

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2009

SAINT PETERSBURG PAVLOV STATE
MEDICAL UNIVERSITY

NORTH-WEST NEPHROLOGY
AND DIALYSIS ASSOCIATION

SPC «NEPHRON»

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

Editor-in-Chief

A.V.SMIRNOV

Vice Editors

V.A.Dobronravov, I.G.Kayukov

Editorial Board

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

Executive Secretary

I.I.Trofimenko

Executive managing editor

A.I.Kulikova

Editorial advisory board

M.D.Didur (St.Petersburg, Russia), A.I.Gozhenko (Odessa, Ukraine), K.Ya.Gurevich (St.Petersburg, Russia), D.D.Ivanov (Kiev, Ukraine), T.V.Zhdanova (Ekaterinburg, Russia), A.J.Karabaeva (Alma-Ata, Kazakhstan), V.Kliem (Hanover-Muenden, Germany), N.A.Kolesnik (Kiev, Ukraine), O.B.Kuzmin (Orenburg, Russia), B.G.Lukichev (St.Petersburg, Russia), O.A.Nagibovich (St.Petersburg, Russia), Yu.V.Natochin (St.Petersburg, Russia), D.N.Paskalev (Varna, Bulgaria), N.N.Smirnova (St.Petersburg, Russia), E.V.Sokolovsky (St.Petersburg, Russia), V.N.Tkachuk (St.Petersburg, Russia), N.A.Tomilina (Moscow, Russia), D.Tsakiris (Thessaloniki, Greece), A.F.Yampolsky (Krasnodar, Russia)

Director of enlightening non-commercial
independent organisation «Nephrology»

A.G.KUCHER

Volume 13 • № 4 • 2009

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
ST.PETERSBURG • 2009

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

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

НПО «НЕФРОН»

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор

А.В.СМИРНОВ

Заместители главного редактора

В.А.Добронравов, И.Г.Каюков

Редакционная коллегия

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

Ответственный секретарь

И.И.Трофименко

Зав. редакцией

А.И.Куликова

Редакционный совет

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

Директор просветительской автономной
некоммерческой организации «Нефрология»

А.Г.КУЧЕР

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2009

Том 13 • № 4 • 2009

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 пользоваться 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 том числе 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

Корректор Л.Н.Агапова
Переводчик Н.Медведева
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 02.11.2009. Подписан в печать 08.12.2009. Формат бумаги 60x90^{1/8}. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 8. Тираж 650 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
E-mail: journal@nephrolog.ru; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.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, 2009

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.

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ.АКАД. И.П.ПАВЛОВА**

**ФАКУЛЬТЕТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ
КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА**

План циклов на 2010 г.

NN	Наименование цикла и контингент слушателей	Виду обучения	Продолжительность (нед.)	Число слушателей на цикле	Сроки проведения
1.	«Клиническая нефрология и диализ» Врачи нефрологических и диализных отделений	ТУ	8	12	18.01 – 13.03
2.	«Нефрология» Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	ПП	14	12	18.01 – 24.04
3.	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	ТУ	4	10	18.01 – 13.02
4.	«Клиническая нефрология и диализ» Врачи нефрологических и диализных отделений	ТУ	8	12	22.03 – 15.05
5.	«Нефрология» Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	ПП	14	12	22.03 – 26.06
6.	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	ТУ	4	10	22.03 – 17.04
7.	«Сестринское дело в нефрологии и диализе» Медицинские сестры отделений нефрологии и диализа	ТУ	4	10	18.05 – 06.06
8.	«Клиническая нефрология и диализ» Врачи нефрологических и диализных отделений	ТУ	8	12	21.09 – 31.10
9.	«Нефрология» Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	ПП	14	12	21.09 – 26.12
10.	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	ТУ	4	10	21.09 – 17.10
11.	«Сестринское дело в нефрологии и диализе» Медицинские сестры отделений нефрологии и диализа	ТУ	4	10	30.11 – 19.12

Обучение на циклах для сотрудников государственных и муниципальных учреждений бесплатное.

Кафедра проводит выездные циклы (с подтверждением сертификатов терапевта или нефролога) по заявкам администрации учреждений здравоохранения

Кафедра проводит индивидуальные курсы повышения квалификации:

- ПП «Нефрология» (первичная специализация, 504 часа)
- ТУ «Биопсия почки: техника проведения» (144 часа)
- ТУ «Функциональные методы обследования в нефрологии» (для нефрологов и врачей-лаборантов, 144 часа)

Заявки на путевки просим присылать по адресу:

197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17,
кафедра нефрологии и диализа

Зав. кафедрой – профессор **Есяян Ашот Мовсесович**

Тел/факс: 812-234-9191

E-mail: esaian@spmu.rssi.ru

Профессор кафедры – **Каюков Иван Глебович**

Тел.: 812-346-3926

E-mail: kaukov@nephrolog.ru

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

Тел.: 812-234-5736

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

<p>ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ</p> <p>КОННЕР К. Сосудистый доступ для гемодиализа</p>	9	<p>LEADING ARTICLE</p> <p>KONNER K. Vascular access for haemodialysis</p>
<p>ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ</p> <p>БЕГУН И.В., ПАПКЕВИЧ И.И. Индекс резистентности в диагностике заболеваний почек – возможности и ограничения</p> <p>КУЗЬМИН О.Б., БУЧНЕВА Н.В., ПУГАЕВА М.О. Почечные гемодинамические механизмы формирования гипертонической нефропатии</p> <p>ЖАРИКОВ А.Ю., ЗВЕРЕВ Я.Ф., БРЮХАНОВ В.М., ЛАМПАТОВ В.В. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе</p>	18 28 37	<p>REVIEWS AND LECTURES</p> <p>BEGUN I.V., PAPKEVICH I.I. Index of resistance in diagnosis of kidney disease – opportunities and limitations</p> <p>KUZMIN O.B., BUCHNEVA N.V., PUGAEVA M.O. Renal hemodynamic mechanisms development of the hypertensive nephropathy</p> <p>ZHARIKOV A.Yu., ZVEREV Ya.F., BRUKHANOV V.M., LAMPATOV V.V. Mechanism of formation of crystals in oxalate nephrolithiasis</p>
<p>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования</p> <p>СЕЛИВЁРСТОВА Е.В., СОЛОВЬЁВ А.А., НАСЫРОВ Р.А., НАТОЧИН Ю.В. Изучение локализации рецепторов вазопрессина в почке детей при гломерулонефрите</p> <p>ШУТОВ А.М., СЕРОВ В.А. Кардиоренальный и ренокардиальный синдромы</p> <p>СОЛОМАТИНА Л.В., ЖУРАВЛЕВА Ю.А., ГУСЕВ Е.Ю. Концепции MIA-синдрома и системного воспаления при терминальной почечной недостаточности</p>	51 59 64	<p>ORIGINAL ARTICLES Clinical investigations</p> <p>SELIVERSTOVA E.V., SOLOVYOV A.A., NASYROV R.A., NATOCHIN Yu.V. Study of localization of vasopressin receptors in kidney of children with glomerulonephritis</p> <p>SHUTOVA A.M., SEROV V.A. Cardiorenal and renocardial syndromes</p> <p>SOLOMATINA L.V., ZHURAVLEVA Yu.A., GUSEVE Yu. Concept MIA-syndrome and systemic inflammation in end stage renal disease</p>
<p>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования</p> <p>СМИРНОВ А.В., ИВАНОВА Г.Т., БЕРЕСНЕВА О.Н., ПАРАСТАЕВА М.М., СИПОВСКИЙ В.Г., ЗАРАЙСКИЙ М.И., САБУРОВА И.Ю., СИПОВСКАЯ Е.Б., КАЮКОВ И.Г. Экспериментальная модель интерстициального почечного фиброза</p> <p>МОТИНА Н.В., БРЮХАНОВ В.М., АЗАРОВА О.В., ЖАРИКОВ А.Ю., ТАЛАЛАЕВ С.В., БУЛГАКОВ В.П., ФЕДОРОВ С.А., МИЩЕНКО Н.П., МОТИН Ю.Г. Морфологические изменения в почках крыс при экспериментальном нефролитиазе на фоне длительного применения клеточной культуры <i>Maackia amurensis</i></p> <p>ГОЖЕНКО А.И., ШАФРАН Л.М., КОЛИЕВ В.И., ТРЕТЬЯКОВА Е.В., БОЛЬШОЙ Д.В. Влияние дихлорида ртути на осмотическую резистентность эритроцитов</p>	70 75 80	<p>ORIGINAL ARTICLES Experimental investigations</p> <p>SMIRNOV A.V., IVANOVA G.T., BERESNEVA O.N., PARASTAEVA M.M., SIPOVSKIY V.G., ZARAYSKIY M.I., SABUROVA I.J., SIPOVSKAYA E.B., KAYUKOV I.G. Experimental model of interstitial renal fibrosis</p> <p>MOTINA N.V., BRUKHANOV V.M., AZAROVA O.V., ZHARIKOV A.Yu., TALALAEV S.V., BULGAKOV V.P., FEDOREEV S.A., MISHENKO N.P., MOTIN Yu.G. Morphological changes in kidneys of rats with experimental nephrolithiasis. a case of prolonged use of cell culture <i>Maackia amurensis</i></p> <p>GOZHENKO A.I., SHAFRAN L.M., KOLIEV V.I., TRETYAKOVA E.V., BOLSHOY D.V. Influence dichloride of mercury on osmotic resistance of erythrocytes</p>

**ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПО НЕФРОЛОГИИ**

КАЮКОВ И.Г., СМИРНОВ А.В., ШАБУНИН М.А.,
ЕСАЯН А.М., КУЧЕР А.Г., РЫСС Е.С., КИСИНА А.А.,
БРЕЗГИНА М.В., ЯКОВЕНКО А.А., НИКОГОСЯН Ю.А.,
КУКОЛЕВА Л.Н.

Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога:
состояния, ассоциированные с гипокалиемией.

Сообщение III. Синдромы Бартера и Гительмана

ЮБИЛЕЙ

Александр Николаевич Шишкин

УКАЗАТЕЛИ

Систематизированный порядковый указатель статей,
опубликованных в т. 13 журнала «Нефрология» в 2009 г.

Именной указатель

**PROGRAMME OF CONTINUOUS
POSTGRADUATE EDUCATION ON
NEPHROLOGY**

86 KAUKOV I.G., SMIRNOVA.V., SHABUNIN M.A.,
ESSAIAN A.M., KUCHER A.G., RYSS E.S., KISINAA.A.,
BREZGINA M.V., YAKOVENKO A.A., NIKOGOSYAN Yu. A.,
KUKOLEVA L.N.

Rare diseases in practice of «adult» nephrologist:
conditions associated with hypokalaemia.

Communication III. Bartter and Gitelman syndromes

ANNIVERSARY

103 Alexander Nikolaevich Shishkin

INDEXES

105 The systematic sequence index of articles published
in v. 13 of the «Nephrology» journal in 2009

108 Author Index

© К.Коннер, 2009
УДК 616.61-008.64-036.12:616.146.2

*К. Коннер*¹

СОСУДИСТЫЙ ДОСТУП ДЛЯ ГЕМОДИАЛИЗА

К. Konner

VASCULAR ACCESS FOR HAEMODIALYSIS

¹ Междисциплинарный центр сосудистой помощи, отделение внутренней медицины IV (нефрология) госпиталя Кельнского университета, Германия

РЕФЕРАТ

Начиная с выхода первых рекомендаций, эксперты NKF-DOQI придают огромное значение артериовенозной (АВ) фистуле как лучшему выбору для создания первоначального сосудистого доступа у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, перед началом терапии гемодиализом. Предпочтительными дополнительными сосудистыми доступами являются АВ-протезы из расширяющегося политетрафтороэтилена (ПТФЭ) и центральные венозные катетеры. Множество проблем, вызванных быстрым увеличением числа возрастных пациентов, а также больных с диабетом и гипертонией, препятствуют выполнению задачи по обеспечению адекватного сосудистого доступа. Так, нарушения анатомии сосудов и наличие сердечно-сосудистых заболеваний значительно затрудняют формирование хорошо функционирующей АВ-фистулы. Позднее обращение к нефрологу приводит к несвоевременному созданию первой АВ-фистулы или другого подходящего типа сосудистого доступа, повышая частоту использования временных и/или перманентных катетеров со всеми их потенциальными осложнениями. Тем не менее существуют средства и методы для преодоления этих проблем: в случае раннего обращения обеспечивается целостность вен, так как есть время для выбора стороны, места и типа первоначального сосудистого доступа. При доступности ультразвукового исследования оно является обязательным в плане преоперационного обследования. Особое внимание уделяют качественным характеристикам артериального русла, включающим скорость кровотока в плечевой артерии и описание кальцифицированных сегментов артерий. Исходя из полученных данных, обязательна скрупулезная хирургическая техника. Наблюдение за фистулой и выборочная ревизия «угасающей» АВ-фистулы сокращают вероятность осложнений и стоимость лечения. Длительное функционирование сосудистого доступа является достойным вознаграждением за все приложенные усилия. Лучшие результаты в плане обеспечения адекватного сосудистого доступа достигаются на основе междисциплинарного подхода.

Ключевые слова: сосудистый доступ, гемодиализ, сахарный диабет, ультразвуковое исследование, междисциплинарный подход.

ABSTRACT

Since the publication of the first issue, NKF-DOQI Guidelines emphasize an increasing consensus that arteriovenous (AV) fistulae are the best choice for creation of initial vascular access in patients suffering from chronic renal insufficiency (CRI) or end-stage renal disease (ESRD) nearing or initiating haemodialysis (HD) therapy. Additional types of vascular access are AV grafts preferably made from ePTFE (expanded polytetrafluoroethylen) and catheters placed into central veins. To realize this goal, a couple of problems arise from the rapidly growing population of diabetic, aged and hypertensive patients. Here, the preexisting damage of the vascular anatomy and the high cardiovascular comorbidity makes it more difficult to construct a well functioning arteriovenous fistula. Late referral to the nephrologist causes delay in timely placement the first AV fistula or another appropriate type of vascular access thus increasing the use of temporary and/or cuffed tunneled catheters with all their potential risks. Nevertheless, there are strategies and tools to overcome these problems: Early referral results in venous preservation based on an early selection of side, site and type of initial vascular access. Ultrasound findings, if available, have shown as an essential component part of preoperative investigations. Special attention is payed to the quality of the arterial vasculature including flow measurements of the brachial artery and description of calcified arterial segments. Dedicated, meticulous surgery is mandatory. Fistula monitoring and elective revision of the failing AV fistula will reduce morbidity and costs. Functionality and longevity of the access to circulation are the welcomed result of all these efforts. The best results will be obtained by an interdisciplinary approach.

Key words: vascular access, hemodialysis, diabetes mellitus, ultrasonography, interdisciplinary team.

ВВЕДЕНИЕ

В 1997 г. National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI) строго рекомендовала сократить использование синтетических протезов при создании сосудистого доступа и отдавать предпочтение нативной АВ-фистуле у 50% пациентов, начинающих терапию гемодиа-

лизом [1]. Третий выпуск рекомендаций, датированный 2006 г., акцентирует внимание на том, что не менее чем у 70% пациентов первично должна быть наложена АВ-фистула [2].

После было опубликовано несколько статей, докладывающих о значительном увеличении формирований АВ-фистул, следуя поставленной в рекомендациях задачи [3, 4]. В 2002 г. M. Allon и соавт. проанализировали серию публикаций и выяви-

Dr. Klaus Konner, E-mail: klaus.konner@gmx.de

ли высокую частоту ранней несостоятельности фистул (до 53%) даже при предоперационном использовании ультразвука [5]. Разочаровывающие результаты АВ-фистулы на запястье у больных диабетом были опубликованы в 1986 г. М.В. Adams и соавт. [6]; они получили лучшие результаты при расположении фистулы антекубитально, что было позднее подтверждено другими исследователями [7, 8].

Данные по длительности выживаемости АВ-фистулы в широкой популяции, как и детальная информация о результатах ревизии фистулы, не известны. К сожалению, проспективные рандомизированные контролируемые исследования в этой области редки.

Настоящая работа является попыткой дать обзорную информацию, хотя в литературе представлено, к сожалению, лишь ограниченное число доказательных данных. С другой стороны, у нас имеется 30-летний собственный активный и всесторонний опыт работы с АВ-фистулой: хирургия, диагностика, в том числе интервенционная радиология, нефрологические аспекты. Таким образом, частное мнение, построенное на десятилетиях, позволяет вносить предложения и предлагать подходы. Тем не менее дальнейшие исследования по АВ-фистулам должны стать приоритетными.

ПАЦИЕНТЫ

Десятилетия назад, вскоре после публикации М.Л. Brescia и Л.Е. Cimino, представивших свою гениальную идею хирургического создания АВ-фистулы на предплечье, для лечения отбирали и принимали на диализ только молодых людей [9]. В те времена сахарный диабет являлся противопоказанием для заместительной почечной терапии [10]. Сегодня в начале XXI в. пожилые пациенты, страдающие сахарным диабетом II типа во всем мире составляют доминирующую группу среди всех больных с конечной стадией болезни почек. Кроме того, среди оставшейся части процент пациентов с диагностированной гипертензионной нефропатией также увеличился [11, 12]. Такая явная сердечно-сосудистая коморбидность определяется сочетанием возраста, диабета и гипертензии, как независимых факторов риска [13].

ОСНОВНЫЕ ТИПЫ АРТЕРИОВЕНОЗНОГО СОСУДИСТОГО ДОСТУПА

Формирование АВ-фистулы подразумевает под собой создание анастомоза между артерией и веной, т.е. соединения сосудов с высоким и низким кровотоком, что является достаточно нефизиологичной процедурой даже у людей с неповрежден-

ными сосудами. Наложить АВ-фистулу пожилому диабету или пациенту с гипертензией значит запустить антифизиологичный высокий кровоток в патологически измененном сосудистом русле [14].

Подходящий, индивидуально сформированный сосудистый доступ у каждого конкретного пациента должен начинаться с выбора места его расположения, основанного на клинических и сонографических данных. Дополнительный необходимый параметр при выполнении этой процедуры – определение предполагаемой максимальной продолжительности жизни пациента. В 1984 г. К.Р. Wedgwood и соавт. сообщили о возрастании скорости кровотока в лучевой артерии, составлявшей перед операцией 20–30 мл/мин и повысившейся до 200–300 мл/мин сразу после создания АВ-фистулы и до 600–1200 мл/мин после ее созревания [15].

АВ-анастомоз приводит к снижению периферического сопротивления сосудов, что является предварительным условием для увеличения скорости кровотока. Дилатированная вена с высоким кровотоком и низким внутрисосудистым давлением – это удивительное гемодинамическое явление [16].

Нефрологи требуют, чтобы дилатированную вену можно было легко пунктировать для проведения адекватного диализа. Дилатация вены происходит непосредственно за счет высокой объемной скорости кровотока в фистуле, который может быть обеспечен увеличением и расширением приносящей артерии.

Очевидно, что жесткие атеросклеротические или артериосклеротические артерии не могут достаточно расширяться. Артерии с установленным снижением растяжимости, эластичности и податливости хирургически могут быть пришиты к вене, но адекватная функция фистулы не будет достигнута, что приведет в ранним тромбозам или недостаточной скорости кровотока в сосуде, которая затруднит созревание. Для формирования первой АВ-фистулы необходимо выбрать «здоровую» артерию и «здоровую» вену [17].

Таким образом, суть проблемы не только в диаметре артерии, но и в качестве ее стенки. По клиническим, пока необъясненным наблюдениям, кальцификация артерий более выражена на периферии, чем на центральных артериях.

Предоперационное обследование

В нашей клинике принята стандартная схема обеспечения сосудистого доступа, соответствующая практическим рекомендациям NKF-K/DOQI [2]. Она включает подробный анамнез и клиническое обследование. Все подробности, рекомендован-

ные NKF/K-DOQI, должны быть в обязательном порядке и полностью соблюдены.

Во многих учреждениях предоперационное ультразвуковое обследование венозных и артериальных сосудов является обязательным. Должны использоваться строгие сонографические сосудистые критерии [18]. Функциональные характеристики артерий, наблюдаемые по изменению формы доплерографической волны после разжатия в течение 2 мин сжатого кулака, могут дать дополнительную информацию [19]. Используя общую тактику, мы рутинно измеряем объемный кровоток вдоль плечевой артерии на дистальной части верхней конечности; периферический артериальный кровоток описывается как ортоградный, слабый и несущественный. Измерение кровотока на локтевой и/или лучевой артерии требует много усилий и вряд ли будет достаточно информативно; тем не менее, полезно знать направление артериального кровотока в периферических артериях предплечья.

M.B. Silva и соавт. выделили следующие критерии артериального кровотока: отсутствие разницы давления на разных руках, доступная пальмарная арка и просвет артерии 2 мм и более; критерии, необходимые для удовлетворительного венозного оттока – это просвет вены, больший или равный 2,5 мм для АВ-фистулы и больший или равный 4 мм для синтетического протеза, а также наличие продолжения сосуда в виде поверхностной вены [20].

