и степени диспепсии с результатами бактериологических тестов в группе больных с ХБП эрозиям желудка сопутствовала инфекция *H. pylori* у 5 пациентов (71,4%), а в случае эрозий двенадцатиперстной кишки у всех пациентов присутствовала эта инфекция. В случае язв желудка и двенадцатиперстной кишки количество инфицированных *H. pylori* пациентов и пациентов без этой инфекции было одинаковым. Примерно такая же ситуация наблюдалась в отношении проявления диспептических симптомов (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Имеющиеся в литературе данные не позволя-

ют однозначно судить о распространенности *H. pylori* у больных с терминальной стадией ХБП. В некоторых статьях сообщается о меньшей частоте инфицированности больных с уреимией *H. pylori* [9,10]. Частично такое снижение инфицированности можно объяснить тем, что в ряде исследований основным методом диагностики этой инфекции выбран серологический метод, который, как известно, недостаточно отражает реальную инфицированность *H. pylori*, тем более у больных с уреимией, находящихся на лечении хроническим диализом, так как эти пациенты имеют сниженный иммунный ответ. Другой причиной этого факта может быть частое получение лечения антибиотиками этой группой пациентов. В ряде других статей приводятся данные об отсутствии различий в распространенности *H. pylori* у больных с наличием или отсутствием терминальной стадии ХБП [6,11]. Выявленные в настоящем исследовании поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при терминальной стадии ХБП, судя по всему, не являются отличными от таковых у пациентов без почечной недостаточности, за исключением повышенной склонности к появлению геморрагических проявлений. В обеих группах пациентов доля положительных уреазных тестов превышала долю положительных бактериальных тестов, что можно объяснить как недостаточным для посева количества бактерий в биоптатах, частичной их гибелью при транспортировке в лабораторию, так и ложноположительными реакциями уреазного теста. Вместе с тем, обращает на себя внимание снижение чувствительности уреазного теста в группе пациентов с ХБП. Подобная картина уже была описана в литературе, только

вместо бактериологического метода авторами использовался гистологический [12]. Столь низкая специфичность уреазного теста, применявшегося в контрольной группе, может быть объяснена присутствием других бактерий, продуцирующих уреазу, в антральном отделе желудка пациентов. Поскольку при терминальной стадии ХБП наблюдаются высокие уровни мочевины как в плазме крови, так и в желудочном соке [13], можно было бы предположить наличие измененной активности бактериальной уреазы у этих пациентов, что косвенно отразится и на результатах уреазных тестов. Показано, что в условиях высокого содержания мочевины в же-

Таблица 4

Зависимость эрозивно-язвенных поражений гастро-дуоденальной области ЖКТ и выраженности диспепсии у пациентов с ХБП от наличия инфекции *H. pylori* (HP), верифицированной бактериологическим методом

Патология	Количество HP(+) пациентов, n=10	Количество HP(-) пациентов, n=14
Эрозии желудка	5 (50,0)	2 (14,3)
Эрозии 12пк	3 (30,0)	0 (0)
Язва(-ы) желудка	0 (0)	0 (0)
Язва(-ы) 12пк	1 (10,0)	1 (7,1)
Отсутствие диспепсии	1 (10,0)	1 (7,1)
Легкая степень диспепсии	6 (60,0)	10 (71,4)
Средняя степень диспепсии	3 (30,0)	3 (21,4)

* Числа в скобках обозначают значения в процентах.

лудочном соке благодаря активности уреазы *H. pylori* образуется большое количество ионов аммония, который при внутриклеточном накоплении оказывает токсичное действие на бактерию, снижая её функциональную активность [14]. В результате этого снижается способность *H. pylori* вырабатывать уреазу, что влияет на результат уреазного теста.

Преимущество бактериального теста заключается в том, что он, кроме того, что может быть использован для количественного определения *H. pylori*, позволяет оценить чувствительность выделенных колоний этой бактерии к различным антибактериальным препаратам, что чрезвычайно важно для правильного назначения антибиотиков в составе комплексной эрадикационной терапии в дальнейшем. Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о повышенной резистентности *H. pylori* у больных с терминальной ХБП к кларитромицину, что согласуется с литературными данными [15]. Устойчивость к кларитромицину важна, поскольку он является одним из основных антибиотиков, применяемых для эрадикации *H. pylori*. Причиной этому может быть повышенная частота применения антибактериальных препаратов, способных вызвать перекрестную резистентность к этому антибиотику у больных на хроническом гемодиализе. Однако, применение антибактериальных препаратов у лиц с терминальной стадией ХБП опасно из-за их повышенного накопления в плазме крови за счет сниженной их экскреции через почки, что усиливает их нефротоксичность, вместе с тем, в условиях хронического гемодиализа эффективность этих препаратов может значительно снижаться за счет проникновения части препарата в диализирующий раствор. Все это, а также неопределенность в показаниях к эрадикации *H. pylori* у больных с ХБП, требуют крайне осторожного назначения этим пациентам эрадикационной терапии.

Более высокая концентрация мочевины в желудочном соке больных с терминальной стадией ХБП [16] при наличии бактериальной уреазы приводит к повышенному образованию ионов аммония, являющегося цитотоксином, негативно воздействующим на клетки слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Именно это может быть причиной частого выявления *H. pylori* при наличии эрозивных поражений. Ситуация с язвенной болезнью не столь очевидна и требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования было показано отсутствие различия в инфицированнос-

ти *H. pylori* между пациентами с терминальной стадией ХБП и пациентами без ХБП. Также было показано, что чувствительность уреазного теста в группе пациентов с терминальной стадией ХБП снижена. При оценке чувствительности к антибактериальным препаратам выделенных в ходе бактериологического исследования колоний *H. pylori* отмечена тенденция к увеличению числа кларитромицин-устойчивых штаммов этой бактерии у лиц с ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-1186
2. Figueiredo C, Machado JC, Yamaoka Y. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2005; 10: 14
3. Nilsson H.-O, Pietroiusti A, Gabrielli M et al. Helicobacter pylori and extragastric diseases – other Helicobacters. *Helicobacter* 2005; 10: 54
4. Шишкин АН, Мазуренко СО. *Болезни почек*. Издательство СПбГУ, СПб, 2005
5. Рысс ЕС, Лукичев БГ, Лутошкин МА, Панина ИЮ. Пищеварительная система. В: Рябов СИ, ред. *Лечение хронической почечной недостаточности*. СПб.:1997; 195-229.
6. Karari EM, Lule GN, McLigeyo SO, Amayo EO. Endoscopic findings and the prevalence of Helicobacter pylori in chronic renal failure patients with dyspepsia. *East Afr Med J* 2000; 77: 406-409.
7. Abou-Saif A, Lewis JH. Gastrointestinal and hepatic disorders in end-stage renal disease and renal transplant recipients. *Adv Renal Repl Ther* 2000; 7(3): 220-230
8. Gladziwa U, Haase G, Handt S et al. Prevalence of Helicobacter pylori in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 301-306
9. Tokushima H. Role of Helicobacter pylori in gastroduodenal mucosal lesions in patients with end-stage renal disease under dialysis treatment. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1995; 37: 503-510.
10. Jaspersen D, Fassbinder W, Heinkele P et al. Significantly lower prevalence of Helicobacter pylori in uremic patients than in patients with normal renal function. *J Gastroenterol* 1995; 30: 585-588.
11. Shousha S, Arnaout AH, Abbas SH, Parkins SA. Antral Helicobacter pylori in patients with chronic renal failure. *J Clin Pathol* 1990; 43: 397-399
12. Misra V, Misra SP, Dwivedi M et al. Decreased sensitivity of the ultrarapid urease test for diagnosing Helicobacter pylori in patients with chronic renal failure. *Pathology* 1999; 31: 44-46
13. Neithercut WD, Rowe PA, Nujumi AM et al. Effect of Helicobacter pylori infection on intragastric urea and ammonium concentrations in patients with chronic renal failure. *J Clin Pathol* 1993; 46: 544-547
14. Neithercut WD, Williams C, Hassack MS et al. Suicidal destruction of Helicobacter pylori – a metabolic consequence of intracellular ammonium accumulation. *J Clin Pathol* 1991; 44: 380-384
15. Aydemir S, Boyacioglu S, Gur G et al. Helicobacter pylori infection in hemodialysis patients: susceptibility to amoxicillin and clarithromycin. *W J Gastroenterol* 2005; 11(6): 842-845
16. Kim H, Park C. The gastric juice urea and ammonia levels in patients with Campylobacter pylori. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 187-191

Поступила в редакцию 16.08.2007 г.
Принята в печать 12.11.2007 г.

© Е.В.Матюшечкин, А.Н.Шишкин, Н.Б.Серебряная, В.Е.Кареев, Г.Ю.Тимоховская, 2007
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.33/.34:578.8

*Е.В. Матюшечкин, А.Н. Шишкин, Н.Б. Серебряная, В.Е. Кареев,
Г.Ю. Тимоховская*

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ

*E.V. Matyushechkin, A.N. Shishkin, N.B. Serebryanaya, V.E. Kareev,
G.Yu. Timokhovskaya*

CYTOKINE STATUS AND CLINICO-MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE GASTRODUODENAL ZONE IN PATIENT ON RENAL REPLACEMENT THERAPY

Кафедры терапии и патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Государственный научный центр «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов», отделение диализных методов лечения Городской больницы № 31, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение взаимосвязей длительности хронической болезни почек (ХБП), стажа заместительной терапии, иммунологических показателей (интерлейкины 1, 2, 6, 10), а также морфологических и эндоскопических изменений на фоне гастроэнтерологической патологии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование было включено 43 пациента, из которых 32 – с клиническими проявлениями хронической почечной недостаточности (ХПН). Были проведены следующие методы исследования: анализ жалоб, анамнеза болезни и жизни, объективный осмотр, общий клинический и биохимический анализы крови, фиброгастроуденоскопия с биопсией, иммунологические исследования для определения наличия *Helicobacter pylori* (HP) и интерлейкинов в биоптатах. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В результате исследования были обнаружены достоверные связи между болями в животе, дискомфортом и присутствием цитокинов ($p < 0,001$) в основной группе больных. Та же достоверность присутствовала между наличием HP в биоптате и такими признаками, как изменение аппетита у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в диализной стадии и желудочно-кишечной патологией ($p < 0,05$) и стажем заместительной терапии ($p < 0,05$). Достоверные связи также были обнаружены и между показателями продолжительности ХПН и IL1 ($p < 0,05$), IL6 ($p < 0,001$), IL10 ($p < 0,001$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные свидетельствовали о достаточно высокой частоте инфицирования HP с преобладанием слабой и средней степени микробной контаминации; выявлены достоверные связи между чувством дискомфорта и боли в животе и присутствием цитокинов у больных с ХПН; длительность ХПН и продолжительность заместительной терапии достаточно сильно коррелировали с присутствием цитокинов типа 1, 2, 6 и 10 в биоптате слизистой.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, хроническая болезнь почек, интерлейкины, гастроэнтерологическая патология.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the interrelations of duration of chronic kidney disease (CKD), time of substitution therapy, immunological indices (interleukins 1, 2, 6, 10) and morphological and endoscopic changes against the background of gastroenterological pathology. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included 43 patients, 32 of them had clinical manifestations of chronic renal failure (CRF). The following methods were used: analysis of complaints, case history, objective examinations, general clinical and biochemical analyses of blood, fibrogastroduodenoscopy with biopsy, immunological investigations for determination of the presence of *Helicobacter pylori* (HP) and interleukins in biopsies. **RESULTS.** The investigation has revealed reliable interrelations between abdominal pains, discomfort and the presence of cytokines ($p < 0.001$) in the main group of patients. The same reliability was observed between the presence of HP in the biopsy and such symptoms as changed appetite in patients with chronic kidney disease (CKD) in the dialysis stage and gastro-intestinal pathology ($p < 0.05$) and the length of substitution therapy ($p < 0.05$). Reliable interrelations were also found between the indices of duration of CRF and IL1 ($p < 0.05$), IL6 ($p < 0.001$), IL10 ($p < 0.001$). **CONCLUSION.** The data obtained show sufficiently high incidence of HP infection with the prevailing weak and medium degree of microbial contamination; there were reliable correlations between the sense of discomfort and pain in the abdomen and the presence of cytokines in CRF patients; period of time of CRF and duration of substitution therapy had sufficiently strong correlation with the presence of cytokines 1, 2, 6 and 10 in mucosa biopsies.

Key words: chronic renal failure, chronic kidney disease, interleukins, gastroenterologic pathology.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время частота хронической почечной недостаточности колеблется в различных

странах в пределах от 100 до 600 случаев на 1 млн. взрослого населения. В последние десятилетия отмечается устойчивое увеличение частоты вы-

явления терминальной стадии почечной недостаточности [1].

Среди многочисленных проявлений уремического синдрома у больных с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН), при которой выявляются патологические изменения практически во всех системах организма, особое место занимают поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По данным различных авторов, при эндоскопическом исследовании изменения в гастродуоденальной зоне выявляются у 49–63% пациентов, получающих заместительную терапию диализом [2–5].

Развитие методов заместительной терапии при хронической почечной недостаточности позволило добиться существенного увеличения длительности жизни пациентов в терминальной стадии нефрологических заболеваний, а также повышения степени их реабилитации и качества жизни [1]. Но при этом частота некоторых видов осложнений, в том числе и со стороны ЖКТ, значительно возросла [6].

Открытие Д. Уорреном и Б. Маршаллом *Helicobacter pylori* (1984) привлекло внимание большого числа исследователей к роли инфекции в генезе гастродуоденальной патологии. В настоящее время НР признается ведущим патогенетическим фактором язвенной болезни, способствующим нарушению защитного барьера слизистой оболочки (СО) и приводящим к развитию заболевания [7]. В ряде исследований доказана эффективность терапии, направленной на элиминацию (эрадикацию) микроорганизма, в репарации повреждений слизистой оболочки (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки, уменьшении частоты рецидивов язвенной болезни и ассоциированных с ней кровотечений [8]. Вместе с тем данные немногочисленных исследований, посвященных изучению роли НР в патогенезе развития повреждений СО гастродуоденальной зоны у больных с ХПН противоречивы [4,9,10]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для окончательного установления роли НР-инфекции в формировании повреждений гастродуоденальной зоны при ХПН [11–13].

Изменению цитокинов при патологии гастродуоденальной зоны у пациентов с ХПН в литературе до настоящего времени не было уделено внимания. Только в последний год стали появляться единичные работы, затрагивающие этот вопрос. Кирилук Д.В. и соавторы [14], изучая активность воспаления слизистой антрального отдела желудка у больных с метаболическими нарушениями – сахарным диабетом 2 типа и ХПН, на основании определения экспрессии про- и противовоспалитель-

ных цитокинов (ИЛ-1, 2, 6, 10) в биоптатах, пришли к выводу, что при нарастании тяжести морфологических проявлений увеличивалась частота экспрессии воспалительных цитокинов в слизистой оболочке желудка.

В литературе практически отсутствуют работы, посвященные вопросам взаимосвязи длительности ХПН, заместительной терапии и гастроэнтерологической патологии с соответствующими морфологическими, эндоскопическими, и иммунологическими изменениями, что соответствующим образом определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования. Изучение взаимосвязей длительности хронической болезни почек (ХБП), стажа заместительной терапии, иммунологических показателей (интерлейкины 1, 2, 6, 10), а также морфологических и эндоскопических изменений на фоне гастроэнтерологической патологии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование было включено 43 пациента, из которых 32 – с клиническими проявлениями хронической почечной недостаточности и 11 – относительно здоровые пациенты с отсутствием почечной недостаточности и поражения слизистой желудка.

Гендерный состав пациентов с ХПН был представлен следующим образом – 21 (65,6%) мужчин и 11 (34,4%) женщин. Возраст пациентов варьировал от 19 до 57 лет.

В группе контроля мужчин было 5 человек (45,5%) и женщин – 6 человек (54,5%), возрастной состав колебался от 31 до 51 года.

Все пациенты с ХПН получали заместительную терапию программным гемодиализом, то есть находились в пятой стадии хронической болезни почек (ХБП-5).

С целью уточнения основной и сопутствующей патологии были проведены следующие методы исследования: анализ жалоб, анамнеза болезни и жизни, объективный осмотр, общий клинический и биохимический анализы крови.

Сбор и анализ клинических проявлений поражения гастродуоденальной зоны у пациентов (боли в эпигастрии и правом подреберье, чувство тяжести и дискомфорта в животе после приема пищи, снижение аппетита, тошнота, рвота) производился с использованием трёхбалльной шкалы оценки тяжести симптомов (лёгкая, средняя, тяжелая степень).

Кроме того, всем больным проводились ФГДС с биопсией. Для выявления НР использовали гистологический метод (с окраской гистологических

препаратов по Гимзе без дифференцировки), биохимический метод (быстрый уреазный тест, ПЦР), морфологический метод (для определения степени инфицированности слизистой в биоптате) и серологический метод с определением специфических антител IgG к HP на иммуноферментном анализаторе. Наличие инфицирования желудка HP считалось подтвержденным, если имел место положительный результат в двух из трех использованных методов диагностики HP.

Интерлейкины определяли в несколько этапов – сначала выделяли тотальную РНК; материалом для исследования служил биоптат слизистой желудка, РНК выделялась стандартным фенол-хлороформным методом; далее занимались приготовлением кДНК, которое проводили с помощью реакции обратной транскрипции; реакция амплификации с кДНК проводилась в микропробирках отдельно для каждого из цитокиновых генов и оценка ПЦР-продукта проводилась путем электрофореза.

Обработке результатов осуществлялась с использованием критерия Стьюдента и корреляции – для анализа количественных признаков; критерий χ^2 – для анализа качественных признаков. Статистическая обработка результатов исследования производилась с помощью пакета статистических программ «SPSS 15.0 for Windows». Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Контаминация желудка HP выявлялась у 17 (54,8%) больных ХПН, что почти совпадает с результатами ряда проведенных в России эпидемиологических исследований, в которых инфицированность HP взрослого населения составляла 65–80% [15].

Частота выявления симптомов поражения ЖКТ у больных с ХБП-5 представлена в табл. 1.

В ходе исследования были выявлены достоверные корреляционные связи между рядом симпто-

мов поражения ЖКТ – между чувством дискомфорта в животе и отрыжкой ($r=0,37$, $p<0,05$); между изменениями аппетита и отрыжкой ($r=0,46$, $p<0,01$), а также инфицированность HP коррелировала с эндоскопическими изменениями слизистой ЖКТ ($r=0,38$, $p<0,05$).

Были обнаружены достоверные корреляционные связи между уровнем гемоглобина в крови больных ХБП-5 и количеством эритроцитов ($r=0,90$, $p<0,01$); а также уровнем Na в крови ($r=0,46$, $p<0,01$). Наблюдались достоверные корреляционные связи между количеством эритроцитов и присутствием IL10 ($r=0,45$, $p<0,05$), а также уровнем Na в крови ($r=0,41$, $p<0,05$) и СОЭ ($r=0,40$, $p<0,05$). Концентрация тромбоцитов была связана с концентрацией лейкоцитов ($r=0,62$, $p<0,05$), а количество лейкоцитов в свою очередь было связано с количеством альбуминов ($r=0,42$, $p<0,05$) и мочевины ($r=0,36$, $p<0,05$). Концентрация креатинина достоверно коррелировала с содержанием мочевины ($r=0,65$, $p<0,01$), СОЭ ($r=0,49$, $p<0,01$) и IL10 ($r=0,38$, $p<0,01$).

В результате исследования были обнаружены достоверные связи между болями в животе, дискомфортом и присутствием цитокинов ($p<0,001$) в основной группе пациентов. Та же достоверность присутствовала между наличием HP в биоптате и такими признаками, как изменение аппетита у пациентов с ХБП в диализной стадии и желудочно-кишечной патологией ($p<0,05$) и стажем заместительной терапии ($p<0,05$). Достоверные связи также были обнаружены и между показателями продолжительности ХПН и IL1 ($p<0,05$), IL6 ($p<0,001$), IL10 ($p<0,001$), а также между продолжительностью ХПН и обострениями сопутствующей гастроэнтерологической патологии ($p<0,05$) и присутствием HP в биоптате ($p<0,05$). Стаж заместительной терапии достоверно был связан с IL2 ($p<0,001$) и IL6 ($p<0,001$).

Достаточно сильные достоверные связи нам удалось выявить между концентрацией лейкоцитов и IL2 ($p<0,001$).

При сравнении иммунологических показателей у пациентов группы риска и пациентов из группы контроля было обнаружено, что у пациентов из группы риска достоверно выше экспрессия IL6 и IL10 по сравнению с группой контроля ($p<0,001$).

Нами также были рассчитаны коэффициенты риска – OR (Odds Ratio – отношения шансов) по ряду выделенных критериев и показателей. Полученные результаты представлены в табл. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным ряда авторов изменения со стороны кишечника также зависят от стадии ХПН. На

Таблица 1
Частота выявления симптомов поражения ЖКТ у больных с ХБП 5-й ст.

Симптомы	Количество больных	%
Боль в эпигастрии и правом подреберье	27	84,8
Чувство дискомфорта	21	65,6
Изменения аппетита	14	43,8
Тошнота	18	56,3
Изжога	21	65,6
Отрыжка	22	68,8
Обострение гастроэнтерологической патологии	17	54,8

Таблица 2
Рассчитанные OR для ведущих факторов

Критерии	OR	95% CI	P
Присутствие IL1	2,00	1,07-3,71	0,052
Присутствие IL2	1,57	1,20-2,07*	0,000
Присутствие IL6	3,00	1,81-4,98*	0,000
Присутствие IL10	7,20	3,19-16,24*	0,000
Присутствие НР	1,43	0,34-5,94	0,062
Заболевания ЖКТ в стадии обострения	4,32	0,95-19,58	0,051

начальных этапах заболевания снижается активность большинства кишечных ферментов, нарушается всасывание D-ксилозы [5–16]. У таких пациентов часто выявляются воспалительные изменения, атрофия слизистой оболочки кишечника, стеаторея, дисбиотические изменения. При этом нарушается всасывание многих нутриентов, увеличивается концентрация азотистых компонентов в кишечном содержимом. Также увеличивается частота дивертикулеза толстого кишечника. В терминальной стадии могут развиваться язвенный энтероколит, кишечные кровотечения, которые крайне опасны для жизни пациентов. Редко возникает уремический псевдоперитонит с характерным отсутствием гипертермии и сдвига лейкоцитарной формулы. При ХПН возможно развитие реактивного панкреатита, проявляющегося опоясывающими болями, задержкой газов и стула, гиперамилаземией [17].

При этом любому практикующему врачу надлежит помнить о следующих моментах: у большинства пациентов с ХПН выявляются поражения тех или иных отделов ЖКТ, степень которых напрямую зависит от стадии заболевания; в ряде случаев поражения органов пищеварительной системы протекают бессимптомно, поэтому целесообразной представляется активная тактика врача по их выявлению; возникновение тех или иных осложнений со стороны органов пищеварительной системы, особенно при терминальной почечной недостаточности, может существенно повлиять на течение заболевания, поэтому необходимы их ранняя диагностика и адекватная коррекция; основным направлением терапии пациентов с вторичным поражением органов пищеварительной системы является лечение основного заболевания.

Проведенное нами исследование и полученные результаты коррелируют с литературными данными и лишь подтверждают имеющиеся сведения о взаимосвязи ХПН, сопутствующих гастроэнтерологических заболеваний, эндоскопических, морфологических и иммунологических характерных чертах изучаемых процессов.

Присутствие интерлейкинов свидетельствует

как о наличии острой или хронической стадии воспалительного процесса (IL-1, IL-6) и противоопухолевой защите (IL-2), так и может свидетельствовать о выраженной прогрессии опухолевого процесса (IL-6, IL-10) [18,19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с ХПН имеет место достаточно высокая частота выявления *НР*-инфекции с преобладанием слабой и средней степени микробной контаминации слизистой оболочки желудка; наличие *НР*-инфекции у больных с ХПН ассоциировано с более высокой частотой выявления активного антрального гастрита, эрозивно-язвенных повреждений и атрофических изменений гастродуоденальной слизистой оболочки и кровотечений; выявлены достоверные связи между чувством дискомфорта и боли в животе и присутствием цитокинов у больных с ХПН; длительность ХПН и продолжительность заместительной терапии достаточно сильно коррелировали с присутствием цитокинов типа 1, 2, 6 и 10 в биоптате слизистой.

Таким образом, полученные в результате проведенного исследования данные демонстрируют взаимосвязь между длительностью ХПН, заместительной терапии и морфологическими, эндоскопическими и иммунологическими изменениями на фоне гастроэнтерологической патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. US Renal Data System. USRDR 2004 Annual Data Report, Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2004
2. Кирилюк ДВ, Асанина ЛМ, Бутицкий ДА и др. Активность воспаления в слизистой оболочке желудка у больных с метаболическими нарушениями (тезисы).: *Мед иммунология* 2006; 8 (2-3): 269-270
3. Райхельсон КЛ. Влияние нутриционного статуса и гастродуоденальной патологии на прогноз течения терминальной стадии хронической почечной недостаточности при применении активных методов лечения. Автореф дисс... канд мед наук. СПб., 1999; 24
4. Яковенко ЭП, Анашкин ВА, Иванов АН и др. Состояние гастроэзофагеальной слизистой оболочки и *Helicobacter pylori* инфекция у больных хронической почечной недостаточностью после трансплантации почки. Тезисы 6-го съезда научного общества гастроэнтерологов России. Анахарсис, М., 2006; 262
5. Jaspersen D, Fassbinder W, Heinkele P et al. Significantly lower prevalence of *Helicobacter pylori* in uremic patients than in patients with normal renal function. *J Gastroenterol* 1995; 30(5): 585-588
6. Перлин ДВ, Даренков СП, Петрова МВ и др. Применение пиелостоманастомоза при облитерации мочеточника после трансплантации почки. *Урология* 2003; (1): 34-37
7. Аруин ЛИ, Григорьев ПЯ, Исаков ВА, Яковенко ЭП. *Хронический гастрит*. Амстердам, 1993; 362
8. Bukowski R. Natural history and metastatic RC. *Cancer* 1997; 80: 1198-1220
9. Milito G, Taccone-Gallucci M, Brancalone C et al. Assessment of the upper gastrointestinal tract in hemodialysis

patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol* 1983; 78(6): 328-331

10. Moustafa FE, Khalil A, Abdel Wahab M, Sobh MA. *Helicobacter pylori* and uremic gastritis: a histopathologic study and a correlation with endoscopic and bacteriologic findings.: *Am J Nephrol* 1997; 17(2): 165-171 (abstract)

11. Перлин ДВ, Анашкин ВА, Иванова ИП и др. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и *Helicobacter pylori*-инфекция у больных хронической почечной недостаточностью после трансплантации почки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2003; (2): 29-33

12. Романов ГА, Лесин ЕБ, Ковальков АИ, Щербакова ЕО. Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта при острой и хронической почечной недостаточности. *Советская медицина* 1991; (2): 74-77

13. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001; 357 (9268): 1601-1608

14. Карпов ПФ. Нарушение кишечных механизмов у боль-

ных с хронической почечной недостаточностью. *Тер арх* 1992; 64(6): 73-77

15. Галактионов ВГ. *Иммунология*. Академия, М., 2004; 520

16. Григорьев ПЯ. *Helicobacter pylori*: гастрит, дуоденит, язвенная болезнь. *Практикующий врач* 1999; 16(3): 3-6

17. Ozgur O, Boyacioglu S, Ozdogan M et al. *Helicobacter pylori* infection in hemodialysis patient and renal transplantat recipient. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(2): 289-291

18. Анашкин ВА, Перлин ДВ, Яковенко АВ и др. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и распространенность *Helicobacter pylori* инфекции у больных после трансплантации почки. *Нефрология и диализ* 2003; 5(4): 357-361

19. Abu Farsakh NA, Roweily E, Rababaa M, Butchoun R. Evaluation of the upper gastrointestinal tract in uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(5): 847-850

Поступила в редакцию 22.08.2007 г.