В настоящее время ультразвук повсеместно заменил ангиографию в качестве предоперационного диагностического исследования; этот метод не является инвазивным и не требует введения контраста, что нежелательно у преддиализных больных. Венография применяется в случае выявления стеноза или окклюзии центральной вены у пациентов с подозрительными клиническими симптомами и катетеризацией центральной вены в анамнезе [2]. Если ультразвуковое исследование недоступно, банальная рентгенография руки может быть полезной для выявления кальцификации артерии у больных диабетом и сосудистыми проблемами. Сегодня ангиография верхней конечности – эксклюзивный метод, применяемый у пациентов с серьезным подозрением на стеноз подключичной или подмышечной артерии, но в будущем он может стать более актуальным, учитывая возрастание количества пожилых пациентов, диабетиков; ангиография предпочтительна для выбора бедренного артериального доступа, например у больных с синдромом обкрадывания.

Раннее обращение к нефрологу в любом случае означает и своевременное обращение к сосудистому хирургу для адекватного выбора типа

первичного сосудистого доступа. В нашей практике мы стараемся сохранить вены на обеих руках. Бесплезно сохранять вены на недоминирующей руке без тщательного обследования и разрушать, как это наблюдалось во многих случаях, наиболее удобно расположенную вену на «пишущей» руке. По нашей тактике определяющим является качество затронутых сосудов, а не слепое использование сосудов на доминантной руке. Сколько людей, к примеру, пишут письма рукой?¹

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЮБОГО ТИПА АРТЕРИОВЕНОЗНОГО ДОСТУПА

Среди многочисленных сопутствующих патологий у больных диабетом и пожилых пациентов декомпенсация сердечной деятельности, вызванная наличием АВ-фистулы с нормальным кровотоком, встречается не часто. Исключение составляют случаи с наличием предрасполагающих заболеваний сердца [21]. В нашем исследовании, например, основания для отказа от наложения АВ-фистулы, главным образом из-за сердечно-сосудистой патологии, встретились у 9 из 153 пациентов (8/100 – не страдающие диабетом; 1/53 – диабетики) [8]. У этих больных был установлен туннельный центральный венозный катетер, который в единичных случаях, спустя 3–5 мес был заменен на удачно сформированную АВ-фистулу.

Чем больше признаков кальцификации и артериосклероза у больных диабетом (окклюзирующие заболевания периферических артерий нижних конечностей, ампутация конечности, хирургические вмешательства на сонных, коронарных артериях и аорте, некроз концевых фаланг пальцев, незаживающие трофические язвы), тем больше причин отказаться от формирования какой-либо АВ-фистулы или установки протеза. Альтернативами являются постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД) или использование туннельного центрального венозного катетера в предсердии. Однако, если по данным ультразвукового исследования кровотока по пальмарной дуге сохранен, есть смысл пытаться формировать АВ-фистулу, предпочтительнее в локтевой области, даже у таких пациентов. Таким образом, сонография играет ключевую роль в получении необходимой информации о качестве артериальной системы верхней конечности.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА ПЕРВИЧНОГО АРТЕРИОВЕНОЗНОГО ДОСТУПА

¹ От редакции. Россия, к сожалению, пока не стала страной полной компьютеризации. Поэтому число людей, особенно представителей старшего и среднего поколения, пишущих письма «рукой» достаточно велико.

Локализация первичного артериовенозного доступа

Локализация на запястье/предплечье

Согласно достигнутому консенсусу, формировать первый анастомоз надлежит как можно дистальнее, используя «здоровую» артерию и «здоровую» вену. В случаях периферической ишемии и/или кальцификации артерий предплечья должна быть выбрана более высокая локализация на проксимальной части предплечья (в антекубитальной ямке) или даже на плече. Чем проксимальнее располагается первый сосудистый доступ, тем больше приходится сокращать диаметр анастомоза (до 3–5 мм), уравнивая его таким образом с диаметром питающей плечевой артерии. Это может привести к снижению периферической ишемии и/или синдрому обкрадывания. Кроме того, любой «здоровый» участок лучевой или локтевой артерии может быть использован для конструкции артериовенозного анастомоза в зависимости от доступности ближайшей вены. Такая стратегия использована нами при создании более чем 2500 АВ-фистул, начиная с 1985 г.

Многие авторы первоначально накладывают фистулу на запястье, а потом сразу «перескакивают» на базилико-брахиальную или брахиоцефальную фистулу на плече [22, 23]. При этом теряются большие возможности, связанные с лучевой и плечевой артериями предплечья и проксимальной областью предплечья (субкубитальной зоной), расширяющие творческий диапазон подходов к созданию АВ-фистулы.

Проксимальная часть предплечья/локтевая область/плечо

Если *v. cephalica* в антекубитальной ямке недоступна вследствие облитерации, участок латеральной антебрахиальной цефалической вены может быть мобилизован из латеральной части локтевой области и подшит к плечевой артерии. Может также быть применена методика создания брахиоцефальной фистулы, соединенной протезом, описанная J.R. Polo и соавт. [24]; они использовали короткий (6 мм) протез из расширяющего тефлона, чтобы соединить цефалическую вену и плечевую артерию.

Проблемы возникают, когда *v. cephalica* недоступна. У многих пациентов первый поверхностный участок медиальной подкожной вены на внутренней стороне локтевой области слишком короток для создания анастомоза. Поверхностное расположение медиальной подкожной вены вдоль внутренней стороны верхней конечности влияет на хороший долгосрочный прогноз. Надо отметить, что проксимальная треть медиальной подкожной

вены не должна быть затронута, для того, чтобы сохранить венозный отток, например, для постановки тефлонового протеза при необходимости в будущем [22]. По нашей методике базилико-брахиальная АВ-фистула с последующей подкожной суперфициализацией вены предпочтительнее в сравнении с постановкой синтетического протеза. В частности, рекомендуется двухэтапная процедура создания первичного сосудистого доступа. Однако в случае хорошо «натренированной» медиальной подкожной вены при предсуществующей АВ-фистуле на предплечье предпочтительнее одноэтапное вмешательство.

У пациентов с очень узкими артериями и венами верхней конечности мы избегаем постановки синтетического протеза в качестве первичного доступа. В таком случае АВ-анастомоз может быть легко сконструирован после достижения дилатации артерии и вены в течение следующих 3–6 нед. Успешное созревание подтверждается измерением с помощью сонографии возросшего кровотока в плечевой артерии и увеличения диаметра артерий и вен. Затем может быть дополнительно установлен «мостовой» протез, как предложили S.R. Keoghane и соавт. [25]. Другим вариантом является подкожная суперфициализация медиальной подкожной вены или даже одной плечевой вены, что также может быть успешно выполнено. Мы развивали подобную методику более 30 лет.

Фистула с использованием прободающей вены (АВ-фистула Gracz в модификации Konper)

В 1977 г. K.C. Gracz и соавт. предложили создание анастомоза в антекубитальной ямке между плечевой артерией и прободающей веной, впадающей в различные места венозного треугольника в области локтя [26]. Д-р Gracz рассекал участок глубокой плечевой вены, в который впадала прободающая вена, что приводило к прерыванию глубокого сосуда.

Мы внедрили модифицированную технологию: плечевая вена не рассекается, как описано в оригинальной методике Gracz. Пересеченная глубокая вена не может играть необходимой роли в венозном оттоке после артериализации поверхностной венозной сети. Мы перерезаем прободающую вену перед впадением в глубокую вену, таким образом сохраняя протяженность глубокой вены. Культя прободающей вены подшивается к плечевой или локтевой артерии по типу «конец в бок». В таком случае диаметр анастомоза не превысит 3–5 мм. Использование этой техники не может полностью предотвратить периферическую ишемию или синдром обкрадывания, однако значительно их сокращает [8]. Анастомоз в глубине локтевой ямки

защищен от случайной травмы артерии во время пункции при диализе. Кроме того, вся поверхностная венозная система артериализуется и остается доступной для пункции. Такой тип АВ-фистулы в нашей клинике считается предпочтительным у пожилых больных и пациентов с диабетом.

ВЫБОР ВРЕМЕНИ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПЕРВОГО АВ-ДОСТУПА, ПЕРВАЯ ПУНКЦИЯ

Определяющими факторами являются ухудшения почечной функции, контроль гипертензии, нутритивного и воспалительного статусов.

В настоящее время мы знаем, что хорошо функционирующий сосудистый доступ в начале терапии гемодиализом уменьшает стоимость госпитализации и позволяет избежать постановки центрального венозного катетера большого диаметра в качестве временного доступа со всеми его потенциальными осложнениями, как это было недавно продемонстрировано С. Combe и соавт. Они обнаружили, что относительный риск входной инфекции при туннельном и нетуннельном катетере в сравнении с АВ-фистулой возрастал в 5,0 и 7,8 раза [27]. В Европе 31% пациентов с конечной стадией ХБП начинают терапию гемодиализом на центральном венозном катетере (ЦВК), в Соединенных Штатах Америки – 60% [28].

Следует предполагать длительный период созревания в случаях двухэтапной суперфициализации артериализованной медиальной подкожной вены или вынужденной постановки протеза вторым этапом. Однако выбор первичной фистулы на локте или плече существенно уменьшает время до первой пункции, у многих больных до 1 нед, как мы часто наблюдаем у наших больных. Причиной является изначально высокий кровоток в фистуле, вызывающий увеличение диаметра питающей артерии и отводящей вены.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА ПРИ ПЕРВИЧНОМ СОСУДИСТОМ ДОСТУПЕ

Создание АВ-фистулы – это тщательная работа, требующая творчества, опыта, мастерства и терпения. У большинства пациентов первая фистула на локте или плече выполняется проще и быстрее, чем периферический анастомоз. По моему мнению, так называемая «простая» АВ-фистула на запястье и предплечье какая угодно, но только не простая.

После публикации M.J. Brescia и соавт. [9] об их анастомозе «конец в конец» было разработано много методик. Оперировавший хирург должен иметь навык и опыт формирования любого типа анастомоза, таких как «бок в бок», «бок артерии в конец вены» и даже варианта «конец в конец».

Простая и безопасная техника формирования анастомозов «бок в бок» или «бок артерии в конец вены» была описана V.A. Tellis и соавт. в 1971 г.: швы начинают накладывать от центра задней стенки артерии и вены и затем продолжают вокруг углов, что дает превосходный результат даже при очень маленьких сосудах у детей [29]. Использование первичного анастомоза «конец в конец» в настоящее время следует избегать у пациентов с окклюзирующими заболеваниями периферических артерий. Прерывание протяженности кальцифицированной лучевой артерии может привести к ишемии кисти, требующей ампутации. Только у очень малого числа пациентов локтевая артерия способна обеспечить достаточное артериальное кровоснабжение руки через пальмарную дугу.

Рассечение артерии и вены должно быть сведено к абсолютному минимуму в основном в целях снижения риска инфицирования и рубцевания; прежде всего необходимо иметь хороший обзор и пространство, позволяющее справиться с неожиданным кровотечением. С возрастанием опыта такие технические ошибки, как длительное напряжение, перекрут и постоянный сосудистый спазм, встречаются менее часто.

Первоначальная венозная транспозиция в нашей практике ограничена только необычными случаями, когда нет другого выхода. Чем больше вен мобилизовано, тем больше будет риск того, что это действие приведет к рубцеванию и протяженному сужению. Это означает длительное или неудачное созревание, необходимость центрального венозного катетера, неадекватную гемодиализную терапию, повышенный риск инфекций и септических осложнений [27, 30] и приведет к хирургической или интервенционной радиологической ревизии.

Кровотечение должно быть полностью остановлено до момента зашивания кожи, что предпочтительнее всего достигается путем наложения небольшого количества подкожных швов из рассасывающегося материала и завершается наложением стерильной адгезивной повязки.

ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ МОМЕНТЫ

Большинство вмешательств по созданию доступа даже у пожилых пациентов и диабетиков выполняют под местной анестезией. При трудных и длительных операциях методом выбора должна стать регионарная анестезия. Общая анестезия обязательна у все увеличивающейся части тяжелобольных и больных диабетом [31]. Антибиотики в рутинной практике не используются, но их значение может обсуждаться у больных, получа-

ющих иммуносупрессивную терапию и у пожилых пациентов из групп высокого риска.

Нет данных по рутинному применению антикоагулянтов или аналогичных лекарств.

К сожалению, погрешности в хирургической технике не могут быть исправлены фармакологически.

Роль протезов при создании первичного сосудистого доступа

Творческое и высококлассное использование нативных сосудов, основанное на тщательном клиническом и ультразвуковом обследовании, значительно сокращает необходимость в синтетических протезах при создании первичного сосудистого доступа. Тревожные данные при сравнении инфекционных осложнений при АВ-фистуле и протезе были опубликованы R.K. Dhingra и соавт. [32]. Они выявили, что относительный риск смерти в результате инфекции был выше в 2,47 раза при наличии сопутствующих факторов, например, сахарного диабета у пациентов с АВ-фистулой по сравнению с АВ-протезом.

Распространенной ошибкой является мнение, что протез приходится вшивать из-за сосудов, неподходящих для создания АВ-фистулы [33]. Использование синтетического материала для первичного сосудистого доступа, по нашим данным, ограничено у единичными больными.

Осложнения – ревизия

У многих больных ревизию выполнить технически проще, чем первичный доступ в результате расширения питающей артерии и вовлеченной вены.

Избежание осложнений должно являться основной задачей нефрологов и медицинских сестер; т.е., необходимо тщательное наблюдение и ведение документации. Ранняя диагностика дисфункции АВ-фистулы – это клинический диагноз, и он может быть установлен очень просто и достоверно. Наша задача – ранняя выборочная ревизия нарушения работы фистулы до ее тромбирования.

Мониторинг – наблюдение – пункция

Каждая пункция одновременно сопровождается пальпацией артериализованной вены; в случае сегментарно повышенного внутрисосудистого давления может быть выявлен стеноз; с помощью аускультации можно выявить высокочастотный шум. Сниженный кровоток может наблюдаться у пациентов со стенозом преанастомотической артерии; клиническим симптомом является спадение вены при поднятии руки выше уровня сердца.

Обычно пункцию выполняет медицинский персонал, медицинские сестры. После публикации G. Kronung [34] мы знаем о роли выбора техники

пункции: в зоне пункции могут развиваться аневризмы со стенозом между ними. Предпочтительным методом пункции является пункция по типу веревочной лестницы, когда изменяют места пункции от диализа к диализу, что приводит к достаточному, но равному расширению вены.

Тромбоз

Известно, что тромбоз – это самое частое осложнение АВ-фистулы, так же как и АВ-протеза. При последнем, как показали J.J. Sands и C.L. Miranda, с помощью регулярного ультразвукового исследования можно добиться уменьшения частоты тромбозов с 3,6 до 1,1 на пациента в год и снижение числа вмешательств по этому поводу с 3,7 до 1,8 на пациента в год. Подобные благоприятные результаты были получены и в отношении АВ-фистулы [35].

Постанастомотическое стенозирование вен, которое часто наблюдают при АВ-фистуле на предплечье, может быть выборочно восстановлено путем создания нового анастомоза на несколько сантиметров проксимальнее, используя различные техники, зачастую амбулаторно.

Во всем мире существует еще одна важная проблема: высокая частота прекращения работы АВ-фистулы после первого вмешательства, несмотря на стандартизированные предоперационные клинические и ультразвуковые обследования [36]. Причина этого до сих пор обсуждается, и новых литературных сведений по данному вопросу пока нет.

Внутрисосудистые вмешательства используют во многих странах для лечения стеноза и тромбозов АВ-фистулы и частично АВ-протезов, однако отдаленные результаты не воодушевляют. Нет сомнения, что абсолютным показанием для внутрисосудистого вмешательства являются стенозы центральной вены или сопутствующая тяжелая патология, при которой операция открытым доступом не может быть выполнена. Кроме того, стеноз в бассейне верхней конечности – показание для ангиопластики и, если необходимо, постановки стента.

Мы не должны забывать, что адекватное и вовремя выполненное хирургическое пособие хорошо восстанавливает внутреннюю функционирующую поверхность артериализованной вены в сравнении с ангиопластикой, при которой высока частота рестенозов.

Синдром обкрадывания

Много лет назад синдром обкрадывания был уделом пациентов с высоким кровотоком в АВ-фистуле.

В наши дни предупреждение периферической

ишемии и/или синдрома обкрадывания после создания АВ-фистулы – нерешенная проблема у диабетиков и пожилых пациентов с угрожающим повышением частоты встречаемости в течение последних лет. У этой категории пациентов синдром обкрадывания наблюдается при объемном кровотоке в фистуле около 400 мл/мин; наложение повязки приведет к тромбозу. У таких пациентов парадоксом является создание АВ-фистулы с высоким кровотоком, которая усиливает предсуществующее критическое снижение периферической артериальной циркуляции. У многих пациентов клинические данные подтверждают окончательный диагноз. Кроме того, мы используем «динамический» ультразвуковой анализ во время сдавливания различных отводящих вен; одновременный контроль ультразвукового сигнала вдоль периферической лучевой артерии поможет определить, где необходимо перевязать одну или две вены или закрыть фистулу. Дополнительно может быть выполнена чрезбедренная ангиография с визуализацией артериального сосудистого дерева верхней конечности и сдавление АВ-анастомоза; если не происходит восстановления кровотока в лучевой и/или локтевой артерии, можно попытаться использовать две различные хирургические техники.

Во-первых, у пациентов с функционирующей ладонной сетью можно обсуждать дистальное реваскуляризованное интервальное лигирование (distal revascularization-interval ligation – DRIL) [37]. При этой хирургической методике производят перевязку плечевой артерии с установкой артерио-артериального шунта, что почти забыто из-за преимуществ проксимального артериовенозного анастомоза (proximal arteriovenous anastomosis – PAVA) или проксимального подведения артерии (proximal arterial inflow – PAI), как предложено J. Zanow и соавт. в 2006 г. [38].

Идея состоит в обеспечении доступа к артериальной системе в более центральном отрезке проксимальной плечевой артерии, подмышечной или даже подключичной артерии. По оригинальной технике необходимы 4- или 5-мм протезы для подведения артериального кровотока к локтевой области путем анастомоза с *v. cephalica* или другой веной в зависимости от индивидуальных анатомических особенностей. Последнее время мы преуспели в интеграции предварительно расширенной медиальной подкожной вены вместо установки протеза при выполнении данной техники, что имеет некоторые преимущества и пользу: меньшая стоимость и меньшая частота инфекционных осложнений. Наши предварительные результаты воодушевляют, хотя еще и не опубликованы.

Ишемическая односторонняя нейропатия – это осложнение сосудистого доступа, наблюдаемое почти исключительно у больных диабетом с предсуществующей периферической нейропатией и/или периферическим сосудистым поражением, что было детально описано J.E. Riggs и соавт. в 1989 г. [39].

Острая боль, слабость, паралич мышц предплечья и кисти развиваются немедленно, в течение минут и часов после создания доступа преимущественно в локтевой зоне и использовании в качестве питающей артерии плечевую. Внезапное прекращение кровоснабжения нервов предплечья и кисти приводит к поражению нервных волокон без некротических изменений в других тканях.

Диагноз ишемической односторонней нейропатии клинический и включает слабость или паралич всех или большей части мышц предплечья и кисти, и парестезии, и потерю чувствительности всех трех нервов. Кисть обычно теплая без относящихся к диагностике изменений качества пульса на лучевой артерии. Электромиография выявляет острую, преимущественно дистальную денервацию нервов всей верхней конечности. Вовлечение в процесс только одного нерва верхней конечности исключает диагноз ишемической односторонней нейропатии и определяет локальное сдавление нерва, например, при гематоме в результате хирургического вмешательства или пункции.

Для предотвращения серьезных и непоправимых неврологических нарушений необходимо срочно закрыть доступ [40]. При выполнении этого исход непредсказуем. Промедление с диагнозом и лечением уменьшит шансы на выздоровление. Нефрологи и сосудистые хирурги должны быть знакомы с подобным осложнением, а штат отделения диализа постоянно обучаться, так как первая возможность выявления находится в их руках. Кроме того, мы не должны забывать, что у большинства пациентов имеющиеся окклюзирующие заболевания артерий могут прогрессировать в течение диализной терапии, приводя, таким образом, к значительному снижению продолжительности жизни в данной группе диализных пациентов [41].

Центральный венозный катетер

Можно позволить дать несколько замечаний по поводу центральных венозных катетеров.

Катетеризация подключичной вены в 2009 г. уходит в прошлое из-за высокого риска стеноза даже после извлечения. Временный катетер служит в качестве краткосрочного сосудистого доступа. Если постоянный доступ, такой как АВ-фистула, недоступен или требует нескольких недель для созревания, перманентный катетер должен

заменить временный доступ. Большой ошибкой является преувеличение мастерства, осторожности и опыта, которые необходимы для избежания технических осложнений при постановке катетера. Первичная пункция, например, внутренней яремной вены, более безопасна и менее рискованна, когда производится под контролем ультразвука. Любой эпизод дисфункции катетера – это отдельная проблема, требующая не только знания соответствующих рекомендаций, но и значительного собственного опыта.