Принята в печать 12.11.2007 г.

© И.И.Тур, Н.Д.Савенкова, П.Г.Назаров, И.В.Батракова, И.А.Горланов, 2007
УДК 616.61-008.6+616.5-001/-002]-053.2:615.276.2:578.245

И.И. Тур, Н.Д. Савенкова, П.Г. Назаров, И.В. Батракова, И.А. Горланов

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ IgE-АНТИТЕЛ, ИНТЕРЛЕЙКИНА-4, ГАММА-ИНТЕРФЕРОНА В КРОВИ У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ И АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

I.I. Tur, N.D. Savenkova, P.G. Nazarov, I.V. Batrakova, I.A. Gorlanov

COMPARATIVE INVESTIGATION OF IgE-ANTIBODY, INTERLEUKIN-4, GAMMA-INTERFERON IN BLOOD OF CHILDREN WITH MINIMALLY CHANGED NEPHROTIC SYNDROME AND ATOPIC DERMATITIS

Кафедра факультетской педиатрии, кафедра дерматовенерологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, отдел клинической иммунологии Института экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург. Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Сравнительное исследование клинических проявлений аллергии, уровня общего IgE, специфических IgE в сыворотке крови, Th-1 и Th-2-зависимых цитокинов (соответственно IFN- γ и IL-4), как наиболее значимых антагонистических регуляторов атопического процесса у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями (НСМИ) и атопическим дерматитом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находились 56 пациентов в дебюте, рецидиве и ремиссии гормоночувствительного НСМИ и 50 пациентов с обострением атопического дерматита в возрасте от 1 до 18 лет. Уровни IL-4 и IFN- γ определяли в сыворотке крови с использованием стандартных наборов «ИФА-IL-4» и «ИФА-IFN- γ » в отделе клинической иммунологии Института экспериментальной медицины РАМН. Изучали содержание цитокинов в сыворотке крови с применением моноклональных антител. Общий IgE и специфические IgE в сыворотке крови определяли в иммуноферментных тест-системах к аллергенам в лаборатории клинической иммунологии научно-исследовательского центра СПб государственной педиатрической медицинской академии. Учитывался умеренный, высокий и очень высокий уровень IgE в крови у обследуемых пациентов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При сравнительном исследовании клинических проявлений аллергии, (за исключением случаев бронхиальной астмы), уровня специфических IgE, IL-4 и IFN- γ у 56 пациентов с НСМИ и 50 пациентов с атопическим дерматитом не выявлено статистически значимых различий. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Частым вариантом формирования аллергопатологии у детей раннего возраста, заболевших НСМИ и атопическим дерматитом, является пищевая сенсibilизация. Отсутствие статистически значимых различий клинических проявлений аллергии, уровней специфических IgE, IL-4 и IFN- γ в сыворотке крови у детей с НСМИ и атопическим дерматитом доказывает идентичность патогенетических механизмов, подтверждает роль аллергической реакции IgE-реагинового -1го типа в развитии и рецидивировании НСМИ.

Ключевые слова: нефротический синдром с минимальными изменениями, атопический дерматит, специфический IgE, IFN- γ , IL-4.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to determine the level of total IgE and to determine the level of IL-4 and IFN- γ in patients with minimally changed nephrotic syndrome and atopic dermatitis. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included 56 patients with initial and relapsed steroid-sensitive MCNS (13 females and 43 males, aged 1-20 years) and also 50 patients with atopic dermatitis (19 females and 31 males, aged 1-16 years). The levels of specific IgE in blood serum were determined by means of the enzyme test-systems to alimentary, household allergens and allergens of grass and trees in children with MCNS. The level of specific IgE was evaluated as negative-, low+, moderate ++, high +++, highest +++++. The moderate, high and highest levels of IgE in blood of the examined patients were considered for diagnosis. IL-4 and IFN- γ were measured by an immunoassay technique using monoclonal antibodies. **RESULTS.** Our investigation showed that there were no statistically significant differences between allergic diseases, level of specific IgE and IL-4 in 56 patients with MCNS and 50 patients with atopic dermatitis. **CONCLUSION.** The fact that there were no significant differences in specific IgE, IL-4 and IFN- γ in children with MCNS and atopic dermatitis allows a supposition that these diseases have identical mechanisms of pathogenesis with 1-type IgE reaction.

Key words: nephrotic syndrome with minimal changes, atopic dermatitis, specific IgE, IFN- γ , IL-4.

ВВЕДЕНИЕ

Нефротический синдром с минимальными изменениями, преобладающий в структуре нефротического синдрома у детей, характеризуется:

- началом заболевания с 1 до 7 лет в 80–86%, с

7 до 14 лет в 20–14%, чаще у мальчиков (2:1), сотягощенным аллергологическим анамнезом (50–70%);

- симптомокомплексом чистого нефротического синдрома (протеинурия 1г/м2/сут или 40 мг/м2/час,

гипоальбуминемия равная или менее 25 г/л, диспротеинемия, гиперлипидемия 2а, б типов, отеки);

- как правило, отсутствием гематурии, артериальной гипертензии и нарушения функции почек;
- гормоночувствительностью (нормализация анализов мочи в среднем на 9–11-й день назначения глюкокортикоидов и наступление клинко-лабораторной ремиссии);
- минимальными изменениями, определяемыми при светооптической и электронной микроскопии;
- острым, с исходом в ремиссию без последующих рецидивов (20–30%), рецидивирующим и часто рецидивирующим течением (70–80%);
- благоприятным прогнозом в большинстве случаев с исходом в выздоровление [1–7].

R. Trompeter и соавт. [8], B.S. Cho и соавт. [9], Zoch-Zwierz W. и соавт. [10] у детей с рецидивирующим НСМИ диагностировали клинические проявления атопии и высокие уровни общего IgE в крови. V. Kobayashi [11] установлена ассоциация гена атопии – IL-4, STAT 6 и НСМИ у детей.

При атопическом НСМИ определен широкий спектр сенсibilизации по результатам повышения специфических IgE в сыворотке крови к бытовым, пищевым, пылевым аллергенам [12, 13].

В настоящее время дискуссионным остается вопрос о признании ведущей роли IgE опосредованной реакции в развитии и рецидивировании НСМИ у детей [6, 7, 12, 14].

Атопический дерматит – аллергическое заболевание кожи, характеризующееся повышенным содержанием общего IgE и специфических IgE-антител в сыворотке крови. Начало дерматоза наиболее часто приходится на первый год жизни ребенка, к школьному возрасту, как правило, формируется поливалентная сенсibilизация на фоне гипоиmмунного состояния и сопутствующей соматической патологии [14–18].

Имеющиеся в литературе сведения об участии IL-4 и IFN- γ при НСМИ неоднозначны [9, 20–22]. Следует признать, что патогенетически обоснованная единая концепция атопического дерматита отсутствует [15–19]. Важным маркером атопии и атопического дерматита является генетически детерминированный высокий уровень IgE, который обнаруживается приблизительно у 75–80% больных. Патогенетическая роль IgE-опосредованной реакции при атопическом дерматите у детей доказана [15, 16, 19].

Целью работы явилось сравнительное исследование клинических проявлений аллергии, общего IgE, специфических IgE, уровня Th-1 и Th-2-зависимых цитокинов, соответственно IL-4 и IFN- γ

как наиболее значимых антагонистических регуляторов атопического процесса у детей с НСМИ и атопическим дерматитом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В сравнительное исследование включены 56 детей с НСМИ. Из 56 детей обследовано 20 в дебюте и рецидиве (9 получающих и 11 не получающих ГКТ) и 41 в ремиссии (7 получающих и 36 не получающих ГКТ) в возрасте от 1 до 16 лет. 7 пациентов обследованы повторно (в ремиссии и рецидиве НСМИ).

Обследовано 50 детей в стадии обострения атопического дерматита, не получающих ГКТ в возрасте от 1 до 16 лет.

Группа сравнения – 30 здоровых детей, не имеющих клинических проявлений аллергии, в возрасте от 2 до 14 лет.

Диагностика НСМИ проводилась по международным стандартам (протеинурия 1г/м²/сут, гипоальбуминемия менее 25 г/л, диспротеинемия, гиперлипидемия 2а, б типов, периферические, полостные и степени анасарки отеки) [1–7]. Согласно рекомендациям APN, (Arbeitsgemeinschaft fur Paediatric Nephrology), ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children) (1974–2000) и отечественной школы педиатров-нефрологов диагноз НСМИ у детей 1–14 лет ставился на основании чистого нефротического синдрома, сохранной функции почек, гормоночувствительности, не прибегая к биопсии почек. Полностью исключены случаи сомнительного диагноза НСМИ (НС в ассоциации с гепатитами В, С, с герпес-инфекцией, с цитомегаловирусной, с васкулитами). В 2-х случаях гормонорезистентных, гормонозависимых вариантов выполнена биопсия с целью подтверждения морфологического диагноза НСМИ у детей.

Диагноз атопического дерматита ставился при наличии зуда кожи и трех или более из следующих признаков: наличие дерматита (или дерматит в анамнезе) в области сгибательных поверхностей конечностей (локтевые и подколенные сгибы, передняя поверхность лодыжек); наличие у ближайших родственников бронхиальной астмы или поллиноза; распространенная сухость кожи; начало дерматита до 2-летнего возраста [16].

Общий и специфические IgE в крови определяли в иммуноферментных тест-системах к аллергенам в лаборатории клинической иммунологии научно-исследовательского центра СПбГПМА.

Уровень сывороточных специфических IgE антител оценивали как:

- Отрицательный (-), оптическая плотность в ИФА-тест-системах до 0,317;

Таблица 1

**Клинические проявления аллергии у детей с НСМИ
и атопическим дерматитом**

Проявления аллергии	Число пациентов с атопическим дерматитом n=50	%	Число пациентов с НСМИ n=56	%
Атопический дерматит	50	100	9	16,1
Аллергический ринит	10	20	13	23,2
Бронхиальная астма	11	22	4	28
Крапивница	8	14,8	12	21,4
Аллергический конъюнктивит	5	10	5	8,9

щих гормоночувствительных, гормонозависимых, рецидивов НСМИ у детей проводилось преднизолоном в 100%, цитостатиками (хлорбутином, циклосприном) в 22%. Биопсия, проведенная у 2 пациентов со стероидозависимым и резистентным НСМИ, показала минимальные изменения.

- Низкий (+), оптическая плотность в ИФА-тест-системах от 0,317 до 0,755;

- Умеренный (++), оптическая плотность в ИФА-тест-системах от 0,755 до 1,150;

- Высокий (+++), оптическая плотность в ИФА-тест-системах от 1,150 до 1,803;

- Очень высокий (++++), оптическая плотность в ИФА-тест-системах от 1,803 и выше.

Учитывался у детей с НСМИ и атопическим дерматитом высокий и очень высокий уровень специфических IgE антител, а у детей, получающих глюкокортикоидную терапию, учитывался и умеренный уровень IgE антител.

Уровни IL-4 и IFN- γ определяли в сыворотке крови с использованием стандартных наборов «ИФА-IL-4» и «ИФА-IFN- γ ». Работа проводилась в отделе иммунологии ИЭМ РАМН. Изучали содержание цитокинов в сыворотке крови с применением моноклональных антител.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение 56 пациентов с НСМИ по полу и возрасту на момент исследования показало, что из 56 пациентов с НСМИ обследованы в возрасте от 2 до 7 лет – 21 пациент (37,5%), из них 5 (8,9%) девочек, 16 (28,5%) мальчиков; от 7–15 лет 31 пациент (55,3%), из них 7 (12,5%) девочек, 24 (42,8%) мальчика; 15–22 лет 4 (7,1%) пациента, из них 1 (1,8%) девочка, 3 (5,4%) мальчика.

Из 50 пациентов с атопическим дерматитом диагностированы: младенческая форма болезни (от 0 до 2 лет) у 12 (24%), из них 5 (10%) девочек, 7 (14%) мальчиков; детская форма болезни (2–11 лет) у 17 (34%), из них 6 (12%) девочек, 11 (22%) мальчиков; подростковая форма болезни (11–16) у 2 (42%), из них 8 (16%) девочек, 13 (26%) мальчиков. Среди детей, заболевших НСМИ и атопическим дерматитом, выявлено преобладание мальчиков.

Дебют НСМИ у 56 детей характеризовался гормоночувствительностью в 100% случаев. Рецидивирующее и часторецидивирующее течение НСМИ установлено в 88% случаев. Лечение последую-

щим дерматитом в соответствии с индексом SCORAD диагностирована высокая степень распространенности (суммарное проявление более 70 баллов) кожного патологического процесса. Согласно морфологическим проявлениям дерматоза в периоде обострения пациенты распределились следующим образом: 8 (16%) с экзематизированной формой в младенческой стадии из 12 детей, 2 (4%) в детской стадии из 17 детей, в подростковой стадии экзематизированная форма не встречалась. Эритематосквамозная с лихенификацией встречалась у 4 (8%) пациентов в младенческой стадии болезни, у 12 детей (24%) у пациентов в детской стадии болезни, у 13 (26%) в подростковой стадии болезни. Лихеноидная форма болезни встречалась у 3 пациентов (6%) в детской стадии болезни, у 8 пациентов (16%) в подростковой стадии. Лихеноидная форма в младенческой стадии не встречалась.

У 56 пациентов с НСМИ отмечены клинические проявления аллергии – атопический дерматит у 9 (16,1%), аллергический конъюнктивит у 5 (8,9%), аллергический ринит у 13 (23,2%), бронхиальная астма у 4 (7,14%), крапивница у 12 (21,4%). В результате глюкокортикоидной терапии у 9 пациентов с НСМИ значительно уменьшились или исчезли клинические проявления атопического дерматита.

У 50 пациентов с атопическим дерматитом аллергический конъюнктивит – у 5 (10%), аллергический ринит – у 10 (20%), бронхиальная астма – у 11 (22%), крапивница – у 8 (14,8%) (табл. 1).

Из 56 детей и подростков с НСМИ у 13 (23,2%) выявлено повышение общего IgE, повышение специфических IgE к пищевым аллергенам – у 49 (87,5%); бытовым – у 37 (66,07%); пыльцевым – у 17 (30,3%). Уровень общего IgE превышал норму у 32 (64%) из 50 пациентов с атопическим дерматитом. Выявлены высокие титры специфических IgE у 50 пациентов с атопическим дерматитом: к пищевым аллергенам у 48 (96%) пациентов, к бытовым у 28 (56%), к пыльцевым у 8 (16%) (табл. 2).

Уровень Th1 и Th2-зависимых цитокинов у

Таблица 2

Число больных НСМИ и atopическим дерматитом с повышенным содержанием общего IgE и специфических IgE в сыворотке крови

Показатели	Пациенты с НСМИ n=56	%	Пациенты с atopическим дерматитом n=50	%
Общий IgE	13	23,2	32	64
Специфические IgE к пищевым аллергенам	49	87,5	48	96
Специфические IgE к бытовым аллергенам	37	66,07	28	56
Специфические IgE к пыльцевым аллергенам	17	30,3	8	16

Повышение при НСМИ специфических IgE к пищевым, бытовым, пыльцевым аллергенам описано в работах [11, 12, 23]. И.В. Батракова [13] выявила у детей с рецидивирующим и часто рецидивирующим НСМИ широкий

больных НСМИ составил: IL-4 $28,79 \pm 3,09$ пг/мл, IFN- γ $144,70 \pm 24,12$ пг/мл. У больных atopическим дерматитом IL-4 $30,52 \pm 6,09$ пг/мл, IFN- γ $159,43 \pm 41,79$ пг/мл (табл. 3).

Согласно результатам сравнительного исследования, концентрации IL-4 и IFN- γ в сыворотке крови у детей с НСМИ и atopическим дерматитом статистически не различались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, atopический дерматит у детей рассматривается как аллергическое заболевание, а нефротический синдром с минимальными изменениями не отнесен к таковому. Сравнительное исследование проявлений НСМИ и atopического дерматита показало начало заболевания в большинстве случаев в раннем возрасте. У детей, заболевших НСМИ и atopическим дерматитом, выявлено преобладание мальчиков.

При сравнительном исследовании диагностированы клинические проявления аллергии у пациентов с НСМИ в 66,6%, у детей с atopическим дерматитом в 68% случаев. Однако при одинаковом проценте клинических проявлений в сравниваемых группах выявлено преобладание бронхиальной астмы у детей с atopическим дерматитом.

Согласно работам авторов рецидивы НСМИ у детей часто ассоциированы с повышенным уровнем общего IgE [10, 11, 23]. В нашем исследовании уровень общего IgE повышен у 50 пациентов с atopическим дерматитом в 65% случаев, а у 56 пациентов с НСМИ, получавших курсы преднизолонотерапии, в 30%.

спектр сенсibilизации (по результатам повышения специфических IgE в сыворотке крови). Сенсibilизация – специфическое изменение иммунной системы, характеризующееся появлением аллерген-специфических рецепторов и аллерген-специфических антител, возрастанием доли высоко аффинных рецепторов для их связывания в органах и тканях [24]. Митин Ю.А. [24] полагает, что сенсibilизация не возникает, как ранее считалось, начиная с момента повторного попадания аллергена в организм, но обязательно связана с предшествующими нарушениями иммунорегуляции (Th2, Th1), что в дальнейшем проявляется измененной реакцией на антиген.

При сравнительном исследовании нами выявлена сенсibilизация к пищевым аллергенам у 56 детей и подростков с НСМИ в 87,5% и у 50 детей с atopическим дерматитом в 96% случаев. У детей с НСМИ и atopическим дерматитом, заболевших в раннем возрасте, выявлено преобладание пищевой сенсibilизации (по результатам повышения специфических IgE). На основании этого, нами сделано заключение, что в раннем и дошкольном возрасте у детей с НСМИ и atopическим дерматитом частым вариантом формирования аллергопатологии является пищевая сенсibilизация, что согласуется с данными авторов [13, 15, 18, 19].

В педиатрической литературе обсуждается роль аллергической реакции IgE-реагинового IgG типа в патогенезе НСМИ [6-10, 14]. Имеющиеся сведения об участии IL-4 и IFN- γ , как наиболее значимых регуляторов atopического процесса, при НСМИ неоднозначны [9, 20-22]. НСМИ у детей часто ассоциирован с аллергией и повышенной продукцией IgE. IL-4 является ключевым цитокином, регулирующим продукцию IgE. [26]. Результаты исследований продукции гамма-интерферона (IFN- γ) в активной стадии НСМИ противоречивы и выявляют как ее снижение, так и повышение [9, 20-23].

Исследования указывают на патогенетическую роль IL-4 при НС. По данным ряда авторов у

Таблица 3

Уровни IL-4 и IFN- γ в сыворотке крови у пациентов с НСМИ и atopическим дерматитом

	НСМИ n=56 ($\bar{X} \pm m$)	Atopический дерматит n=50 ($\bar{X} \pm m$)	p
IFN- γ (пг/мл)	$144,70 \pm 24,12$	$159,43 \pm 41,79$	>0,05
IL-4 (пг/мл)	$28,79 \pm 3,09$	$30,52 \pm 6,09$	>0,05

детей с НСМИ, имеющих повышенные уровни общего IgE, уровень IL-4 оказывался выше, чем при нормальных значениях общего IgE [9, 10]. В нашем исследовании у пациентов с НСМИ, имеющих повышенный уровень специфических IgE, выявлен повышенный уровень IL-4.

Известно, что ключевым цитокином, регулирующим переключение В-клеток на продукцию IgE, является IL-4 [26, 27]. Источником IL-4 служат Th2-клетки, некоторые популяции тимоцитов, а также эозинофилы, базофилы и тучные клетки. Этот цитокин участвует в формировании атопической патологии: промотирует Th2-фенотип иммунного ответа и ингибирует Th1-клетки, способствует более активной презентации экзоаллергенов Т-лимфоцитам, играет центральную роль в переключении синтеза иммуноглобулинов В-лимфоцитами на продукцию IgG4 и IgE; усиливает экспрессию молекул адгезии, участвует в рекрутировании эозинофилов в очаг воспаления [17, 26, 27]. IFN- γ продуцируется Th1-клетками и ингибирует эффект Th2-лимфоцитов, являясь сильным антагонистом IL-4-индуцированного синтеза IgE [17, 26, 27].

В нашем исследовании уровни Th-1 и Th-2-зависимых цитокинов, соответственно IFN- γ и IL-4, как наиболее значимых антагонистических регуляторов атопического процесса, не имели статистически значимых различий у детей с НСМИ и атопическим дерматитом.

У пациентов с НСМИ и атопическим дерматитом статистически значимых различий в спектре сенсибилизации к аллергенам не выявлено. Обсуждать полученные результаты трудно, так как аналогичных сравнительных исследований у детей с НСМИ и атопическим дерматитом не опубликовано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частым вариантом формирования аллергопатологии детей раннего возраста, заболевших НСМИ и атопическим дерматитом, является пищевая сенсибилизация. Отсутствие статистически значимых различий клинических проявлений аллергии, уровня специфических IgE, IL-4 и IFN- γ в сыворотке крови у детей с НСМИ и атопическим дерматитом доказывает однотипность патогенетических механизмов, подтверждает роль аллергической реакции IgE-реагинового -1го типа в развитии и рецидивировании НСМИ. Полученные результаты сравнительного исследования дают основание предполагать общность патогенетических механизмов с Th1/Th2 типом иммунного ответа при НСМИ и атопическом дерматите у детей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. International Study of Kidney Disease in Children. The nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13:159-163
2. International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; 98 (4): 561-564
3. APN Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependency. *N Engl J Med* 1982; 306: 451-454
4. APN Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie Short versus standart prednisolone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1988; 1: 380-383
5. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста*. СОТИС, СПб, 1997: 718
6. Савенкова НД, Папаян АВ. *Нефротический синдром в практике педиатра*. Эскулап, СПб, 1999: 256
7. Игнатова МС, Курбанова ЭГ. *Иммуносупрессивная терапия нефротического синдрома у детей*. Novartis, 2000; 103
8. Trompeter RS, Barrat TM, Kay R et al. HLA, atopy, and cyclophosphamide in steroid-responsive childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1980; 17: 113-117
9. Cho B, Joon S, Yang Y. Up regulation of interleukin-4 and CD-23/FsRIL in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995; 13: 199-2004
10. Zoch-Zwierz W, Wiercinski K, Zwierz K, Wasilewska A. Serum IgE interleukine-2 and 4 fnd their soluble receptors in children with nephritic syndrome. *Abstr 11. th Congress of IPNA*. London 1998; 17: 103
11. Kobayashi Y, Arakawa H et al. Association of atopic gene with minimal change nephrotic syndrome. The 12 th Congress of the Association international Pediatric Nephrology 1-5 sept. 2000. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 19-198
12. Батракова ИВ, Тур ИИ, Савенкова НД. Спектр сенсибилизации к аллергенам по результатам определения специфических IgE в крови. *Материалы V Всероссийского конгресса по детской нефрологии*. Воронеж, 2006; 26-27
13. Батракова ИВ. *Эффективность глюкокортикоидной и цитостатической терапии нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей с повышением специфических IgE*. Автореф дисс... канд. мед. наук, СПб, 2006; 23
14. Москалева ЕС, Ружицкая ЕА, Катышева ОВ, Малашина ОА. Состояние иммунной системы при идиопатическом нефротическом синдроме (лекция). *Нефрология и диализ* 2000; 2(3): 149-153
15. Балаболкин ИИ. Современная концепция патогенеза и терапии атопического дерматита у детей. *Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунодерматологии*. Сб. тр. 2-го Национального Конгресса РААКИ. Москва, 1998; 113-119
16. Ревякина ВА. Роль этиологически значимых аллергенов в развитии атопического дерматита у детей. *Аллергология* 1998; (4): 13-14
17. Назаров ПГ, Горланов ИА, Милявская ИР. Атопический дерматит: иммунологические аспекты. *Аллергология* 1998; (4): 13-14
18. Горланов ИА. Значение иммунологической реактивности в оценке клинического течения нейродермита у детей. *Вопросы детской дерматологии* 1985; 6-9
19. Современная стратегия терапии атопического дерматита: «программа действий педиатра». *Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России 2004*
20. Neuhaus TJ, Wadhwa M, Callard R, Barratt TM. Increased IL-2, IL-4 and IFN- γ in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Exp Immunol* 1995; 100(3): 475-479
21. Cheung W, Wei CL, Seah CC, Jordan SC, Yap HK. Atopy,

serum IgE, and interleukin 13 in steroid-responsive nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(6): 627-632

22. Kaneko K, Tuchiya K, Fujinaga S. Th1/Th2 balance in childhood idiopathic nephritic syndrome. *Clin Nephrol* 2002; 58(6): 393-397

23. Thain Y, Chen T, Yang K. Implication of serum IgE in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (12): 1211-1121

24. Митин ЮА. Новые определения некоторых ключевых терминов аллергологии. *Аллергология* 2005; (3): 1-9

25. Воронцов ИМ, Маталыгина ОА. *Болезни, связанные*

с пищевой сенсibilизацией у детей. Медицина, Л., 1986; 272

26. Гущин ИС. Аллергия: аллергены, индукция и регуляция синтеза Ig E. *Патологическая физиология экспериментальная терапия* 1999; (1): 24-32

27. Симбирцев АС. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление* 2004; 3(2): 16-21

Поступила в редакцию 27.10.2007 г.

Принята в печать 12.11.2007 г.

© Т.Л.Лебедева, А.И.Гоженко, Ю.И.Грач, 2007
УДК 612.46:612.014.462.4]-072.5:546.32-092.4

Т.Л. Лебедева, А.И. Гоженко, Ю.И. Грач

ОСОБЕННОСТИ ИОНОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КАЛИЕВЫХ НАГРУЗОЧНЫХ ПРОБ, ПРИГОТОВЛЕННЫХ НА ВОДОПРОВОДНОЙ И ДИСТИЛЛИРОВАННОЙ ВОДЕ

T.L. Lebedeva, A.I. Gozhenko, Yu.I. Grach

SPECIFIC FEATURES OF ION-REGULATING FUNCTION OF THE KIDNEYS OF EXPERIMENTAL ANIMALS IN PERFORMING POTASSIUM LOAD TESTS PREPARED WITH TAP WATER AND DISTILLED WATER

Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта, г. Одесса, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение гомеостатических реакций почек на введение в организм растворов хлорида калия, приготовленных на водопроводной и дистиллированной воде. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Белым беспородным крысам вводили внутривенно через зонд 0,45 % растворы хлорида калия в объеме 3 % от массы тела. Регистрировали диурез суммарно за 2 часа, определяли в моче концентрации натрия, калия, магния, титруемых кислот и аммиака, рассчитывали экскрецию изученных веществ суммарно за 2 часа в пересчете на 100 г массы тела животного. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что выведение калия почками было достоверно выше у животных, которым вводился раствор хлорида калия, приготовленного на дистиллированной воде, при отсутствии достоверных изменений диуреза, экскреции натрия, магния, титруемых кислот и аммиака. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Высказано предположение, что различия в реакции почек белых крыс связаны с особенностями в физической структуре водопроводной и дистиллированной воды.