Так или иначе, нам нужны протезы, нам нужны катетеры. Искусство – сократить их применение, используя все возможные способы и пути для создания АВ-фистулы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2009 г. сосудистый доступ у больных с ХБП неизбежно связан с различными условиями. Необходимость сохранения вен с учетом результатов тщательного предоперационного обследования, включающего обязательное ультразвуковое исследование, вносит вклад в выбор оптимальной стороны и места для создания первичной АВ-фистулы. Частично влияет качество артерии. Более того, хирургические мастерство и творческий подход сокращают ранние нарушения работы фистулы, что приводит, в свою очередь, к снижению использования центральных венозных катетеров и синтетических протезов, а также частоты ревизий, госпитализаций и стоимости. Необходимы грамотная оценка состояния сосудистого русла у конкретного индивидуума, а также совместный, междисциплинарный подход к созданию и использованию сосудистого доступа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. New York, National Kidney Foundation, 1997; p.69, Guideline 29
2. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:S176-S317 (suppl 1)
3. Dixon BS, Novak L, Fangman J. Hemodialysis vascular access survival: Upper-arm native arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(1):92-101
4. Ascher E, Gade P, Hingorani A, Mazzariol F, Gunduz Y, Fodera M, Yorkovich W. Changes in the practice of angioaccess surgery: Impact of dialysis outcome and quality initiative recommendations. *J Vasc Surg* 2000;31:84-92
5. Allon M, Robbin ML. Increasing arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: Problems and solutions. *Kidney Int* 2002; 62:1109-24
6. Adams MB, Majewski JT, Kiselow MC, Kauffman HM, Jr. Diabetic vascular access. *Dial Transplant* 1986;15:307-308
7. Miller PE, Tolwani A, Luscly CP, Deierhoi MH, Bailey R, Redden DT, Allon M. Predictors of adequacy of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;56:275-80
8. Konner K, Hulbert-Shearon TE, Roys EC, Port FK. Tailoring

the initial vascular access for dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 329-338

9. Brescia MJ, Cimino JE, Appell K, Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966; 275: 1089-1092
10. Ghavami M, Gutch CF, Kopp KF, Kolff WJ. The sad truth about hemodialysis in diabetic nephropathy. *JAMA* 1972; 222:1386-1389
11. Woods JD, Turenne MN, Strawderman RL, Young EW, Hirth RA, Port FK, Held PJ. Vascular access survival among incident hemodialysis patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 1997;30:50-57
12. Young EW, Goodkin DA, Mapes DL, Port FK, Keen ML, Chen K, Maroni BL, Wolfe RA, Held PJ. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): An international hemodialysis study. *Kidney Int* 2000;57 [suppl 74]:S74-S81
13. Astor BC, Coresh J, Powe NR, Eustace JA, Klag MJ. Relation between gender and vascular access complications in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1126-1134
14. Beathard GA. Improving dialysis vascular access. *Dial Transplant* 2002;31:210-219
15. Wedgwood KR, Wiggins PA, Guillou PJ. A prospective study of end-to-side vs. side-to-side arteriovenous fistulas for haemodialysis. *Brit J Surg* 1984;71:640-642
16. Corpataux J-M, Haesler E, Silacci P, Ris HB, Hayoz D. Low-pressure environment and remodelling of the forearm vein in Brescia-Cimino haemodialysis access. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1057-1062
17. Konner K. When insufficient arterial inflow becomes the Achilles heel of the av-fistula – what are the surgical approaches? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:145-147
18. Allon M, Lockhart ME, Lilly RZ, Gallichio MH, Young CJ, Barker J, Deierhoi MH, Robbin ML. Effect of preoperative sonographic mapping on vascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;60:2013-2020
19. Malovrh M. Native arteriovenous fistula: Preoperative evaluation. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1218-1225
20. Silva MB Jr, Hobson RW II, Pappas PJ, Jamil Z, Araki CT, Goldberg MC. A strategy for increasing use of autogenous hemodialysis access procedures: Impact of preoperative noninvasive evaluation. *J Vasc Surg* 1998;27:302-308
21. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Fabiani F, Metivier F. Cardiovascular function in hemodialysis patients. In: Grnfeld JP, Bach JF, Funck-Brentano JL, Maxwell MH eds. *Advances in Nephrology*, St. Louis: Mosby-Year Book, 1991;20:249-273
22. Oliver MJ, McCann RL, Indridason OS, Butterfly DW, Schwab SJ. Comparison of transposed brachiocephalic fistulas to upper arm grafts and brachiocephalic fistulas. *Kidney Int* 2001; 60:1532-1539
23. Miller PE, Tolwani A, Luscly CP, Deierhoi MH, Bailey R, Redden DT, Allon M. Predictors of adequacy of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;56:275-280
24. Polo JR, Vazquez R, Polo J, Sanabia J, Rueda JA, Lopez-Baena JA. Brachiocephalic jump graft fistula: An alternative for dialysis. Use of elbow veins. *Am J Kidney Dis* 1999;33:904-909
25. Keoghane SR, Kar Leow C, Gray DWR. Routine use of arteriovenous fistula construction to dilate the venous outflow prior to insertion of an expanded polytetrafluoro-ethylene (PTFE) loop graft for dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:154-156
26. Gracz KC, Ing TS, Soung L-S, Armbruster KFW, Seim SK, Merkel FK. Proximal forearm fistula for maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1977;11:71-74
27. Combe C, Pisoni RL, Port FK, Young EW, Canaud B, Mapes DL, Held PJ. (Dialysis outcomes and Practice pattern study: data on the use of central venous catheters in chronic hemodialysis) *Nephrologie* 2001;22:379-84. Article in French
28. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespie B, Wolfe RA, Goodkin DA, Held PJ. Vascular access use in Europe and the United States: Results from the DOPPS. *Kidney Int* 2002;61:305-316
29. Tellis VA, Veith FJ, Sobermann RJ, Freed SZ, Gliedman ML. Internal arteriovenous fistula for hemodialysis. *Surg Gynecol Obstet* 1971;132:866-870

30. Kovalik EC, Raymond JR, Albers FJ, Berkoben M, Butterly DW, Montella B, Conlon PJ. A clustering of epidural abscesses in chronic hemodialysis patients; Risks of salvaging access catheters in cases of infection. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2264-2267

31. Hovagim AR, Poppers PJ: Anesthesia for vascular access and peritoneal access for dialysis. In: *Vascular and peritoneal access for dialysis*. Ed. Andreucci VE. Kluwer Academic Publishers, Boston-Dordrecht-London, 1989;1-12

32. Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE, Leavey SF, Port FK Type of vascular access and mortality in U.S. hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;60:1443-1451

33. Windus DW. Permanent vascular access: A nephrologists view. *Am J Kidney Dis* 1993;21:457-471

34. Kronung G. Plastic deformation of Cimino fistula by repeated puncture. *Dial Transplant* 1984; 13: 635-638

35. Sands JJ, Miranda CL. Prolongation of hemodialysis access survival with elective revision. *Clin Nephrol* 1995; 44(5): 329-333

36. Allon M, Robbin ML. Increasing arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: Problems and solutions. *Kidney Int* 2002;62:1109-1124

37. Knox RC, Berman SS, Hughes JD, Gentile AT, Mills JL.

Distal revascularization-interval ligation: A durable and effective treatment for ischemic steal syndrome after hemodialysis access. *J Vasc Surg* 2002;36:250-256

38. Zanow J, Kruger U, Scholz H. Proximalization of the arterial inflow: a new technique to treat access-related ischemia. *J Vasc Surg* 2006; 43(6):1216-1221

39. Riggs JE, Moss AH, Labosky DA, Liput JH, Morgan JJ, Gutmann L. Upper extremity ischemic monolemic neuropathy: a complication of vascular access procedures in uremic diabetic patients. *Neurology* 1989; 39: 997-998

40. Miles AM. Vascular steal syndrome and ischaemic monolemic neuropathy: two variants of upper limb ischaemia after haemodialysis access surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 297-300

41. Konner K. Primary vascular access in diabetic patients: an audit. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1317-1325

Перевод с английского: М.С. Храброва

Поступила в редакцию 6.10.2009 г.

Принята в печать 23.11.2009 г.

© И.В.Бегун, И.И.Папкевич, 2009
УДК 616.61-07-092.19

И.В. Бегун^{1,2}, И.И. Папкевич¹

ИНДЕКС РЕЗИСТЕНТНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК – ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ

I.V. Begun, I.I. Papkevich

INDEX OF RESISTANCE IN DIAGNOSIS OF KIDNEY DISEASE – OPPORTUNITIES AND LIMITATIONS

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, ² кафедра лучевой диагностики Белорусской медицинской академии последипломного образования, г. Минск, Белоруссия

РЕФЕРАТ

В статье обобщены данные, полученные разными исследователями по клиническому применению доплеровского индекса резистентности в уронефрологии: при острой обструкции мочевых путей, необструктивных заболеваниях почек, почечных трансплантатах, единственной почке, опухолях почек, нарушениях внутрпочечной гемодинамики, обусловленной центральными гемодинамическими сдвигами. Отражено, что индекс резистентности может эффективно использоваться в исследовании почечного кровотока при ряде нозологий. Приводятся собственные данные, указывающие на необходимость системного подхода к исследованию почечной гемодинамики. Посиндромно рассмотрены состояния, сопровождающиеся изменениями кровотока по главным почечным артериям с повышением индекса резистентности и с его снижением, их патофизиологические аспекты. Делается аргументированное заключение о том, что при расчетах значений индекса резистентности полный учет параметров центральной гемодинамики, таких как величины частоты пульса, артериального давления, сердечного выброса; состояния внутрисердечной гемодинамики (при пороке сердца); систолической/диастолической дисфункции; возрастных изменений почек; наличия системных заболеваний у пациентов делает более корректным подход к его клиническому применению.

Ключевые слова: индекс резистентности, гемодинамика, заболевания почек.

ABSTRACT

The paper summarizes the data obtained by different investigators on the clinical application of Doppler index of resistance in uronephrology: acute urinary tract obstruction, non-obstructive kidney diseases, kidney transplants, only one kidney, kidney tumor, violations of intrarenal hemodynamics caused by the central hemodynamic changes. Recognized that the index of resistance can be effectively used in the study of renal blood flow in a number of nosology. We present our own data, indicating the need for a systematic approach to the study of renal hemodynamics. According to syndromes the state is reviewed, accompanied by changes in blood flow in the main renal arteries with increased resistance index and with its decline, and their pathophysiological aspects. Is made a reasoned conclusion that the calculation of resistance index values fully into account the parameters of central hemodynamics such as the magnitude of the pulse rate, blood pressure, cardiac output; of intracardiac hemodynamics (with valvular heart diseases), systolic/diastolic dysfunction, age-related changes of the kidneys, the availability of system disease patients makes it more correct approach to its clinical application.

Key words: resistance index, hemodynamics, renal diseases.

Общие закономерности отображения кривых скоростей кровотока характерны для реографического, фотоплетизмографического, доплеровского, флуориметрического и других методов исследования [1–4]. Наиболее широкое распространение в клинической практике получил именно метод ультразвуковой импульсно-волновой доплерометрии благодаря своей селективности, информативности, неинвазивности, универсальности. В сочетании с цветовым доплеровским картированием

он используется в таких разделах клинической медицины, как кардиология, неврология, акушерство и гинекология, нефрология, педиатрия и других. Показания для применения этого метода исследования постоянно расширяются.

Допплерограмма отражает спектр скоростей кровотока в сосуде на протяжении пульсового цикла. Наиболее часто в расчетах используют экстремальные значения скоростей по данным анализа огибающей спектра доплеровского сигнала. При этом результат количественной оценки кровотока по сосуду зависит от угла инсонации. В то же время артерии, в которых обычно производят измере-

Бегун И. В. 223040, Беларусь, п/о Лесное-2, Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии. Тел.: (017) 265-25-19; E-mail: begun_igor@mail.ru

ния, часто расположены так, что этот угол оказывается задан корректно невозможно. Преимущество относительных показателей, выражающих отношение амплитуд экстремальных или усредненных значений доплерограммы на протяжении пульсового цикла, и состоит в том, что они не зависят от угла инсонации. L. Pourselot в 1974 г. впервые предложил использовать один из доплеровских углонезависимых индексов – индекс резистентности [4]. Индексы в статистике позиционируют как относительные величины, количественно характеризующие сводную динамику некой совокупности [5]. Индексы в медицине в широком понимании используют для изучения связей и оценки доли отдельных факторов в изменении сложного явления. Следует иметь в виду, что не всякая относительная величина является индексом. Индекс – это прежде всего относительный показатель, получающийся в результате сравнения двух величин, характеризующих уровень изучаемого явления для двух разных периодов. В настоящее время для характеристики артериального кровообращения применяют следующие углонезависимые показатели:

1) $RI=(S-D)/S$ (Pourselot, 1974) – индекс резистентности (ИР) [4];

2) $PI=(S-D)/A$ (Gosling, 1976) – пульсационный индекс (ПИ) [6];

3) S/D (Stuart, Drumm, 1980) – систолодиастолическое отношение (СДО) [7];

4) D/A (Maulik и соавт., 1982) [8],

где S – максимальное значение линейной скорости кровотока (ЛСК) в систолу;

D – конечно-диастолическое /минимальное значение ЛСК в диастолу;

A – среднее значение ЛСК за сердечный цикл.

Из всех углонезависимых индексов наиболее широко применяется ИР. При локальной оценке гемодинамики можно предположить, что ИР является величиной, характеризующей пульсовое наполнение отдельно взятого участка сосудистого русла. Это видно из формулы 1, в которой, если привести ее к следующему уравнению в процентном отношении: $ИР=(1-D/S) \times 100\%$, индекс как относительный показатель может быть выражен в виде коэффициента (когда базовый уровень принят за 1) или в виде процентов (когда он принят за 100). Следовательно, ИР можно позиционировать как долю убыли величины пиковой систолической скорости кровотока в отдельно взятом участке артериального магистрального сосудистого русла на протяжении периода медленного наполнения.

С учетом особенностей методологии определения, рекомендуется брать усредненные значе-

ния ИР за несколько пульсовых циклов. Необходимо также учитывать погрешность расчета ИР, которая увеличивается с изменением линейной скорости кровотока до и более 100 см/с от 4–5 до 13–15% [9].

При высоком периферическом сопротивлении артериальный кровоток в диастолу уменьшается, что приводит к возрастанию разницы между уровнями скоростей кровотока в систолу и диастолу и, соответственно, к повышению значения вышеуказанных индексов. Кровоток зависит от градиента давления, пульсирующее давление обуславливает пульсирующий характер кровотока, т.е. изменение его скорости в различные фазы сердечного цикла. Однако скорость распространения пульсовой волны превышает скорость кровотока. Поэтому в некоторых сосудистых регионах дистальное распространение пульсовой волны приводит к тому, что в какой-то момент времени давление в дистальном участке превышает давление в проксимальном отделе и вызывает обратный кровоток. Фазовый обратный ток крови обычно возникает в тех местах, где происходит сильное образование пиков пульсовой волны [10]. Он характерен, например, и для бедренных участков артериального русла, где артерии широки, но периферическое сопротивление кровотоку значительное. При этом, пиковое значение отрицательной диастолической волны может использоваться как минимальное значение линейной скорости кровотока для расчета углонезависимых индексов [11]. Почечные артерии относятся к артериям с низким периферическим сопротивлением.

В некоторых публикациях, посвященных, в частности, исследованиям почечной гемодинамики, термины «индекс резистентности» и «почечное сосудистое сопротивление» стали отождествляться [12, 13]. В то же время появились работы, где критично рассматриваются вопросы соответствия ИР сопротивлению кровотоку [14, 15]. Экспериментально было установлено, что ИР является величиной, отражающей интеграцию артериального комплайенса, артериальной пульсационной составляющей и сопротивления дистального циркуляторного русла, в норме определяющих непрерывный антеградный диастолический кровоток по главным почечным артериям [14–16]. По собственным данным, ИР коррелирует с величинами средней и интегральной скоростей кровотока по главным почечным артериям, наряду с интегральной скоростью фракции наполнения и изгнания левого желудочка, длительностью пульсового цикла [17].

Представляется необходимым обобщить многочисленные, порой разноречивые данные, полу-

ченными разными исследователями в одном из наиболее изученных направлений использования ИР в медицине, каким является нефрология.

Острая обструкция мочевых путей

Наибольшее внимание исследователей сосредоточилось на изучении потенциальной роли доплеровской сонографии в оценке уретеральной обструкции [18–20]. Информация, получаемая при серошкальном ультразвуковом исследовании, часто бывает неполной или вводящей в заблуждение: расширение собирательной системы почек может быть обусловлено необструктивными причинами, такими как остаточная дилатация от прежней обструкции, пиелонефритом или рефлюксом [21, 22]. Также в острых ситуациях клинические симптомы обструкции могут присутствовать за несколько часов до развития расширения собирательной системы почек. Все это ограничивает возможности серошкального исследования в дифференциальной диагностике острой и хронической обструкции.

Первые сообщения об изменениях артериального доплеровского спектра почечного кровотока при мочевой обструкции появились в начале 90-х годов прошлого столетия [23, 24]. Исследования, проведенные на животных, показали уникальный бифазный гемодинамический эффект полной обструкции мочеточника. При этом короткий период (менее 2 ч), вероятно, простагландин-обусловленной вазодилатации, наблюдался немедленно после обструкции. После этого периода объемный почечный кровоток уменьшался, и почечная сосудистая резистентность увеличивалась [24]. Предполагалось, что эта вазоконстрикция была прежде всего компрессионной, обусловленной повышением давления в собирательной системе. Но дальнейшие исследования указывают на более сложный механизм интенсивной постобструктивной почечной вазоконстрикции, обусловленный взаимодействием нескольких регуляторных систем (ренин-ангиотензиновой, калликреин-кининовой и простагландин-тромбоксановой) [25].

Этот вазоконстрикторный эффект, казалось, был идеальным феноменом, определяющим изменения ИР. В первоначальных исследованиях J. Platt и соавт. (1989) средний ИР в 14 почках с подтвержденной обструкцией ($0,77 \pm 0,04$) был значительно выше, чем средний ИР в 7 почках с необструктивной пиелокаликотазией ($0,64 \pm 0,04$). Кроме того, уровень ИР возвращался к норме после наложения нефростомы [21]. Эти результаты были подтверждены в большом исследовании у 229 пациентов [22]. В этом исследовании использовался «дискриминационный» порог ИР – 0,70. Чувстви-

тельность метода составила 92%, специфичность – 88%. Кроме того, точность доплеровского диагноза обструкции увеличилась, когда ИР главной артерии почки с потенциальной обструкцией сравнивался с таковым незатронутой контралатеральной почки. Эти данные подтвердили A.A. Shokeir и соавт. (1999). В их работе у 117 пациентов с почечной коликой ИР кровотока для главных почечных артерий был повышен со стороны почечной колики (значимый уровень 0,70 и выше) – чувствительность метода составила 77%, специфичность – 83%. Значимая разница ИР обеих главных почечных артерий при почечной колике составила 0,06 и выше (с чувствительностью метода 88% и специфичностью 98%). Сопоставление результатов, полученных при внутривенной урографии (ВУ), показало, что доплеровское исследование является высокочувствительным и высокоспецифичным дополнительным тестом при диагностике односторонней почечной колики [26]. Позже P. Geavlete и соавт. (2002) установили, что ИР выше 0,70 у 87%, а разница ИР больше 0,06 у 90% в группе больных с острой почечной обструкцией с нарушенным внутрипузырным выбросом, также оцененным с помощью доплерографии. Различие в ИР, большее чем 0,10, между двумя почками, было отмечено только при истинной обструктивной пиелокаликотазии [22]. Аналогично другие авторы показали возможности доплеровской сонографии в дифференцировке необструктивной и обструктивной пиелокаликотазии пересаженной почки [28] и определении проходимости уретерального стента [29].

Полученные одобрительные сообщения побуждали многие центры добавлять анализ ИР к сонографической оценке расширения собирательной системы, однако опыт последующих клинических испытаний и исследования на животных привели к уменьшению клинического применения доплеровской сонографии для диагностики обструкции мочевыводящих путей. Наибольшие ограничения метода доплеровской сонографии описаны в оценке частичной обструкции мочевыводящих путей, в том числе и на моделях животных [30, 31]. В статье J. Chen и соавт. (1993), например, чувствительность доплеровской сонографии в диагностике обструкции составила только 52%. У большинства пациентов с частичной обструкцией определялся нормальный уровень ИР. Несколько групп исследователей показали, что чувствительность метода для диагностики частичной обструкции может быть улучшена с помощью «форсированного диуреза» [33, 34]. Отмечается невозможность применения метода при билатеральной обструкции. При-

чины для сомнительных результатов также включали: отсутствие пациентов с частичной обструкцией в начальных многообещающих исследованиях, потенциально вазодилатирующий эффект лечения нестероидными противовоспалительными средствами, используемыми для устранения боли, связанной с мочевыми камнями, неопределенное влияние гидратации на почечный кровоток (и ИР) йодсодержащих препаратов, используемых для экскреторной урографии, стимулирующих интенсивную вазоконстрикцию [35, 36].