Ключевые слова: экспериментальные животные, калиевые нагрузки, почки, выведение воды и ионов.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study homeostatic reactions of the kidneys on administration of solutions of potassium chloride prepared with tap water and distilled water. **MATERIAL AND METHODS.** Intragastric infusions of 0.45% solutions of potassium chloride in 3% volume of body mass were made through a probe to white outbred rats. Total diuresis was registered for 2 hours and the concentration of sodium, potassium, magnesium, titrated acids and ammonia were determined. Excretion of the substances under study was calculated totally for 2 hours in recalculation on 100 g of body mass of the animal. **RESULTS.** It was found that excretion of potassium by the kidneys was reliably higher in the animals which were given solutions of potassium chloride prepared with distilled water, with the absence of reliable changes of diuresis, excretion of sodium, potassium, magnesium, titrated acids and ammonia. **CONCLUSION.** It is supposed that the differences in reactions of the white rat kidneys are associated with specific physical structure of tap water and distilled water.

Key words: experimental animals, potassium loads, kidneys, excretion of water and ions.

ВВЕДЕНИЕ

Современные физиологические и гигиенические требования к качеству питьевой воды основываются на классических представлениях о ее химических и физических¹ свойствах. Согласно этим

¹ От редакции. Приняв данную работу к публикации, мы исходили из того, что она содержит некоторые интересные фактические данные, которые, например, могут быть полезны при разработке стандартов качества питьевой воды. В то же время мы не разделяем ряда положений авторов. Полагаем, что многие различия в отношении экскреции изученных веществ почками экспериментальных животных могут определяться разницей в составе водопроводной и дистиллированной воды, который авторами, к сожалению, не исследован. Кроме того, авторы, придерживаясь представлений С.В. Зенина, не приводят каких-либо характеристик «физических» свойств воды.

требованиям вода должна быть химически безвредна, эпидемиологически безопасна и иметь благоприятные органолептические свойства. Все основные нормативные документы, регламентирующие качество питьевой воды, основываются на ограничении верхнего допустимого предела уровня химических и биологических компонентов воды природного и техногенного происхождения [1-3]. В литературе, посвященной изучению влияния качества питьевой воды на организм, обсуждаются вопросы физиологической полноценности воды, то есть не только максимально, но и минимально допустимых концентраций макро- и микроэлементов в воде. Поскольку в настоящее время во всем мире

остро ощущается дефицит пресной воды, выходом из этого положения явилось использование искусственно приготовленных вод путем снижения общего содержания с помощью мембранных технологий (обратный осмос, электродиализ) либо термического опреснения высокоминерализованных вод с последующим введением в дистиллят наборов солей, имитирующих состав природных пресных вод. Между тем, следует отметить, что общепринятым является признание приоритета качества природной воды, несмотря на близость к ней по химическому составу искусственно приготовленных питьевых вод. Причем данное утверждение основывается исключительно на физиологических характеристиках, которые базируются преимущественно на вкусовых ощущениях. По всей вероятности существует еще какая-то характеристика воды, которая определяет ее вкусовые свойства, помимо химического состава.

В последнее десятилетие появились работы, посвященные физическим свойствам воды, в том числе и «памяти» воды. Если вначале данные работы рассматривались как «научная ересь», то уже в прошлом году на Международном конгрессе «ЭКВА-ТЕК-2005» данным вопросам была посвящена отдельная секция [4]. В работах С.В. Зенина показано, что вода представляет собой иерархию правильных объемных структур, в основе которых лежит «квант воды», состоящий из 57 ее молекул, способный за счет водородных связей образовывать структуры второго порядка, включающие 912 молекул воды и не способные к взаимодействию за счет водородных связей. В структурированном виде находятся природные воды и талая вода – при высокотемпературной дистилляции структура таких вод разрушается. Однако эти новые представления о структуре и свойствах воды не получили пока должного развития в вопросах изучения физиологического влияния воды на организм человека и лабораторных животных. По-прежнему в

работах, посвященных водно-солевому обмену и функции почек, основное внимание уделяется количественным характеристикам, а именно внутриклеточным и внеклеточным концентрациям ионов, а также количествам введенных и выведенных ионов. Работ, посвященных особенностям гомеостатических функций почек в зависимости от физических характеристик воды и способа приготовления питьевых растворов, в доступной литературе мы не обнаружили.

Целью нашей работы было изучение гомеостатических реакций почек на введение в организм растворов хлорида калия, приготовленных на водопроводной и дистиллированной воде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В двух сериях экспериментов проведено изучение реакции экспериментальных животных (белых крыс) на калиевую нагрузку в зависимости от состава воды, на которой готовили раствор хлорида калия. Серии экспериментов проведены с интервалом в 7 дней.

Белых беспородных крыс содержали в условиях вивария на стандартном пищевом рационе при свободном доступе к воде (одесская водопроводная). Эксперименты на животных проводили в соответствии с правилами Европейской конвенции о гуманном отношении к лабораторным животным [5].

При проведении нагрузок животные были разделены на 2 группы:

1-я группа – 3% от массы тела нагрузка 0,45% раствором хлорида калия, приготовленным на одесской водопроводной воде (с учетом содержания в ней ионов калия);

2-я группа – 3% от массы тела нагрузка 0,45% раствором хлорида калия, приготовленным на дистиллированной воде.

Нагрузку проводили путем введения через зонд в желудок (проведена предварительная адаптация животных к введению зонда). После этого крыс

помещали в индивидуальные нагрузочные клетки и собирали мочу за два часа, учитывая объем выделившейся мочи.

В полученных пробах мочи стандартными методами [6,7] определяли концентрации креатинина, ионов натрия, калия, магния, свободных и связанных ионов водорода и рассчитывали экс-

Таблица 1
Выведение некоторых веществ почками (суммарно за 2 часа, в пересчете на 100г массы тела животного) в 1-й серии экспериментов, $\bar{X} \pm m$

Показатели	Нагрузка 0,45% раствором KCl		p
	водопроводная вода, n=10	дистиллированная вода, n=10	
Диурез, мл	2,00 ± 0,278	2,30 ± 0,180	> 0,1
Экскреция креатинина, мкмоль	3,16 ± 0,161	4,61 ± 0,240	< 0,001
Экскреция натрия, мкмоль	44,02 ± 10,248	46,89 ± 6,017	> 0,1
Экскреция калия, мкмоль	104,83 ± 15,686	173,37 ± 19,656	< 0,02
Экскреция магния, мкмоль	2,60 ± 0,511	3,05 ± 1,044	> 0,1
Экскреция титруемых кислот, мкмоль	8,57 ± 1,348	10,45 ± 2,287	> 0,1
Экскреция аммиака, мкмоль	17,64 ± 2,419	19,44 ± 4,062	> 0,1

**Выведение некоторых веществ почками белых крыс
(суммарно за 2 часа, в пересчете на 100 г массы тела)
во 2-й серии экспериментов, $\bar{X} \pm m$**

Таблица 2

Показатели	Нагрузка 0,45% раствором KCl		p
	водопроводная вода, n=10	дистиллированная вода, n=10	
Диурез, мл	2,50 ± 0,109	3,06 ± 0,094	< 0,002
Экскреция креатинина, мкмоль	2,87 ± 0,190	4,06 ± 0,357	< 0,02
Экскреция натрия, мкмоль	56,97 ± 14,155	50,87 ± 14,713	> 0,1
Экскреция калия, мкмоль	94,21 ± 10,218	150,46 ± 9,428	< 0,002
Экскреция магния, мкмоль	1,90 ± 0,674	1,53 ± 0,637	> 0,1
Экскреция титруемых кислот, мкмоль	7,39 ± 0,300	8,11 ± 0,700	> 0,1
Экскреция аммиака, мкмоль	11,00 ± 1,019	12,50 ± 2,334	> 0,1

рецию этих веществ суммарно за 2 часа в пересчете на 100 г массы тела животного: % выведения воды, % выведения калия; Na/K коэффициент; выведение натрия и калия в пересчете на единицу экскреции креатинина, аммонийный коэффициент [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1, 2 приведены результаты изучения выделительной функции почек при проведении калиевых нагрузок в двух сериях экспериментов, проведенных с интервалом в 7 дней на одних и тех же группах животных.

Данные, приведенные в табл. 1, свидетельству-

ют о том, что гомеостатические реакции почек на используемые при проведении нагрузки растворы хлорида калия водопроводной и дистиллированной воде отличаются между собой. Так, при практически равном мочеотделении, а также экскреции натрия, магния, титруемых кислот и аммиака, выделение калия почками значимо отличалось. Недостовверное увеличение диуреза у животных второй группы, в среднем на 15% сопровождалось достоверным увеличением экскреции креатинина в среднем на 46%, что свидетельствует об увеличении, как клубочковой фильтрации, так и реабсорбции воды. При этом экскреция калия была в среднем на 65% (50-80%) выше при введении раствора хлорида калия, приготовленного на дистиллированной воде.

Данные повторных нагрузок (табл. 2), проведенных с использованием идентичных растворов хлорида калия, свидетельствуют о том, что характер и структура гомеостатических реакций почек сохраняются. Во-первых, основными отличиями

**Некоторые расчетные показатели водно-солевого обмена
у экспериментальных животных (белых крыс)
в 1-й серии экспериментов**

Таблица 3

Показатели	Нагрузка 0,45% раствором KCl		Δд-в
	водопроводная вода, n=10	дистиллированная вода, n=10	
% выведения воды	67 %	77 %	+ 10 %
% выведения K	60 %	96 %	+ 36 %
Na/K коэффициент	0,42	0,27	- 0,15
$E_K / E_{кр}$	33,17	37,61	+ 3,44
$E_{Na} / E_{кр}$	13,93	10,17	- 3,76
Аммонийный коэффициент	0,67 ± 0,017	0,65 ± 0,015	

**Некоторые расчетные показатели водно-солевого обмена
у экспериментальных животных (белых крыс)
во 2-й серии экспериментов**

Таблица 4

Показатели	Нагрузка 0,45% раствором KCl		Δд-в
	водопроводная вода, n=10	дистиллированная вода, n=10	
% выведения воды	83 %	102 %	+ 19 %
% выведения K	52 %	83 %	+ 31 %
Na/K коэффициент	0,60	0,34	- 0,26
$E_K / E_{кр}$	32,83	37,06	+ 4,23
$E_{Na} / E_{кр}$	19,85	12,53	- 7,32
Аммонийный коэффициент	0,59 ± 0,023	0,60 ± 0,023	

ют о том, что гомеостатические реакции почек на используемые при проведении нагрузки растворы хлорида калия водопроводной и дистиллированной воде отличаются между собой. Так, при практически равном мочеотделении, а также экскреции натрия, магния, титруемых кислот и аммиака, выделение калия почками значимо отличалось.

Данные повторных нагрузок (табл. 2), проведенных с использованием идентичных растворов хлорида калия, свидетельствуют о том, что характер и структура гомеостатических реакций почек сохраняются. Во-первых, основными отличиями

гомеостатической реакции почек является достоверное увеличение экскреции калия у крыс, которым вводили раствор хлорида калия, приготовленного на дистиллированной воде, что также происходило на фоне равных величин выделения с мочой натрия, магния, титруемых кислот и аммиака. Однако, если в первой серии опытов мы обнаружили недостоверное увеличение диуреза во второй группе крыс, то повторная нагрузка сопровождалась значимым и достоверным повышением мочеотделения.

В табл. 3, 4 представлены некоторые расчетные показатели функции почек у лабораторных

животных, подвергшихся калиевой нагрузке, которые позволяют в определенной степени охарактеризовать механизмы гомеостатических реакций почек.

Как видно из представленных в этих таблицах данных, нагрузка экспериментальных животных раствором хлорида калия, приготовленного на дистиллированной воде, сопровождалась выраженным увеличением выведения калия и воды по сравнению с нагрузкой раствором хлорида калия, приготовленного на водопроводной воде. Однако соотношение у животных второй и первой групп между выведением воды составляло 1,2 и выведением калия – 1,6 в обеих сериях экспериментов. При этом соотношение выведения калия на единицу выведения креатинина между животными второй и первой групп также оставалось постоянным в обеих сериях эксперимента и составляло 1,13. Выведение натрия на единицу выведения креатинина у животных второй группы было ниже, причем во второй серии экспериментов эта разница была более значимой.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения выделительной функции почек экспериментальных животных при проведении калиевых нагрузок (см. табл. 1, 2) показали, что, несмотря на возможные, не учтенные нами различия в химическом составе вод, на основе которых готовились растворы, равные по концентрации хлорида калия, выведение натрия, магния, титруемых кислот и аммиака практически не отличалось. Причем эта картина наблюдалась и во второй серии экспериментов, проведенной через неделю после первой. При этом выявлены отличия как в водовыделительной реакции почек (диурез), так и в экскреции креатинина и, особенно, экскреции калия в зависимости от того, на какой воде готовились растворы хлорида калия. Предполагать, что эта реакция обусловлена различиями в осмолярности растворов, не представляется возможным, поскольку осморегулирующая функция почек должна была бы обеспечивать выведение осмотически активных веществ, в первую очередь натрия и калия. В обеих же сериях экспериментов выведение натрия практически не отличалось, лишь выведение калия было выше при нагрузке раствором с более низкой концентрацией осмотически активных веществ, а именно – при нагрузке раствором хлорида калия, приготовленного на дистиллированной воде. Тем более, следует заметить, что вводимые растворы могли отличаться лишь на 2-3 мосмо/л, то есть отличия были на пределе чувствительности осморегулирующей системы. Кро-

ме того, водопроводная вода, несколько большая по величине осмолярности, должна была бы привести к выделению несколько более концентрированной мочи, тогда как концентрация креатинина и U/P креатинина в первой группе наоборот были меньшими. Следовательно, можно предположить, что эти отличия могут быть связаны либо с не полностью учтенными различиями в химическом составе (концентрации натрия, кальция, магния, сульфатов, гидрокарбонатов и т.д.), либо с различиями в физической структуре воды.

В целом можно предположить о наличии 2-х механизмов увеличения калийуреза. Во-первых, судя по увеличению экскреции креатинина, увеличение выведения калия у животных 2-й группы обусловлено повышением клубочковой фильтрации. При этом можно обозначить и второй механизм повышения калийуреза – увеличение канальцевой секреции калия, на что прямо указывает повышение экскреции калия на единицу выделяемого креатинина. При этом реакция животных на калиевую нагрузку была устойчивой – адаптация организма к калиевой нагрузке при повторном введении не наблюдалась. Экскреция натрия в пересчете на единицу экскреции креатинина в 1-й группе была выше в обеих сериях эксперимента и обусловлена, по-видимому, наличием некоторых количеств натрия в водопроводной воде. В то же время, поскольку в растворе, приготовленном на дистиллированной воде, натрий практически отсутствовал, наблюдалось относительное снижение выведения натрия из организма, что обеспечивает поддержание ионного (натриевого) гомеостаза, причем во второй серии экспериментов эта реакция была более выражена. Увеличение выведения калия у животных второй группы в какой то мере, возможно, обусловлено конкурентными отношениями при реабсорбции натрия и секреции калия. Так как в поступавшей в организм воде натрий отсутствовал или его количества были минимальными, механизмы регуляции обмена натрия были направлены на предотвращение его потери, и поэтому реабсорбция натрия преобладала над процессами секреции калия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что основной гомеостатической реакцией почек крыс в ответ на введение калиевых растворов является характерная активация ионорегулирующей функции почек, направленная на нормализацию калиевого гомеостаза с избирательным повышением выведения этого катиона [9].

Вместе с тем, проведенные эксперименты показали, что реакция почек беспородных белых крыс на калиевую нагрузку существенно зависела от исходной воды, на которой готовили 0,45% раствор хлорида калия. Увеличение выведения воды и калия почками при нагрузке раствором, приготовленном на дистиллированной воде, позволяет предполагать, что механизмы регуляции водно-солевого обмена в организме являются более сложными по сравнению с нашими сегодняшними представлениями. С этим согласуются и данные о том, что используемые растворы были идентичны по трем основным параметрам – объему, осмолярности и концентрации калия. В то же время, именно объем диуреза и выделение калия значительно отличались. Объяснить это влиянием других катионов и анионов в концентрациях, присущих одесской водопроводной воде (общая минерализация не превышает 500 мг/дм³), не представляется возможным, поскольку в доступной литературе отсутствует информация о таком существенном влиянии малых количеств минеральных составляющих природных вод (натрий, кальций, магний, хлориды, сульфаты, гидрокарбонаты) на выведение воды и ионов калия. Можно предположить, что эти изменения в реакции почек на калиевую нагрузку могут быть связаны с физической структурой воды. Учитывая тенденцию использования искусственно приготовленных вод из-за дефицита доброкачественных природных пресных вод, необходимо проведение углубленных физиологических

исследований по изучению влияния таких водных растворов на функцию почек и, в целом, на организм человека. Кроме того целесообразна разработка критериев физиологической полноценности воды, изучение механизмов питьевого «аппетита» и других вопросов, связанных с возможными, в том числе – физическими, особенностями воды, которые могут оказывать значимое влияние на гомеостатические реакции почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. ГОСТ 2874-82 «Вода питьевая. Гигиенические требования и контроль за качеством»
2. Предельно допустимые концентрации (ПДК) и ориентировочно безопасные уровни воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования: № 2932-83
3. Санітарні правила і норми №383-96 «Вода питна. Гігієнічні вимоги до якості води централізованого господарсько-питного водопостачання»
4. Шестой международный конгресс «Вода: экология и технология» ЭКВАТЭК-2004: Материалы конгресса. ГУП МО «Коломенская типография», М., 2004; 970-1048
5. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasburg, 1986; (123): 52
6. Рябов СН, Наточин ЮВ, Бондаренко ББ. Диагностика болезней почек. Медицина, М., 1979; 256
7. Справочник по клиническим лабораторным методам исследований. Медицина, М., 1975; 383
8. Наточин ЮВ. Физиология почки. Формулы и расчеты. Наука, Ленинград, 1974; 68
9. Григорьев АИ, Носков ВБ. Функциональная проба с хлористым калием после длительных космических полетов. *Авиакосмическая и экологическая медицина* 1997; 31(5): 15-19

Поступила в редакцию 14.07.2007 г.
Принята в печать 12.11.2007 г.

© Н.Н.Петрищев, А.В.Смирнов, Т.А.Барабанова, А.А.Жлоба, С.Г.Чефу, 2007
УДК 616.61-008.64-036.92:616.149]:615.849.19+577.17-092.4

Н.Н. Петрищев, А.В. Смирнов, Т.А. Барабанова, А.А. Жлоба, С.Г. Чефу

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ He-Ne ЛАЗЕРА И L-АРГИНИНА НА ГЛАДКОМЫШЕЧНЫЕ КЛЕТКИ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ И МИОКАРД КРЫС С ХПН

N.N. Petrishchev, A.V. Smirnov, T.A. Barabanova, A.A. Zhloba, S.G. Chifu

COMPARATIVE INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF HE-NE LASER AND L-ARGININE ON THE SMOOTH MUSCLE CELLS OF THE PORTAL VEIN AND MYOCARDIUM OF RATS WITH CRF

Центр лазерной медицины, кафедра патофизиологии, научно-исследовательский институт нефрологии и сектор биохимии научно-исследовательского центра Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, лаборатория клинической и экспериментальной кардиологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – сравнительное исследование влияния низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) с длиной волны 632,8 нм и L-аргинина одновременно на механическую активность кардиомиоцитов и сократимость гладкомышечных клеток (ГМК) воротной вены у крыс линии Вистар с экспериментальной хронической почечной недостаточностью (ХПН при уровне мочевины крови $13,8 \pm 3,1$ ммоль/л). **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследовали влияние НИЛИ и L-аргинина на ГМК воротной вены и кардиомиоциты крыс Вистар с ХПН (резекция 5/6 почечной массы). Механическую активность папиллярной мышцы сердца и сократительную активность воротной вены регистрировали в изометрическом режиме. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Результаты исследования показали, что лазерное облучение и L-аргинин ($1,15$ ммоль/л) (при любой последовательности воздействия) вызывают дополнительную релаксацию воротной вены контрольных крыс, но не влияют на тонус вены крыс с ХПН, что свидетельствует о снижении активности NO-синтазы в эндотелии воротной вены у крыс с ХПН. Под влиянием НИЛИ и L-аргинина наблюдалось практически полное восстановление механической активности миокарда крыс с ХПН до уровня intactных животных, что свидетельствует о возможности дополнительного синтеза NO в миокарде при увеличении содержания субстрата в инкубационной среде. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты сравнительного исследования действия НИЛИ и L-аргинина на миокард и ГМК воротной вены одних и тех же крыс с ХПН-1 показали, что, в отличие от миокарда, эффект НИЛИ и L-аргинина на ГМК воротной вены определяется состоянием сосудистого эндотелия: степенью нарушения обмена L-аргинина и активностью NOS.

Ключевые слова: миокард, механическая активность, гладкомышечные клетки воротной вены, авторитмическая сократительная активность, хроническая почечная недостаточность, низкоинтенсивное лазерное излучение, L-аргинин.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to compare effects of low-intensity laser radiation (LILR) with wave length 632.8 nm and L-arginine simultaneously on mechanical activity of cardiomyocytes and contractility of smooth muscle cells (SMC) of the portal vein in Wistar rats with experimental chronic renal failure (CRF with the level of blood urea 13.8 ± 3.1 mmol/l). **MATERIAL AND METHODS.** Effects of LILR and L-arginine on SMC of the portal vein and cardiomyocytes of Wistar rats with CRF (resection of 5/6 of kidney mass) were investigated. Mechanical activity of the heart papillary muscle and contractile activity of the portal vein were registered in isometric regimen. **RESULTS.** It was shown that laser irradiation and L-arginine (1.15 mmol/l) (in any succession of exposures) caused additional relaxation of the portal vein of control rats, but failed to influence the vein tone of rats with CRF that is evidence of lower activity of NO-synthase in the portal vein endothelium of rats with CRF. Effects of LILR and L-arginine were followed by practically complete recovery of mechanical activity of the myocardium in CRF rats up to the level of intact animals that suggests a possibility of additional synthesis of NO in the myocardium with increased content of the substrate in the incubation medium. **CONCLUSION.** The results of the comparative investigation of effects of LILR and L-arginine on the myocardium and SMC of the portal vein of the same rats with CRF-1 have shown that, as distinct from myocardium, the effect of LILR and L-arginine on SMC of the portal vein depends on the state of the vascular epithelium: the degree of disturbance of L-arginine metabolism and activity of NOS.

Key words: myocardium, mechanical activity, smooth muscle cells of the portal vein, autorhythmic contractile activity, chronic renal failure, low intensity laser radiation, L-arginine.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение синтеза NO играет ключевую роль в комплексе гемодинамических нарушений, связанных с прогрессированием почечной недостаточности. Длительное угнетение NO-синтазы (NOS)

является одной из причин сердечно-сосудистых нарушений при уремии [1].

У крыс Вистар при удалении 5/6 почечной паренхимы (хирургическая модель хронической почечной недостаточности) снижается общая про-

дукция NO [2], повышается артериальное давление, отмечается гиперактивность ГМК воротной вены [3,4] и увеличивается количество циркулирующих в крови эндотелиоцитов [5]. Механическая активность миокарда при этом меняется двухфазно: гиперактивность миокарда сменяется подавлением его сократимости и нарушением связи частота-сила [6].

Получен ряд данных об участии системы NO-цГМФ в механизме действия He-Ne излучения [7,8]. Так, ранее нами было показано, что блокатор NO-синтазы L-NNA *in vitro* не изменяет установившуюся авторитмическую сократительную активность ГМК воротной вены, но препятствует проявлению эффекта лазерного облучения (как на релаксацию сосудистой стенки, так и на рост амплитуды фазно-тонических сокращений) [9].

Система NO-цГМФ играет важную роль в защите клеток, в том числе ишемизированного миокарда, от избытка Ca^{2+} , [10,11]. В нормальных условиях основной мишенью NO является растворимая гуанилатциклаза. Эффект цГМФ и цГМФ-зависимых протеинкиназ реализуется в активации Ca^{2+} -АТФазы плазматических мембран (ПМ) и саркоплазматического ретикулума (СР) [12,13], гиперполяризации ПМ в результате увеличения калиевой проводимости и снижении при этом входа ионов кальция по потенциалзависимым L-каналам.

При лечении сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время все чаще используется L-аргинин [14,15,16]. Поэтому понятен интерес к исследованию роли дополнительного количества L-аргинина (субстрата для синтеза NO) в эффектах лазерного облучения миокарда и воротной вены у крыс с приобретенной дисфункцией эндотелия. Интерес этот обусловлен также фактом повышения концентрации L-аргинина в крови животных на раннем этапе развития уремии [17], когда уже отмечается дефицит NO и увеличение количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов, свидетельствующее о повреждении эндотелия.

Учитывая вышеизложенное, бесспорный интерес представляет сравнительное исследование действия НИЛИ на сосудистые гладкомышечные клетки (ГМК) и миокард крыс Вистар при сохранении нормальной функции эндотелия и при нарушении обмена аргинина и синтеза NO у крыс с нефрэктомией.

Поэтому **целью** данной работы стало сравнительное исследование роли NO-синтазной системы в механизме действия гелий-неонового лазера и L-аргинина на сократительную активность сосудистой стенки воротной вены и миокард крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования выполнялись на фрагментах воротной вены и папиллярных мышцах сердца крыс-самцов линии Вистар (РАН, питомник лабораторных животных Института физиологии им. И.П. Павлова, Колтуши). Животные содержались при неограниченном потреблении корма (стандартный рацион для лабораторных крыс) и воды. Возраст крыс с ХПН на момент проведения опытов на воротной вене 18 недель.

В качестве модели приобретенного нарушения синтеза NO использованы крысы с хронической почечной недостаточностью (ХПН) – резекция 5/6 массы почечной ткани [18,19]. У этих животных нарушена функция NOS и снижена продукция NO в органах и тканях [2]. Контролем служили ложнооперированные животные.

Биохимические анализы крови (содержание мочевины и креатинина) и мочи (содержание альбумина и креатинина) выполнены на биохимическом анализаторе COBAS MIRA. L-аргинин сыворотки определяли спектрофотометрическим методом Сакагучи (спектрофотометр СФ-4 ЛОМО, Санкт-Петербург, Россия).

Регистрация сократительной активности воротной вены производилась в изометрическом режиме с помощью механоэлектрического преобразователя 6 MXIC [20]. Описание деталей эксперимента дано ранее [9].