Необструктивные заболевания почек

Традиционно применяемое с диагностической целью серошкальное ультразвуковое исследование позволяет определить размеры почек, толщину и эхогенность паренхимы и может помочь в диагностике хронических почечных болезней, однако эти данные обычно недостаточно специфичны.

С появлением доплеровского метода изучались его диагностические возможности, позволяющие дополнить серошкальное исследование в диагностике необструктивных заболеваний почек [37]. В работе, выполненной J. Platt и соавт. (1990), результаты биопсии почек при различной патологии у 41 пациента сопоставляли с величиной ИР внутривисочечных артерий (интерлобарных и аркуатных). Пациенты с изолированным поражением гломерулярного аппарата имели нормальные уровни ИР, в то время как при патологии сосудов или интерстиция отмечался повышенный уровень ИР. К сожалению, эти данные не были подтверждены в подобных исследованиях, выполненных G. Mostbeck и соавт. (1991) и R. McDermott и соавт. (2000). Другие исследователи, напротив, обнаружили повышение ИР внутривисочечных сосудов у пациентов с гломерулярной патологией, особенно при мембранопротиферирующем гломерулонефрите [40]. Дифференциация различных типов гломерулонефритов с помощью оценки доплеровских индексов почечного сопротивления, по данным K. Galesic и соавт. (2004), оказалась ненадежной.

J. Platt и соавт. (1991) предложили также способ оценки необструктивной острой почечной недостаточности: уровень ИР для главных почечных артерий больше, чем 0,7, являлся пороговым при дифференциальной диагностике острого тубулярного некроза и преренальной острой почечной недостаточности (ОПН), хотя теоретическое обоснование (и гистологические результаты) для объяснения этого были недостаточны [41]. Е.Б. Ольхова (1999) также отмечала значительное увеличение ИР в случае острой почечной недостаточности с тубулоинтерстициальным повреждением у детей:

средний уровень ИР для главных почечных артерий составил 0,77.

При обследовании детей с тубулоинтерстициальным нефритом (ТИН) и гломерулонефритом отмечено, напротив, выраженное снижение ИР и ПИ на уровне междольковых и дуговых артерий при ТИН и на уровне дуговых артерий – при гломерулонефрите [43]. М.В. Добрынина и соавт. (2007) установили, что у детей с гломерулонефритом и нормальным уровнем АД отмечается повышение ПИ и ИР на уровне главных почечных артерий.

В некоторых работах ИР описан как маркер диабетической нефропатии у пациентов с нарушенной функцией почек [45, 46], в то же время он не всегда отражал наличие нефропатии у больных с нормальной функцией почек. Известно, что у пациентов с сахарным диабетом развивается гломерулярная гиперфилтратия, в основе которой лежит артериолярная вазодилатация. Понижение уровня ИР для внутривисочечных артерий у пациентов с гиперфилтратией М.А. Marzano и соавт. (1998) связывают с уменьшением артериальной резистентности почек, обеспечивающей увеличение почечного кровотока в диастолической фазе. При исследовании кровотока у пациентов с начальными гемодинамически значимыми признаками нефропатии (фаза гиперфилтратии и гиперперфузии почек) зафиксировано значимое повышение ИР, ПИ, С/Д на уровне главной почечной артерии и снижение их к периферии, особенно отчетливо проявляющееся на уровне дуговых и междольковых артерий [45, 46].

Н. Patriquin и соавт. (1989) полагают, что доплеровская сонография могла бы помочь диагностировать восстановление функции почек у больных с гемолитико-уремическим синдромом (ГУС) раньше, чем происходит клиническое улучшение. По мнению Е.Б. Ольховой (2004), «нормализация» резистивных характеристик артериального ренального кровотока на фоне отсутствия кортикального кровотока при дуплексном сканировании свидетельствует о развитии массивного артериовенозного шунтирования крови на юкстамедуллярном уровне. Собственно «нормализация» ИР не может служить критерием выбора тактики ведения больных гемолитико-уремическим синдромом [48]. По данным J. Platt и соавт. (1997), у 34 пациентов с различными степенями тяжести люпус-нефрита повышенный уровень ИР внутривисочечных артерий был фактором плохого прогноза течения болезни, даже у пациентов с нормальной почечной функцией [49].

Почечные трансплантаты

В ряде работ показана информативность УЗИ метода для контроля за состоянием гемодинами-

ки почечного трансплантата с первого дня пересадки [50–52]. Повышенный уровень ИР для главных почечных артерий первоначально рассматривался как маркер отторжения [50]. Последующие многократные исследования документировали недостаток специфичности этого показателя [53, 54]. По данным R. Perrella и соавт. (1990), например, чувствительность и специфичность доплеровской сонографии в диагностике отторжения трансплантата была 43 и 67% соответственно, когда применялся порог ИР, равный 0,90.

Считается, что при однократном выявлении повышенного ИР невозможно определить, произошло ли это вследствие острой постишемической почечной недостаточности или отторжения трансплантата. Определение повышенного ИР в течение серии исследований (каждые 3–4 дня) является более надежным признаком отторжения, чем однократное изменение его значения [11].

Появились сведения о том, что показатели резистентности почечных сосудов могут быть связаны с системными заболеваниями и отражать не только состояние почечного трансплантата [11]. Специфичные изменения кровотока описаны для артериовенозной фистулы и тромбоза почечной вены как осложнений после трансплантации почки [55]. Диагноз артериовенозной фистулы подтверждается, если в питающих артериях определяется снижение сопротивления с усилением диастолического кровотока [11].

Единственная почка

Как известно, при агенезии почки или после удаления одной из них развивается компенсаторная гипертрофия оставшейся почки. Гипертрофия сопровождается увеличением объема почечного кровотока, в силу того, что гипертрофический процесс зависит от степени кровоснабжения почки [56,57]. Предпринимались небезуспешные попытки оценить параметры гемодинамической адаптации органа, а также ее нарушения при заболеваниях оставшейся почки, с помощью доплеровской сонографии [57–59].

Исследования ИР для сосудов оставшейся почки давали неоднозначные результаты. В статье F. Gudinchet и соавт. (1994) при изучении гемодинамических показателей почечного кровотока в оставшейся гипертрофированной почке у нефрэктомированных больных определено снижение ИР на уровне внутрипочечных сосудов, установлены негативные корреляционные связи между индексами резистентности и объемом почки. По результатам нашей работы, имелась корреляция ($r=-0,67$, $p<0,05$) между ИР и объемом оставшейся почки у

детей спустя в среднем 3,4 года после радикального лечения односторонней опухоли Вильямса [57]. Сопоставление данных в этой работе показало увеличение максимальной скорости кровотока (на $25\pm 6,2\%$), индекса резистентности (на $18\pm 3,4\%$), объемного кровотока (на $87\pm 12,3\%$) для главной почечной артерии единственной почки. Внутрипочечная гемодинамика у детей без сердечной недостаточности и порока сердца в постнефрэктомическом периоде до 10 лет характеризовалась изменением ИР на уровне междолевых и дуговых артерий в сторону его снижения за счет повышения диастолической скорости кровотока. Значимое повышение величины ИР для главной почечной артерии происходило, очевидно, из-за перераспределения суммарной почечной фракции сердечного выброса в пользу оставшейся почки. При этом расчетные значения показателя ИР изменялись за счет увеличения пиковой систолической скорости кровотока по главной почечной артерии [57]. Это согласовывалось с данными В. Gomez-Anson и соавт. (1997), полученными при обследовании нефрэктомированных взрослых, однако, увеличение ИР для главных почечных артерий, по мнению авторов, не только отражает уменьшение почечного кровотока с возрастом, но и является косвенным признаком повреждения почки вследствие воздействия гиперфильтрации [60].

При изучении фильтрационной функции единственной почки у больных 3–16 лет нами установлена обратная корреляционная связь между клиренсом креатинина и ИР на уровне междолевых артерий ($r=-0,76$, $p<0,001$) [58]. Белковая нагрузочная проба у этих больных выявила снижение амплитуды изменений индекса резистентности кровотока на уровне дуговых артерий по сравнению с контрольной группой [61]. Предполагается, что величины ИР для главной почечной артерии с учетом состояния центральной гемодинамики могут применяться в качестве критериев адекватности гемодинамического обеспечения единственной почки и ее функционального состояния.

Опухоли почек

Одной из задач ультразвукового исследования при опухолях почек ко времени постановки морфологического диагноза является дифференциальная диагностика доброкачественного и злокачественного характера процесса. Результаты доплеровских исследований кровотока у больных с опухолями почек впервые доложены группой ученых в 1988 г. [62]. При оценке васкуляризации 26 первичных злокачественных опухолей с помощью дуплексного исследования I.M. Ramos и соавт. (1988) полу-

чены высокоскоростные и низкоимпедансные доплерограммы.

По данным А.В. Зубарева (1999), при спектральном анализе доплерограмм опухолевых сосудов в артериовенозных шунтах злокачественных опухолей значения максимальной систолической скорости кровотока составили $32,5 \pm 8,8$ см/с, а индекса резистентности – $0,68 \pm 0,05$. В центральных мелких сосудах опухоли отмечалось значимое снижение максимальной систолической скорости кровотока до $15,0 \pm 3,3$ см/с и индекса резистентности до $0,49 \pm 0,08$ ($p < 0,001$). В магистральной артерии пораженной почки может отмечаться увеличение скорости кровотока, ИР и СДО, как следствие компрессии почечных сосудов растущей опухолью [63]. По другим данным, в сосудах внутри опухоли скорость кровотока и ИР характеризуются значительной вариабельностью. Выявляются высоко- и низкоскоростные сосудистые паттерны, высокорезистентные сосуды и сосуды с $ИР < 0,4$, что является признаком артериовенозного шунтирования крови внутри опухоли [65,66]. По собственным данным оценки внутриопухолевых сосудов у больных с нефробластомой, величины линейных скоростей составили: максимальная скорость кровотока – $0,42 \pm 0,20$, конечно-диастолическая – $0,14 \pm 0,10$, а $ИР = 0,64 \pm 0,15$ [67]. При больших гиперваскулярных опухолях максимальная систолическая скорость в главной почечной артерии может также быть значительно повышена [63]. Наши исследования показали, что на этапе первичного поступления больных с опухолью Вильмса в специализированный стационар величина ИР для главной почечной артерии со стороны пораженной опухолью почки имела лишь тенденцию к увеличению. Объем опухоли при этом составлял 538 ± 334 мл и хорошо коррелировал с объемным кровотоком для главной артерии пораженной почки ($r = 0,75$, $p < 0,05$) [67].

Более информативным оказался предложенный «индекс удельной резистентности», который рассчитывался по отношению ИР для кровотока по главной артерии пораженной почки и ее объема [67]. Констатируемое статистически-значимое увеличение индекса удельной резистентности (ИУР) в процессе адекватно проводимой химиотерапии объяснялось относительной стабильностью соотношения экстремальных величин линейной скорости кровотока в сосудах пораженной почки при пропорциональной объемной регрессии опухоли и дискретной редукции ее дезорганизованного сосудистого ложа.

Гемодинамическое обеспечение пораженной почки при нефробластоме описывается в собственной работе статистически значимой математи-

ческой моделью, учитывающей работу сердца (фракцию сердечного выброса для пораженной почки, систолическое АД), объем опухоли и ИР пораженного органа [67, 68]. Модель позволяет экстраполировать данные о величине показателя фракции сердечного выброса для пораженной почки конкретного пациента с нефробластомой в условиях, когда определить объемный кровоток по главной почечной артерии в силу методических причин не представляется возможным.

Нарушение внутривисцеральной гемодинамики, обусловленное центральными гемодинамическими сдвигами

В работах, посвященных изучению доплеровских показателей почечной гемодинамики, в том числе и ИР, большинство исследователей не учитывали влияние системных гемодинамических сдвигов (в частности, вызванных нарушениями внутрисердечной гемодинамики и т.д.). Тем не менее, такая взаимосвязь очевидна, что подтверждается логикой изложения патофизиологии почек в фундаментальных руководствах и немногочисленными работами [69–72].

а) нарушения внутрисердечной гемодинамики и левожелудочковая дисфункция

Известно, что почечная фракция сердечного выброса составляет 20–25% у взрослого человека. При физиологических вариациях параметров центральной и внутрисердечной гемодинамики стабилизация доплеровского показателя интегральной скорости кровотока в главных почечных артериях сопровождается изменением абсолютных и производных во времени величин линейной скорости кровотока, сопряженных с величиной ИР для главных почечных артерий [71]. Отмечена тесная связь между истинным почечным кровотоком и сердечным выбросом [71, 72]. По собственным данным, при изучении механизмов взаимообусловленности центральной и регионарной гемодинамик отмечена необходимость построения многокомпонентной модели [68, 71].

В проведенном нами ранее исследовании на 92 пациентах получены результаты изучения взаимосвязи внутрисердечной и почечной гемодинамик при изолированных компенсированных ВПС у детей 3–6 лет [73]. В работе доказано, что каждое нарушение внутрисердечной гемодинамики, обусловленное тем или пороком сердца, вызывает развитие определенных, свойственных этому пороку изменений регионарного артериального кровообращения в виде компенсаторного перераспределения кровотока в исследуемых сосудах как по ходу пульсового цикла, так и между сосудистыми региона-

**Причины изменений ИР для кровотока по главной почечной артерии
(М. Хофер и соавт., 2007; в модификации)**

Состояния, сопровождающиеся изменением кровотока по главной почечной артерии	Патофизиологические аспекты
	Повышение ИР
Внепочечное сдавление	Повышение интерстициального давления из-за субкапсулярной гематомы или другого образования
Острая почечная недостаточность	Увеличение почек вследствие интерстициального отека, тубуло-юктагломерулярный обратный ток с сокращением мезангия и констрикцией приносящих сосудов
Обструкция почечной лоханки	Интерстициальный отек из-за обратной фильтрации жидкости внутри трубочек в интерстиций
Интерстициальное рубцевание	Интерстициальный фиброз или склероз мелких артерий, приводящий к разрежению терминальных артериальных ветвей с повышением сопротивления кровотоку
Острое отторжение	Интерстициальное отторжение: увеличение трансплантата за счет лимфоцитарного интерстициального инфильтрата. Сосудистое отторжение: увеличение сопротивления из-за сужения мелких внутрпочечных артерий
Опухоль почки	Компрессия почечных сосудов растущей опухолью; увеличение гемодинамического обеспечения пораженной почки
Единственная почка	Увеличение гемодинамического обеспечения оставшейся почки, компенсаторная гипертрофия, гиперфильтрация, нефросклероз
Низкое диастолическое АД	Дефицит пропульсивной силы в диастолу (тяжелая недостаточность аортального клапана), открытый артериальный проток
Брадикардия	Недостаточный кровоток в конце удлинненной диастолы
Хроническая левожелудочковая недостаточность	Компенсаторная констрикция приносящих сосудов на фоне гипоперфузии
Стабильно высокое систолическое АД	Рефлекторная констрикция приносящих сосудов с последующим развитием интраартериального атеросклероза
	Снижение ИР
Препятствие выхода из левого желудочка	Системный дефицит пропульсивной силы в систолу (стенозы аорты) с рефлекторной релаксацией резистивных сосудов почки (коарктация аорты)
Артериовенозная фистула и внутрипочечные шунты	Усиление диастолического кровотока на фоне артериовенозного шунтирования
Проксимальный локальный стеноз почечной артерии	Снижение систолической скорости кровотока в постстенотическом сегменте. Локальный дефицит пропульсивной способности в систоле

ми. Эти перераспределения направлены и на поддержание адекватного объемного кровотока в главных почечных артериях. Определена направленность изменений ИР для почечного кровотока: при дефекте межпредсердной перегородки, дефекте межжелудочковой перегородки, открытом артериальном протоке – ИР для главных почечных артерий в разной степени увеличен. При коарктации и стенозе устья аорты отмечается падение скорости быстрого наполнения ее ветвей и уменьшение линейной скорости кровотока в этой фазе пульсового цикла, что сопровождается компенсаторным увеличением минимальной ЛСК и снижением ИР для главных почечных артерий [71, 73].

В единичных работах учитывается влияние функции левого желудочка на изменения величины ИР. Так, R.J. MacIsaac и соавт. (2008) при обследовании 167 пациентов со II типом сахарного диабета установили, что ИР для внутрпочечных артерий тесно связан с диастолической дисфункцией левого желудочка, определяемой по данным эхокардиографии. Не отмечено соответствующих данных при анализе взаимосвязей с систолической функцией левого желудочка, гипертонией, с присутствием и тяжестью почечных заболеваний, ис-

пользованием ренин-ангиотензиновых ингибиторов и других факторов. В то же время в работе С. Vigna и соавт. (1996) показано, что хроническая сердечная недостаточность ведет к гипоперфузии, что проявляется повышением ИР и ПИ кровотока почечных артерий у пациентов с систолической левожелудочковой дисфункцией (фракция выброса 40% или менее). Выраженность повышения ИР, по данным авторов, зависит от степени нарушения систолической функции левого желудочка в пределах систолического артериального давления менее 85 мм рт. ст.

б) артериальная гипертония

В регуляции кровоснабжения почки имеет место феномен ауторегуляции: почечный кровоток остается относительно постоянным в ответ на изменение среднего артериального давления с примерным диапазоном от 85 до 200 мм рт. ст. [69]. При увеличении почечного артериального давления в эксперименте на 50% происходит увеличение почечного кровотока менее чем на 10%. Очевидно, что по мере увеличения артериального давления растет и почечное сопротивление, создавая протекцию «гемодинамического удара» [76, 77]. Получены экспериментальные данные в исследова-

ниях, смоделированных на животных, подтверждающие эту гипотезу [15]. Допплеровское исследование широко используется в диагностике стеноза почечных артерий, как одной из возможных причин артериальной гипертензии [11]. Не будем останавливаться на критериях стеноза почечных артерий, только отметим, что дистальный кровоток при значительных стенозах позиционируется как «низкорезистентный» [11].

Одни исследователи указывают, что у пациентов с идиопатической гипертензией не отмечается различий ИР для главных почечных артерий по сравнению с группой контроля [78]. Другие находят значимое повышение индексов резистентности почечного кровотока, например, у пациентов с гипертензией и хронической почечной недостаточностью, а ИР и ПИ тесно связаны с параметрами почечного кровотока и клиренсом креатинина (при значениях менее 50 мл/мин) [79]. Однако увеличение ИР, в ассоциации с альбуминурией, у пациентов с эссенциальной гипертензией в то же время может быть косвенным признаком атеросклероза внутрисердечных артерий [80].

Отмечены положительная корреляция между величиной ИР и возрастом пациентов и отрицательная корреляция между величиной ИР и уровнем диастолического давления у 87 больных с пересаженной почкой со стабильной почечной функцией [81]. При оценке взаимосвязи между ИР для различных регионов (в частности, почечной и каротидной артерий) оказалось, что они увеличиваются параллельно: повышение ИР в интерлобарной артерии ассоциируется с аналогичными изменениями на уровне каротидных артерий, при негативных корреляциях с возрастом, пульсовым давлением и уровнем глюкозы крови [82].

В заключение необходимо отметить, что экстремальные величины линейной скорости кровотока по магистральным почечным артериям, как производные для ИР, при патологии могут изменяться в силу целого ряда причин, синхронная комбинация которых зачастую не позволяет корректно оценить доплерометрические данные. Краткое изложение основных причин и патофизиологических аспектов изменения ИР для главных почечных артерий приведено в таблице.

Подводя итоги, можно сказать следующее.

При использовании ИР, по крайней мере для главных почечных артерий, в практике необходимо учитывать параметры центральной гемодинамики, такие как величины частоты пульса, артериального давления, сердечного выброса; состояние внутрисердечной гемодинамики (при пороке сердца); систолическую/диастолическую дисфунк-

цию. Возрастные изменения почек, наличие системных заболеваний у пациентов также играют роль.

Исследование информативности доплерографической сонографии при острой обструкции мочевыводящих путей отчасти из-за противоречивых результатов привело к определенному сомнению по поводу полезности использования ИР. Кроме того, недавнее, почти универсальное принятие компьютерной томографии, как стандарта для идентификации мочекаменной болезни, заметно уменьшило стимул дополнить сонографию доплеровским исследованием в острых ситуациях, кроме, возможно, в оценке состояния почек у беременных.

Хотя импульсно-волновая доплеровская сонография не может заменить биопсию, большинство авторов полагают, что она может быть использована в оценке функционального состояния почек, динамики заболевания, эффективности терапии у больных с установленными нефритами, нефропатиями и при некоторых почечных синдромах (ГУС, гепаторенальный синдром). При этом комплексная оценка ренальной гемодинамики при ГУС должна включать в себя дуплексное доплеровское исследование ренального кровотока и доплерографию визуализируемых артерий с определением угленезависимых индексов.