Измерение кровяного давления осуществлялось непрямым фотоэлектрическим методом. Для оценки повреждения эндотелия был использован метод определения количества циркулирующих эндотелиоцитов [21,22].

Механическую активность папиллярной мышцы исследовали в изометрическом режиме. В качестве измеряемых параметров служили: максимум силы изометрических сокращений (P_0), характерное время расслабления t_{30} [23].

В качестве блокатора синтеза монооксида азота использовали N-нитро-L-аргинин (L-NNA) в концентрации 9,1 ммоль/л (ICN Biomedicals, Inc.).

L-аргинин (ICN Biomedicals, Inc.) добавляли в перфузионный раствор в концентрации 1,15 ммоль/л.

Источник лазерного излучения – ШАТЛ-Комби (He-Ne канал – 632,8 нм); плотность мощности 15 мВт/см², экспозиция 3 минуты для воротной вены и 5 минут для папиллярной мышцы; плотность мощности 15 мВт/см². Луч направлялся на фрагмент сосуда и папиллярную мышцу с расстояния 10 мм.

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета многомерного статистического анализа и программы обработки электронных

таблиц Microsoft Excel 7.0 for Windows 95 с применением критериев Стьюдента и Уилкоксона. Все величины, указанные в работе, представлены как средние значения $\pm$ среднее квадратичное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 1 месяц после второго этапа операции у крыс с нефрэктомией констатирована уремия I степени ($13,8 \pm 3,1$ ммоль/л, $p < 0,01$ по сравнению с контролем) (ХПН-1). Артериальное давление (АД) у крыс с ХПН достигало $135,0 \pm 11,3$ мм рт. ст. (в контроле – $105,2 \pm 9,4$) ($p < 0,01$). В контроле количество циркулирующих эндотелиоцитов составляло $3,2 \pm 0,8 \times 10^4$ /л, а у животных с ХПН – $7,1 \pm 1,9 \times 10^4$ /л ($p < 0,01$).

Содержание в плазме крови L-аргинина у крыс с ХПН было на 40 % выше, чем в контроле ($132,5 \pm 8,2$ мкмоль/л и $94,3 \pm 2,5$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,01$).

Влияние L-аргинина и НИЛИ на авторитмическую сократительную активность воротной вены контрольных крыс и крыс с ХПН.

Исходные показатели авторитмической сократительной активности ГМК воротной вены крыс с ХПН превышали контрольные значения. Так, суммарная амплитуда фазно-тонических сокращений и выполняемая веной работа у крыс с ХПН были выше в 1,5 раза ($p < 0,01$) (табл. 1).

При добавлении L-аргинина ($1,15$ ммоль/л) (примерно в 10 раз более высокая концентрация, чем в плазме крови) в среду переживания фрагментов воротной вены контрольных крыс наблюдалась выраженная релаксация сосудистого препарата. К 10-й минуте инкубации снижение базального тонуса достигло $0,224 \pm 0,088$ мН от исходного уровня ($p < 0,01$). Значимых изменений функциональной активности ГМК воротной вены отмечено не было.

На фоне 10-минутного действия L-аргинина проводили 3-минутное облучение воротной вены He-Ne лазером (8 опытов). Во всех опытах в период облучения наблюдалась тенденция к допол-

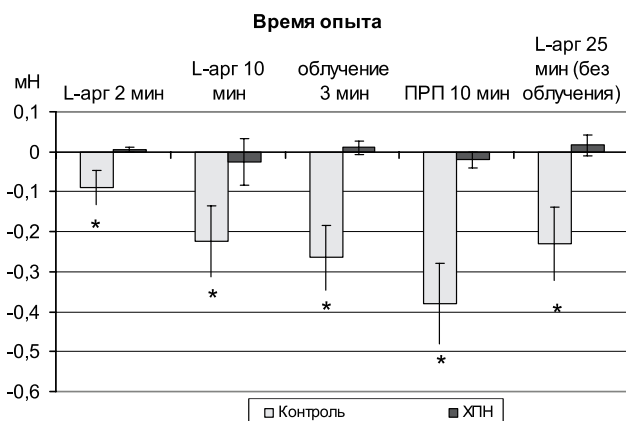


Рис. 1. Влияние L-аргинина ($1,15$ ммоль/л) и 3-минутного лазерного облучения ($632,8$ нм, 15 мВт/см²) на базальный тонус воротной вены контрольных крыс и крыс с ХПН. По оси ординат – изменение базального тонуса от исходного уровня (последняя минута перед добавлением L-аргинина в среду переживания препарата) в мН. * – $p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем.

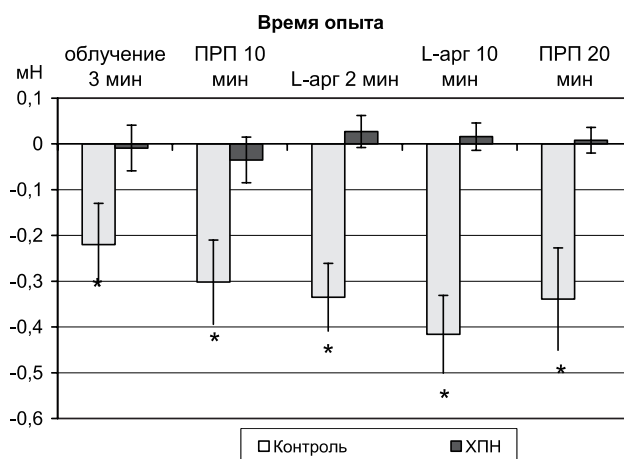


Рис. 2. Влияние 3-минутного лазерного облучения ($632,8$ нм, 15 мВт/см²) и L-аргинина ($1,15$ ммоль/л) на базальный тонус воротной вены контрольных крыс и крыс с ХПН. По оси ординат – изменение базального тонуса от исходного уровня (последняя минута перед началом облучения) в мН. * – $p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем.

нительной релаксации. В пострadiационный период снижение тонуса продолжалось и на 10-й минуте достигало $0,157 \pm 0,066$ мН по сравнению с последней минутой до начала облучения ($p < 0,01$). Таким образом, суммарное снижение тонуса воротной вены к концу опыта составило $0,381 \pm 0,086$ мН. Без облучения (8 опытов) тонус сосуда к этому времени оставался на достигнутом к 10-й минуте инкубации с L-аргонином уровне (рис. 1).

В следующей серии опытов (8 животных) L-аргинин в вышеуказанной концентрации добавляли в среду переживания препарата воротной вены контрольных крыс на 11-й минуте пострadiационного периода после 3-минутного лазерного облучения. В данной серии опытов базальный тонус на 10-й минуте пострadiационного перио-

Таблица 1

Показатели авторитмической сократительной активности ГМК воротной вены контрольных крыс и крыс с ХПН ($\bar{X} \pm m$)

Параметры	Группа животных	
	контроль (n=16)	ХПН-I (n=16)
Частота сокращений за 1 минуту	$14,0 \pm 2,3$	$15,5 \pm 3,6$
Средние значения амплитуды фазно-тонических сокращений, мН	$0,912 \pm 0,166$	$1,340 \pm 0,112^*$
Выполняемая воротной веной работа, условные единицы	$44,8 \pm 8,6$	$68,7 \pm 13,3^*$

Различия достоверны по сравнению с контролем: * – $p < 0,01$.

да был на $0,302 \pm 0,092$ мН ниже исходного ($p < 0,01$). С первых минут после добавления L-аргинина наблюдалась дополнительная релаксация, на 10-й минуте достигавшая $0,114 \pm 0,042$ мг по сравнению с 10-й минутой пострadiaционного периода ($p < 0,01$). В данной серии опытов суммарное снижение тонуса воротной вены к концу опыта составило $0,416 \pm 0,093$ мН (рис. 2).

Таким образом, низкоинтенсивное лазерное облучение с длиной волны 632,8 нм и добавление субстрата для синтеза NO дополняли релаксирующий эффект друг друга (рис. 1 и 2).

L-аргинин никоим образом не влиял ни на базальный тонус воротной вены крыс с ХПН, ни на частоту и амплитуду сокращений (8 опытов). Трехминутное лазерное облучение, проведенное на препаратах воротной вены крыс с ХПН после 10 минут инкубации с L-аргинином, также не оказывало действия ни на базальный тонус (рис. 1), ни на характер фазно-тонических сокращений. В пострadiaционный период изменений авторитмической сократительной активности воротной вены также не наблюдалось.

В следующей серии (8 опытов), как и в контроле, L-аргинин добавляли в среду переживания препарата воротной вены крыс с ХПН после лазерного облучения. У крыс с ХПН лазерное облучение не изменяло тонус воротной вены ни в период облучения, ни в пострadiaционный период. Добавление в перфузионный раствор L-аргинина 11-й минуте пострadiaционного периода после 3-минутного лазерного облучения также не приводило к изменениям базального тонуса ГМК воротной вены (рис. 2). Характер фазно-тонических сокращений в данных сериях опытов не изменялся.

Таким образом, добавление в инкубационный раствор дополнительного субстрата для синтеза NO не влияло ни на базальный тонус и характер фазно-тонических сокращений воротной вены крыс с редукцией массы функционирующих нефронов, ни на способность сосудистых ГМК реагировать на низкоинтенсивное лазерное излучение с длиной волны 632,8 нм.

Влияние L-аргинина, L-NNA и НИЛИ на механическую активность миокарда контрольных крыс и крыс с ХПН.

При добавлении L-аргинина в перфузионный раствор (8 опытов) сила изометрических сокращений и скорость расслабления кардиомиоцитов контрольных крыс к 10-й минуте инкубации увеличивалась в среднем на $49,0 \pm 5,2$ % и $10,0 \pm 2,9$ % соответственно. После 10-минутной инкубации папиллярной мышцы в растворе с L-аргинином проводили лазерное облучение. Во всех опытах в пе-

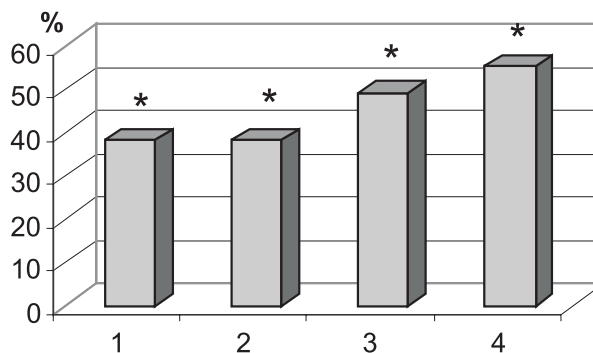


Рис. 3 А

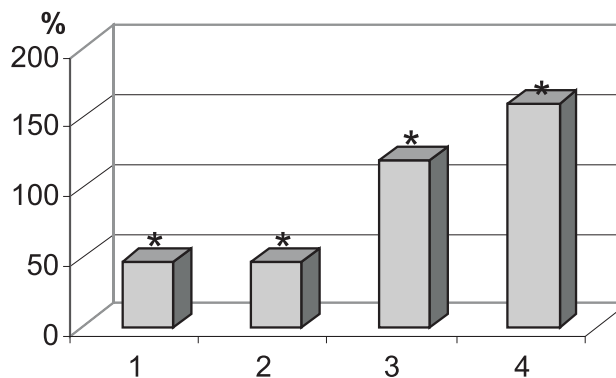


Рис. 3 Б

Рис. 3. Влияние 5-минутного лазерного облучения (632,8 нм, 15 мВт/см²) на силу изометрических сокращений папиллярной мышцы миокарда крыс на фоне действия L-аргинина (0,2 мг/мл) в % к исходному уровню: А – Контрольные животные; Б – Крысы с ХПН; 1 – 10 мин действия L-аргинина; 2 – 5 мин действия лазерного облучения; 3 – 10 мин пострadiaционного периода; 4 – 15 мин пострadiaционного периода; * – $p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем.

риод 5-минутного облучения He-Ne лазером не наблюдалось дополнительных сдвигов регистрируемых параметров. В пострadiaционном периоде отмечалось постепенное увеличение силы изометрического сокращения и скорости расслабления, которое достигало максимума на 10-й минуте и составляло $55,6 \pm 4,9$ % и $15,0 \pm 2,6$ % соответственно (рис. 3 А). Таким образом, эффекты действия L-аргинина и НИЛИ суммировались.

В следующей серии (8 опытов) L-аргинин добавляли в перфузионный раствор на 11-16 минутах пострadiaционного периода после 5- минутного облучения. К этому времени проявлялся эффект действия НИЛИ. На фоне устойчивого увеличения силы изометрического сокращения и скорости расслабления L-аргинин в первые 5 минут перфузии не оказывал видимого действия на регистрируемые параметры, но к 10-й минуте перфузии отмечалось дополнительное увеличение амплитуды в среднем на $24,7 \pm 3,2$ %. Скорость расслабления при этом не изменялась. Общий прирост амплитуды составлял $60,3 \pm 4,2$ % (рис. 3 Б).

Таким образом, действие НИЛИ и L-аргинина

Влияние L-NNA и лазерного облучения (632,8 нм, 15 мВт/см²) на механическую активность папиллярной мышцы миокарда контрольных крыс (за 100 % приняты исходные значения до добавления в среду переживания препарата L-NNA) ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	L-NNA (10-я мин)	Облучение (5-я мин)	Пострадиационный период (10-я мин)
Сила изометрических сокращений, %	93,8±1,7	94,2±2,3	96,2±2,6
Время достижения максимума, %	92,5±3,4	93,2±3,1	95,9±3,5

было однонаправленным и суммарный эффект не зависел от последовательности их влияния и составлял в среднем $57,8 \pm 5,1$ %. Дополнительное введение субстрата для синтеза NO в перфузионный раствор усиливало эффект действия НИЛИ на механическую активность миокарда контрольных крыс.

У крыс с экспериментальной ХПН (8 опытов) регистрировалось снижение силы изометрических сокращений и скорости расслабления по сравнению с контрольными животными. Действие L-аргинина на силу изометрических сокращений крыс

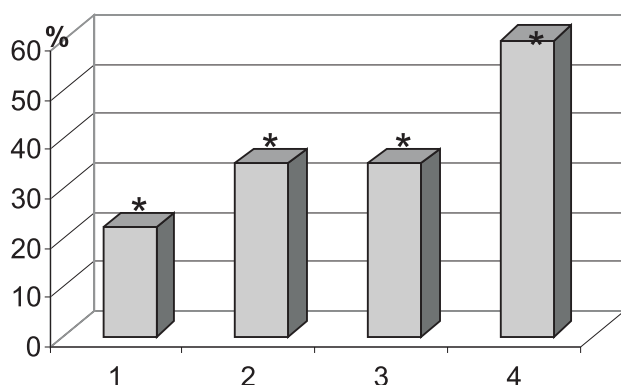


Рис. 4 А

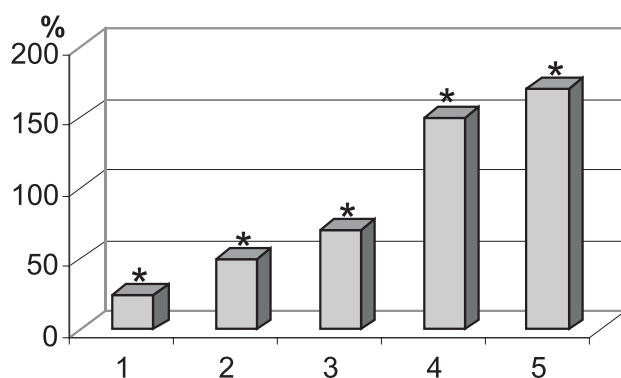


Рис. 4 Б

Рис. 4. Влияние L-аргинина на фоне выраженного действия НИЛИ на силу изометрических сокращений папиллярной мышцы миокарда крыс. А – Контрольные животные; Б – Крысы с ХПН; 1 – 5 мин действия лазерного облучения; 2 – 10 мин пострадиационного периода; 3 – 5 мин действия L-аргинина; 4 – 10 мин действия L-аргинина; * – $p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем.

с ХПН и контрольных животных было однонаправленным. Однако количественная выраженность эффекта у крыс с ХПН была значительно выше. Сила сокращений миокарда крыс с ХПН под влиянием L-аргинина приближалась к значениям контрольных животных (рис. 4 А). Скорость изометрических сокращений увеличивалась незначительно: t_{30} уменьшалась на 8 – 12 %.

Действие НИЛИ на миокард крыс с ХПН на фоне выраженного эффекта L-аргинина было однонаправленным и усиливало эффект последнего.

Однако в 5-минутный период непосредственного облучения дополнительного роста силы изометрических сокращений не наблюдалось, а в пострадиационном периоде отмечалось резкое повышение сократимости – сила сокращений увеличивалась в 2,5 – 3 раза (рис. 4 А). Скорость расслабления при этом изменялась незначительно, t_{30} снижалась лишь на $15,2 \pm 3,2$ %.

Суммарный эффект L-аргинина и НИЛИ на миокард крыс с ХПН превышал эффект действия на миокард контрольных крыс в 2 – 2,5 раза. Таким образом, добавление субстрата для синтеза NO в перфузионный раствор усиливало действие НИЛИ на миокард крыс с ХПН и приводило к полному восстановлению патологически низкой механической активности миокарда этих животных до уровня контрольных крыс через 10 минут после прекращения облучения. Дальнейшее наблюдение показало, что через 15–20 минут после прекращения облучения P_0 достигало еще больших величин, свидетельствующих о гиперактивности миокарда.

У контрольных крыс и крыс с ХПН при действии НИЛИ без добавления L-аргинина к 10-й минуте пострадиационного периода прекращался рост силы изометрического сокращения и P_0 не изменялось в течение последующих 10–20 минут наблюдения. На фоне L-аргинина пострадиационный период изменений механической активности миокарда крыс с ХПН удлинялся до 25–30 минут.

В следующей серии (8 опытов) последовательность действия L-аргинина и НИЛИ была изменена. L-аргинин вводился в перфузионный раствор после 10–15-минутного пострадиационного периода, то есть когда прекращались изменения силы и скорости расслабления миокарда крыс с ХПН. НИЛИ оказывало обычное действие: увеличение силы сокращения и незначительное повышение скорости расслабления. Максимальный эффект действия L-аргинина на силу изометрических со-

кращений регистрировался только к 10-й минуте перфузии и увеличение P_0 составляло в среднем $59,7 \pm 5,6$ % по сравнению с исходным уровнем (10-15 минутный пострадиационный период – рис. 4 Б). Следующие 15 – 20 минут амплитуда изометрических сокращений не изменялась. Скорость расслабления увеличивалась за весь период наблюдения на $15,4 \pm 2,9$ %. Таким образом, как и в предыдущей серии исследований, L-аргинин и НИЛИ дополняли эффект один другого. Суммарный эффект их действия не зависел от последовательности влияния на миокард. НИЛИ приводило к практически полному восстановлению механической активности миокарда крыс с ХПН при мочевины крови $13,8 \pm 3,1$ моль/л. Добавление L-аргинина усиливало механическую активность миокарда и формировало адаптивную гиперактивность. Скорость расслабления при гиперактивности не изменялась. Подводя итог исследованию роли субстрата для синтеза NO в действии НИЛИ на миокард крыс с ХПН следует отметить, что L-аргинин вызывал рост продолжительности действия НИЛИ и увеличение количественной выраженности эффекта.

При добавлении блокатора NO-синтазы L-NNA в перфузионный раствор наблюдалось незначительное снижение силы изометрических сокращений миокарда контрольных крыс (8 опытов). Облучение He-Ne лазером на фоне действия L-NNA не оказывало никакого влияния на параметры механической активности миокарда (табл. 2), как и в наших предыдущих опытах на воротной вене [9].

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования суммарного эффекта действия L-аргинина и НИЛИ на активность воротной вены и миокарда крыс с ХПН свидетельствует об исключительной роли эндотелия в действии этих факторов на сосудистые ГМК. Нарушение функции эндотелия, приводящее к снижению образования NO, не компенсируется добавлением субстрата для его синтеза: ни L-аргинин, ни НИЛИ при его высокой концентрации в перфузионном растворе не вызывают снижения тонуса воротной вены крыс с ХПН, в отличие от контрольных животных.

Мы полагаем, что отсутствие релаксации фрагментов воротной вены крыс с экспериментальной уремией при действии НИЛИ связано с неспособностью эндотелиоцитов вырабатывать достаточное для этого количество NO. Это предположение основано на том, что хирургическая модель ХПН одновременно является и моделью системной дисфункции эндотелия [24]. О системном повреждении эндотелия у наших крыс с ХПН свидетельству-

ет повышение числа циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов.

NO играет важную роль в механизме гемодинамических нарушений, связанных с почечной патологией [25,26]. В наших опытах мы наблюдали у крыс с ХПН рост АД и одновременно – повышенную концентрацию аргинина в плазме крови. Накопление аргинина в плазме при хирургической модели ХПН связывают с нарушением его метаболизма [17].

Основной путь утилизации аргинина – орнитинный цикл Кребса. Второй по значимости путь утилизации аргинина заключается в превращении последнего в цитруллин. В случае торможения орнитинового цикла следует ожидать увеличения утилизации аргинина с генерацией цитруллина в NO-синтазной реакции. У крыс после резекции 5/6 почечной массы снижается экспрессия всех изоформ NO-синтазы и выработка NO [1,2], но повышается содержание цитруллина в плазме [17]. В таком случае, если различные виды NO-синтазной активности не повышены, другим логичным объяснением накопления цитруллина может быть угнетение метаболической функции почки. Как известно, регенерация аргинина из цитрулина происходит именно в почках [27].

Снижение синтеза аргинина в почках при прогрессирующем снижении их метаболической функции может быть компенсировано снижением превращения аргинина в орнитин аргиназой, которая в изобилии присутствует в почках [27]. Гипертрофия проксимальных канальцев оставшихся нефронов увеличивает их аргинин-синтазную емкость, гиперфильтрация увеличивает порцию проходящего через них цитруллина и повышенная концентрация цитруллина в плазме способствует сохранению почечного синтеза аргинина [17]. Кроме того, повышение концентрации мочевины в крови у крыс с нефрэктомией и по принципу обратной связи может подавлять превращение L-аргинина в печени в орнитинном цикле [28].

Все вышесказанное позволяет объяснить повышенную концентрацию L-аргинина в плазме крови у крыс с нефрэктомией в наших опытах. Таким образом, дефицита субстрата для eNOS у этих крыс не было. Инкубация фрагментов воротной вены нефрэктомизированных животных с L-аргинином не сопровождалась релаксацией или восстановлением чувствительности к действию НИЛИ. Следовательно использование L-аргинина для синтеза NO в воротной вене было резко ограничено.

Иначе ведет себя миокард этих животных. Добавление L-аргинина приводило к значительному увеличению силы изометрических сокращений

и незначительному росту скорости расслабления, что свидетельствует о восстановлении механической активности патологически измененного миокарда крыс с ХПН, характеризующихся нарушением функции эндотелия сосудов, а следовательно, синтеза NO. Создается впечатление, что повреждение эндотелия, как и патологическое снижение механической активности миокарда у крыс с ХПН, не влияет на характер ответа на L-аргинин и НИЛИ. Более того, действие НИЛИ на миокард этих животных превышает его эффект, зарегистрированный у контрольных крыс. Мы полагаем, что восстановление патологически измененной механической активности миокарда крыс с ХПН под влиянием L-аргинина и НИЛИ обусловлено наличием эндокардиальных клеток и ростом уровня L-аргинина в крови животных на ранних стадиях развития ХПН. В миокарде, видимо, L-аргинин используется для синтеза NO эндокардиальными клетками [29]. В ряде работ отмечено положительное инотропное действие NO и влияние на процессы расслабления. Эндогенный NO повышает сократимость миокарда только в низких концентрациях, что, видимо, имеет место при действии НИЛИ и L-аргинина в исследуемых концентрациях [30,31].