После трансплантации почки однократно повышенный уровень ИР в настоящее время не может рассматриваться как специфичный маркер дисфункции органа, а анализ изменений ИР не позволяет дифференцировать типичные причины дисфункции трансплантата (острый тубулярный некроз, отторжение, иммуносупрессивная токсичность). Тем не менее, он все еще может быть полезен при серийной оценке трансплантата для идентификации критических сосудистых осложнений, связанных с трансплантацией.

Возможная оценка функциональной адаптации единственной почки у детей может базироваться на следующих постулатах: гемодинамическое обеспечение оставшейся почки у детей после нефрэктомии по поводу опухоли Вильмса изменяется параллельно ее компенсаторной гипертрофии и происходит при более высоких значениях систолической ЛСК и ИР для главной почечной артерии; адаптация при этом проявляется значимым снижением резистентности циркуляторного русла почки, начиная с уровня интерлобарных артерий; у взрослых механизм увеличения ИР отчасти может быть связан с повреждением гломерулярного аппарата вследствие гиперфльтрации.

Применение доплерометрии при опухолевых поражениях почек требует системного подхода. Линейные скоростные показатели кровотока отли-

чаются зональным полиморфизмом для внутрипупочных сосудов и могут использоваться только как дополнительные данные, количественно характеризующие внутрипупочный кровоток. Рассматривается возможность применения удельного ИР (по отношению к объему почки) для анализа эффективности проводимой химиотерапии. Индекс удельной резистентности после адекватного «ответа» на проведенную химиотерапию может характеризовать функциональный резерв пораженной почки, что немаловажно при планировании органосохраняющих операций.

Таким образом, несмотря на долю скептицизма в некоторых публикациях, ИР может эффективно использоваться в исследованиях почечного кровотока. При расчетах значений этого показателя необходимо в полном объеме учитывать сопутствующие патофизиологические механизмы гемодинамического обеспечения почки, что делает более корректным подход к его клиническому применению.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Polzer K, Schuhfried F. Development and technic of rheography. *Wien Med Wochenschr* 1962; 112 (7): 153-155
- Jenkner FL. *Rheoencephalography. A method of the continuous registration of cerebrovascular changes*. Springfield, Thomas, 1962; 5-81
- Sapir M, Reverchon F. Measurement of variations in peripheral blood volume with a new electronic plethysmograph. *Presse Med* 1957; 65(93): 2105-2107
- Pourcelot L. Velocimetrie ultrasonore Doppler, In: Peronneau P. eds. *Applications cliniques de l'examen Doppler transcutane*. Inserm, Paris, 1974; 213-240
- Рабинович ПМ, Минашкин ВГ, Рыбакова ЕС. *История экономики и статистики. Методические указания и контрольные работы для студентов специальности "Статистика"*. М., 1998; 5-20
- Gosling RG. Extraction of physiological information from spectrum analysed Doppler-shifted continuous wave ultrasound signals obtained noninvasively from the arterial tree. In: Hill DW and Watson BW, eds. I.E.E. *Medical Electronic Monographs* 13-22. Peter Peregrinus, London, 1976; 73-125
- Stuart B, Drumm J, FitzGerald DE et al. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 780-785
- Maulik D, Saini VD, Nanda NC et al. Doppler evaluation of fetal hemodynamics. *Ultrasound Med Biol* 1982; 8: 705-710
- Logiq 500. User manual: GE Medical system
- Куликов ВП. *Цветное дуплексное сканирование в диагностике сосудистых заболеваний*. СО РАМН, Новосибирск, 1997; 204
- Хофер М. *Цветовая дуплексная сонография. Практическое руководство*. Мед. лит., М., 2007; 5-53
- Heine GH, Gerhart MK, Ulrich C et al. Renal Doppler resistance indices are associated with systemic atherosclerosis in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2005; 68(2): 878-885
- Karadeniz T, Topsakal M, Eksiopl A et al. Renal hemodynamics in patients with obstructive uropathy evaluated by color Doppler sonography. *Eur Urol* 1996; 29(3): 298-301
- Bude RO, Rubin JM. Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* 1999; 211: 411-417
- Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME. Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology* 1999; 213: 258-264
- Tublin ME, Bude RO, Platt JF. The resistive index in renal Doppler sonography. Where do we stand? *Am J Roentgenol* 2003; 180: 885-892
- Бегун ИВ. Моделирование гемодинамики на участке магистрального сосудистого русла. *Материалы десятого Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов*. Москва, 10-13 ноября 2004; 254
- Brkljacic B, Drinkovic I, Sabjar-Matovianovic M et al. Intrarenal duplex Doppler sonographic evaluation of unilateral native kidney obstruction. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 197-204
- Platt J, Rubin J, Ellis J. Acute renal obstruction: evaluation with intrarenal duplex Doppler and conventional US. *Radiology* 1993; 186: 685-688
- Rodgers P, Bates J, Irving H. Intrarenal Doppler ultrasound studies in normal and acutely obstructed kidneys. *Br J Radiol* 1993; 65: 207-212
- Platt J, Rubin J, Ellis J et al. Duplex Doppler US of the kidney; differentiation of obstructive from nonobstructive dilatation. *Radiology* 1989; 171: 515-517
- Platt J, Rubin J, Ellis J. Distinction between obstructive and nonobstructive pyelocaliectasis duplex Doppler sonography. *Am J of Roentgenol* 1989; 153: 997-1000
- Ryan P, Maher K, Murphy B et al. Experimental partial ureteric obstruction: pathophysiological changes in upper tract pressure and renal blood flow. *J Urol* 1987; 138: 674-678
- Klahr S. Pathophysiology of obstructive nephropathy: a 1991 update. *Semin Nephrol* 1991; 11: 156-168
- Fitzgerald G, Murray R, Price P et al. The molecular, biochemical and human pharmacology of thromboxane A2 in renal disease. *Adv Exp Med Biol* 1989; 259: 325-360
- Shokeir AA, Abdulmaaboud M. Resistive index in renal colic: a prospective study. *Br J Urol Int* 1999; 83: 378-382
- Geavlete P, Georgescu D, Cauni V et al. Value of duplex Doppler ultrasonography in renal colic. *Eur Urol* 2002; 41(1): 71-78
- Platt J, Ellis J, Rubin J. Renal transplant pyelocaliectasis: role of duplex Doppler US in evaluation. *Radiology* 1991; 179: 425-428
- Platt JF, Ellis JH, Rubin JM. Assessment of internal ureteral stent patency in patients with pyelocaliectasis: value of renal duplex sonography. *Am J Roentgenol* 1993; 161: 87-90
- Coley B, Arellano R, Talner L et al. Renal resistive index in experimental partial and complete ureteral obstruction. *Acad Radiol* 1995; 2: 373-378
- Tublin M, Dodd G, Verdile V. Acute renal colic: diagnosis with duplex Doppler US. *Radiology* 1994; 193: 697-701
- Chen J, Pu Y, Liu S et al. Renal hemodynamics in patients with obstructive uropathy evaluated by duplex Doppler sonography. *J Urol* 1993; 150: 18-21
- Bertolotto M, Moro U, Gioulis E et al. Changes of renal resistive index in response to hydration and diuretic administration in normal subjects and in patients with small ureteral stone. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 819-825
- Shokeir A, Provoost A, El-Azab M et al. Renal Doppler ultrasonography in children with equivocal obstructive uropathy: effect of intravenous normal saline fluid load and frusemide. *Br J Urol* 1997; 80: 313-318
- Shokeir A, Nijman R, El-Azab M et al. Partial ureteric obstruction: a study of Doppler ultrasonography and diuretic sonography in different grades and durations of obstruction. *Br J Urol* 1996; 78: 829-835
- Hetzel GR, May P, Hollenbeck M et al. Assessment of radiocontrast media-induced renal vasoconstriction by color coded duplex sonography. *Ren Fail* 2001; 23: 77-83
- Platt JF, Ellis J, Rubin J et al. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *Am J Roentgenol* 1990; 154: 1223-1227
- Mostbeck G, Kain R, Mallek R et al. Duplex Doppler sonography in renal parenchymal disease; histopathologic correlation. *J Ultrasound Med* 1991; 10: 189-194
- McDermott R, Teefey S, Middleton W et al. The resistive

index in renal parenchymal disease: no correlation with histopathologic findings. (abstr) *Radiology* 2000; 217: 560

40. Galesic K, Sabljac M, Matovinovic M, Tomic M et al. Renal vascular resistance in glomerular diseases – correlation of resistance index with biopsy findings. *Coll Antropol* 2004; 28(2): 667-674

41. Platt J, Rubin J, Ellis J. Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology* 1991; 179: 419-423

42. Ольхова ЕБ. Возможности эхографической дифференцировки острой почечной недостаточности у детей. *УЗД в акушерстве, гинекологии, педиатрии* 1999; (4): 318-321

43. Пыков МИ, Скоков ЮМ, Коровина НА. Допплерографический контроль почечного кровотока при нефропатиях у детей. *Ультразвуковая диагностика* 1992; (2): 63-69

44. Добрынина МВ, Длин ВВ, Пыков МИ. Состояние почечной гемодинамики (по данным доплерографии) у детей с гломерулонефритом, осложненным артериальной гипертензией. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2007; (1): 30-36

45. Marzano MA, Pompili M, Rapaccini GL et al. Early renal involvement in diabetes mellitus: comparison of renal doppler US and radioisotope evaluation of glomerular hyperfiltration. *Radiology* 1998; 209: 813-817

46. Soldo D, Brkljacic B, Bozikov V et al. Diabetic nephropathy: comparison of conventional and duplex Doppler ultrasonographic findings. *Acta Radiol* 1997; 38: 296-302

47. Patriquin H, O'Regan S, Robitaille P et al. Hemolytic-uremic syndrome: intrarenal arterial Doppler patterns as a useful guide to therapy. *Radiology* 1989; 172: 625-628

48. Ольхова ЕБ. Дуплексное доплеровское сканирование почек при гемолитико-уремическом синдроме у детей. *Sono Act International* 1999; 5: 29-33

49. Platt J, Rubin J, Ellis J. Lupus nephritis: predictive value of conventional and Doppler US and comparison with serologic and biopsy parameters. *Radiology* 1997; 203: 82-86

50. Rifkin MD, Needleman L, Pasto ME et al. Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: value of the resistive index. *Am J Roentgenol* 1987; 148: 759-762

51. Allen K, Jorkasky D, Arger P et al. Renal allografts: prospective analysis of Doppler sonography. *Radiology* 1998; 169: 371-376

52. Choi CS, Lee S, Kim JS et al. Usefulness of the resistive index for the evaluation of transplanted kidneys. *Transplant Proc* 1998; 30: 3074-3075

53. Trillaud H, Merville P, Linh P et al. Color Doppler sonography in early renal transplantation follow-up: resistive index measurements versus power Doppler sonography. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 1611-1615

54. Perrella R, Duerinckx A, Tessler F et al. Evaluation of renal transplant dysfunction by duplex Doppler sonography: a prospective study and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 544-550

55. Dodd G, Tublin M, Shah A et al. Imaging of vascular complications associated with renal transplants. *Am J Roentgenol* 1991; 157: 449-459

56. Босин ВЮ, Дерюгина ЛА. Функциональная адаптация единственной почки. *Советская медицина* 1990; 8: 40-43

57. Папкевич ИИ, Бегун ИВ. Гемодинамическое обеспечение единственной почки у детей с нефробластомой. *Ультразвуковая диагностика* 2000; 2: 79-84

58. Папкевич ИИ, Бегун ИВ, Кожарская ЛГ. Допплеровские критерии гемодинамической адаптации единственной почки у детей с нефробластомой. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2001; 2: 46-52

59. Gudinchet F, Meuli R, Regazzoni B. Compensatory renal growth in children and adults studied by Doppler sonography. *Clin Ultrasound* 1994; 22: 11-15

60. Gomez-Anson B, Carrero V, Diaz-Gonzalez R. Image-directed color doppler ultrasound evaluation of the single kidney after unilateral nephrectomy in adults. *J Clin Ultrasound* 1997; 1: 29-35

61. Папкевич ИИ, Бегун ИВ, Кожарская ЛГ. Функциональный почечный резерв у детей, излеченных от нефробластомы. *Нефрология* 2002; 6 (4): 66-69

62. Ramos IM, Taylor KJ, Kier R et al. Tumor vascular signals in renal masses: detections with Doppler US. *Radiology* 1988; 168: 633-637

63. Зубарев АВ, Козлов ВП, Насникова ИЮ и др. Новые доплеровские методики в диагностике объемных образований почек. *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 2, 1999

64. Kier R, Taylor KJ, Feyock AL et al. Renal masses: characterisation with doppler US. *Radiology* 1990; 173 (3): 703-707

65. Van Campenhout I, Patriquin H. Malignant microvasculature in abdominal tumours in children: detection with doppler US. *Radiology* 1992; 183(2): 445-448

66. Квятковский ЕА, Квятковская ТА. *Ультрасонография и доплерография в диагностике заболеваний почек*. Новая идеология, Днепропетровск, 2005; 280-298

67. Бегун ИВ, Папкевич ИИ. Допплеровские индексы гемодинамического обеспечения пораженной почки при нефробластоме. *Материалы XII Российского онкологического конгресса*. Издательская группа ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН М., 2008; 135

68. Бегун ДИ, Бегун ИВ. Математическое моделирование гемодинамического обеспечения пораженной почки при нефробластоме. *Материалы III конгресса Российского общества онкоурологов*. 2008; 140

69. Вейсс Ч, Антони Г, Вицлеб Э и др. Физиология человека. В: Шмидт Р, Тевса Г, ред; Мир, М., 1986; 3: 20-107

70. Шейман ДА. *Патофизиология почки*. В: Наточин ЮВ, ред. Бином, СПб., 1999; 76-77

71. Бегун ИВ. *Допплерометрическая оценка регионарной и почечной гемодинамики при изолированных врожденных пороках сердца у детей 3–6 лет*. Автореф. дис. ...канд.мед.наук: Бел.гос.мед. ин-т. Минск, 1995; 15-24

72. Leithe ME, Margorien RD, Hermiller JB. Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure *Circulation* 1984; 69(1): 57-63

73. Begun IV. Dopplermetric assessment of regional hemodynamics in the children with isolated congenital heart disorders. *International School-seminar: Transfer processes in biomedical process*. Minsk, 1995; 61

74. Maclsaac RJ, Thomas MC, T, Panagiotopoulos S et al. Association between intrarenal arterial resistance and diastolic dysfunction in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2008; 7:15

75. Vigna C, Perna GP, Pacilli MA et al. Doppler flow-velocity analysis of the renal arteries in left ventricular dysfunction. *G Ital Cardiol* 1996; 26(6): 639-646

76. Алмазов ВА, Шляхто ЕВ, Соколова ЛА. *Пограничная артериальная гипертензия*. Гиппократ, СПб., 1992; 192

77. *Актуальные вопросы нефрологии*. В: Рябов СИ, ред. ИКФ «Фолиант», СПб., 1997; 23-136

78. Sauvain J, Bourscheid D, Pierrat V et al. Duplex Doppler ultrasonography of intra-renal arteries. Normal and pathological aspects. *Ann Radiol (Paris)* 1991; 34(4): 237-247

79. Petersen LJ, Petersen JR, Ladefoged SD et al. The pulsatility index and the resistive index in renal arteries in patients with hypertension and chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(11): 2060-2064

80. Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C et al. Increased renal resistive index inpatients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14: 360-365

81. Vallejos A, Alperovich G, Moreso F et al. Resistive index and chronic allograft nephropathy evaluated in protocol biopsies as predictors of graft outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(11): 2511-2516

82. Ohta Y, Fujii K, Ibayashi S et al. Renal and carotid vascular resistance assessed with Doppler sonography. *J Clin Ultrasound* 2008; 36(2): 85-90

Поступила в редакцию 15.09.2009 г.

Принята в печать 23.11.2009 г.

© О.Б.Кузьмин, Н.В.Бучнева, М.О.Пугаева, 2009
УДК 616.12-008.331.1:616.61-02:612.13

О.Б. Кузьмин¹, Н.В. Бучнева¹, М.О. Пугаева¹

ПОЧЕЧНЫЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

O.B. Kuzmin, N.V. Buchneva, M.O. Pugaeva

RENAL HEMODYNAMIC MECHANISMS DEVELOPMENT OF THE HYPERTENSIVE NEPHROPATHY

¹Кафедра фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре рассматриваются современные представления о механизмах развития и прогрессирования гипертонической нефропатии, которая является одной из главных причин хронической болезни почек. Гипертоническая нефропатия является следствием нарушения работы почечных гемодинамических механизмов, защищающих клубочки от повреждающего действия повышенного артериального давления (АД). В результате в почках развиваются два принципиально разных патологических процесса – ишемическое и гипертрофическое повреждение клубочков, которые ведут к формированию фокально-сегментарного гломерулосклероза и нарастающей потере почечной функции. Причиной первого из них является избыточная ауторегуляторная реакция, осложняющаяся обструктивным гиалинозом афферентных артериол, ишемическим повреждением клубочков и потерей части функционирующих нефронов. Одновременно с ишемическим повреждением почек в сохранившихся нефронах развивается компенсаторный по своей природе феномен гиперfiltrации, ведущий к потере почечной ауторегуляции и стойкой гломерулярной гипертензии, которая становится главным фактором дальнейшего прогрессирования повреждения клубочков. В результате этих гемодинамических нарушений в почках развивается гипертрофический (пролиферативный) гломерулосклероз. Ключевую роль в его формировании играет гиперактивность клеточной РАС подоцитов, которая сопровождается избыточной продукцией TGF- β_1 , VEGF и PDGF, вызывающих профибротическую структурно-функциональную перестройку подоцитов и мезангиальных клеток клубочков. Существенный вклад в этот патологический процесс вносит также прямое механическое повреждение подоцитов и мезангиальных клеток, способствующее их склеротическому перерождению и развитию воспалительной реакции в окружающей мезангиальной ткани.

Ключевые слова: гипертрофическая нефропатия, почечная ауторегуляция, гломерулярная гипертензия, клубочковая РАС, подоциты, мезангиальные клетки.

ABSTRACT

In the review are examined the contemporary concepts about the mechanisms of development and progression of hypertensive nephropathy, which is of the main reasons for the chronic kidney disease. Hypertensive nephropathy is the consequence of disruption of the work of renal hemodynamic mechanisms, which protect glomeruli from the damaging action increased arterial pressure. As a result in the kidneys are developed two principally different pathologic processes – ischemic and hypertrophic damage of the glomeruli, which lead to the formation of focal-segmental glomerulosclerosis and increasing loss of renal function. The reason for the first of them is the excessive autoregulatory reaction, which is complicated by obstructive hyalinosis of afferent arterioles, by the ischemic damage of glomeruli and by the loss of the part of functioning nephrons. Simultaneously the ischemic damage of the kidney in the preserved nephrons compensating by its nature phenomenon of hyperfiltration, which leads to the loss of renal autoregulation and steadfast glomerular hypertension, which becomes the major factor for future progression of the glomerular damage, is developed. As a result these hemodynamic disturbances in the kidney is developed hypertrophic (proliferating) glomerulosclerosis. The key role in its formation plays the hyperactivity of the cellular RAS of podocytes, which accompanied by the excess produce of TGF- β_1 , VEGF and PDGF, causing profibrotic structural-functional reconstruction of podocytes and mesangial cells. The significant contribution to this pathologic process introduces also the direct mechanical damage of podocytes and mesangial cells, the facilities their sclerotic regeneration and development of inflammatory reaction in the surrounding mesangial tissue.

Key words: hypertensive nephropathy, renal autoregulation, glomerular hypertension, glomerular RAS, podocytes, mesangial cells.

Гипертоническая нефропатия (нефросклероз) – одна из наиболее частых причин развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). В классическом варианте она встречается у боль-

ных с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ), протекая клинически и морфологически по типу доброкачественного или значительно реже – злокачественного нефросклероза. По данным, представленным в отчете Российского диализного общества за 1998–2005 гг., доля поражения почек вследствие артериальной гипертензии в струк-

Кузьмин О. Б. 460040, Оренбург, Оренбургская государственная медицинская академия, кафедра фармакологии. Тел.: (3532) 77-49-66, E-mail: o.kuzmin.orgma@yandex.ru

туре причин терминальной почечной недостаточности у пациентов, получающих гемодиализную терапию, составляет в среднем 3,6%, увеличиваясь до 8,3% в возрастной группе старше 65 лет [1]. Значительно чаще повреждение почек, обусловленное повышенным АД, наблюдается у гипертензивных больных с различными почечными заболеваниями, включая диабетическую нефропатию, которая является главной причиной терминальной почечной недостаточности. Повреждение почек, вызванное у таких лиц установившейся нефрогенной АГ, ведет к резкому ускорению прогрессирования ХБП и более быстрому переходу ее в конечную стадию заболевания [2].

Гипертоническая нефропатия является следствием нарушения работы почечных механизмов, защищающих почки от повреждающего действия повышенного АД. В первую очередь это касается механизма ауторегуляции почечного кровотока, который осуществляет первичную защиту почек от АГ. В этот процесс вовлекаются также подоциты, которые, ограничивая растяжимость гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), также защищают клубочки от механического повреждения, возникающего при избыточном увеличении давления в гломерулярных капиллярах [3, 4]. Исследования последнего времени позволили не только уточнить роль почечных гемодинамических факторов в развитии гипертонической нефропатии, но и получить представление о механизмах, опосредующих механическое повреждение клубочков при действии гломерулярной гипертензии.

Почечная ауторегуляция

Нормальная ауторегуляция почечного кровотока обеспечивает надежную защиту клубочков от повреждающего действия АГ при колебаниях среднего АД в диапазоне от 80 до 180 мм рт. ст. В этом почечном феномене участвуют миогенный рефлекс, вызывающий сужение афферентных артериол клубочков, канальцево-клубочковая обратная связь и «третий» механизм, природа которого пока недостаточно ясна. Миогенный рефлекс афферентных артериол аналогичен тому, который обнаружен в других сосудистых зонах, способных к саморегуляции органного кровотока. Он проявляется в быстром сокращении гладкой мускулатуры в ответ на усиленное растяжение сосудистой стенки, возникающее при увеличении гидростатического давления внутри просвета сосуда. Основным фактором, ослабляющим действие миогенного рефлекса и его вклад в общий механизм почечной ауторегуляции, является зависимость от оксида азота (NO) миогенная вазодилатация прегломеруляр-

ных сосудов. По сравнению с миогенным рефлексом, канальцево-клубочковая обратная связь является более сложным процессом, который участвует не столько в поддержании почечного кровотока, сколько в регуляции скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Функцию медиатора в этом механизме выполняет аденозин, который выделяется из клеток macula densa ЮГА в ответ на увеличение концентрации хлорида натрия в канальцевой жидкости и повышает тонус прилегающих афферентных артериол клубочков, взаимодействуя с A_1 -аденозиновыми рецепторами гладкой мускулатуры. Существенное влияние на его функциональное состояние оказывают зависимые от АД сдвиги реабсорбции натрия в проксимальном сегменте нефрона. В обычных условиях вклад миогенного рефлекса в общую почечную ауторегуляцию составляет около 50%, канальцево-клубочковой обратной связи – 35-50% и «третьего» механизма – примерно 15% [5].

Нарушение почечной ауторегуляции

У большинства больных с эссенциальной АГ почечная ауторегуляция длительное время сохраняется в пределах нормы, несмотря на сдвиг нижнего и верхнего уровней ауторегуляторной кривой в сторону повышенного АД [2]. Однако у части пациентов в афферентных артериолах клубочков под влиянием АГ, дисбаланса нейрогуморальных систем, нарушения обмена липопротеидов и других факторов риска относительно быстро развиваются функциональные, а затем и патогистологические изменения, которые нарушают процессы почечной ауторегуляции.

Данные, полученные на SHR-крысах и животных с другими генетическими моделями АГ, говорят о том, что длительное воздействие высокого АД на афферентные артериолы сопровождается, как правило, избыточной ауторегуляторной реакцией сначала в виде усиления миогенного рефлекса, а впоследствии и канальцево-клубочковой обратной связи [6, 7]. В формировании этого функционального дефекта участвуют повышенная активность почечной тканевой РАС [6] и симпатических почечных нервов [8]. Впоследствии функциональные нарушения усиливаются структурными изменениями стенки афферентных артериол – миоинтимальной гиперплазией и гиалиновым артериолосклерозом, ведущими к сужению их просвета и нарастающей гломерулярной и тубулоинтерстициальной ишемии. В результате у большинства таких пациентов первоначально развивается фокальный ишемический гломерулосклероз с коллапсом сосудистого пучка, атрофией канальцев и фиб-

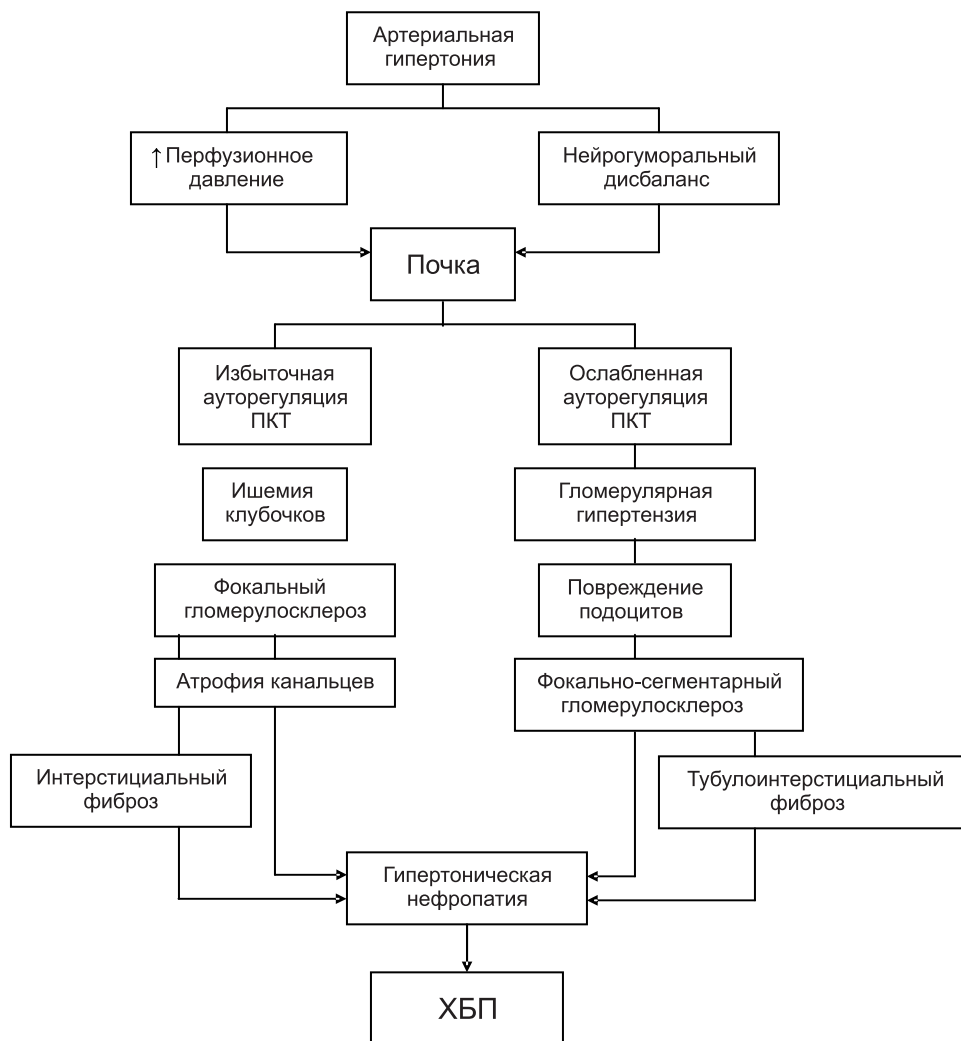


Рис. 1. Основные патогенетические звенья механизма формирования гипертонической нефропатии. ПКТ – почечный кровоток.

розом окружающей интерстициальной ткани, который длительное время протекает без видимой потери почечной функции [9]. При нарастании склеротических изменений происходит постепенное снижение общей массы функционирующих нефронов, ускоряющее дальнейшее прогрессирование ХБП. У некоторых больных, особенно пожилых лиц с явными признаками сосудистого атеросклероза, в результате избыточной деформации и сужения прегломерулярных сосудов может возникать выраженная ишемия почечной ткани, которая ведет к формированию диффузного (глобального) гломерулосклероза (рис. 1).

Параллельно ишемическому повреждению почек в части оставшихся нефронов развивается феномен гиперфльтрации, представляющий собой компенсаторную реакцию, направленную на сохранение нормального объема гломерулярной гемодинамики и СКФ. В его формировании участвует ангиотензин (Анг) II, который увеличивает фильтрационное давление в гломерулярных капиллярах, повышая преимущественно тонус гладкой муску-

латуры эфферентных артериол клубочков [10]. Благодаря этому СКФ у гипертензивных больных с ХБП длительное время поддерживается на достаточно высоком уровне, снижаясь лишь при потере значительной части работающих нефронов. Однако эта компенсаторная сосудистая реакция приводит к появлению нового патологического фактора – стойкой гломерулярной гипертонии, которая вызывает склеротическое повреждение сохранившихся клубочков, оказывая механическое воздействие на подоциты, мезангиальные клетки и другие их структурные элементы.

Компенсаторное увеличение гломерулярного давления, препятствующее обструктивному ремоделированию прегломерулярных сосудов, существенным образом

меняет характер нарушения почечной ауторегуляции в ишемически неповрежденных нефронах. В новых гемодинамических условиях морфологические изменения стенки афферентных артериол клубочков, вызванные гиалиновым артериолосклерозом, приводят к нарастающему ослаблению ауторегуляторной реакции с постепенной передачей повышенного АД непосредственно на гломерулярные капилляры. В результате в почках больных с эссенциальной АГ с умеренной протеинурией и/или азотемией, помимо здоровых и ишемически склерозированных клубочков, выявляется большое количество клубочков с явными признаками повышенного капиллярного давления и морфологическими изменениями, характерными для гипертрофического (пролиферативного) гломерулосклероза [11].

Таким образом, начальный этап формирования гипертонической нефропатии связан с избыточной ауторегуляторной реакцией, которая постепенно осложняется обструктивным гиалинозом афферентных артериол, ишемическим повреждением клу-

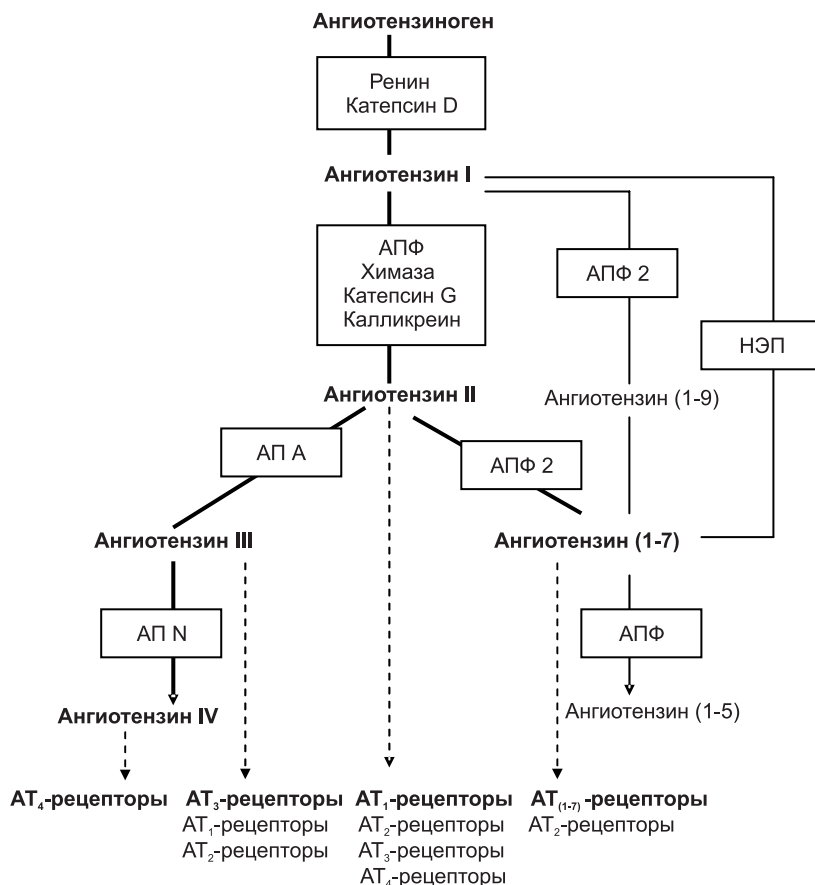


Рис. 2. Клеточная ренин-ангиотензиновая система подоцитов (адаптировано из [15]). АПФ, АПФ 2 – ангиотензин I-превращающие ферменты; НЭП – нейтральная эндопептидаза; АП А – аминопептидаза А; АП N – аминопептидаза N. Жирным шрифтом выделены подтипы AT-ангиотензиновых рецепторов, специфически чувствительные к соответствующим эффекторным пептидам PАС.

бочков и потерей части функционирующих нефронов. Основным патогенетическим фактором, определяющим дальнейшее прогрессирование склеротического повреждения почек, становится гломерулярная гипертензия, которая возникает в сохранившихся нефронах благодаря феномену гиперfiltrации и нарастающей потере ауторегуляции почечного кровотока.

Механическое повреждение клубочков

По мере увеличения гломерулярного капиллярного давления в защиту клубочков от повреждающего действия повышенного АД включается механизм вторичной защиты, главную роль в котором играют гломерулярные подоциты. Они представляют собой высоко дифференцированные эпителиальные клетки, которые осуществляют синтез матричных белков ГБМ и обеспечивают селективную проницаемость гломерулярного фильтрационного барьера. Помимо этого, подоциты выполняют еще и защитную функцию, препятствуя избыточному растяжению стенки гломерулярных капилляров и чрезмерному увеличению объема

клубочков, возникающему при пульсовых колебаниях фильтрационного давления [3, 4]. В условиях сохраненной почечной ауторегуляции колебания клубочкового давления и объема весьма невелики. Увеличение гломерулярного давления, связанное с ослаблением ауторегуляции почечного кровотока, ведет к нарастанию амплитуды циклических эпизодов напряжения/расслабления клубочков, которые вызывают механическое повреждение, дисфункцию и преждевременную гибель (апоптоз) подоцитов с развитием фокально-сегментарного гломерулосклероза [12, 13]. В механизме его формирования участвуют ряд патогенетических факторов, ведущее значение среди которых имеют избыточная активность тканевой ренин-ангиотензиновой системы (PАС) клубочков и прямое механическое повреждение подоцитов и мезангиальных клеток.

Гиперактивность клубочковой тканевой PАС

Клубочки располагают функционально активной тканевой PАС, которая генерирует Анг II в количествах, превышающих в несколько раз

его концентрацию в плазме крови [14]. Основным источником Анг II в этой гуморальной системе являются гломерулярные подоциты. В них экспрессированы все основные компоненты PАС, включая ренин, ангиотензиноген, АПФ, АПФ 2 и другие энзимы, которые осуществляют биосинтез Анг II и Анг (1–7) и их метаболизм. В мембранах этих клеток обнаружена высокая плотность AT₁- и, в меньшей степени, AT₂-ангиотензиновых рецепторов, которые опосредуют большинство эффектов Анг II и других эффекторных пептидов PАС (рис. 2). Благодаря этому подоциты не только поддерживают баланс между Анг II и Анг (1–7) в клубочковой тканевой PАС, но и сами являются объектом их аутокринного воздействия в физиологических и патологических условиях [15–17]. Гломерулярные мезангиальные клетки также продуцируют Анг II и Анг (1–7) с участием ренина, АПФ и АПФ 2, а в их клеточных мембранах экспрессированы оба основных подтипа AT-ангиотензиновых рецепторов [18–20].

Как показывают эксперименты *in vitro*, длительное механическое напряжение культивируемых подоцитов и мезангиальных клеток вызывает

характерную ответную реакцию в виде увеличения синтеза Анг II и гиперэкспрессии AT_1 -ангиотензиновых рецепторов в их клеточных мембранах [21–23]. Аналогичные результаты выявляются у крыс с субтотальной нефрэктомией [21] и животных с другими моделями нефросклероза, вызванного АГ и гломерулярной гипертензией [24, 25]. Сейчас становится все более очевидным, что гиперактивность тканевой РАС клубочков, ведущая к избыточной стимуляции AT_1 -ангиотензиновых рецепторов подоцитов и мезангиальных клеток, может быть ключевым фактором, определяющим развитие и прогрессирование гломерулосклероза при гипертонической нефропатии.

Прежде всего, это касается локальной РАС подоцитов, которая является естественным регулятором синтеза сигнальных белков, контролирующих процессы роста, дифференцировки и запрограммированной смерти (апоптоза) этих клеток. В ответ на избыточное возбуждение клеточной РАС подоциты выделяют профибротические и митогенные факторы, которые прямо участвуют в нарушении проницаемости гломерулярного фильтра и склеротическом повреждении клубочков [21, 26].

Трансформирующий фактор роста- β_1 . Ведущая роль среди них принадлежит трансформирующему фактору роста (TGF)- β_1 , который продуцируется подоцитами и взаимодействует с рецепторами, локализованными в их клеточных мембранах. В результате в подоцитах увеличивается синтез специфических белков-регуляторов, вызывающих структурно-функциональную перестройку этих клеток. Одним из таких сигнальных протеинов является ядерный транскрипционный фактор Snail, который запускает программу эпителиально-мезенхимальной трансформации подоцитов в клетки фибротического фенотипа, напоминающие по своим свойствам миофибробласты. Следствием этого процесса является нестабильность актинового цитоскелета, способствующая дальнейшему механическому повреждению клеток, и угнетение синтеза нефрина и некоторых других белков щелевых диафрагм, ведущее к повышению проницаемости гломерулярного фильтра. Параллельно в подоцитах возрастает экспрессия генов, продуцирующих матриксные протеины фибронектин и коллаген I типа, и увеличивается синтез металлопротеиназы 9, ускоряющей деградацию матриксных белков ГБМ [27]. Одновременно TGF- β_1 , индуцируемый под влиянием Анг II, активирует сигнальные пути, которые с участием эффекторных протеинов MAP-киназы ускоряют процесс апоптоза подоцитов, приводя к преждевременной гибели и потере этих клеток в структуре гломеру-

лярного фильтра [28, 29]. Данные, полученные у пациентов с начальной стадией гипертонической нефропатии, подтверждают существование тесной связи между динамикой содержания TGF- β_1 в сыворотке крови и степенью снижения альбуминурии при длительном лечении их ингибиторами АПФ и/или блокаторами AT_1 -ангиотензиновых рецепторов [30].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста. Другим повреждающим фактором, выделяемым подоцитами, является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). В обычных условиях VEGF участвует в регуляции ангиогенеза и проницаемости эндотелия гломерулярных капилляров, благодаря чему между эпителиальными клетками клубочков и эндотелиальными клетками капилляров устанавливается состояние функционального симбиоза [31, 32]. Этот фактор необходим также для роста, созревания и поддержания нормального структурно-функционального состояния других гломерулярных клеток. Прежде всего, это относится к самим подоцитам, в которых VEGF не только контролирует синтез некоторых белков щелевых диафрагм (подоцина, CD2AP), но и, замедляя скорость апоптоза, способствует повышению выживаемости и увеличению продолжительности их жизни [33]. Не менее существенное значение он имеет и для регуляции процессов миграции, дифференцировки и выживаемости мезангиальных клеток клубочков, которые осуществляют синтез и деградацию белков мезангиального матрикса [34]. Избыточная продукция этого фактора, напротив, способствует склеротическому повреждению клубочков и нарушению их функции. Установлено, что VEGF, выделяемый подоцитами под влиянием Анг II, увеличивает их фиброгенную активность, повышая продукцию этими клетками коллагена IV типа, который является одним из трех основных белковых компонентов ГБМ [35]. Одновременно под влиянием VEGF ускоряется пролиферация мезангиальных клеток клубочков и синтез ими коллагена и некоторых других белков мезангиального матрикса [36, 37]. Гиперэкспрессия гена VEGF в почке трансгенных животных ведет к повышению проницаемости гломерулярного фильтра, протеинурии и нарастающему снижению СКФ. Первоначально этим функциональным нарушениям сопутствует клубочковая гипертрофия, обусловленная пролиферацией гломерулярных капилляров, мезангиальных клеток и увеличением объема подоцитов, которая сменяется затем склерозом клубочков с коллапсом сосудистого пучка, атрофией проксимальных канальцев и фиброзом окружающей интерстициальной ткани [38].

Тромбоцитарный фактор роста. В механизм

развития гломерулосклероза при гиперактивности тканевой РАС клубочков вовлекается также тромбоцитарный фактор роста (PDGF), две изоформы которого (PDGF-B и PDGF-D) экспрессированы в подоцитах и мезангиальных клетках клубочков [39, 40]. Обе разновидности PDGF оказывают мощное стимулирующее влияние на процессы миграции и пролиферации мезангиальных клеток и рассматриваются сейчас в качестве медиаторов, участвующих в патогенезе мезангиопролиферативной гломерулопатии и интерстициального фиброза при сахарном диабете, хроническом гломерулонефрите и других почечных заболеваниях [41].

Таким образом, имеются многочисленные данные, подтверждающие участие клубочковой тканевой РАС в повышении проницаемости гломерулярного фильтра и склеротическом повреждении клубочков, возникающем при увеличении давления в гломерулярных капиллярах. Ключевым звеном этого механизма является повышенная активность клеточной РАС подоцитов, которая сопровождается избыточной продукцией TGF- β_1 , VEGF и PDGF, вызывающих патологическую структурно-функциональную перестройку самих подоцитов и мезангиальных клеток клубочков.