Таким образом, реакция миокардиальных клеток и ГМК на НИЛИ и L-аргинин у одних и тех же крыс не совпадает. Гиперактивность сосудистых ГМК у крыс с ХПН-1 регистрируется наряду со снижением механической активности миокарда. Снижение сократимости кардиомиоцитов у экспериментальных животных естественно рассматривается как переход во вторую фазу функциональных изменений, характерных для развития ХПН-П. Однако факт практически полного восстановления функции миокарда до уровня интактных животных под влиянием НИЛИ и L-аргинина свидетельствует о возможности дополнительного синтеза NO в миокарде при 10-кратном увеличении содержания субстрата в инкубационной среде при данном уровне мочевины у крыс с экспериментальной ХПН. Очевидно, что в этот период развития ХПН активно функционируют эндокардиальные клетки, обеспечивающие в миокарде синтез необходимого количества NO и кардиопептидов [29,32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты сравнительного исследования действия НИЛИ и L-аргинина на миокард и ГМК воротной вены одних и тех же крыс с ХПН-1 показали, что, в отличие от миокарда, эффект НИЛИ и L-аргинина на ГМК воротной вены определяется состоянием сосудистого эндотелия: степенью нарушения обмена L-аргинина и работой NOS.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Vaziri ND. Effect of cronic renal failure on nitric oxide metabolism. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 [4 Suppl 1]: S74-S79
2. Kim SW, Lee J, Paek YW et al. Decreased nitric oxide synthesis in rats with chronic renal failure. *J Korean Med Sci* 2000; 15 (4): 425-430
3. Барабанова ВВ, Береснева ОН, Мирошниченко ЕЛ и др. Функциональная активность воротной вены как отражение метаболических изменений при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Физиол Журн СССР им. И. М. Сеченова* 1993; 79 (1): 64-72
4. Potter GS, Johnson RJ, Fink GD. Role of endothelin in hypertension of experimental chronic renal failure. *Hypertension* 1997; 30 (6): 1578-1584
5. Барабанова ВВ, Чефу СГ. Действие низкоинтенсивного лазерного излучения ($\lambda=632,8$ нм, плотность мощности 15 мВт/см²) на функциональную активность сосудистых гладкомышечных клеток воротной вены и миокард крыс с экспериментальной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 2003; 7 (Прил 1): 139-140
6. Барабанова ТА, Пенчул НА. Экспериментальная хроническая почечная недостаточность, фуросемид и сократимость миокарда. *Нефрология* 1998; 2(3): 80-84
7. Петрищев НН, Смирнов АВ, Барабанова ВВ и др. Действие низкоинтенсивного лазерного излучения с длиной волны 632, 8 нм на сердечно-сосудистую систему крыс с экспериментальной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 2004; 8 (Прил 2): 282
8. Brill AG, Brill GE, Shenkman B et al. Low power laser irradiation of blood inhibits platelet function: role of cyclic GMP. *SPIE* 1998; 3569: 4-9
9. Петрищев НН, Барабанова ВВ, Михайлова ИА, Чефу СГ. Влияние излучения He-Ne лазера на функциональную активность гладкомышечных клеток воротной вены. *Рос Физиол Журн им. И.М. Сеченова* 2001; 87 (5): 659- 664
10. Барила ГГ. Некоторые клинические и биохимические данные эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца лучами лазера. II съезд кардиологов УССР. Тезисы докладов. Киев, 1983: 30-31
11. Реутов ВП, Сорокина ЕГ, Охотин ВЕ, Косицин НС. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. Наука, М., 1998
12. Веренинов АА, Марахова ИИ. Транспорт ионов у клеток в культуре. Наука, М., 1986
13. Lincoln TM, Komalavilas P, Cornwell TL. Pleiotropic regulation of vascular smooth muscle tone by cyclic GMP-dependent protein kinase. *Hypertension* 1994; 23 (6 Pt 2): 1141-1147
14. Efron DT, Barbul A. Arginine and nutrition in renal disease. *J Ren Nutr* 1999; 9(3):142-144
15. Goumas G, Tentolouris G, Tousoulis D et al. Therapeutic modification of the L-arginine-eNOS pathway in cardiovascular diseases. *Atherosclerosis* 2001; 154(2):255-267
16. Wu G, Meininger CJ. Arginine nutrition and cardiovascular function. *J Nutr* 2000; 130(11): 2626-2629
17. Bouby N, Hassler C, Parvy P, Bankir L. Renal synthesis of arginine in chronic renal failure: in vivo and in vitro studies in rats with 5/6 nephrectomy. *Kidney Int* 1993; 44 (4): 676-683
18. Harris C, Meyer TW, Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury. The kidney. Philadelphia, London, Tokio, 1986: 1555-1565
19. Ormrod D, Miller T. Experimental uremia. *Nephron* 1980; 26 (5): 249-254
20. Блаттнер Р, Классен Х, Денерт Х, Деринг Х. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц: пер. с англ. Мир, М, 1983
21. Hladovec J, Prerovsky I, Stanec V, Fabian J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klin Wochenshr* 1978; 56: 1033-1036
22. Петрищев НН, Беркевич ОА, Власов ТД и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. *Клинич Лаб Диагностика* 2001; (1): 50-52

23. Барабанова ТА, Петрищев НН, Смирнов АВ. Влияние излучения He-Ne лазера на механическую активность миокарда крыс при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Нефрология* 2003; 7 (1): 91-97
24. Vaziri ND, Ni Z, Oveisi F et al. Enhanced nitric oxide inactivation and protein nitration by reactive oxygen species in renal insufficiency. *Hypertension* 2002; 39 (1): 135-141
25. Шестакова МВ, Кутырина ИМ, Рагозин АК. Роль сосудистого эндотелия в регуляции почечной гемодинамики. *Тер Арх* 1994; 66 (2): 83-86
26. Aiello S, Noris M, Remuzzi G, Mario Negri. Nitric oxide/L-arginine in uremia. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25(4-6): 384-390
27. Dhanakoti SN, Brosnan JT, Herzberg GR, Brosnan ME. Renal arginine synthesis: studies in vitro and in vivo. *Am J Physiol* 1990; 259(3 Pt 1): E437-E442
28. Mora J, Martuscelli J, Ortiz Pineda J, Soberon G. The regulation of urea-biosynthesis enzymes in vertebrates. *Biochem J* 1965; 96:28-35
29. Leskinen H, Vuolteenaho O, Leppaluoto J, Ruskoaho H. Role of nitric oxide on cardiac hormone secretion: effect of NG-nitro-L-arginine methyl ester on atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide release. *Endocrinology* 1995; 136(3): 1241-1249
30. Cotton JM, Kearney MT, MacCarthy PA et al. Effects of nitric oxide synthase inhibition on basal function and the force-frequency relationship in the normal and failing human heart in vivo. *Circulation* 2001; 104(19): 2318-2323
31. Weiss HR, Sadoff JD, Scholz PM, Klabunde RE. Nitric oxide reduces myocardial contractility in isoproterenol-stimulated rat hearts by a mechanism independent of cyclic GMP or cyclic AMP. *Pharmacology* 1997; 55(4): 202-210
32. Lang RE, Thocken H, Gauten D. Atrial natriuretic factor – circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* 1985; 314: 264-266

Поступила в редакцию 21.09.2007 г.

Принята в печать 12.11.2007 г.

© Г.-Й.Грене, Е.Кисс, 2007
УДК 616.61-008.6-079.4

Г.-Й. Грене, Е. Кисс

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. ЧАСТЬ 2: БОЛЕЗНЬ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ, ФОКАЛЬНО СЕГМЕНТАРНЫЙ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ, МЕМБРАНОЗНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

H.-J. Gröne, E. Kiss

NEPHROTIC SYNDROME: HISTOPATHOLOGICAL DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS. PART 2: DISEASE OF MINIMAL CHANGES, FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS, MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS

Отдел клеточной и молекулярной патологии Германского онкологического научного центра, Гейдельберг, Германия

Ключевые слова: нефротический синдром, определение, классификация, морфология, патофизиология, диагностика.
Key words: nephrotic syndrome, definition, classification, morphology, pathophysiology, diagnostics.

Болезнь минимальных изменений

Нефротический синдром (НС) при болезни минимальных изменений (БМИ, минимальное повреждение, липоидный нефроз, Nil-заболевание) характеризуется селективной протеинурией и гипальбуминемией, которая имеет место при отсутствии гломерулярных инфильтратов или депозитов иммуноглобулинов. Выявляются только нарушения структуры эпителиальных висцеральных клеток в виде слияния ножковых отростков. Эти морфологические изменения характерны для нефротического синдрома, но не являются специфичными для БМИ.

У детей до 10 лет около 80% случаев НС обусловлено БМИ. У взрослых доля БМИ в структуре первичного нефротического синдрома составляет 10–15%. Мужчины чаще страдают БМИ в детском возрасте (2:1), но у взрослых эта разница стирается. Варианты вторичной БМИ чаще наблюдаются у пациентов в зрелом возрасте, а около 10% ее случаев связано с лекарственными реакциями или лимфопролиферативными заболеваниями (табл. 4).

Патогенез

Анализ последовательности всех 29 NPHS экзонов не выявил каких-либо гомозиготных мута-

ций у больных с БМИ. Однако гетерозиготные изменения нуклеотидной последовательности при БМИ были обычной находкой, особенно у больных с тяжелыми формами, что предполагает роль генетических факторов в развитии и определении степени тяжести данного заболевания. При БМИ также установлено нарушение экспрессии нефрина, однако не доказано, являются ли эти изменения первичными или вторичными.

Таблица 4

Причины вторичной БМИ

Опухоли

Ходжкинские или неходжкинские лимфомы, лейкемии, ангиофолликулярная гиперплазия лимфоузлов, фунгоидные микозы, макроглобулинемия Вальденстрема, хордома, тимома, карцинома (почек, бронхов, толстой кишки, поджелудочной железы, простаты), мезотелиома, невробластома.

Лекарства (химические соединения)

Золото, антибиотики (ампициллин, рифампицин), нестероидные противовоспалительные препараты, триметадион, параметадион, литий, интерферон ($\alpha\beta$), метамизол, тамоксифен, эналаприл, пеницилламин, пробенецид.

Инфекции

Сифилис, ВИЧ, микоплазма, эхинококки, шистозоматоз, туберкулез (?)

Атопические факторы

Пыльца растений, молочные продукты, домашняя пыль, свинина, пчелиный яд, алкалоиды дуба и плюща.

Различные сопутствующие заболевания

Склерозирующий холангит, склерозирующее мезентериальное воспаление, саркоидоз, болезнь Grave, тиреоидит, миастения гравис, синдром Джулиан-Барра, герпетиформный дерматит, мезентериальный фиброз, гемангиома.

¹ В статье данных авторов «Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Часть 1...» (Нефрология, 2007, т.11, N 2) англоязычное написание фамилии Г.-Й. Грене было приведено неверно. Приносим H.-J. Gröne свои извинения.

В большинстве опубликованных работ сообщалось, что синтез нефрина при БМИ не нарушен. Можно предположить, что качественные генетические изменения нефрина приводят к функционально-структурной дефектности данного протеина и он становится «слабым звеном», предопределяющим уязвимость гломерулярного фильтра для иммунных атак.

Наличие связи между появлением идиопатического НС в детском возрасте и атопией, пищевой аллергией, а также реакциями гиперчувствительности предполагает, что *изменения иммунной системы* играют важную роль в развитии протеинурии при БМИ. Действительно, у этих пациентов были обнаружены многочисленные *нарушения как гуморального, так клеточного иммунитета*. Обычными находками, связанными с изменениями гуморального иммунитета, является снижение уровня сывороточного IgG в большей степени, чем та, которую можно было бы ожидать при потере этого протеина с мочой. У таких больных также наблюдалось увеличение концентрации IgM в сыворотке крови.

В отличие от ограниченных свидетельств в пользу антительных поражений почек, было определенно показано, что клеточно-опосредованное повреждение почек играет важную роль в патофизиологии БМИ. Нефротический синдром с типичными морфологическими признаками БМИ возникает у некоторых пациентов с болезнью Ходжкина, при которой имеются дефектные Т-клетки. При этом, положительный эффект на течение БМИ оказывают модификаторы клеточного иммунитета – корь, стероиды и циклофосфамид. Эти данные указывают на то, что данное заболевание может быть обусловлено *расстройством функции Т-лимфоцитов*.

Согласно этой теории, имеет место эпизодическое или длительное доминирование в иммунной системе клона Т-клеток, которое приводит к продукции циркулирующих цитокинов, способных повреждать подоциты и повышать проницаемость стенки капилляров клубочков. Предполагается, что в структурных изменениях гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) определенное место занимает уменьшение анионных протеогликанов.

Гипотеза о роли циркулирующего фактора в патогенезе БМИ основана, главным образом, на экспериментальных данных, демонстрирующих индукцию альбуминурии у крыс при инъекции супернатанта культуры стимулированных периферических мононуклеаров крови от пациентов с БМИ или фактором, продуцируемым человеческой Т-клеточной гибридомой, полученной от пациентов с

рецидивом БМИ. Связь БМИ с лимфопролиферативными заболеваниями и индукция ремиссии при удалении опухоли так же дает основания предполагать, что циркулирующие факторы могут играть основную роль в механизме протеинурии.

Патология

Светооптически при этом заболевании изменения клубочка отсутствуют либо они минимальны. Тубулярные и интерстициальные повреждения не являются классическими признаками БМИ. В клетках проксимальных извитых канальцев могут быть признаки вакуолизации, представляющей собой отложения капель липидов. Липиды выявляются при исследовании замороженных срезов и многие из них имеют двойное лучепреломление, они также отмечаются в моче в виде овальных телец жира. Капельки гиалина, представляющие собой резорбированный протеин, выявляются в проксимальных извитых канальцах вследствие тяжелой протеинурии. В собирательных трубочках могут присутствовать эозинофильные цилиндры.

Иммуногистологические исследования в некоторых случаях могут обнаруживать отложения IgM и C1q, фокально-сегментарные отложения C3, локализованные в мезангии, которые не связаны с электронными депозитами. IgA и IgG в клубочках отсутствуют. Наличие значительных гломерулярных иммунных депозитов исключает диагноз БМИ. Гиалиновые капли в клетках тубулярного эпителия дают позитивное окрашивание на альбумин. Значимой патологической характеристикой БМИ является только симплификация висцеральных эпителиальных клеток – изменение, которое наблюдается под электронным микроскопом как слияние ножковых отростков подоцитов. Хотя слияние ножковых отростков подоцитов почти всегда присутствует при БМИ, степень слияния и выраженность протеинурии не всегда коррелируют. Слияние ножковых отростков сопровождается агрегацией микрофиламентов в основании эпителиальных клеток. Другие изменения эпителиальных клеток отражают утечку белков в мочевое пространство. Эти изменения включают гипертрофию клеток, микровиллезную трансформацию, формирование вакуолей, наличие белковых и жировых капелек. Все эти изменения, включая микровиллезную трансформацию, обратимы при ремиссии НС, которая исчезает последней.

Дифференциальный диагноз

Основная дифференциальная диагностика проводится между ранним *мембранозным гломерулонефритом* и *фокально-сегментарным гломерулосклерозом*. Мембранозная гломерулопатия может быть исключена путем проведения имму-

ногистохимического исследования, которое при этом варианте поражения клубочков выявляет гранулярные депозиты IgG и комплемента на наружной стороне всех капиллярных петель, и, прежде всего, в отсутствии субэпителиальных депозитов вдоль базальной мембраны при электронной микроскопии. Небольшой объем биоптированного фрагмента с незначительным количеством гломерул может не позволить достоверно исключить сегментарный склероз, особенно когда в препаратах не представлены юкстамедуллярные клубочки.

IgM и *C1q* нефропатия были описаны как первичные самостоятельные гломерулярные заболевания, при которых иммунные депозиты могли быть видны при светооптическом исследовании у пациентов с НС как в нормальных или почти нормальных клубочках. Существуют сомнения, действительно ли эти варианты поражения клубочков следует рассматривать как самостоятельные и значимые заболевания, поскольку посредством чувствительных иммуногистохимических техник отложения IgM и C1q в мезангии могут выявляться почти в любом случае БМИ и даже в нормальных почках.

Прогноз

После 4 недель стероидной терапии БМИ может быть разделена на стероидчувствительную или стероидустойчивую формы. Полная ремиссия НС происходит при БМИ в течение 4–8 недель от начала терапии с частотой 80–90%. Однако рецидивы в течение первых 6–12 месяцев могут иметь место у 40–60% пациентов.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС)

Данные изменения отмечаются у 10–20% пациентов с НС. ФСГС – это клинико-патологический процесс, который может быть разделен на первичную и вторичную формы (табл. 5). Возраст его начала variabelен, начиная с первых месяцев жизни и до старости. ФСГС более часто и более тяжело протекает у чернокожих и испанцев, чем у белых, как у взрослых, так и у детей. Мужчины болеют более тяжело, чем женщины. Однако после менопаузы эти различия утрачиваются.

Морфологические признаки ФСГС неспецифичны и могут иметь место при других состояниях или наслаиваться на другие гломерулярные повреждения. Первичный и генетический, включая мутации подоцит-ассоциированных протеинов, ФСГС, должен быть дифференцирован от вторичных форм, обусловленных вирусами, лекарственной токсичностью или структурно-функциональными адаптациями к гемодинамическим изменениям.

(см. табл. 5). Наконец, ФСГС является неспецифическим признаком фокального и сегментарного склерозирования, которое имеет место при воспалительных и пролиферативных состояниях, тромбозах, наследственной патологии, такой как хронический гломерулонефрит, синдром Альпорта и митохондриальные цитопатии.

Патогенез

ФСГС – это многофакторное заболевание. Наряду с генетическими предпосылками патогенез ФСГС включает много других событий, таких как: вирусная инфекция, циркулирующие факторы, способные вызывать протеинурию и гломерулярное повреждение, гемодинамические изменения и гиперлипидемию.

Роль *генетических факторов* предполагает-ся из-за высокой частоты данного заболевания в

Таблица 5

Этиологическая классификация ФСГС

Первичный ФСГС включает в себя

- Коллапсирующая гломерулопатия
- Гломерулярное верхушечное повреждение – «tip lesion»
- Клеточный вариант

Фамильный/генетический

- A. Мутация альфа-актина 4
- B. Мутация подоцина
- C. Мутация WT-1
- D. Мутация бета интегрин (β4)

E. Связанный с другими наследственными заболеваниями (синдром Альпорта, митохондриальные цитопатии, болезнь Шарко-Мари-Туф, синдром Дауна)

Вторичный ФСГС

Вирус ассоциированный

ВИЧ-1 (ВИЧ-ассоциированная нефропатия)

Ассоциированный с химическими соединениями

- A. Героин (героиновая нефропатия)
- B. Интерферон-альфа
- B. Памидронат

Опосредованный адаптационными структурно-функциональными ответами

- A. При уменьшении почечной массы
 - Олигомеганефрония
 - Унилатеральная почечная агенезия
 - Ренальная дисплазия
 - Рефлюкс-нефропатия
 - Вследствие кортикального некроза
 - Хирургическое удаление почечной ткани
 - Хроническая нефропатия аллотрансплантата
 - Любые прогрессирующие заболевания почек с редукцией функционирующих нефронов
- B. При изначально нормальной почечной массе
 - Сахарный диабет
 - Гипертензия
 - Атероземболия или другие варианты острой сосудистой окклюзии
 - Ожирение
 - Врожденные пороки сердца «синего» типа
 - Серповидно-клеточная анемия

Реактивное повреждение при любых воспалительных и метаболических гломерулярных заболеваниях (склерозирующие, пролиферативные заболевания), например

- IgA Нефропатия
- Пурпура Шенляйн –Геноха
- Волчаночный нефрит
- Постстрептококковый нефрит и др.

некоторых этнических группах и из-за наличия наследственных/семейных форм ФСГС вызванных генной мутацией различных протеинов, например, таких, как α -актинин-4 и β 4-интегрин. Эти данные предполагают первичное повреждение подоцита, которое вызывает утрату его дифференцировки.

Прямое вовлечение *вирусной инфекции* в патогенез ФСГС было показано при ВИЧ-нефропатии посредством выявления ВИЧ-генома в клубочках.

Гемодинамическое повреждение. Было предположено, что гломерулярная гипертензия играет роль в патогенезе ФСГС, особенно при вторичных формах, связанных с уменьшением массы нефронов или увеличением скорости клубочковой фильтрации в отдельном нефроне. Связь между гиперфильтрацией и гломерулярной гипертензией основывается на демонстрации того, что компенсаторная гиперфильтрация вследствие уменьшения почечной массы частично достигается посредством подъема транскапиллярного градиента давления. Клиническим свидетельством в пользу этого является ассоциация между гиперфильтрацией и гломерулярным повреждением при гипертензии и диабете.

Важную роль играет ангиотензин II, который увеличивает экспрессию некоторых факторов роста, PDGF и TGF- β и активирует PAI-1. Все эти факторы за счет разнообразных механизмов приводят к накоплению экстрацеллюлярного матрикса.

Почечная ишемия (атеросклероз, тромботическая микроангиопатия, циклоспориновая цитотоксичность) могут играть роль в появлении «коллапсирующей» нефропатии в трансплантированной почке.

Гломерулярная гипертрофия. В патогенезе гломерулярного склероза роль гломерулярной гипертрофии трудно отделить от роли измененной гемодинамики. Однако у человека гломерулярная гипертрофия, очевидно, ассоциируется с развитием ФСГС. Было обнаружено, что гломерулярный объем увеличивается при различных состояниях, при которых может развиваться ФСГС, таких как рефлюкс-нефропатия, олигомеганефрония, унилатеральная почечная агенезия и первичный ФСГС.

Гиперлипидемия, ожирение. НС может иметь место у пациентов с выраженным ожирением без сахарного диабета. Наиболее часто выявляемая при этом в почечной ткани гистологическая картина – ФСГС. Пациенты с тяжелым ожирением имеют размеры клубочков больше среднего и увеличенную скорость клубочковой фильтрации, что может способствовать повреждению гломерул. Здесь прослеживается аналогия с экспериментальной моделью ФСГС у гиперлипидемичных крыс.

У таких животных развивается ФСГС, ассоциированный с гиперлипидемией. При этом гломерулярное повреждение может предотвращаться за счет уменьшения концентрации липидов в сыворотке крови.

Повреждение гломерулярных клеток. Некоторые авторы предполагают, что ФСГС вне зависимости от его причин может быть результатом повреждения эпителиальной клетки. Эта гипотеза основывается на: 1) наличии тяжелых повреждений подоцитов перед возникновением ФСГС, имевших место при некоторых экспериментальных моделях; 2) преобладанием морфологических изменений подоцитов в клеточном повреждении, которое наблюдается на ранних этапах развития некоторых вариантов ФСГС и в случаях ФСГС, связанных со СПИДом и внутривенным введением наркотиков. Похожие клеточные повреждения наблюдались на ранних этапах развития ФСГС в почечных трансплантатах.

«Гипотеза подоцита» состоит в том, что развитие ФСГС инициируется и поддерживается повреждением подоцитов. Как было показано в экспериментальных работах, утрата подоцитов ведет к адгезии капиллярных петель к боуменовой капсуле, приводя в итоге к накоплению протеинов в экстрацеллюлярном матриксе. Адгезия петель к капсуле Боумена связана с нарушениями направления процесса фильтрации (фильтрат поступает вместо боуменовского пространства прямо в интерстиций). В результате это приводит к ряду событий, являющихся причиной дегенерации целого нефрона.

Иммунные факторы. Изменения иммунитета вовлекаются в патогенез первичного ФСГС, но прямые свидетельства в поддержку этой теории ограничены. Однако, ответ на иммуносупрессию, в основном на кортикостероиды, может указывать на важность патогенетической роли иммунной системы, хотя бы и вторичной.

Циркулирующий фактор, как предполагалось, играет роль в немедленном появлении протеинурии после трансплантации в контексте ФСГС. Экспериментальные исследования позволили предложить, что фактор, повышающий проницаемость, может быть перенесен от пациентов с ФСГС экспериментальным животным. Предварительные характеристики данного фактора показали, что он больше, чем известные цитокины, и слабо анионен при pH 6,0.

Патология

ФСГС морфологически характеризуется сегментарной зоной склероза в некоторых гломерулах. В невовлеченных клубочках может обнару-

живаться диффузное увеличение клеточности или размера. Число неповрежденных клубочков зависит от стадии заболевания. В далеко зашедших случаях во многих клубочках находят глобальный гломерулосклероз. Клубочки с сегментарными склеротическими повреждениями более часто наблюдаются в юкстамедуллярной зоне.

Важно помнить, что гломерулярные повреждения при ФСГС не связаны с его причиной.

Существует несколько вариантов ФСГС, которые можно выявить при светооптической микроскопии.

Перихилярный вариант (perihilar variant), характеризующийся наличием гиалиноза и/или склероза в сосудистом полюсе клубочков. Гломеруломегалия и спайки являются обычными находками. Часто имеется гиалиноз артериол, нередко, распространяющийся на перихилярный сегмент. В зонах склероза могут обнаруживаться пенистые клетки. Этот вариант может иметь место при первичном ФСГС, но он является также обычным и для пациентов с вторичными формами ФСГС, ассоциирующихся с адаптивным ответом на утрату нефронов, гломерулярную гипертензию или воспаление. Пациенты с перихилярным ФСГС имеют более низкую частоту нефротического синдрома и более высокую частоту гипертензии.

Клеточный вариант (cellular variant) определяется при наличии сегментарной пролиферативной эпителиальной реакции, сочетающейся с эндотелиальной гиперклеточностью при вовлечении в процесс, по крайней мере 25% капиллярных петель, что вызывает окклюзию капиллярного просвета. Поврежден может быть любой сегмент (перихилярный или периферический). В данной ситуации также может наблюдаться накопление лейкоцитов и пенистых клеток.

Верхушечный вариант (tip variant) характеризуется наличием частичного повреждения в области отхождения проксимального канальца в виде или адгезии между капиллярными петлями и боуменовской капсулой в тубулярном пространстве или слияния подоцитов с париетальными или тубулярными эпителиальными клетками. Обычно также выявляются пенистые клетки.

Коллапсирующий вариант (collapsing variant) характеризуется коллапсом гломерулярных капилляров, гипертрофией и гиперплазией подоцитов. Коллапс может быть сегментарным или глобальным. Гипертрофированные и гиперплазированные подоциты обычно заполняют мочевое пространство и часто содержат интрацитоплазматические белковые капли и вакуоли. В большинстве случаев коллапсирующая гломерулопатия являет-

ся или ВИЧ-ассоциированная или идиопатическая. Было отмечено, что тубулоретикулярные структуры обычно видимые в эндотелиальных клетках у пациентов с ВИЧ-ассоциированной нефропатией обычно отсутствуют в биопсиях у больных с коллапсирующей гломерулопатией.

Кроме того, второй причиной коллапсирующей гломерулопатии является лечение высокими дозами памидроната. Коллапсирующая гломерулопатия также может рецидивировать после почечной трансплантации или возникать *de novo*, в этой ситуации, часто приводя к потере трансплантата. Глобальный склероз может сосуществовать с сегментарными повреждениями во время проведения первичной биопсии. В тех случаях, когда прогрессирующий процесс приводит к терминальной почечной недостаточности, изменения в виде глобального склероза находят в большинстве гломерул.

В канальцах отмечается фокальная атрофия. В общем, количество тубулярных изменений пропорционально степени гломерулярной вовлеченности. Комбинация нормальных гломерул и атрофичных канальцев при исследовании биоптата пациента с НС подозрительна в отношении ФСГС. В такой ситуации должны быть сделаны дополнительные срезы. Клетки хронического воспаления и изредка пенистые клетки могут выявляться в областях тубулярного повреждения.

Иммунопатологические данные. В мезангии и зонах сегментарного склероза обычно отмечается IgM, часто в сочетании C3. Позитивную реакцию часто находят при исследовании C1q, C4. В неповрежденных гломерулах можно также видеть мезангиальное прокрашивание на IgM и C1q.

Электронномикроскопическая картина. В клубочках, кажущихся при световой микроскопии неповрежденными и части клубочков с отсутствием признаков сегментарного склероза, может наблюдаться слияние ножковых отростков подоцитов. Повреждение эпителиальных клеток **проявляется** вакуолизацией и мембраносвязанными протеиновыми включениями, микровиллезной трансформацией и появлением сгруппированных в полосы актиновых филаментов, параллельных базальной мембране в сливающихся ножковых отростках.

Дифференциальный диагноз

Тубулярная атрофия, сопровождающаяся интерстициальным фиброзом является важным индикатором, позволяющим отличить ФСГС от БМИ.

Прогноз

Показано, что вероятность развития почечной недостаточности при ФСГС высока в тех случаях, когда число вовлеченных составляет от 20% до

30%. Пациенты с клеточным повреждением почти всегда имеют НС и его проявления более суровы, чем у пациентов с классическим ФСГС. Мезангиальная гиперклеточность и сосудистые изменения негативно влияют на прогноз. Также было найдено, что у пациентов с артериолярным гиалинозом имеются более тяжелые эпителиальные повреждения, большая альбуминурия и более тяжелая почечная недостаточность.

В недавнем исследовании обнаружено, что из всех вариантов ФСГС у больных с верхушечным повреждением отмечается наиболее высокая вероятность ремиссии (50%) и самую значительную степень почечной выживаемости до 3-х лет (76%). Сообщалось также, что после трансплантации рецидив первичного ФСГС имеет место у 30–50% пациентов, при последующей пересадке почки риск рецидива возрастает до 85%.

Мембранозный гломерулонефрит (МГ)

МГ наиболее частая причина идиопатического нефротического синдрома у взрослых. Частота вторичных форм (табл. 6) варьирует от 20 до 30%.

Патогенез

МГ – это классический иммунокомплексный гломерулонефрит, при котором иммунные комплексы локализуются в субэпителиальном слое гломерулярной капиллярной стенки. Антиген-антительные включения могут формироваться в результате продукции иммунных комплексов *in situ* или посредством депозиции циркулирующих иммунных комплексов. Антиген-антительные комплексы активируют систему комплемента; мембраноатаку-

ющий комплекс C5a-9 был обнаружен в базальных гломерулярных мембранах. C5a-9 стимулирует выработку подоцитами протеаз, оксидантов, простаноидов, компонентов экстрацеллюлярного матрикса, и цитокинов, включая TGF β . Эти события в результате приводят к разрушению функционального единства гломерулярной базальной мембраны и фильтрационного белкового барьера подоцитов с последующим развитием массивной протеинурии. При нефрите Хеймана, модель МГ у крыс, мегалин – один из мишеневых антигенов для нефритогенных антител экспрессируется на поверхности подоцитов, где формируются иммунные комплексы, вызывая активацию комплемента и протеинурию нефротического уровня.