Прямое механическое повреждение подоцитов

В механизм дисфункции и преждевременной гибели подоцитов при увеличении давления в гломерулярных капиллярах, помимо гиперактивности их клеточной РАС, включаются и другие патогенетические факторы. Одним из них является прямое механическое повреждение подоцитов, способствующее нарушению структурного взаимодействия этих клеток между собой и ГБМ. В регуляции этого процесса участвуют различные белки-интегрины, которые, в частности, контролируют распределение нефрина и d-актина-4 в щелевых диафрагмах и обеспечивают адгезивную связь переплетающихся ножек отростков подоцитов со специализированным матриксом ГБМ [42, 43]. Длительное механическое воздействие на культивируемые подоциты ведет к угнетению синтеза интегрин $\alpha\beta_1$, нарушению адгезии и отщеплению ножек отростков от ГБМ [44], которое в экспериментальных условиях *in vivo* проявляется в увеличении проницаемости гломерулярного фильтра, развитии массивной протеинурии и ХПН [45].

Прямое механическое повреждение мезангиальных клеток

При гломерулярной гипертензии мезангиальные клетки, как и другие структурные элементы клу-

бочков, также подвергаются чрезмерному механическому воздействию пульсовых колебаний гломерулярного давления. В результате в них возрастает плотность AT₁-ангиотензиновых рецепторов, повышающая чувствительность к экзогенному Анг II [22, 23], индуцируется синтез TGF- β_1 [46, 47] и VEGF [23], которые способствуют превращению этих клеток в клетки склеротического фенотипа, участвующие в развитии гломерулосклероза. Ряд данных свидетельствуют о том, что часть этих неблагоприятных эффектов не зависит от активации клубочковой тканевой РАС, а обусловлена прямым механическим повреждением самих мезангиальных клеток.

Длительное циклическое напряжение / расслабление культивируемых мезангиальных клеток вызывает гипертрофию, пролиферацию и повышенное выделение клетками фибронектина, ламинина, коллагенов I, III и IV типов с одновременным подавлением активности металлопротеиназы-2, препятствующей избыточной аккумуляции белков мезангиального матрикса [48–50]. Просклеротический сдвиг в функциональном состоянии этих клеток в значительной степени является следствием их прямого механического повреждения, в которое включаются, по крайней мере, два патологических внутриклеточных сигнальных пути.

Гиперэкспрессия GLUT-1. Один из них связан с влиянием избыточного механического напряжения на экспрессию в клеточных мембранах специфического транспортера GLUT-1, регулирующего утилизацию глюкозы клетками различных органов и тканей. Возможность участия этого метаболического механизма в развитии гломерулосклероза впервые была продемонстрирована в исследованиях, показавших, что гиперэкспрессия GLUT-1 в мезангиальных клетках ведет не только к стимуляции метаболизма глюкозы, но и повышению продукции TGF- β_1 и белков мезангиального матрикса [46, 51]. Дальнейшие работы подтвердили, что этот белок-переносчик прямо вовлекается в патогенез гломерулосклероза у животных с моделями диабетической и гипертонической нефропатии [52, 53]. Сейчас установлено, что гиперэкспрессия GLUT-1, возникающая в ответ на механическое повреждение мезангиальных клеток, запускает патологический внутриклеточный механизм, который с помощью протеинкиназы C и MAP-киназы увеличивает в клетках образование TGF- β_1 , включающегося затем в процессы их профибротического перерождения [54].

Воспалительная реакция. Другой сигнальный путь запускает в мезангиальных клетках и окружающем их мезангии воспалительную реак-

цию, которая вносит свой вклад в склеротическое повреждение клубочков при гломерулярной гипертензии. Начальным звеном этого механизма является увеличение с участием ядерного транскрипционного фактора NF-карра В выделения мезангиальными клетками белка, привлекающего моноциты-1 (MCP-1) – провоспалительного хемокина, инфильтрирующего мезангиальную ткань макрофагами и лейкоцитами [55]. Циклическое механическое напряжение и MCP-1 независимо друг от друга индуцируют также продукцию мезангиальными клетками межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1), которая значительно повышает их адгезивную активность, ускоряя процессы воспаления в мезангиальной ткани [56, 57]. Помимо этого, MCP-1, выделяющийся из мезангиальных клеток под влиянием механического напряжения, повышенной концентрации глюкозы или других повреждающих факторов, способствует также прямому склерозу клубочков, увеличивая синтез фибронектина и некоторых других белков мезангиального матрикса [58, 59].

Вполне очевидно, что прямое механическое повреждение подоцитов и мезангиальных клеток является одним из звеньев механизма, участвующего в увеличении проницаемости гломерулярного фильтра и склеротическом повреждении клубочков при повышении в них гломерулярного капиллярного давления.

Заключение

Гипертоническая нефропатия, возникающая у пациентов с АГ, является следствием нарушения работы почечных гемодинамических механизмов, защищающих клубочки от повреждающего действия повышенного АД. В результате в почках параллельно развиваются два принципиально разных патологических процесса – ишемическое и гипертрофическое повреждение клубочков, которые в конечном итоге ведут к формированию фокально-сегментарного гломерулосклероза и потере почечной функции. Причиной первого из них является избыточная ауторегуляторная реакция, которая осложняется обструктивным гиалинозом афферентных артериол, ишемическим повреждением клубочков и потерей части функционирующих нефронов. Одновременно с ишемическим повреждением почек в сохранившихся нефронах развивается компенсаторный по своей природе феномен гиперfiltrации, который ведет к появлению стойкой гломерулярной гипертензии, нарастающей потере ауторегуляции почечного кровотока и передаче повышенного АД в гломерулярное капиллярное русло. В результате этих гемодинамических сдви-

гов в почках развивается другой патологический процесс – гипертрофический (пролиферативный) гломерулосклероз, который становится основным морфологическим субстратом дальнейшего прогрессирования гипертонической нефропатии. Главной причиной гипертрофического гломерулосклероза является механическое повреждение клубочков, возникающее в ответ на увеличение амплитуды пульсовых колебаний гломерулярного капиллярного давления. Ключевую роль в его формировании играет избыточная активность клеточной РАС подоцитов, которая сопровождается увеличением продукции TGF- β_1 , VEGF и PDGF, вызывающих патологическую структурно-функциональную перестройку самих подоцитов и мезангиальных клеток клубочков. Существенный вклад в этот патологический процесс вносит также прямое механическое повреждение подоцитов и мезангиальных клеток, способствующее их профибротическому перерождению и развитию воспалительной реакции в окружающей мезангиальной ткани.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бикбов БТ, Томила НА. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2005 гг. (Отчет по данным регистра Российского диализного общества). *Нефрология и диализ* 2007; 9 (1): 6-85
2. Bidani AK, Griffin KA. Long-term renal consequences of hypertension for normal and diseased kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11 (1): 73-80
3. Kriz W, Eberhard E, Nobiling R et al. A role podocytes to counteract capillary wall distension. *Kidney Int* 1994; 45 (2): 369-376
4. Loutzenhiser R, Griffin K, Williamson G, Bidani A. Renal autoregulation: new perspectives regarding the protective and regulatory roles of the underlying mechanisms. *Am J Physiol Regul* 2006; 290 (5): R1153-R1167
5. Just A. Mechanisms of renal blood flow autoregulation: dynamics and contributions. *Am J Physiol Regul* 2007; 292 (1): R1-R17
6. Brannstrom K, Morsing P, Arendshort WJ. Exaggerated tubuloglomerular feedback activity in genetic hypertension is mediated by Ang II and AT₁ receptor. *Am J Physiol Renal* 1996; 270 (5): F749-F755
7. Karlsten FM, Leyssac PP, Holstein-Rathlon NH. Tubuloglomerular feedback in Dahl rats. *Am J Physiol Regul* 1998; 274 (6): R1561-R1569
8. Takabatake T, Ushioqi Y, Ohta K, Hattory N. Attenuation of enhanced tubuloglomerular feedback activity in SHR by renal denervation. *Am J Physiol Renal* 1990; 258 (4, Pt 2): F980-F985
9. Churg J, Sobin CH. Benign nephrosclerosis. In: Churg J ed. *Renal disease – classification and atlas of glomerular diseases*. Igaku-Shoin, Tokyo, 1982; 211-224
10. Raij L. The pathophysiologic basis for blocking the renin-angiotensin system in hypertensive patients with renal disease. *Am J Hypertens* 2005; 18 [suppl 4s]: 95s-99s
11. Hills GS, Heudes D, Jacquot C et al. Morphometric evidence for impairment of renal autoregulation in advanced essential hypertension. *Kidney Int* 2006; 69 (5): 823-831
12. Cortes P, Zhao X, Riser BL, Narins RG. Regulation of glomerular volume in normal and partially nephrectomized rats. *Am J Physiol Renal* 1996; 270 (2, Pt 2): F356-F370
13. Friedrich C, Endlich N, Kriz W, Endlich K. Podocytes are

- sensitive to fluid shear stress in vitro. *Am J Physiol Renal* 2006; 291 (4): F856-F865
14. Seikaky MG, Arant BS, Senev FD. Endogenous angiotensin concentrations in special intrarenal fluid compartments in the rat. *J Clin Invest* 1990; 86 (9): 1352-1357
 15. Velez JCQ, Bland AM, Arthur J et al. Characterization of renin-angiotensin system enzyme activities in cultured podocytes. *Am J Physiol Renal* 2007; 293 (1): F398-F407
 16. Wang L, Flannery PJ, Spurney RF. Characterization of angiotensin II-receptor subtypes in podocytes. *J Lab Clin Med* 2003; 142 (5): 313-321
 17. Liebau MC, Lang D, Bohm J et al. Functional expression of the renin-angiotensin system in human podocytes. *Am J Physiol Renal* 2006; 290 (3): F710-F719
 18. Singh R, Singh AK, Alavi N, Leechy D. Mechanism of increased angiotensin II levels in glomerular mesangial cells cultured in high glucose. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (4): 873-880
 19. Ardaillou R, Chansel D, Chatziantoniou C, Dussaule JC. Mesangial AT1 receptors: expression, signaling and regulation. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 [suppl 11]: S40-S46
 20. Goto M, Mukoyama M, Sugawara A et al. Expression and role of angiotensin II type 2 receptor in the kidney and mesangial cells of spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 2002; 25 (1): 125-133
 21. Durvasula RV, Petermann AT, Hiromura K et al. Activation of local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. *Kidney Int* 2004; 65 (1): 30-39
 22. Becker BN, Yasuda T, Kondo S et al. Mechanical stretch/relaxation stimulates a cellular renin-angiotensin system in cultured rat mesangial cells. *Nephron Exp Nephrol* 1998; 6 (1): 57-66
 23. Gruden J, Thomas S, Burt D et al. Interaction of angiotensin II and mechanical stretch on vascular endothelial growth factor production by human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (3): 730-737
 24. Hoffman S, Podlich D, Hahnel B et al. Angiotensin II type I receptor overexpression in podocytes induces glomerulosclerosis in transgenic rats. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (6): 1475-1487
 25. Obata J, Nakamura T, Takano H et al. Increased gene expression of components of the renin-angiotensin system in glomeruli of genetically hypertensive rats. *J Hypertens* 2000; 18 (9): 1247-1255
 26. Kang YS, Park YJ, Kim BK. Angiotensin II stimulates the synthesis of vascular endothelial growth factor through the p38 mitogen activated protein kinase pathway in cultured mouse podocytes. *J Mol Endocrinol* 2006; 36 (2): 377-378
 27. Liy Y, Kang YS, Dai C et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway to podocytes dysfunction and proteinuria. *Am J Pathol* 2008; 172 (2): 299-308
 28. Ding G, Reddy K, Kapasi AA et al. Angiotensin II induces apoptosis in rat glomerular epithelial cells. *Am J Physiol Renal* 2002; 283 (1): F173-F180
 29. Lai XX, Ding GH, Haang CX et al. Angiotensin II-induced podocytes apoptosis: a role of MAPK subtypes. *Beijing Da Xue Bao* 2004; 36 (2): 131-134
 30. Shu S, Liu Y, Wang L, Meng QH. Transforming growth factor-beta 1 is associated with kidney damage in patients with essential hypertension: renoprotective effect of ACE inhibitor and/or angiotensin II receptor blocker. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (9): 2841-2846
 31. Hirschberg R, Wang S, Mitu GM. Functional symbiosis between endothelium and epithelial cells in glomeruli. *Cell Tissue Res* 2008; 331 (2): 485-493
 32. Eremina V, Baedle HJ, Quaggin SE. Role of the VEGF-signaling pathway in the glomerulus: evidence for crosstalk between components of glomerular filtration barrier. *Nephron Physiol* 2007; 106 (2): 32-37
 33. Guan F, Villegas G, Teichman J et al. Autocrine VEGF-A system in podocytes regulates podocin and its interaction with CD2AP. *Am J Physiol Renal* 2006; 291 (2): F422-F428
 34. Eremina V, Cui S, Gerber H et al. Vascular endothelial growth factor signaling in the podocytes-endothelial compartment is required for mesangial cell migration and survival. *J Am Nephrol* 2006; 17 (3): 724-735
 35. Chen S, Lee JS, Iglesias-de la Cruz MC et al. Angiotensin II stimulates alpha3 (IV) collagen production in mouse podocytes via TGF-beta and VEGF signaling: implication for diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (7): 1320-1328
 36. Thomas S, Vanuystel J, Gruden G et al. Vascular endothelial growth factor receptors in human mesangium in vitro and in glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (7): 1236-1243
 37. Amamiya T, Sasamura H, Mifune M et al. Vascular endothelial growth factor activates MAP kinase and enhances collagen synthesis in human mesangial cells. *Kidney Int* 1999; 56 (6): 2055-2063
 38. Liu E, Marimoto M, Kitajima S et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in kidney leads to progressive impairment of glomerular function. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (7): 2094-2104
 39. Yamauchi T, Ogura T, Oishi T et al. The angiotensin 1-converting enzyme inhibitor cilazapril inhibits the platelet-derived growth factor B chain expression in glomeruli of spontaneously hypertensive rats. *Ren Physiol Biochem* 1995; 18 (5): 237-245
 40. Higueroelo S, Romero R. Angiotensin II requires PDGF-BB to induce DNA synthesis in rat mesangial cells cultured in exogenous insulin free medium. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (4): 694-700
 41. Floege J, Eitner F, Alpers CE. A new look at platelet-derived growth factor in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (1): 12-23
 42. Kretzler M. Regulation of adhesive interaction between podocytes and glomerular basement membrane. *Microsc Res Tech* 2002; 57 (4): 247-253
 43. Dai C, Stolz DB, Bastacky Si et al. Essential role of integrin-linked kinase in podocytes biology: bridging the integrin and slit diaphragm signaling. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (8): 2164-2175
 44. Dessapt CBM, Hayward A, Viberti G, Gnudi L. TGF- β_1 and mechanical stretch reduce murine podocytes adhesion to extracellular matrix substrate and modulate β_1 integrin expression/ maturation in vitro. *Diabetologia* 2005; [suppl 1]: A28 (abstract)
 45. Kanasaki K, Kanda Y, Palmsten K et al. Integrin beta1-mediated matrix assembly and signaling are critical for the normal development and function of kidney glomerulus. *Dev Biol* 2008; 313 (2): 584-593
 46. Riser BL, Ladson-Wofford S, Sharba A et al. TGF-beta receptor expression and binding in rat mesangial cells: modulation by glucose and cyclic mechanical strain. *Kidney Int* 1999; 56 (2): 428-439
 47. Gruden G, Zonca S, Hayward A et al. Mechanical stretch-induced fibronectin and transforming growth factor-beta 1 production in human mesangial cells is p38 mitogen-activated protein kinase dependent. *Diabetes* 2000; 49 (4): 655-661
 48. Harris RC, Haralson MA, Badr KF. Continuous stretch-relaxation in culture alters rat mesangial cell morphology, growth characteristics and metabolic activity. *Lab Invest* 1992; 66 (3): 548-554
 49. Riser BL, Cortes P, Zhao X et al. Intraglomerular pressure and mesangial stretching stimulate extracellular matrix formation in the rat. *J Clin Invest* 1992; 90 (5): 1932-1943
 50. Yasuda T, Kondo S, Homma T, Harris RC. Regulation of extracellular matrix by mechanical stress in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1996; 98 (9): 1991-2000
 51. Heilig CW, Concepcion LA, Riser BL et al. Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in normal glucose milieu mimics diabetic phenotype. *J Clin Invest* 1995; 96 (8): 1802-1814
 52. Chen S, Heilig KO, Brosius FC, Heilig CW. Diabetes increases glomerular GLUT1 and antisense-GLUT1 protects against diabetic glomerulosclerosis (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 46A
 53. Gnudi L, Viberti G, Raji L et al. GLUT-1 overexpression:

link between hemodynamic and metabolic factors in glomerular injury? *Hypertension* 2003; 42 (1): 19-24

54. Gnudi L, Viberti G. The link between mechanical stretch and glucose metabolism – a conceptual advance in understanding diabetic (and nondiabetic?) renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (2): 318-321

55. Gruden G, Setti G, Hayward A et al. Mechanical stretch induces monocyte chemoattractant activity via an NF-kappa B-dependent monocyte chemoattractant protein-1-mediated pathway in human mesangial cells: inhibition by rosiglitazone. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (3): 688-696

56. Riser BL, Varani J, Cortes P et al. Cyclic stretching of mesangial cells up-regulated intercellular adhesion molecule-1 and leukocyte adherence: a possible new mechanism for glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 2001; 158 (1): 11-17

57. Giunti S, Pinach S, Arnoldi L et al. The MCP/CCR2 system has direct proinflammatory effects in human mesangial cells. *Kidney Int* 2006; 69 (5): 856-863

58. Giunti S, Tesch GH, Pinach S et al. Monocyte chemoattractant protein-1 has prosclerotic effects both in a mouse model of experimental diabetes and in vitro in human mesangial cells. *Diabetologia* 2008; 51 (1): 198-207

59. Park J, Ryu S, Li JJ et al. MCP/CCR2 system is involved in high glucose-induced fibronectin and type IV collagen expression in cultured mesangial cells. *Am J Physiol Renal* 2008; 295 (3): F749-F757

Поступила в редакцию 18.08.2009 г.

Принята в печать 23.11.2009 г.

© А.Ю.Жариков, Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, В.В.Лампатов, 2009
УДК 616.613-003.7-02:548.22

А.Ю. Жариков¹, Я.Ф. Зверев¹, В.М. Брюханов¹, В.В. Лампатов¹

МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ КРИСТАЛЛОВ ПРИ ОКСАЛАТНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ

A.Yu. Zharikov, Ya.F. Zverev, V.M. Brukhanov, V.V. Lampatov

MECHANISM OF FORMATION OF CRYSTALS IN OXALATE NEPHROLITHIASIS

¹ Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г.Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

Настоящий обзор литературы посвящен современному пониманию механизма формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе. Согласно современным представлениям, важнейшим звеном патогенеза оксалатного нефролитиаза является образование в интерстициальном пространстве между базальными мембранами тонкого отдела петли Генле и почечного сосочка минерал-органических отложений (бляшки Рэндалла), их открытие в мочевое пространство вследствие повреждения или гибели нефроцитов, и формирование на них под действием движущих сил кристаллизации оксалатных камней. В условиях наличия метаболических нарушений (гиперкальциурия, гиперфосфатурия, гипероксалурия) этот факт, по-видимому, приобретает ключевое значение в развитии оксалатного нефролитиаза.

Ключевые слова: механизм формирования кристаллов, бляшки Рэндалла, движущие силы кристаллизации.

ABSTRACT

This review of literature devoted to the current understanding of the mechanism of the formation of oxalate crystals in nephrolithiasis. According to current concepts, the most important link of pathogenesis of oxalate nephrolithiasis is the formation in the interstitial space between the basal membranes thin loops of Henle and the renal papilla of the mineral-organic deposits (Randall plaques), their discovery in the urinary space leads to damage or destruction nephrocyteds, and formation them the driving forces for crystallization of calcium oxalate stones. In the presence of metabolic disorders (hypercalciuria, hyperphosphaturia, hyperoxaluria), this fact seems, became crucial in the development of oxalate nephrolithiasis.

Key words: mechanism of formation of crystals, plaques Randall, motion zhuschie force of crystallization.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема изучения патогенеза мочекаменной болезни на исходе первого десятилетия XXI в. сохраняет свою актуальность, более того, интенсивность исследований с каждым годом нарастает. Не подвергая сомнению полиэтиологичность нефролитиаза, исследователи стараются конкретизировать механизмы его развития, пытаются найти связь между различными звеньями патогенеза. В ходе этих поисков многие вопросы удается выяснить, что, впрочем, тут же приводит к возникновению новых. Выдвигаются различные гипотезы, порой противоречащие друг другу, но все же по-своему мотивированные. И тем не менее, знания, накопленные за последние 15–20 лет, позволяют с оптимизмом смотреть в будущее исследований патогенеза мочекаменной болезни.

К сегодняшнему дню удалось очертить целый круг проблем, которые требуют особого внимания.