Субэпителиальная депозиция иммунных комплексов в гломерулярной базальной мембране является причиной активации комплемента и синтеза реактивных кислородных радикалов (ROS). Аддукты продуктов перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид и 4-гидроксиноненал) были выявлены в неколлагеновом домене коллагена 4 типа ГБМ. Поскольку четвертый тип коллагена является основным структурным протеином ГБМ, его окисленная модификация может изменять ширину пор и электрический заряд мембран; следствием этого становятся утрата селективной проницаемости и протеинурия.

Гломерулярное повреждение может быть опосредовано ROS происходящими из лейкоцитов и резидентных гломерулярных клеток. Миелопероксидаза (МРО), гемопротейн секретирующийся мононуклеарными клетками, может способствовать образованию модифицированных/окисленных белков под действием образующейся в ходе миелопероксидазной реакции гипохлорной кислоты (HOCl)/гипохлорита. Это может вызывать дисфункцию клеток в различных компартментах почки. Одновременная локализация МРО и HOCl-модифицированных протеинов в гломерулярной мембране и подоцитах человека при МГ указывает на роль МРО- гидроген пероксидно-хлоридной системы в синтезе ROS в поврежденной ГБМ пациентов с МГ.

Однако мегалин не может составлять соответствующий антиген для мембранозной нефропатии (МН), поскольку он не был найден в человеческих подоцитах или выявлен в субэпителиальных иммунных депозитах у больных с МГ.

В подгруппе младенцев с антенатальной МН нейтральная эндопептидаза (NEP) была идентифицирована как первая белковая мишень для нефритогенных антител в человеческих подоцитах.

В патогенезе МГ также обсуждалась роль измененной экспрессии белков щелевой диафрагмы

Таблица 6

Клинические состояния, связанные с вторичным МГ

Инфекции

Гепатит В и С, ВИЧ, сифилис, малярия, лепра, шистозоматоз, филяриозы, чесотка.

Химические соединения

Пенециллиамины, золото, медь-содержащие соединения, каптоприл, пробенецид, триметадон, нестероидные противовоспалительные средства.

Опухоли

Карциномы (легкого, толстой кишки, молочной железы, почек, пищевода), меланомы, лейкоциты, лимфомы (особенно неходжкинские).

Иммунные расстройства

СКВ, смешанное заболевание соединительной ткани, ревматоидный артрит, синдром Сьегрена, дерматомиозит, саркоидоз, тиреоидит Хашимото, герпетиформный дерматит, миастения гравис, синдром Жулиана–Барре, панникулит Вебер-Кристиана, буллезный пемфигоид, синдром антикардиолипидных антител.

Разное

Серповидно-клеточная анемия, синдром Фанкони, сахарный диабет, склерозирующий холангит.

(например, нефрина) или ассоциированных со щелевой диафрагмой белков (например, β -дистргликан).

Значение генетических факторов также предполагается в связи с увеличением частоты заболеваний у пациентов с HLA-DR3 и B8.

Патология

В начальных стадиях гломерулы могут казаться нормальными при световой микроскопии. При более поздних стадиях, капиллярные стенки утолщаются с сужением капиллярного просвета. Окраска метамин-серебро позволяет обнаружить субэпителиальные выступы («шипики») вдоль капиллярных петель, связанных с отложением нового материала базальных мембран, прилежащего к депозитам. При прогрессирующем МГ депозиты располагаются часто внутри капиллярной базальной мембраны, полностью покрытые новым материалом базальных мембран, и в таком случае капиллярные стенки могут иметь «двойной контур».

Иммуногистологически выявляется гранулярное прокрашивание капиллярной стенки на IgG, C3 и элементы мембран-атакующего комплекса C5b-C9.

Ультраструктурные признаки МГ были использованы для классифицирования заболевания на 4-й стадии. Общим для всех стадий является наличие субэпителиальных электронноплотных депозитов и слияние ножковых отростков висцеральных эпителиальных клеток.

Стадия I. Инициальные субэпителиальные депозиты.

Стадия II. Формирование субэпителиальных выступов, вещества базальной мембраны латеральное депозитов («шипов»).

Стадия III. Новый экстрацеллюлярный материал окружает депозиты, которые включаются в капиллярную базальную мембрану.

Стадия IV. Формирование значительно утолщенных капиллярных стенок с разряжением и просветлением зон интрамембранных депозитов и слоистостью базальной мембраны.

Ультраструктурное обнаружение субэндотелиальных депозитов в дополнение к субэпителиальным депозитам обычно указывает на то, что МГ вызван системным аутоиммунным заболеванием.

Прогноз

Результаты, касающиеся прогноза МГ, противоречивы. Приблизительно 25% пациентов входят в спонтанную ремиссию, тогда как примерно у трети – половины больных отмечается прогрессирующая хроническая почечная недостаточность или они умирают от осложнений НС.

(Продолжение следует)

*Перевод с английского
В.Г. Сиповский*

Поступила в редакцию 05.02.2007

Принята в печать 07.06.2007

© Ф.Клим, А.В.Набоков, 2007
УДК 616.61-089.843-08.37

Ф. Клим, А.В. Набоков

ТАКРОЛИМУС В БАЗОВОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

V. Kliem, A. V. Nabokov

TACROLIMUS IN BASE IMMUNOSUPPRESSION AFTER RENAL TRANSPLANTATION: REASONS, DOSING AND MANAGEMENT

Нефрологический центр Нижней Саксонии, Ганновер-Мюнден, Германия

Ключевые слова: такролимус, трансплантация почки, показания к конверсии, дозировка.

Key words: tacrolimus, kidney transplantation, reasons for conversion, dosing.

Многолетний опыт применения такролимуса (ТАК) показал, что этот препарат представляет собой превосходную альтернативу циклоспорины (ЦСА) в составе схем базовой иммуносупрессии при трансплантации почки [1–4]. На начальном этапе ТАК этабировал себя благодаря высокой эффективности в лечении острого отторжения, резистентного к терапии кортикостероидами и антителами [5, 6]. В настоящее время ТАК применяется не только как первичный иммуносупрессант, но также и как альтернативный медикамент при развитии побочных эффектов циклоспорина [7, 8] и при хронической дисфункции трансплантата [9, 10].

1. Перевод на терапию такролимусом при остром отторжении трансплантата

1.1. Диагноз острого стероид-резистентного отторжения трансплантата – когда назначать такролимус? Быстрое повышение креатинина сыворотки на 10-15% при предшествующем стабильном уровне этого показателя может быть клиническим признаком развития острого отторжения трансплантата. После исключения других возможных причин ухудшения функции трансплантатированной почки – и в большинстве случаев после гистологического подтверждения диагноза – в качестве первого этапа лечения обычно рекомендуется болюсная внутривенная терапия глюкокортикостероидами (метилпреднизолон 500 мг/сут. в течение 3–5 дней). Если креатинин сыворотки не снижается через 3–6 дней, то следует провести повторную биопсию трансплантата.

Перевод больного на ТАК осуществляется

обычно в случае, если биопсия подтверждает наличие острого стероид-резистентного отторжения. Однако, если однозначные гистологические признаки отторжения в биоптате отсутствуют, то при сохраняющемся клиническом подозрении может быть необходимо получить биопсийный материал из различных участков паренхимы трансплантата, так как иммунологические процессы в почке и соответствующие им гистологические изменения могут развиваться фокально.

Решение о назначении терапии антителами (ОКТЗ или антиtimoцитарный глобулин) при остром стероид-резистентном отторжении следует принимать в зависимости от индивидуальной ситуации больного. Особенно у пожилых и у полиморбидных пациентов антитела следует использовать очень осторожно. Эта терапия показана в отдельных случаях при клинически или гистологически особенно тяжелом остром клеточно-опосредованном отторжении с вовлечением сосудистой стенки. С целью терапии гуморального (опосредованного антителами) отторжения мы предпочитаем в настоящее время использовать комбинацию плазмафереза с внутривенным введением высоких доз иммуноглобулинов и/или ритуксимаб (анти-CD 20).

1.2. Начальная дозировка такролимуса. При переводе больного с ЦСА на ТАК первая доза ТАК дается через 12 часов после последней дозы ЦСА, т. е. никакого «переходного периода» с параллельной терапией обоими препаратами не требуется. Сопутствующая иммуносупрессивная терапия – кортикостероиды, микофенолата мофетил (ММФ) или азатиоприн – остается неизменной. Клиничес-

кая практика показывает, что для предотвращения побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта ММФ следует давать примерно за два часа до приема ТАК.

При остром стероид-резистентном отторжении трансплантата ТАК назначается в начальной дозе 0,1–0,15 мг/кг/сут., разделенной на 2 приема с 12-часовым интервалом. С целью быстрого насыщения препаратом первая доза может быть более высокой (0,1 мг/кг). Только при тяжелом, резистентном к терапии антителами, рецидивирующем отторжении трансплантата иногда используются более высокие дозы ТАК (0,2 мг/кг/сут.), так называемая «last rescue therapy».

1.3 Целевая минимальная концентрация такролимуса в крови (C_0). Методика высокоточной жидкостной хроматографии (HPLC) представляет собой «золотой стандарт» для определения C_0 и чаще всего комбинируется сегодня с тандем-масс-спектрометрией (MS/MS). Однако эта методика является слишком дорогой и относительно трудоемкой для повсеместного рутинного использования в клинической практике. В настоящее время имеется несколько альтернативных коммерческих иммуноферментных методов, отличающихся высокой точностью и специфичностью определения C_0 . При целевой или ожидаемой $C_0 > 5$ нг/мл для ТАК часто используется полуавтоматический иммуноферментный анализ с микрочастицами (MEIA) IMx® Tacrolimus II (Abbott Diagnostics). Как альтернатива при очень низких концентрациях ТАК применяется метод PRO-Trac® II ELISA (DiaSorin S.p.A.), который проводится вручную, требует больших затрат времени, но является более точным при $C_0 < 5$ нг/мл. В последнее время появились полуавтоматические методы определения C_0 , например Syva® Emit®2000 Tacrolimus (Dade Behring Inc.), которые также позволяют надежно измерять низкие (до 2 нг/мл) концентрации ТАК. Все приведенные в данной публикации рекомендации относительно концентрации ТАК в различных клинических ситуациях подразумевают определение C_0 в цельной крови.

При терапии стероид-резистентного острого отторжения трансплантата C_0 для ТАК должна находиться в пределах 10–15 нг/мл. В случаях менее тяжелого отторжения можно поддерживать более низкую C_0 – 7–12 нг/мл. В начальном периоде лечения следует стремиться поддерживать C_0 на верхней границе этого терапевтического диапазона. При тяжелом отторжении, резистентном к терапии антителами, иногда используются в качестве «last rescue therapy» более высокие целевые значения C_0 – 15–20 нг/мл.

1.4 Переносимость терапии такролимусом. При поддержании $C_0 < 15$ нг/мл терапия ТАК обычно хорошо переносится. Известно, что многие побочные эффекты ТАК коррелируют с его концентрацией в крови и чаще наблюдаются при высоких значениях C_0 . Если C_0 превышает 15 нг/мл, например, в случае особенно тяжелого острого отторжения, резистентного к терапии антителами, то временное увеличение частоты побочных эффектов приходится акцептировать, чтобы достигнуть адекватного уровня иммуносупрессии. В частности, могут появляться обратимые нейротоксические эффекты: тремор, кожный зуд или полинейропатия (синдром burning feet). При выраженных признаках токсичности ТАК, появляющихся при его высоких концентрациях в крови, может потребоваться небольшое снижение дозы препарата. Только в очень редких случаях выраженная нейротоксичность (психическое возбуждение или депрессия) вынуждает прервать терапию ТАК. Нарушения метаболизма глюкозы также могут наблюдаться, в том числе и у пациентов без предсуществующих нарушений углеводного обмена. В большинстве случаев эти нарушения обратимы и исчезают в дальнейшем при снижении дозы кортикостероидов и ТАК. Однако возможно и развитие инсулин-зависимого сахарного диабета, особенно при использовании высоких доз стероидов.

1.5. Терапевтический мониторинг и коррекция дозы такролимуса в начальном периоде после конверсии. Первое определение C_0 проводится обычно через 2–3 дня после начала терапии ТАК. Если C_0 при этом лежит в пределах 5–15 нг/мл, то первоначальную дозу ТАК не следует изменять, если не отмечается клинических признаков передозировки. В самом начале терапии ТАК стабильного уровня C_0 ожидать еще не приходится, поэтому не имеет смысла на этой ранней стадии пытаться поддерживать C_0 в более узких рамках.

В течение первого месяца после конверсии C_0 следует контролировать 2–3 раза в неделю, позднее один раз в неделю. В дальнейшем интервалы между определениями C_0 могут быть постепенно увеличены до 14 дней и даже до одного месяца, если доза и режим приема ТАК не изменяются и значения C_0 остаются стабильными в желаемом терапевтическом диапазоне (см. также раздел 2.3).

1.6. Оценка успеха конверсии. Целью перевода больного на ТАК является улучшение или, по крайней мере, стабилизация функции почечного трансплантата. Ответ на терапию, т.е. отчетливое снижение креатинина сыворотки, следует ожидать через 3–5 дней. Если на основании клинических

параметров в течение 5–7 дней все еще не отмечается положительного эффекта терапии, то для выяснения причин этого обычно проводится повторная биопсия трансплантата. Повторная биопсия выполняется также в случае, если появляется протеинурия или если после первоначального снижения уровня креатинина вновь отмечается его увеличение. При использовании параметров функции почек для оценки успеха перевода больного на ТАК следует учитывать, что при слишком высокой концентрации ТАК в крови ($C_0 > 15$ нг/мл) в течение первой недели после конверсии может отмечаться функциональная нефротоксичность ТАК с транзиторным ухудшением функции трансплантата.

Если повторная биопсия трансплантата показывает персистирующее острое отторжение, то иммуносупрессия должна быть усилена. Однако конкретная тактика лечения варьирует в зависимости от индивидуальной ситуации. Например, может быть проведена повторная пульс-терапия стероидами, или доза ТАК может быть увеличена, и/или дополнительно назначен ММФ, или доза ММФ может быть увеличена. Кроме того, может потребоваться или курс плазмафереза с параллельной внутривенной терапией высокими дозами иммуноглобулинов, или применение ОКТЗ, антитимочитарного глобулина или ритуксимаба. В случае же, если повторная биопсия трансплантата выявляет морфологические признаки нефротоксичности ТАК и не показывает наличия острого отторжения, то дозу ТАК следует снизить.

2. Перевод на терапию такролимусом на поздних сроках после трансплантации почки

2.1. Показания. Наиболее частой причиной перевода больных со стабильной функцией почечного трансплантата с базовой терапии ЦСА на ТАК являются побочные эффекты ЦСА, такие как нарушения липидного обмена, плохо поддающаяся коррекции артериальная гипертензия, гиперплазия десен и выраженный гипертрихоз (см. таблицу).

Показания для перевода базовой иммуносупрессии с циклоспорина на такролимус в отдаленном периоде после трансплантации почки

- **Побочные эффекты циклоспорина**
 - нарушения липидного метаболизма
 - плохо корригируемая артериальная гипертензия
 - гиперплазия десен
 - гипертрихоз
- **Хроническая дисфункция трансплантата**

Другим показанием к конверсии на ТАК в отдаленном периоде после трансплантации почки является хроническое прогрессирующее ухудшение функции трансплантата. При медленно снижающейся функции почки шансы на успех тем выше, чем раньше осуществляется конверсия. По этой причине в нашем трансплантационном центре всем больным, у которых наблюдается повышение креатинина $> 0,3$ мг/дл при предшествующем стабильном уровне и/или появляется протеинурия (> 700 мг/сут.) или микрогематурия, проводится биопсия трансплантата. Перевод на ТАК может обсуждаться, если морфологически подтверждаются хронические изменения в трансплантате и исключается рецидив первичного почечного заболевания или *de novo* гломерулонефрит.

Перевод больного на ТАК проводится обычно в амбулаторных условиях. Интервал времени между трансплантацией и конверсией при этом может составлять от нескольких месяцев до многих лет. Независимо от конкретных показаний, дозировка ТАК и сама процедура конверсии не различаются.

2.2. Процедура конверсии и начальная дозировка такролимуса. Решение о том, когда и каким образом больной будет переведен на ТАК, должно приниматься трансплантационным центром. Необходимым условием для успешного проведения амбулаторной конверсии является тесная кооперация между трансплантационным центром и нефрологом, постоянно наблюдающим больного. В частности, для получения сопоставимых значений C_0 при определении этого показателя в различных лабораториях желателен использование сходных методик. Абсолютно необходимо, чтобы пациент своевременно информировал нефролога о приеме любых новых лекарственных средств, прописанных другими врачами (например, контрацептивных, антибактериальных, седативных, антидепрессивных препаратов), о любом планируемом хирургическом вмешательстве, а также об изменении своих диетических привычек.

При переводе на ТАК на поздних сроках после трансплантации почки начальная доза препарата должна составлять 0,05–0,07 мг/кг/сут. При индивидуальном выборе первой дозы ТАК можно ориентироваться на предшествующую дозу ЦСА. Опыт показывает, что больным, требовавшим очень высоких доз ЦСА для достижения терапевтического уровня в крови, необходимо назначать и более высокие дозы ТАК. В отдельных случаях начальная доза ТАК у таких пациентов может составлять $\geq 0,1$ мг/кг/сут.

2.3. Сопутствующая иммуносупрессивная терапия. Для исключения риска развития острого

отторжения во время конверсии дозы сопутствующих иммуносупрессивных препаратов могут быть увеличены на короткий период времени непосредственно перед или в течение первых дней или недель после перевода на ТАК, в зависимости от конкретной клинической ситуации. Так, у больных, получающих сопутствующую терапию стероидами, доза стероидов может быть увеличена до 10–15 мг/сут. на несколько дней, пока концентрация ТАК в крови не достигнет уровня 5 нг/мл. При неосложненном течении у больных, получающих тройную иммуносупрессивную терапию, ЦСА просто заменяется на ТАК без изменения дозы других иммуносупрессантов. Пациентам, получающим монотерапию ЦСА, дополнительно назначаются стероиды, ММФ или азатиоприн за несколько недель до планируемого перевода на ТАК.

2.4. Целевая концентрация такролимуса в крови и ее мониторинг. У иммунологически стабильного больного, который переводится на ТАК в отдаленном периоде после трансплантации почки по причине появления выраженных побочных эффектов ЦСА, концентрацию ТАК в крови следует поддерживать на относительно низком уровне. В зависимости от сопутствующей иммуносупрессивной терапии C_0 должна составлять 4–6 нг/мл, а у больных с повышенным иммунологическим риском – 6–9 нг/мл.

У больных, переводимых на ТАК по причине развития хронической дисфункции трансплантата, C_0 должна составлять 4–8 нг/мл. Более высокой концентрации ТАК в крови следует избегать, так как это может привести к дальнейшему росту креатинина сыворотки в результате нефротоксического эффекта ТАК.

В начальном периоде после конверсии C_0 конт-

ролируется 1–2 раза в неделю. Если в течение 2–3 недель концентрация ТАК сохраняется стабильной в пределах желаемого терапевтического диапазона, то интервалы времени между определениями C_0 могут быть увеличены до 2–3 недель, а позднее – до 4–6 недель.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Mayer AD, Dimitrewski J, Squifflet J-P et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection. *Transplantation* 1997; 64: 436-443
2. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 977-983
3. Клим Ф. Такролимус при трансплантации почки. Обзор, часть I. *Нефрология* 2007; 11(2): 7-25
4. Клим Ф. Такролимус при трансплантации почки. Обзор, часть II. *Нефрология* 2007; 11 (в печати)
5. Jordan ML, Naraghi R, Shapiro R et al. Tacrolimus for rescue of refractory renal allograft rejection. *Transplant Proc* 1998; 30: 1257-1260
6. Kliem V, Rademacher J, Hiss M et al. Conversion to tacrolimus for acute corticosteroid- and antibody-resistant rejection following kidney transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31 [Suppl 7A]: 37S-40S
7. Burrows L, Knight R, Genyk Y et al. Conversion to tacrolimus to ameliorate cyclosporine toxicity in kidney recipients. *Transplant Proc* 1998; 30: 2030-2032
8. Friemann S, Stopp K, Christ B et al. Conversion to tacrolimus in hyperlipidemic patients. *Transplant Proc* 1999; 31[Suppl 7A]: 41S-43S
9. Arns W, Merkel F, Paul A. Umstellung auf Basis-Immunsuppression mit Tacrolimus bei akuter und chronischer Abstossung sowie Ciclosporin-Toxizitaet. In: Binswanger U, Heemann U, Margreiter R, Ringe B, Herausgeber. Tacrolimus in der Nierentransplantation. Lengerich, Pabst Science Publishers, 1999; 91-99
10. Meier M, Nitschke M, Weidtmann B et al. Slowing the progression of chronic allograft nephropathy by conversion from cyclosporine to tacrolimus: a randomized controlled trial. *Transplantation* 2006; 81: 1035-1040

Поступила в редакцию 06.11.2007 г.

Принята в печать 12.11.2007 г.

© А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, В.Г.Сиповский, В.А.Титова, И.К.Клемина, 2007
УДК 616.611-002-036.12:616.36-002

А.В.Смирнов, В.А. Добронравов, В.Г. Сиповский, В.А. Титова, И.К. Клемина
СЛУЧАЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА
ПРИ ГЕПАТИТЕ С

A.V. Smirnov, V.A. Dobronravov, V.G. Sipovsky, V.A. Titova, I.K. Klemina
A CASE OF CRYOGLOBULINEMIC GLOMERULONEPHRITIS IN HEPATITIS C

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

Ключевые слова: гепатит С, криоглобулинемия, гломерулонефрит.

Key words: crioglobulinemic glomerulonephritis in patient with hepatitis C.

Вирусные гепатиты – одни из наиболее распространенных хронических болезней печени во всем мире. По статистике у 60–70% больных хроническим гепатитом выявляется гепатит С (HCV) [1]. Основными осложнениями данного заболевания, являются печеночная недостаточность, а также хроническая почечная недостаточность (ХПН) [2]. Причиной ХПН при гепатите С чаще всего бывают различные варианты гло. При HCV зарегистрированы различные формы гломерулопатий: болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит, мембранозный гломерулонефрит. Особое место занимает мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит преимущественно 1 типа (МПГН), который является наиболее частым морфологическим диагнозом при HCV и более чем в 80% случаев связан с криоглобулинемией [2, 3].

По современным представлениям криоглобулинемический гломерулонефрит связан с криоглобулинемическим васкулитом [2], что определяет лечебные мероприятия для этиотропной и патогенетической терапии. Постановка диагноза криоглобулинемии требует проведения комплекса исследований: иммуно-ферментного анализа, полимеразной цепной реакции (ПЦР), патоморфологического исследования прижизненной биопсии почек и др.

Однако в силу различных причин эти исследования не всегда проводятся, вследствие чего имеет место несвоевременная диагностика и неадекватная терапия.

В связи с вышеизложенным нами представляется наблюдение, иллюстрирующее случай диагностики криоглобулинемического гломерулонефрита.

Больной М. поступил в клинику Института нефрологии с жалобами на отеки лица, левой стопы, боли в голеностопном и лучезапястном суставах, сыпь в области левого лучезапястного сустава, эпизодические боли в поясничной области, повышение Т тела до 37,5 град С. Кроме того, больного беспокоили периодически возникающие приступы повышения АД до 240/120 мм рт. ст., которые сопровождались тошнотой и болями в затылочной области.

Считает себя больным с 1988 года, когда после перенесенной тяжелой ангины почувствовал боли в правой поясничной области, при обследовании в поликлинике была зарегистрирована цилиндрурия и поставлен диагноз: гломерулонефрит. В последующие годы считал себя здоровым, в поликлинику не обращался, был лишь однократно обследован в 2004 году, при этом анализ мочи был нормальным.

С сентября 2006 года у больного упала трудоспособность, появились отеки век по утрам, часто поднималось АД до 220/110 мм рт. ст. сопровождающееся тошнотой. В такой период был госпитализирован по скорой в б-цу N26 с диагнозом гипертонический криз.

На основании обследования в больнице был поставлен диагноз: Хронический гломерулонефрит. Нефротический синдром. Вторичная гипертония. ХБП 111 ст.

Получил курс преднизолона, трентал и гипотензивные препараты. Был выписан с улучшением состояния.

Однако через месяц после выписки появились боли в поясничной области, отеки лица, субфебрилитет, подъем АД, кровавистые выделения из носа. Больной был повторно госпитализирован в б-цу N 26, откуда для дополнительного обследования направлен в клинику Института нефрологии.

Перед госпитализацией по направлению поликлиники при обследовании в Институте гриппа выявлены антитела к вирусу гепатита С.

При поступлении состояние средней тяжести. Определяется папулезная сыпь в области лучезапястных и го-

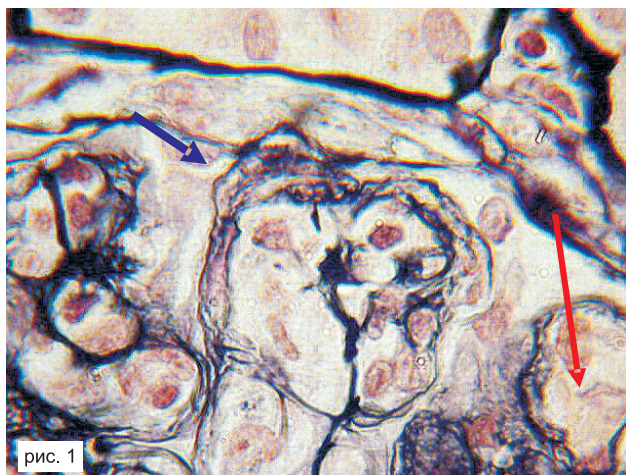


рис. 1. Морфологическая характеристика капиллярных мембран клубочка больного М. Базальные мембраны капиллярных петлей удвоены, местами расщеплены (синяя стрелка) мезангиальный матрикс несколько расширен, отмечается пролиферация эндотелия (красная стрелка). Увеличение X 500 Окраска по Джонсу.

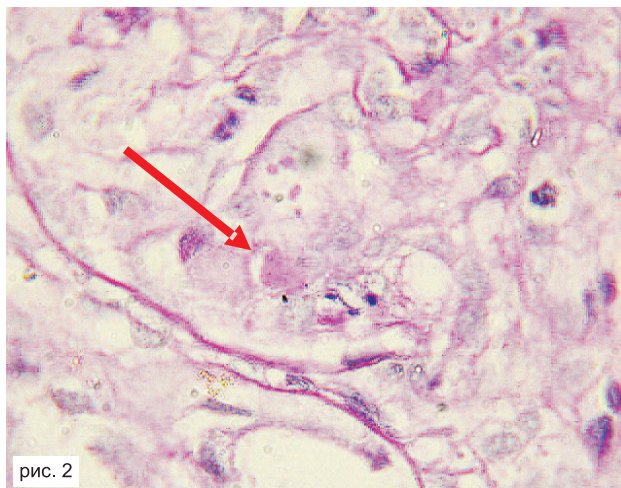


рис. 2. Морфологическая характеристика капиллярных петель клубочков больного М. В просвете отдельных капиллярных петель отмечаются гиалиноподобные гомогенные PAS-позитивные тромбы (красная стрелка). Увеличение X500. Окраска PAS.

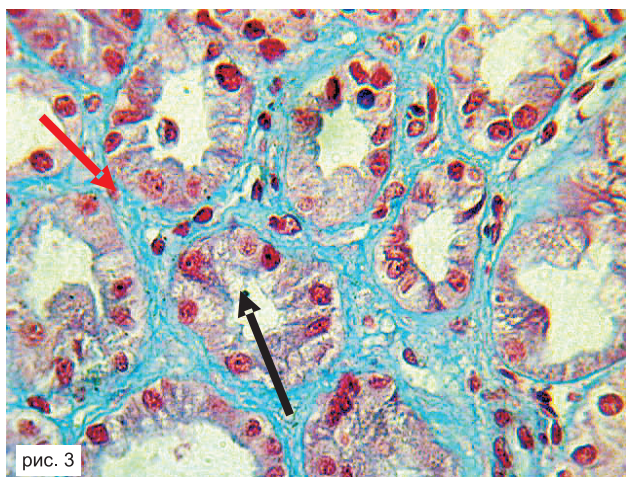


рис. 3. Морфологическая характеристика канальцев и интерстиция почек больного М. Эпителий канальцев находится в состоянии вакуолярной и гидропической дистрофии с единичными участками некробиоза клеток (черная стрелка). В строме отмечается умеренная диффузная гиперплазия перитубулярной соединительной ткани Увеличение 250. Окраска хромотроп.

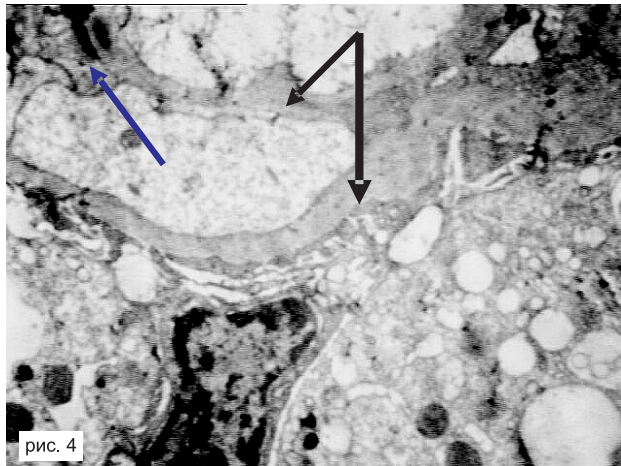


рис. 4. Фрагмент капиллярной петли. Черные стрелки указывают участок удвоения базальной мембраны. Красная стрелка – депозит. Электронограмма. Увеличение 10 тыс.

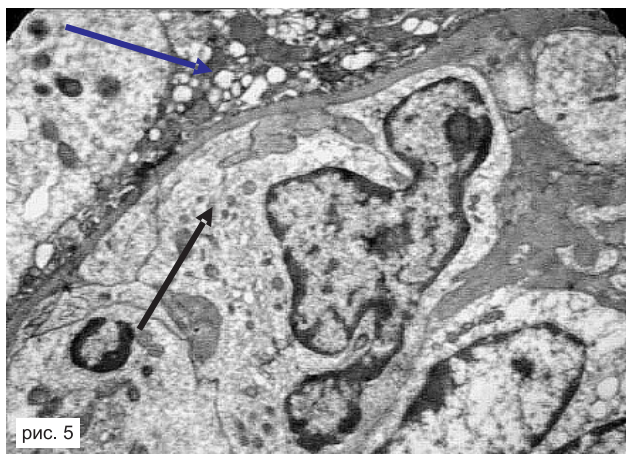


рис. 5. Внутрикапиллярная гиперклеточность. Адгезия лейкоцита к базальной мембране капилляра клубочка (черная стрелка). Гипервакуолизация подоцита с признаками дегенерации ультраструктур (синяя стрелка). Электронограмма. Увеличение 8 тыс.

леностопных суставов и сливная сыпь в области лодыжек, отеки голеней и левого голеностопного сустава.

Пульс 84 уд. в 1 мин., ритмичный, удовлетворительного наполнения. Тоны сердца приглушены. Систолический шум на верхушке, АД 180/103 мм рт. ст. Дыхание жесткое. Хрипов нет. Частота дыхания 18 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный.

В клинике проведены исследования: ЭКГ. признаки гипертрофии левого желудочка. Клинический анализ крови: СОЭ -62 мм/час; Эр.- $2,5 \times 10^{12}$; Hb-63 г/л.; гематокрит-22,5; лейкоциты $14,4 \times 10^9$; сегментоядерные 38%, лимфоциты 54%, моноциты 8%.

Коагулограмма – умеренная гиперфибриногенемия с повышением уровня РФМК (растворимых фибриномономерных комплексов). Биохимическое исследование. Общий белок 36 г/л, альбумин 19 г/л, Глюкоза 5 ммоль/л, АЛТ 22 е/л., АСТ 12 е/л, Cr – 0,215 ммоль/л. Антитела к БМ клубочка не обнаружены, АНЦА не обнаружены. Криокрит 9% (РФ 37 град 1:80, РФ 4 град 1: 160) Комплемент сыворотки 1,5; циркулирующие иммунные комплексы 190 у.е. PCR: RNA, больше! 1000000 ME /ml, HCV-PCR – позитив. Генотип -HCV -3a.

Исследование мочи: Белок -10,4 г/л Лейкоциты 1-2 в п/зр. Эритроциты 10-15 в п/зр. Цилиндры 1-3, гиалиновые 1-2, зернистые 1, ураты. КФО: СПБ 12,6 г/сутки, альбумин 16 г/л, о. белок 41 г/л, Сг. крови 0,219 ммоль/л, СКФ 21 мл/мин. Сг. мочи 0,350 ммоль/л. Гомеостаз нарушен гипер К – азотемией, выраженной гипо Са–альбумин протеинурией. Протеинурия высокая. Кислотно-выделительная функция почек сохранена, СКФ по МКДМ выражено снижена, что соответствует ХБП 4 ст. и ХПН 1 ст.

УЗИ: деформация желчного пузыря, уплотнение и неоднородность чашечно-лоханочного комплекса.

Данные патоморфологического исследования нефробиоптата.

Световая микроскопия: В срезах корковый слой с числом клубочков до 16. Клубочки увеличены в размерах. Во всех клубочках визуализируется значительное увеличение мезангиального матрикса, гиперклеточность клубочков, выраженная за счет пролиферации эндотелиоцитов капилляров и гиперклеточности мезангия. Базальные мембраны капилляров клубочков утолщены неравномерно, отмечаются сегментарные участки удвоения и расщепления базальных мембран (рис. 1). Фуксинофильные отложения выявляются в мезангии и вдоль базальных мембран капилляров клубочков, без четкой локализации относительно мембраны. Кроме того, в клубочках отмечается выраженная лейкоцитарная реакция. Лейкоциты – преимущественно полиморфноядерные и макрофаги располагаются в просвете капиллярных петель, непосредственно контактируя с прилежащими эндотелиоцитами. В просвете отдельных капиллярных петель отмечаются гиалиноподобные гомогенные эозинофильные PAS-позитивные тромбы (рис. 2). Аналогичные по характеристикам гиалиноподобные массы располагаются в просвете отдельных канальцев. В просвете капсулы Шумлянського – Боумена, а также канальцев выявляются единичные эритроциты. Эпителий канальцев находится в состоянии вакуолярной и гидropической дистрофии с единичными участками некробиоза клеток. В строме отмечается умеренная диффузная гиперплазия перитубулярной соединительной ткани без выраженных признаков заместительного склероза и атрофии канальцев (рис. 3). В сосудах мышечного типа отмечается выраженный гиперэластоз внутренней эластической мембраны, очаговый фиброэластоз и эластолизис с участками субституции структуры сосудистой стенки. Реакция с Конго-Рот отрицательна.

Электронная микроскопия. В исследованном материале клубочек с выраженной гиперклеточностью, дольчатостью. Базальные мембраны капилляров неравномерной толщины. Определяется много локусов удвоения базальной мембраны за счет интерпозиции мезангиальных клеток и субэндотелиальные депозиты средних размеров в небольшом количестве (рис. 4, 5). Подоциты вакуолизированы, ножковые отростки преимущественно деформированы и утрачены. Часть клеток в состоянии деструкции. Просветы капилляров резко сужены.

При иммунофлюоресценции обнаружены отложения IgG +++ IgM++ по базальным мембранам клубочков и сегментарно в мезангии. В просвете канальцев отмечается отложение всех типов иммуноглобулинов, также, как и в стенках артерий. Отложения фибриногена +++ локализовались в просвете микрососудов тубулоинтерстициального компонента почечной паренхимы.

Общее заключение: обнаруженные патоморфологические признаки позволяют констатировать наличие у больного мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита, по-видимому криоглобулинемической природы, т.е. криоглобулинемического гломерулонефрита. ТИП II.

На основании полученных данных больному был поставлен диагноз: Хронический вирусный гепатит С (HCV-Ab (+)). Вторичный криоглобулинемический васкулит с поражением кожи, суставов, почек. Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит активнотекущий. Нефротический синдром. ХБП 4-й стадии. ХПН 1-й стадии. Азотемия. Анемия. Вторичная артериальная гипертензия.

Получал терапию: противовирусную – интерферон, рибавирин. Ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, блокаторы Са каналов, диуретики, препараты железа, эритропоэтин с положительным эффектом.

Связь между мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом, близким к МПГН 1 типа, и HCV инфекцией впервые показана в 1993 году [4]. Частота выявления HCV антител и/или циркулирующей РНК составила у больных гломерулонефритом 15%, в то время как в общей популяции 1,03%. Рост числа наблюдений показал, что вирус гепатита С вызывает многочисленные внепеченочные повреждения, обусловленные индукцией иммунных комплексов или развитием аутоиммунного процесса. Установлен факт репликации HCV вне печени в следующих клетках: мононуклеарные клетки периферической крови, костного мозга, лимфоузлы селезенки. Это позволило доказать, что гепатоциты – не единственное место размножения вируса, и стал понятен патогенез полиорганности патологического процесса [1, 5]. Значимым внепеченочным проявлением HCV считается эссенциальная смешанная криоглобулинемия.

Криоглобулины – это белки плазмы, которые обратимо преципитируют при низких температурах [6]. Выделяют три основных типа криоглобулинов – I, II и III. I тип представлен моноклональными иммуноглобулинами (обычно IgG каппа или IgM каппа). С этим типом обычно связывают плазматочные дискразии, в том числе множественную миелому.

Ко II типу относят смешанные криоглобулины (СКГ), и они наиболее часто сопровождаются поражением почек. Они состоят из поликлонального IgG и вторичного моноклонального IgM, с каппа легкой цепью, имеющего свойства ревматоидного фактора [6]. Эти иммуноглобулины выявляются при инфекциях, заболеваниях соединительной ткани и лимфомах. По данным литературы, СКГ II типа с моноклональным компонентом – IgMκ-ревматоидным фактором (РФ) рассматривают как частый и специфический маркер хронического HCV.

III тип представлен смешанными криоглобулинами, содержащими поликлональные компоненты IgG – IgM и анти IgG – IgG. Это самый редкий тип, который выявляется при коллагенозах и хронических инфекциях.

Почти все криоглобулины, вызывающие поражения почек, относятся к смешанному (II) типу. В 70% случаев установлена связь с В – клеточными лимфопролиферативными заболеваниями или инфекциями, в частности, с гепатитом В и С. Персистенция вируса гепатита С – главное условие проявления его лимфотропного действия. Предполагают, что вирус в комплексе с сывороточными липопротеинами (или в сочетании с другими факторами, например, вирусом Эпштейна-Барр) вызывает независимую от Т-лимфоцитов антигенную стимуляцию особой субпопуляции В – клеток СДС (или В1) в печени и костном мозге с выработкой этими клетками поликлонального IgM РФ или моноклонального IgMк РФ, которые при определенных условиях соединяются в циркуляции или *in situ* с анти-НСV IgG, образуя смешанные криоглобулины соответственно III и II типа [2]. Возможно, что существует и генетическая предрасположенность к продукции криоглобулинов и моноклонального РФ у лиц с полиморфизмом 51pl Vh гена иммуноглобулинов. Кроме того, повреждению почек может способствовать дисбаланс между гуморальным и клеточным иммунитетом из-за снижения продукции цитокинов типа ThI и увеличении образования интерлейкина 10 [2, 3]. Поскольку моноклональный компонент СКГ II типа (IgMк РФ) имеет в антигенсвязывающей части WA-кросс-идиотип, он способен перекрестно связываться с тканевыми структурами почки, в частности с фибронектином мезангиального матрикса, что объясняет высокую частоту развития МПГН при СКГ II типа (в три раза по сравнению с СКГ I типа). К развитию МПГН приводит формирование *in situ* (в субэндотелиальном пространстве и мезангии клубочков почек) иммунных комплексов, состоящих из IgM РФ, IgG В (анти-НСV) и антигенов НCV. Имеются сведения о нахождении структурных белков вируса в иммунных депозитах в клубочке и интерстиции, в то время как у больных идиопатической формой МПГН белки вируса в почках не обнаруживались [7]. Отложение преципитатов криоглобулинов, которые, как теперь стало ясно, содержат и НCV, в сосудах малого и среднего калибра может сопровождаться потреблением компонента и развитием иммунокомплексного васкулита, что клинически проявляется у больных в виде следующих синдромов – кожной пурпуры, триады Мельтцера (слабость, пурпура, артралгии),

артериальной гипертензии, периферической нейропатии, синдромов Рейно, Шегрена, болями в области живота, а также развитием гломерулонефрита [3, 4]. Гипокомplementемия с уменьшением СН 50, С3 и С4 фракций встречается в 50–90% случаев при СКГ.

Вовлечение почек встречается у 20–60% больных, у четверти проявляется нефротическим синдромом, у другой четверти острым нефритом или почечной недостаточностью. У остальных выявляется протеинурия или гематурия различной степени выраженности.

Криоглобулинемический гломерулонефрит (КГГН) характеризуется волнообразным течением, с ремиссиями, что позволяет некоторым исследователям считать течение КГГН более мягким, чем идиопатического [2].

Последовательность клеточных реакций, при криоглобулинемическом ХГН документируется при анализе материала прижизненной биопсии почек [6]. Криопреципитаты активируют комплемент и действуют как иммунные комплексы, приводя к инфильтрации клубочков лейкоцитами. Лейкоциты, преимущественно моноциты, активируются и часто содержат криоглобулины во вторичных лизосомах. Вследствие освобождения из лейкоцитов содержимого лизосом и радикалов кислорода возникает повреждение клеток гломерулы. При этом светооптически клубочки обнаруживают признаки МПГН с четко выраженной лобулярностью и гиперклеточностью мезангия. Просветы капилляров часто закрыты из-за выраженной инфильтрации лейкоцитами, особенно моноцитами, которых при криоглобулинемии в клубочках больше, чем при любых других гломерулопатиях [8]. В просветах капилляров встречаются тромбы, они фуксинофильны и PAS-положительны и представляют собой отложения криоглобулинов. Стенки капилляров удвоены. Иногда в отдельных клубочках встречаются полулуния. В подоцитах определяются капли реабсорбированного белка. В трети случаев криоглобулины откладываются в артериях и артериолах, вызывая васкулит. При тромбозе просветов и некрозе сосудов в их стенках могут быть моноциты и нейтрофилы. Бывает некроз канальцев разной степени выраженности, отек интерстиция с мононуклеарным воспалительным инфильтратом. Иммунофлуоресцентное исследование отражает состав криопреципитатов в плазме. Например при I типе они состоят из единственного компонента – IgG каппа. При иммунофлуоресцентной микроскопии II типа наблюдается окрашивание петель клубочковых капилляров и тромбов из белков плазмы в их просветах на IgG и IgM, что часто может со-

проводиться отложением C3, C1q и легких цепей. Отложения в петлях капилляров гранулярные, преимущественно по периферии. Аналогичное окрашивание стенок артерий и артериол может выявляться при отложении в них криоглобулинов.

Практически большинство вышеперечисленных морфологических признаков выявлялось и в нашем случае, однако особенностью случая можно считать отсутствие отложений фракции C3 компонента вместе с обнаруженными иммуноглобулинами и отсутствие в структурах почечной ткани явных признаков васкулита.

При электронной микроскопии криоглобулины выглядят как электронно-плотный материал с искривленной цилиндрической или кольцевой субструктурой размером от 2,5 до 3 нм в диаметре, расположенный субэндотелиально, в тромбах и пораженных сосудах. Подобный материал реже встречается в мезангиальных областях, прилежащих к просветам капилляров, его также можно увидеть во вторичных лизосомах моноцитов, поглотивших криоглобулины. Нахождение при электронной микроскопии типичных цилиндрических структур, главным образом субэндотелиально, практически патогномонично для криоглобулинов [6]. Кроме того, может быть найдена миграция мезангиальных клеток и интерпозиция их в стенки капилляров, а также интерпозиция цитоплазмы и ядер моноцитов в стенку капилляра субэндотелиальным отложением материала вещества базальной мембраны и образованием двойного контура петель капилляров. Слияние ножковых отростков подоцитов и капли реабсорбированного белка в цитоплазме также отмечаются при ультраструктурном анализе.

В нашем случае отличительной ультраструктурной особенностью было обнаружение незначительного количества электронноплотных депозитов в структурах исследованных клубочков, в которых типичные для криоглобулинемии фибриллярные структуры не были достоверно структурированы. Вполне возможно, что этот нозморфоз мог быть связан с индивидуальными особенностями течения заболевания или неспецифическим эффектом проводимой больному интенсивной терапии.

Обилие внутрикапиллярных тромбов, имеющих вид фибриллярных или кристаллоидных структур при электронной микроскопии, гиперклеточность клубочков из-за инфильтрации главным образом моноцитами, васкулит артерий мелкого и среднего калибра – это основные дифференциально-диагностические признаки, отличающие криоглобулинемический МПГН от идиопатического. В то же время МПГН, который регистрируется при гепатите

C, но не связан с криоглобулинемией, не имеет морфологических отличий от идиопатического МПГН.

Следует отметить, что для гепатита C характерно бессимптомное или малосимптомное течение, в связи с чем у значительной части пациентов заболевание может быть установлено только после вирусологического обследования или гепатобилиопсии [1]. Эта особенность течения инфекции должна приниматься во внимание и при обследовании больного с клиническими проявлениями поражения почек, тем более предположительно связанных с криоглобулинемией. В связи с этим, является очевидной необходимость комплексного обследования таких больных, включающее в себя, помимо общепринятых, и иммуно-ферментный анализ, ПЦР, морфологическое исследование ткани почки, что позволяет поставить точный диагноз и дает основания для проведения этиотропной и патогенетической терапии.

Особенностью данного случая, на наш взгляд, является полное комплексное обследование больного, направленное на выявление не только этиологии, но и патогенеза развития заболевания у данного пациента, что явилось основанием для дальнейшего патогенетического лечения и относительно благоприятного прогноза. Однако обращает на себя внимание несколько запоздалое вирусологическое обследование пациента на догоспитальном этапе.

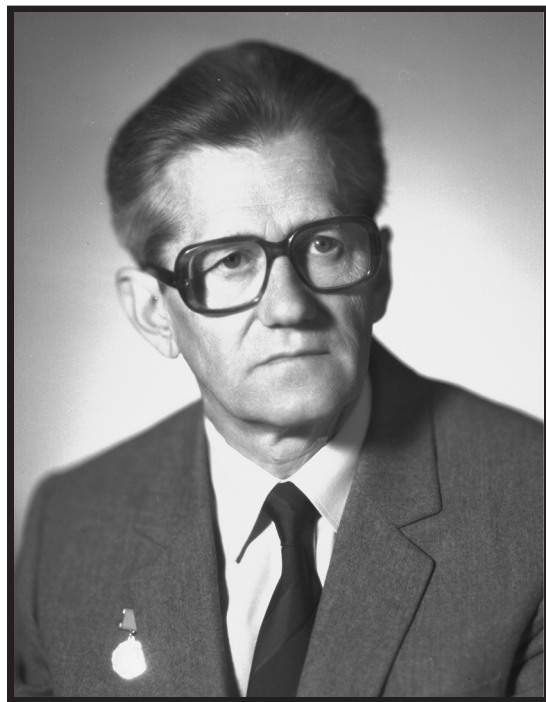
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Радченко ВГ, Аниконова ЛИ, Колмакова ЕВ. и др. Гломерулонефрит у больных с вирусным гепатитом С. *Нефрология* 1999; 3(4): 17-22
2. Козловская ЛВ, Тэгаи СВ, Малышко ЕЮ и др. Поражение почек, ассоциированное с вирусами гепатитов В и С. *Consilium-Medicum* 2002; 4(7):
3. Agvello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatic C virus infection. *Springer Semin Immunopathology* 1997; 19:111-129
4. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect alpha-interferon therapy. *Kidney Int* 1994; 146: 1700-1704
5. Donada C, Crucitti A, Donadon V et al. Systemic manifestation and liver disease in patients with chronic hepatitis C and type II or III mixed cryoglobulinaemia. *J Viral Hepat* 1998; 5(3):179-185
6. Коэн А, Наст С. Иммуноопосредованные гломерулпатии. Воспалительные, метаболические и другие заболевания почек. Токсические поражения почек. *Нефрология* 1998; 2(3): 117-141
7. Sansonno D, Gesualdo L, Manno C et al. Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology* 1997; 26(6): 113-115
8. Rastaldi MP, Ferrario F, Crippa A et al. Glomerular monocyte-macrophage features in ANCA-positive renal vasculitis and cryoglobulinemic nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2036-2043

Поступила в редакцию 17.10.2007 г.
Принята в печать 12.11.2007 г.

© М.А.Пальцев, Ю.В.Наточин, 2007
УДК 616.92 Серов

ПАМЯТИ ВИКТОРА ВИКТОРОВИЧА СЕРОВА (1924–2007)



29 января 2007 г. в возрасте 82 лет ушел из жизни академик РАМН, лауреат государственных премий СССР, заслуженный деятель науки РСФСР, доктор медицинских наук, профессор Виктор Викторович Серов.

Виктор Викторович родился 5 декабря 1924 г. в Москве, в семье юриста. Отец В.В.Серова был арестован в 1937 г. и расстрелян как «враг народа» (посмертно реабилитирован в 1956 г.). В начале войны старшеклассником он вступил в Красную Армию. Солдатом участвовал в обороне Москвы, офицером-артиллеристом воевал в Польше, Германии, Чехословакии, штурмовал Берлин, освобождал Прагу.

После демобилизации в 1947 г. В.В. Серов поступил в 1-й Московский медицинский институт имени И.М. Сеченова. С 3-го курса института стал заниматься в кружке при кафедре патологической анатомии, где выполнил первую свою научную работу «Маски хронически-текущего первичного туберкулеза». В 1953 г. с отличием окончил институт и остался в аспирантуре на кафедре патологической анатомии.

Защитив кандидатскую диссертацию, работал

ассистентом (1956–1960), затем доцентом (1960–1963) кафедры. После защиты в 1963 г. докторской диссертации Виктор Викторович избран профессором кафедры патологической анатомии, в 1972 г. – заведующим кафедрой. Возглавляя кафедру на протяжении 20 лет, Виктор Викторович бережно хранил и развивал славные традиции, созданные его учителями А.И. Абрикосовым и А.И. Струковым. В последующем на протяжении ряда лет он работал профессором-консультантом кафедры и до конца жизни сохранял высокую творческую активность.

В 1974 г. В.В. Серов избран членом-корреспондентом, в 1988 г. – действительным членом Академии медицинских наук СССР. Научная деятельность Виктора Викторовича была обширна и многогранна. Исследования в области патологии почек проводились им совместно с известными клиницистами – академиком АМН СССР Е.М. Тареевым, профессорами Ю.А. Пытелем, М.Я. Ратнер, Х. Клипкманом (ГДР). На основании этих исследований были обоснованы закономерности патогенеза и морфогенеза нефропатий в зависимости от особенностей иммунопатологического процесса, определены иммуноморфологические и электронно-микроскопические маркеры нозологических форм, созданы клинко-морфологические классификации гломерулонефрита и тубулоинтерстициального нефрита. В.В. Серовым изучены клиническая морфология и морфогенез пиелонефрита, диабетической нефропатии, показано значение биопсии почки в их диагностике. Исследования по патологии почек легли в основу многих докторских и кандидатских диссертаций. Итогом этих исследований стали монографии: «Морфологические основы иммунопатологии почек» В.В. Серова (1968); «Ренальные дисфункции» М.Я. Ратнер, В.В. Серова, Н.А. Томилиной (1977); «Имунопатология почек» В.В. Серова, В.А. Варшавского, В.А. Куприяновой (1983; премия имени А.И. Абрикосова АМН СССР, 1988); а также «Почки и артериальная гипертензия» В.В. Серова, М.А. Пальцева (1993). За фундаментальные исследования проблемы гломерулонефрита патологи В.В. Серов, М.А. Пальцев, В.А. Варшавский, клиницисты-нефрологи Н.А.Му-

хин, И.Е.Тареева, М.Я.Ратнер, Л.В.Лысенко в 1991 г. удостоены Государственной премии СССР.

В работах по клинической морфологии органов пищеварения, которые проводились совместно с академиками АМН СССР В.Х.Василенко и Е.М.Тареевым, а также профессором К.Лапишем (ВНР), дана принципиально новая оценка морфо- и патогенеза заболеваний на основе изучения клеточной кооперации, определены этиологические маркеры вирусных, алкогольных и медикаментозных поражений печени, критерии их дифференциальной диагностики на биопсийном материале. Итогом этих исследований стало советско-венгерское руководство «Морфологическая диагностика заболеваний печени» под редакцией В.В.Серова и К.Лапиша (1989). Сотрудниками кафедры и академической группы была доказана системность вирусных гепатитов (В, С, D), возможность их течения под маской ревматических, гематологических и неопластических заболеваний.

Особое место в научных исследованиях Виктора Викторовича Серова занимала проблема амилоидоза, которая разрабатывалась им совместно с сотрудниками клиники академика АМН СССР Е.М.Тареева и академической группы В.В.Серова. Получены принципиально новые данные о патологии морфогенезе амилоидоза, клинико-морфологическом своеобразии его форм, обоснованы критерии диагностики, классификации и прогноза, намечены перспективы лечения амилоидоза. В 1977 г. вышла монография В.В.Серова и И.А.Шамова «Амилоидоз». В 1983 г. группе ученых – клиницистов и патологов (Е.М.Тареев, В.В.Серов, О.М.Виноградова, Н.А.Мухин, В.В.Сура, В.С.Рукосуев) за исследование проблемы амилоидоза была присуждена Государственная премия СССР.

Большое внимание В.В. Серов уделял вопросам общей патологии. В 1975 г. В.В.Серовым и В.С.Пауковым издано руководство «Ультраструктурная патология», показывающее связь функциональных нарушений с определенными структурами клетки. В.В.Серовым предложена оригинальная концепция морфогенеза и систематизации дистрофических процессов. Большое теоретическое значение имела концепция о клетках соединительной ткани как короткодистантных регуляторах своего микроокружения. Сформулировано положение о регуляции функций и роста соединительной ткани на основе межклеточных, коллагеноклеточных и мезангиально-эпителиальных взаимоотношений. С позиций нарушения этих взаимоотношений дана принципиально новая оценка патологии соединительной ткани. Эти положения подытожены в монографии В.В.Серова и А.Б.Шехтера «Соеди-

нительная ткань» (1981). В 1983 г., В.В.Серовым совместно с А.Х.Коганом установлено свойство ишемизированной почечной ткани переходить из состояния атрофии к гипертрофии, что стало предметом открытия. Новаторскими были исследования В.В.Серова по патологии вилочковой железы, морфологии реакций гиперчувствительности, аутоиммунизации и классификации аутоиммунных болезней. Наиболее полно исследования по общепатологическим проблемам отражены в монографии В.В.Серова «Общепатологические подходы познания болезни» (1992), получившей премию РАМН имени А.И.Струкова (1997), в руководстве «Общая патология человека» (1982. 1990) под редакцией А.И.Струкова, В.В.Серова, Д.С.Саркисова. Первому изданию этого руководства присуждена премия АМН СССР имени И.В.Давыдовского.

В 1980-е годы в течение трех лет был создан комплекс учебных пособий по патологической анатомии: учебник «Патологическая анатомия» А.И.Струкова, В.В.Серова (2-е издание, 1985), атлас «Патологическая анатомия» В.В.Серова, Н.Е.Ярыгина, В.С.Паукова (1986). «Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии» В.В.Серова, Т.Н.Дрозд, В.А.Варшавского, К.О.Татевосянца (1987). В 1993 г. вышло новое, переработанное и дополненное издание учебника А.И.Струкова, В.В.Серова, переизданное в 1995 году.

На протяжении многих лет В.В.Серов возглавлял Центральную проблемную комиссию по патологической анатомии Главного управления учебных заведений Минздрава СССР, систематически проводил всесоюзные конференции. Большое значение для специалистов-патологоанатомов имела серия обзоров по общей и частной патологической анатомии, издававшаяся ВИНТИ под руководством В.В.Серова с 1987 по 1990 год (8 томов).

В.В.Серов – автор более 500 публикаций в отечественных и зарубежных изданиях, среди них упоминавшиеся выше монографии, руководства, учебники, атласы. Им создана научная школа, подготовлены 30 докторов и 60 кандидатов медицинских наук. Многие его ученики заведуют кафедрами, отделениями, лабораториями в различных институтах страны.

В.В.Серов – дважды лауреат Государственной премии СССР (1983, 1991), Заслуженный деятель науки РСФСР (1975), заслуженный профессор ММА имени И.М.Сеченова. Долгое время В.В.Серов был единственным представителем России в Совете Европейского общества патологов. Он был почетным членом Чехословацкого научно-медицинского общества имени Я.Пуркинне, общества патологов Германии и Венгрии. В 2003 г. награжден

Европейской ассоциацией естественных наук медалью Р.Вирхова. Виктор Викторович вел большую научно-общественную работу в качестве заместителя председателя Московского общества патологоанатомов, члена президиума Российской ассоциации патологоанатомов, Международного союза ассоциаций патологоанатомов, Международной академии патологии, президиума Российских обществ нефрологов и гастроэнтерологов, правления Московского общества терапевтов. В течение многих лет являлся заместителем редактора отдела «Патологическая анатомия» в Большой медицинской энциклопедии, заместителем главного

редактора журнала «Архив патологии». Высокий международный авторитет В.В.Серова подтвержден его участием в международном движении «Врачи мира за предотвращение ядерной войны».

В.В.Серов награжден двумя орденами Отечественной войны, орденом Дружбы народов, медалями «За оборону Москвы», «За взятие Берлина», «За освобождение Праги».

Светлая память о Викторе Викторовиче Серове навсегда сохранится в сердцах всех, знавших его.

М.А. Пальцев, Ю.В. Наточин

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В т. 11 ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» В 2007 г.

I. ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

1. *Добронравов В.А., Быстрова Н.Н., Дроздова Ю.В.* Оценка дисфункции почек у больных сахарным диабетом. №3, с. 7.

2. *Клим Ф.* Такролимус при трансплантации почки. Сообщение I. №2, с. 7.

3. *Селивёрстова Е.В., Бурмакин М.В., Шахматова Е.И., Смирнов А.В., Добронравов В.А., Сиповский В.Г., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Канашкина Т.А., Мнускина М.М., Наточин Ю.В.* Аккумуляция в почке экзогенного белка после его всасывания в кишечнике при развитии экспериментальной почечной недостаточности у крыс. №1, с. 7.

4. *Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Есаян А.М.* Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации. №4, с. 7.

5. *Эмануэль В.Л.* Лабораторные технологии оценки мочевого синдрома. №1, с. 17.

II. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

6. *Ермоленко В.М., Михайлова Н.А., Батэрдэнэ С.* Физиология и патофизиология транспорта фосфата. №3, с. 12.

7. *Клим Ф.* Такролимус при трансплантации почки. Сообщение II. №4, с. 18.

8. *Кузнецова Е.Г., Шилев Р.Р., Громова О.А., Фадеева О.Ю.* Токсичные микроэлементы и их роль в развитии нефропатий у детей. №2, с. 31.

9. *Кузьмин О.Б.* Хроническая болезнь почек и состояние сердечно-сосудистой системы. №1, с. 28.

10. *Кузьмин О.Б., Пугаева М.О.* Кардиопротективная терапия больных с хронической болезнью почек. №3, с. 21.

11. *Лазарова М., Паскалев Д., Киемени Б.* Таинственная сущность балканской эндемической нефропатии. №2, с. 39.

12. *Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Меншутина М.А., Ачкасова В.В., Дегтерева О.А., Тугушева Ф.А., Зубина И.М.* Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. №4, с. 28.

13. *Подгаецкая О.Ю., Валухов В.П., Лукичев Б.Г., Юрин Б.В.* О природе уремического запаха при хронической почечной недостаточности. Перспективы определения аммиака в выдыхаемом воздухе. №2, с. 26.

14. *Тугушева Ф.А., Зубина И.М., Митрофанова О.В.* Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек. №3, с. 29.

III. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

15. *Бекетова Г.К., Низаметдинов И.Н.* Особенности течения хронического гломерулонефрита у детей, ассоциированного вирусом гепатита В. №1, с. 79.

16. *Борисов Ю.А., Лебедева Э.Б., Спиридонов В.Н., Суглобова Е.Д.* Резистентность к внешнему действию каналоформера как характеристика клеточных мембран пациентов гемодиализа. №1, с. 38.

17. *Васильева И.А.* Российская версия опросника Kidney Disease and Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) – ценного диагностического инструмента для оценки качества жизни больных на диализе. №1, с. 64.

18. *Волков М.М., Дегтерева О.А., Смирнов А.В., Шевякова Е.В., Панина И.Ю., Трофименко И.И.* Атеросклероз как основной фактор кальциноза клапанного аппарата сердца в додиализном периоде хронической болезни почек. №4, с. 47.

19. *Волков М.М., Дегтерева О.А., Шевякова Е.В.* Факторы, связанные с кальцинацией клапанного аппарата сердца у пациентов на хроническом гемодиализе. №3, с. 57.

20. *Волков М.М., Добронравов В.А., Ларионова В.И., Глазков П.В.* Факторы, ассоциированные со снижением минеральной плотности костей различных отделов скелета у больных на гемодиализе. №2, с. 50.

21. *Волков М.М., Зубина И.М., Левыкина Е.Н., Спиридонов В.Н., Суглобова Е.Д.* Опыт использования капиллярного электрофореза для определения концентрации фосфатов в отработанном диализирующем растворе. №2, с. 64.

22. *Гуляев А.Н., Шишкин А.Н., Ферман Р.С., Гончарова Л.Б., Тимоховская Г.Ю., Старосельский К.Г., Санаенко Е.А., Зарубин М.Е., Маркова Е.А.* Инфекция *Helicobacter pylori* при терминальной стадии хронической болезни почек. №4, с. 59.

23. *Игнатенко Г.А., Мухин И.В.* Применение прерывистой нормобарической гипокситерапии в лечении гипертензивного синдрома у больных хроническим гломерулонефритом. №1, с. 87.

24. *Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Туманова С.В.* Антигипертензивная эффективность интервальной нормобарической гипокситерапии у больных хроническим гломерулонефритом и стенокардией. №3, с. 64.

25. *Ильичева О.Е.* Факторы риска развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек. №1, с. 71.

26. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г., Тимофеев М.М., Волкова О.В., Христенко А.Д. Влияние терапии спиронолактоном на уровень альдостерона и дисфункцию эндотелия у больных на программном гемодиализе. №2, с. 55.

27. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Ассоциация полиморфизма гена альдостеронсинтазы с концентрацией альдостерона плазмы, артериальной гипертензией и ремоделированием миокарда у больных на программном гемодиализе. №3, с. 48.

28. Матюшечкин Е.В., Шишкин А.Н., Серебряная Н.Б., Кареев В.Е., Тимоховская Г.Ю. Цитокиновый статус и клинко-морфологические особенности гастродуоденальной зоны у больных, получающих заместительную почечную терапию. №4, с. 64.

29. Мационис А.Э., Батюшин М.М., Повилайтис П.Е., Литвинов А.С. Морфологический анализ патологических изменений в почках в зависимости от длительности артериальной гипертензии. №3, с. 53.

30. Мухин И.В. Результаты проспективного исследования прогностического значения гиперсимпатикотонии у нормотензивных больных хроническим мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом. №2, с. 59.

31. Паскалев Д., Танчева С. Клинико-лабораторные признаки, способствующие объективизации диагностики обострения хронического пиелонефрита. №1, с. 83.

32. Пименов Л.Т., Киришина Н.С. Клинико-функциональное состояние почек и анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью. №2, с. 45.

33. Тур И.И., Савенкова Н.Д., Назаров П.Г., Батракова И.В., Горланов И.А. Сравнительное исследование IGE-антител, интерлейкина-4, гамма-интерферона в крови у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями и атопическим дерматитом. №4, с. 69.

34. Яицкий Н.А., Игнашов А.М., Смирнов А.В., Добронравов В.А., Семенов Д.В., Курков А.А., Турбова Е.П., Ли В.Ф., Злочевская Т.Ю., Фиясь С.В., Трубкин В.Е. Патогенез рецидивирующего отека легких у больных с атеросклеротическими окклюзионными поражениями почечных артерий. №1, с. 55.

35. Яковенко А.А., Асанина Ю.Ю., Бурмакова Е.В., Бовкун И.В., Румянцев А.Ш., Кучер А.Г. Применение калиперометрии и биоимпедансометрии для оценки недостаточности питания у больных, получающих программный гемодиализ. №4, с. 55.

IV. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Экспериментальные исследования

36. Барабанова С.В., Андреева Ю.В., Артюхина З.Е., Овчинникова К.Т., Перекрест С.В., Роджерс В., Корнева Е.А. Клеточный состав крови и костного мозга крыс после введения циклофосфамида и облу-

чения кожи электромагнитными волнами крайне высокой частоты. №2, с. 72.

37. Береснева О.Н., Парастаева М.М., Иванова Г.Т., Зубина И.М., Кучер А.Г. Каюков И.Г. Оценка кардиопротективного действия малобелковой соевой диеты и уровень неорганических анионов сыворотки крови у спонтанно-гипертензивных крыс с нефрэктомией. №3, с. 70.

38. Гоженко А.И., Трусова М.В. Влияние глютаргина и аргинина на течение индуцированной ифосфамидом экспериментальной почечной недостаточности у белых крыс. №3, с. 82.

39. Запорожан В.Н., Доломатов С.И. Роль ренин-ангиотензиновой системы и цикла оксида азота в патогенезе гипертиреоидной почки. №1, с. 92.

40. Лебедева Т.Л., Гоженко А.И., Грач Ю.И. Особенности ионорегулирующей функции почек экспериментальных животных при проведении калиевых нагрузочных проб, приготовленных на водопроводной и дистиллированной воде. №4, с. 75.

41. Петрищев Н.Н., Смирнов А.В., Барабанова Т.А., Жлоба А.А., Чефу С.Г. Сравнительное исследование действия He-Ne лазера и L-аргинина на гладкомышечные клетки воротной вены и миокард крыс с ХПН. №4, с. 80.

42. Юлдашев А.Ю., Рахманов Р.Р., Юлдашев А.А., Таринова М.В. Гистофизиология поверхностных и юкстамедуллярных сосудистых клубочков почек после острой массивной кровопотери. №2, с. 68.

43. Юлдашев А.Ю., Рахманов Р.Р., Юлдашев А.А., Таринова М.В. Гистофизиология сосудистых клубочков и юктагломерулярного аппарата почек после белковой нагрузки и голодания. №3, с. 77.

V. ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ

Актуальные проблемы урологии

44. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Плужникова С.Л., Борискин А.Г. Немедикаментозное лечение гиперактивности мочевого пузыря при смешанном недержании мочи у женщин. №1, с. 100.

45. Аль-Шукри С.Х., Рыбакова М.Г., Корнеев И.А., Нутфулина Г.М., Завьялова Е.С. Применение компьютерного кариометрического анализа для изучения переходно-клеточных карцином мочевого пузыря. №2, с. 78.

46. Аль-Шукри С.Х., Чалисова Н.И., Закуцкий А.Н., Боровец С.Ю., Анискина А.И. Влияние аминокислот и их метаболитов на развитие органотипической культуры ткани семенников у крыс. №3, с. 86.

47. Боровец С.Ю. Прогностическая значимость динамики простатаспецифического антигена в плазме крови перед выполнением радикальной простатэктомии. №1, с. 117.

48. Голайко В.Ю., Кореньков Д.Г., Голощанов Е.Т. Профилактика кровопотери при аденомэктомии у

больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы старческого возраста. №1, с. 113.

49. *Ершов Е.В.* Оценка кровообращения в предстательной железе у больных хроническим простатитом. №1, с. 103.

50. *Лукьянов А.Э., Вишняков Н.И., Павлов Я.А.* Качество жизни пациентов с урологической патологией. №1, с. 108.

51. *Степанова Н.М.* Диагностика инфекций мочевой системы: хронический цистит – реальность или миф? №2, с. 82.

VI. ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

52. *Грине Г.-Й., Кисс Е.* Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Часть 1: определение, классификация, патофизиология, генетические формы. №2, с. 88.

53. *Грине Г.-Й., Кисс Е.* Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Часть 2: болезнь минимальных изменений, фокально сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит. №4, с. 88.

54. *Каюков И.Г., Смирнов А.В., Добронравов В.А.* Рентгеноконтрастная нефропатия. №3, с. 93.

55. *Клим Ф., Набоков А.В.* Такролимус в базовой иммуносупрессии после трансплантации почки:

практические рекомендации по применению. №4, с. 95.

VII. НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

56. *Смирнов А.В., Добронравов В.А., Сиповский В.Г., Титова В.А., Клемина И.К.* Случай криоглобулинемического гломерулонефрита при гепатите С. №4, с. 99.

VIII. ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

57. *Наточин Ю.В.* История исследований функции почек в Санкт-Петербурге – Ленинграде. №1, с. 123.

58. *Румянцев А.Ш., Смирнов А.В., Каюков И.Г.* Этапы становления клинической нефрологии в Санкт-Петербурге. №2, с. 94.

IX. НЕКРОЛОГ

59. Памяти Виктора Викторовича Серова (1924–2007). №4, с. 104.

X. УКАЗАТЕЛИ

60. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 11 журнала «Нефрология» в 2007 г. №4, с. 107.

61. Именной указатель (ссылки даны на систематизированный порядковый указатель). №4, с. 110.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

(ссылки даны на систематизированный порядковый указатель)

Аль-Шукри С.Х. 44, 45, 46

Андреева Ю.В. 36

Анискина А.И. 46

Артюхина З.Е. 36

Асанина Ю.Ю. 35

Ачкасова В.В. 12

Барабанова С.В. 36

Барабанова Т.А. 41

Батракова И.В. 33

Батэрдэнэ С. 6

Батюшин М.М. 29

Бекетова Г.К. 15

Береснева О.Н. 3, 37

Бовкун И.В. 35

Борискин А.Г. 44

Борисов Ю.А. 16

Боровец С.Ю. 46, 47

Бурмакин М.В. 3

Бурмакова Е.В. 35

Быстрова Н.Н. 1

Валюхов В.П. 13

Васильева И.А. 17

Вишняков Н.И. 50

Волков М.М. 18, 19, 20, 21

Волкова О.В. 26

Глазков П.В. 20

Гоженко А.И. 38, 40

Голайко В.Ю. 48

Голощапов Е.Т. 48

Гончарова Л.Б. 22

Горланов И.А. 33

Грач Ю.И. 40

Грене Г.-Й. 52, 53

Громова О.А. 8

Гуляев А.Н. 22

Дегтерева О.А. 12, 18, 19

Добронравов В.А. 1, 3, 4, 20, 34, 54, 56

Доломатов С.И. 39

Дроздова Ю.В. 1

Ермоленко В.М. 6

Ершов Е.В. 49

Есаян А.М. 4, 26, 27

Жлоба А.А. 41

Завьялова Е.С. 45

Закуцкий А.Н. 46

Запорожан В.Н. 39

Зарубин М.Е. 22

Злочевская Т.Ю. 34

Зубина И.М. 12, 14, 21, 37

Иванова Г.Т. 37

Игнатенко Г.А. 23, 24

Игнашов А.М. 34

Ильичева О.Е. 25

Канашкина Т.А. 3

Карабаева А.Ж. 26, 27

Кареев В.Е. 28

Каюков И.Г. 4, 26, 27, 37, 54, 58

Киёмени Б. 11

Киришина Н.С. 32

Кисс Е. 52, 53

Клемина И.К. 56

Клим Ф. 2, 7, 55

Кореньков Д.Г. 48

Корнева Е.А. 36

Корнеев И.А. 45

Кузнецова Е.Г. 8

Кузьмин И.В. 44

Кузьмин О.Б. 9, 10

Курков А.А. 34

Кучер А.Г. 35, 37

Лазарова М. 11

Ларионова В.И. 20

Лебедева Т.Л. 40

Лебедева Э.Б. 16

Левыкина Е.Н. 21

Ли В.Ф. 34

Литвинов А.С. 29

Лукичев Б.Г. 13

Лукьянов А.Э. 50

Маркова Е.А. 22

Матюшечкин Е.В. 28

Мационис А.Э. 29

Меншутина М.А. 12

Митрофанова О.В. 14

Михайлова Н.А. 6

Мнускина М.М. 3

Мухин И.В. 23, 24, 30

Набоков А.В. 55

Назаров П.Г. 33

Наточин Ю.В. 3, 57

Низаметдинов И.Н. 15

Нутфулина Г.М. 45

Овчинникова К.Т. 36

Павлов Я.А. 50

Панина И.Ю. 12, 18

Парастаева М.М. 3, 37

Паскалев Д. 11, 31

Перекрест С.В. 36

Петрищев Н.Н. 41

Пименов Л.Т. 32

Плужникова С.Л. 44

Повилайте П.Е. 29

Подгаецкая О.Ю. 13

Пугаева М.О. 10

Рахманов Р.Р. 42, 43

Роджерс В. 36

Румянцев А.Ш. 12, 35, 58

Рыбакова М.Г. 45

Савенкова Н.Д. 33

Санаенко Е.А. 22

Селивёрстова Е.В. 3

Семенов Д.В. 34

Серебряная Н.Б. 28

Серов В.В. (о нем) 59

Сиповский В.Г. 3, 56

Смирнов А.В. 3, 4, 18, 34, 41, 54, 56, 58

Спиридонов В.Н. 16, 21

Старосельский К.Г. 22

Степанова Н.М. 51

Суглобова Е.Д. 16, 21

Танчева С. 31

Таринова М.В. 42, 43

Тимофеев М.М. 26

Тимоховская Г.Ю. 22, 28

Титова В.А. 56

Трофименко И.И. 18

Трубкин В.Е. 34

Трусова М.В. 38

Тугушева Ф.А. 12, 14

Туманова С.В. 24

Тур И.И. 33

Турובה Е.П. 34

Фадеева О.Ю. 8

Ферман Р.С. 22

Фиясь С.В. 34

Христенко А.Д. 26

Чалисова Н.И. 46

Чефу С.Г. 41

Шахматова Е.И. 3

Шевякова Е.В. 18, 19

Шиляев Р.Р. 8

Шишкин А.Н. 22, 28

Эмануэль В.Л. 5

Юлдашев А.А. 42, 43

Юлдашев А.Ю. 42, 43

Юрин Б.В. 13

Яицкий Н.А. 34

Яковенко А.А. 35

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.). Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)
- Материалы для последипломного образования по нефрологии
- Реклама.

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210х295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Текст и таблицы должны быть продублированы на дискете (3,5 дюйма)! Текстовый файл должен иметь расширение, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (ТХТ или DOC), в нем не должно быть переносов, имена файлов должны быть латинскими. Желательно не выравнивать правую границу текста, не делать в набранном тексте никаких выделений (полужирный шрифт, курсив и т.д.). Все выделения следует отмечать в распечатке. Не надо вводить нецифровые символы (квадраты, кружки и т.д.).

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); 6) результаты; 7) обсуждение; 8) заключение; 9) таблицы; 10) подписи к рисункам; 11) иллюстрации; 12) библиографический список; 13) сведения об авторах.

Для обзоров, лекций, дискуссионных статей наличие реферата не требуется. Рубрикация этих работ может быть произвольной.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

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.

При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транс-

крипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографические списки не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Титульный лист должен содержать: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа (аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д., недопустимы).

Реферат печатается на отдельной странице, он 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. На этой же странице помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывайте производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах.

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например, «Результаты и обсуждение») недопустимо!

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и

порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При представлении на диске таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е. если статья содержит таблицы, желательно иметь два файла, текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Подписи к иллюстрациям печатаются на отдельной странице 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.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах (фотографии – на глянцева бумага). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации желательно продублировать на диске в форматах *PCX, *TIF, *BMP, *JPG. Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом виде. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов.* Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде должны предварительно согласовать данный вопрос с редакцией.

Библиографический список печатается на отдельном (ых) листе (ах) 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) автор (ы) 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 в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

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 высту-

пающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала 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 иностранных 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.

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления.* Медицина, М., 1998; 5-17
2. Ноздрачев АД. *Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы.* В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения.* Медицина, М., 1997; 8-89
3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44-50
4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465-478

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер Арх* 1999; (6): 45-49
2. Davis LK, Angus RM, Calverley MA. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonare disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456-460
3. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2-5

Сведения об авторах печатаются на отдельном листе. 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 может вести переписку и по возможности указать номер его факса и E-mail.

Редколлегия 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.

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; text-align: center;">Абонемент на гэзэту журнал</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">45860 индекс издания</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">НЕФРОЛОГИЯ наименование издания</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;">1</td> <td style="width: 5%;">2</td> <td style="width: 5%;">3</td> <td style="width: 5%;">4</td> <td style="width: 5%;">5</td> <td style="width: 5%;">6</td> <td style="width: 5%;">7</td> <td style="width: 5%;">8</td> <td style="width: 5%;">9</td> <td style="width: 5%;">10</td> <td style="width: 5%;">11</td> <td style="width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td style="width: 60%;">Куда почтовый индекс</td> <td style="width: 40%;">адрес</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Кому фамилия, инициалы</td> </tr> </table>	Абонемент на гэзэту журнал	45860 индекс издания	НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;">1</td> <td style="width: 5%;">2</td> <td style="width: 5%;">3</td> <td style="width: 5%;">4</td> <td style="width: 5%;">5</td> <td style="width: 5%;">6</td> <td style="width: 5%;">7</td> <td style="width: 5%;">8</td> <td style="width: 5%;">9</td> <td style="width: 5%;">10</td> <td style="width: 5%;">11</td> <td style="width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12														Куда почтовый индекс	адрес	Кому фамилия, инициалы		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; text-align: center;">Доставочная карточка на гэзэту журнал</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">45860 индекс издания</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">НЕФРОЛОГИЯ наименование издания</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;">1</td> <td style="width: 5%;">2</td> <td style="width: 5%;">3</td> <td style="width: 5%;">4</td> <td style="width: 5%;">5</td> <td style="width: 5%;">6</td> <td style="width: 5%;">7</td> <td style="width: 5%;">8</td> <td style="width: 5%;">9</td> <td style="width: 5%;">10</td> <td style="width: 5%;">11</td> <td style="width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td style="width: 60%;">Куда почтовый индекс</td> <td style="width: 40%;">адрес</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Кому фамилия, инициалы</td> </tr> </table>	Доставочная карточка на гэзэту журнал	45860 индекс издания	НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;">1</td> <td style="width: 5%;">2</td> <td style="width: 5%;">3</td> <td style="width: 5%;">4</td> <td style="width: 5%;">5</td> <td style="width: 5%;">6</td> <td style="width: 5%;">7</td> <td style="width: 5%;">8</td> <td style="width: 5%;">9</td> <td style="width: 5%;">10</td> <td style="width: 5%;">11</td> <td style="width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>																1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12														Куда почтовый индекс	адрес	Кому фамилия, инициалы	
Абонемент на гэзэту журнал	45860 индекс издания																																																																																					
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																																																																																						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;">1</td> <td style="width: 5%;">2</td> <td style="width: 5%;">3</td> <td style="width: 5%;">4</td> <td style="width: 5%;">5</td> <td style="width: 5%;">6</td> <td style="width: 5%;">7</td> <td style="width: 5%;">8</td> <td style="width: 5%;">9</td> <td style="width: 5%;">10</td> <td style="width: 5%;">11</td> <td style="width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																										
Куда почтовый индекс	адрес																																																																																					
Кому фамилия, инициалы																																																																																						
Доставочная карточка на гэзэту журнал	45860 индекс издания																																																																																					
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																																																																																						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;">1</td> <td style="width: 5%;">2</td> <td style="width: 5%;">3</td> <td style="width: 5%;">4</td> <td style="width: 5%;">5</td> <td style="width: 5%;">6</td> <td style="width: 5%;">7</td> <td style="width: 5%;">8</td> <td style="width: 5%;">9</td> <td style="width: 5%;">10</td> <td style="width: 5%;">11</td> <td style="width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>																1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																										
Куда почтовый индекс	адрес																																																																																					
Кому фамилия, инициалы																																																																																						

Абонемент на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 47959																									
НЕФРОЛОГИЯ КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:																									
наименование издания <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12														
Куда почтовый индекс адрес																									
Кому фамилия, инициалы																									

Доставочная карточка на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 47959																									
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																									
Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов																									
на 200 год по месяцам <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12														
Куда почтовый индекс адрес																									
Кому фамилия, инициалы Телефон:																									