В опубликованных ранее обзорах литературы мы рассмотрели значение физико-химических факторов кристаллизации, а также различных веществ, выступающих в качестве модуляторов этого процесса. В настоящем обзоре, опираясь на современные научные представления, мы попытаемся найти ответы на ряд не менее важных вопросов. Где начинается процесс кристаллизации, ведущий к образованию почечных камней, и каков механизм этого процесса? Что является пусковым звеном литогенеза, и какие этиологические факторы имеют наибольшее значение? Мы полагаем, что четкие ответы на данные вопросы в значительной степени должны прояснить особенности патогенеза оксалатного нефролитиаза и, в конечном счете, помочь в выработке новых стратегических направлений лечения мочекаменной болезни (МКБ).

Приступая к обсуждению этой важной темы, хочется отметить, что мы находимся под впечатлением блестящего обзора литературы Rosemary Ryall, недавно опубликованного в журнале «Urological research» [1]. Ключевой фразой этого

Зверев Я.Ф. Алтайский медицинский университет, каф. фармакологии. 656038, г.Барнаул, пр.Ленина, 40, тел. (3852) 26-08-35, E-mail: zver@asmu.ru

обзора, на наш взгляд, является следующая: «... Следует удивляться не тому, что образуются почечные камни, а тому – что они образуются не у всех...». Эта цитата, по нашему мнению, несколько по-иному расставляет акценты в обсуждаемой проблеме и заставляет взглянуть на нее под другим углом.

Локализация первичной фазы кристаллизации в нефроне

Достаточно давно установлено, что кальциевые депозиты откладываются преимущественно в районе почечного сосочка [2–5]. Эти данные подтверждаются многими исследованиями, проведенными, в том числе, и в нашей лаборатории [6, 7]. Однако каков механизм образования и транспорта кристаллического материала в нефроне? На протяжении многих лет этот вопрос остается открытым. Возможно, самые первые сведения, проливающие свет на эту проблему, были получены еще в XIX в. F.G. Henle. Он обнаружил присутствие кальцификатов в области петлевиidного сегмента нефрона, который впоследствии получил его имя и известен нам как «петля Генле» [8]. Важнейшим этапом в изучении первичной локализации и механизма камнеобразования стало открытие, сделанное Alexander Randall в 1937 г. Он определил, что процесс формирования кристаллических отложений инициируется в области верхушек почечных сосочков на специфических минерал-органических образованиях, получивших затем название «бляшки Рэндалла» [9, 10]. Забегая вперед, отметим, что это открытие сыграло очень важную роль в понимании патогенеза МКБ, что мы подробнее обсудим ниже. В наши дни к проблеме установления локализации первичной фазы литогенеза вернулись лишь в 1990-е годы. В 1996 г. нидерландский исследователь Dik Kok, используя модель, позволяющую проследить образование кристаллов на протяжении нефрона, а также эксперименты *in vitro*, установил, что при нормальных показателях времени транзита кристаллических частиц формирование кальциевых отложений начинается в районе изгиба петли Генле, а уже потом они определяют в собирательных трубках, где происходит увеличение размеров кристаллов [11]. Впоследствии появились сведения, подтверждающие, что кристаллизация, вероятнее всего, начинается в петле Генле либо в конечных отделах проксимальных канальцев, но не в дистальных отделах нефрона [12–14]. Решающую же роль в установлении локализации начальной фазы камнеобразования сыграли исследования, проводимые с начала двухтысячных годов группой американских исследователей под руководством Andrew Evan, результаты кото-

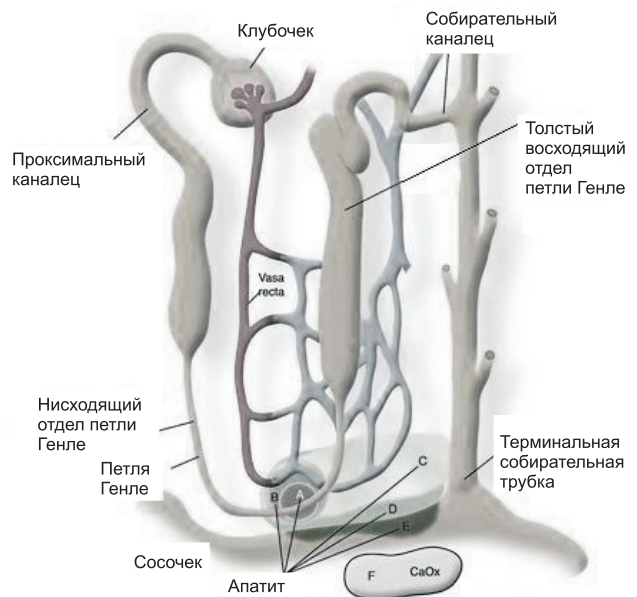


Рис. 1. Локализация первичной фазы камнеобразования (по D.A. Bushinsky, 2003). А – первоначальная кристаллизация на базальной мембране тонкого отдела петли Генле; В – пенетрирование кристаллического материала в область vasa recta; С – последующее пенетрирование кристаллического материала в терминальные собирательные трубки; D – окончательное формирование первичных кристаллов на вершине сосочка; E – эрозия уротелия и прорыв первичных кристаллов в мочеовое пространство.

рых прочно утвердились в научном сообществе [15–17]. Из полученных этой группой данных следует, что первоначальная кристаллизация происходит в районе базальной мембраны тонкого отдела петли Генле, после чего кальциевые депозиты прорастают через зону vasa recta в интерстиций и далее в большинстве случаев – в сосочек, где и происходит окончательное формирование камней (рис. 1). Параллельно было показано, что кристаллы ни при каких условиях не обнаруживаются в люминальном пространстве канальцев как внутренней, так и внешней частей коркового и мозгового веществ почки. Таким образом, было наглядно продемонстрировано, что начальным местом кристаллизации является тонкий отдел петли Генле, а точнее его базальная часть и прилегающий интерстиций.

Механизмы первичной кристаллизации

Приступая к разбору дискуссии о механизмах первичной кристаллизации, мы сочли необходимым отметить, что сам по себе факт начала камнеобразования в тонком отделе петли Генле вряд ли стоит считать удивительным. Его вполне можно объяснить анатомическими и физиологическими особенностями указанного отдела нефрона. Уротелий здесь представлен всего одним слоем клеток, а его базальная мембрана состоит преимущественно из коллагена в сочетании с различными мукополисахаридами, причем прилегающий

интерстиций содержит большое количество протеогликанов, главным образом – гиалуроновую кислоту [18–20]. Это означает, что, с одной стороны, кристаллический материал, образующийся в нефроне, путем парацеллюлярного транспорта достаточно легко может проникать через тонкий слой клеток и участвовать в первичной кристаллизации. С другой стороны – присутствующий в интерстиции гиалуронан, наряду с мембранным коллагеном, является одним из главных промоутеров камнеобразования [21, 22]. Кроме того, моча в тонком отделе петли Генле и прилегающем интерстиции всегда пересыщена солями кальция и фосфора, что объясняется особенностями ренального транспорта. Как известно, мембрана тонкого нисходящего отдела петли Генле в высокой степени проницаема для воды и практически непроницаема для электролитов. В результате по мере продвижения по петле моча концентрируется и может пересыщаться фосфатами и кальцием [20, 23]. Экспериментально установлено, что уже в районе изгиба петли концентрация ионов кальция в моче увеличивается до 3 ммоль, концентрация фосфат-ионов варьируется в диапазоне 0,8–48 ммоль, а значение рН возрастает до 7,4 [24]. Далее кальцием и фосфором пересыщается интерстициальное пространство, что особенно важно для формирования камней. Механизм этого пересыщения можно представить следующим образом. В условиях повышения концентрации ионов Ca^{2+} в нефроне усиливается реабсорбция данного электролита в толстом восходящем отделе петли Генле. По механизму противоточного обмена катион поступает в интерстиций, откуда по логике должен транспортироваться в *vasa recta*. Однако данный транспорт невозможен, поскольку в сосуде также очень высокая концентрация кальция и, следовательно, ионы остаются в интерстиции. Кроме того, высокий уровень катионов Ca^{2+} в крови через стимуляцию соответствующих рецепторов может угнетать реабсорбцию воды в собирательных трубках, что еще больше увеличивает количество кальция в интерстициальном пространстве [25]. Как следствие, в области базальной мембраны, непосредственно контактирующей с интерстицием, может возрастать концентрация ионов Ca^{2+} и PO_4^{3-} , а также рН до уровня, при котором образуется апатит. Таким образом, создается сверхнасыщение мочи и интерстиция фосфатом кальция, что является одним из начальных факторов, провоцирующих камнеобразование [26]. Однако хорошо известно, что само по себе пересыщение не может вызывать литогенез, хотя важная этиологическая роль гиперкальциурии, гиперфосфатурии и гипероксалурии не под-

вергается сомнению [26–28]. С чего же тогда начинается камнеобразование? Что является пусковым звеном в этом процессе? Эти вопросы являются, пожалуй, наиболее проблемными при изучении патогенеза нефролитиаза, и здесь в научном сообществе до сих пор единое мнение не сформировалось.

Сегодня существуют три гипотезы, по-разному объясняющие причины и механизмы кристаллизации [7, 26, 29]. Первая носит название «теория свободных частиц» [30]. Согласно таковой, первичное ядро кристаллов образуется в просвете почечных канальцев путем гомогенной нуклеации в результате смены фаз (увеличения пересыщения), что ведет к осаждению слаборастворимых солей. Затем наблюдаются рост кристаллов и последующая их задержка в просвете дистальных канальцев, что обуславливает обструкцию канальцевого сегмента. По всей видимости, данная гипотеза применима лишь к тем камням, которые образуются в собирательной системе почек (почечная лоханка, мочеточники, мочевого пузыря). Вторая гипотеза – это так называемая «теория фиксированных частиц» [31, 32]. Ее суть заключается в том, что образовавшееся в просвете почечных канальцев первичное ядро кристалла подвергается адгезии на поверхности клеток канальцевого эпителия, после чего наблюдается дальнейшая агрегация и рост кристаллического материала. Основная проблема этой гипотезы – не ясно, почему кристаллы могут осажаться на уротелии? В настоящий момент превалирует точка зрения, что это происходит из-за повреждения нефроцитов. Правда, неопровержимых доказательств указанного факта нет, поэтому дискуссия по данному поводу носит сегодня острый характер.

Наконец, третья гипотеза, которая, пожалуй, является наиболее актуальной. В буквальном переводе с английского языка она звучит как «гипотеза бляшек Рэндалла» (Randall's plaque hypothesis) [33]. Именно ей в научной литературе сегодня уделяется максимальное внимание. Поэтому мы остановимся на ее описании более подробно, тем более, что фактор возможного повреждения уротелия в качестве иницирующего механизма и здесь является ключевым моментом.

Общая суть данной гипотезы заключается в том, что кристаллы преципитируются из мочи на специфических кристаллических матрицах интерстициального фосфата кальция (бляшки Рэндалла, БР), которые появляются на базальной мембране уротелия в результате потери нормального эпителиального покрытия почечного сосочка и являются ядром для первичной нуклеации кристаллов. Для

полноты восприятия сути данной теории ее описание логично разбить на две части – во-первых, разобраться: что же такое бляшки Рэндалла? Какова их локализация, анатомия и патофизиология? Во-вторых, попытаться охарактеризовать с современных позиций механизм адгезии и роста кристаллов на этих бляшках.

Роль бляшек Рэндалла в механизме камнеобразования

В серии статей A.Randall, появившихся в середине 30-х годов, были опубликованы результаты посмертного изучения сосочков значительного количества по внешнему виду нормальных почек. В папиллярном интерстиции многих почек (около 20%) выявлялись зоны белесовато-кремового цвета, частично локализованные субэпителиально, которые при световой микроскопии оказались отложениями кальциевых солей, названными впоследствии «бляшками Рэндалла» [9, 10]. Примечательным явилось то, что обнаруженные бляшки присутствовали главным образом в почках людей, страдавших нефролитиазом как, впрочем, и в некоторых почках лиц без этой патологии. Эти включения по словам автора «...были насколько невинны, настолько и аномальны...» по сравнению с окружающей их интерстициальной тканью почечного сосочка. В исторической работе 1940 г. A.Randall на основании обследования 1154 пар трупных почек, проведенного его сотрудником Paul Leberman, установил, что около 15% почек содержали идентичные бляшки вблизи папиллярной верхушки. Попутно заметим, что аналогичные депозиты были выявлены и в просвете некоторых почечных канальцев, хотя таких образцов было значительно меньше [34, 35]. Полученные результаты позволили выдвинуть теорию, согласно которой выявленные бляшки имеют прямое отношение к патогенезу нефролитиаза и являются иницирующим ядром (nidus), вокруг которого впоследствии формируются почечные камни. Для такого вывода у автора были следующие основания:

1. Обнаруженные во время аутопсии конкременты зачастую были плотно связаны с интерстициальной папиллярной бляшкой.

2. В местах локализации интерстициальной бляшки, как правило, уротелиальное клеточное покрытие было потеряно, что позволяло бляшке вступать в непосредственный контакт с протекающей мочой.

3. Некоторые несвязанные с бляшкой конкременты имели вогнутую поверхность с вкраплениями фосфата кальция, которая вполне могла соответствовать месту изначального соединения с поверхностью бляшки.

Кроме того, важной находкой явилось установление того, что описываемая папиллярная бляшка состояла из карбоната и, главным образом, из фосфата кальция (апатита), в то время как прикрепленные камни обычно состояли из оксалата кальция.

Предложенная A.Randall теория носила революционный характер, однако в силу целого ряда объективных обстоятельств, естественно, не могла ответить на все возникавшие вопросы. Отсутствие в то время соответствующих методов морфологического исследования, невозможность получить для изучения «живой» материал и установить точный химический состав кристаллического материала, из которого состоит бляшка, недостаток соответствующих клинических данных привели автора к ряду ошибочных выводов. Например, A.Randall полагал, что бляшки Рэндалла является универсальным местом образования всех почечных камней, в том числе и уратных, что со временем было опровергнуто [33]. Так что, нет ничего удивительного в том, что постепенно интерес к данной гипотезе был утерян.

Следует признать, что поводы для сомнений действительно существовали и существуют до сих пор. Установлено, например, что бляшки Рэндалла образуются, как правило, у людей, чей возраст превышает 50 лет, тогда как клинический пик развития нефролитиаза находится между 20 и 50 годами. Выяснено также, что частота БР в общей популяции существенно превышает количество пациентов с МКБ, а обнаруживаемые оксалатные камни далеко не всегда соединены с бляшкой [36, 37]. Кроме того, заслуживает внимания мысль о том, что БР отнюдь не являются признаком патологии, а представляют собой своеобразные кластеры гранул, предназначенных для хранения избытка слаборастворимых кальциевых солей. Именно такие гранулы давно обнаружены у многих представителей растительного и животного мира [1, 3, 38, 39]. По мнению приведенных авторов, если бы БР были признаком заболевания, а не важным фактором адаптации, они бы неминуемо исчезли в ходе тысячелетней эволюции.

И все же, в конце XX столетия интерес к бляшкам Рэндалла как к фактору, иницирующему калькулез, вспыхнул вновь. И главная заслуга в этом принадлежит группе американских исследователей из университета Индианаполиса под руководством А.Р. Evan. Правда, опыт показывает, что следует весьма осторожно относиться к результатам, полученным лишь одной группой исследователей и не подтвержденным другими. Возможно, существующая «монополия» обусловлена сложностью методических приемов, связанных с воз-

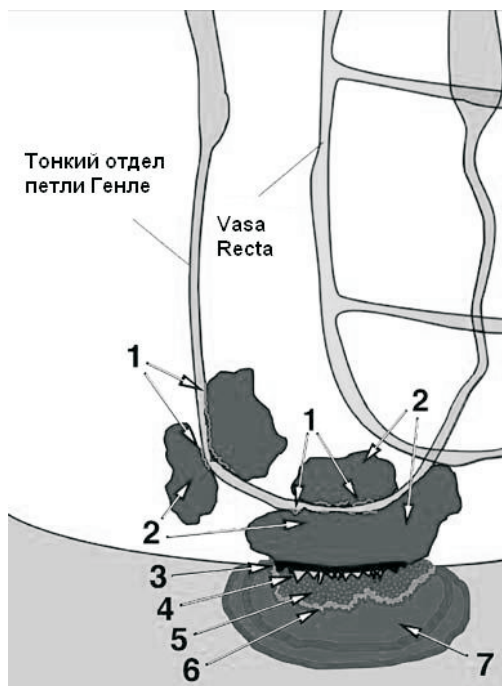


Рис. 2. Механизм формирования оксалатных камней на бляшках Рэндалла (по А.Р.Еван, 2009). 1 – отложение апатитных депозитов на базальной мембране тонкого отдела петли Генле; 2 – перемещение апатитных депозитов в интерстициальное пространство и формирование на них органической матрицы (образование бляшек Рэндалла); 3 – эрозия уротелия и прорыв бляшек Рэндалла в мочевое пространство; 4 – формирование на бляшках аморфных кристаллов апатита; 5 – покрытие минерального слоя матричными молекулами; 6 – образование слоя органического апатита; 7 – формирование слоя, представленного апатитом и кальций-оксалатными минералами с образованием внешнего слоя камня в виде оксалата кальция.

возможностью прижизненного исследования биологического материала, что по понятным причинам доступно далеко не всем лабораториям. Как бы то ни было, достижения А.Р.Еван и его сотрудников весьма значительны и признаны сегодня научным сообществом, поскольку позволяют существенно продвинуться в понимании механизмов литогенеза. Настоящим прорывом явились уже упомянутые эксперименты 2002–2003 гг. В течение последующих лет эта группа исследователей провела целый ряд опытов, направленных на конкретизацию сведений о процессах камнеобразования [40–47]. В результате было получено довольно большое количество данных, позволивших составить представление о механизмах кристаллизации на бляшках Рэндалла. Проведя анализ и обобщение этих данных, можно с определенной долей уверенности утверждать, что события развиваются следующим образом (рис. 2).

Первым этапом в процессе литогенеза оксалатных камней является образование интерстициальных бляшек, большинство из которых простираются от базальной части нисходящего отдела

петли Генле через зону vasa recta на базальную область уротелия в районе вершины почечного сосочка. Затем эти бляшки, изначально скрытые под слоем эпителия, пенетрируют его и открываются в просвет мочевого пространства, приобретая прямой контакт с мочой, пересыщенной нерастворимыми соединениями CaP и CaOx (оговоримся, что здесь мы сознательно опускаем значение и механизмы гиперкальциурии, гиперфосфатурии, гипероксалурии и других этиологических факторов, которые будут рассмотрены ниже). Причины этого явления по сей день не до конца установлены. Наиболее широко распространено мнение, согласно которому открытие бляшек Рэндалла в мочевое пространство происходит в результате повреждения или гибели нефроцитов. Вступившая в контакт с мочой бляшка начинает покрываться новым матричным слоем, состоящим, главным образом, из почечных протеинов и ионов. Затем на этой новой матрице в результате химического взаимодействия ионов Ca^{2+} и PO_4^{3-} образуются мельчайшие аморфные кристаллы апатита, которые в виде последовательных слоев формируют непрерывную лентообразную структуру чередующихся слоев матрицы и кристаллов, полностью покрывающих поверхностную часть бляшки. По мере нарастания интенсивности процесса в определенный момент времени количество кристаллического материала превышает определенный энергетический порог и провоцирует взрывообразный рост больших и малых кристаллов уже органического апатита, т.е. апатита, покрытого гликопротеиновой матрицей. Это быстрое образование биоминералов апатита результируется в нагромождении разноразмерных кристаллов в мочевое пространство. Таким образом, создается ядро для последующей адгезии и агрегации кристаллов оксалата кальция. В дальнейшем при участии стимуляторов литогенеза на этом ядре, состоящем из апатита и органической матрицы, активно адгезируются молекулы минералов вевеллита и веделлита, что приводит к формированию еще одного слоя, представленного в равной степени как CaP , так и CaOx . Заключительным этапом формирования камней является моноагрегация кристаллов оксалата кальция, приводящая к образованию наружного слоя камня, состоящего только из кальций-оксалатных минералов.

Описанные механизмы наглядно демонстрируют, что в основе оксалатного литогенеза лежит гетерогенная нуклеация, а для ее осуществления необходимо наличие апатитного ядра. И действительно, на сегодняшний день многими исследованиями подтверждено, что для образования окса-

латных камней строго необходимо ядро апатита, и поэтому у больных данной формой мочекаменной болезни оксалатные камни в 75% случаев определяются именно на бляшках Рэндалла, а присутствие самих бляшек выявляется практически у всех пациентов [21, 47–49].

Таким образом, согласно современным представлениям, одним из основных звеньев патогенеза оксалатного нефролитиаза является образование бляшек Рэндалла в интерстиции, прилегающей к базальной части тонкого отдела петли Генле, и их открывание в мочевое пространство в районе вершины почечного сосочка, где под влиянием движущих сил на ядре апатита происходит образование оксалатных камней.

Мы не случайно упомянули здесь термин «движущие силы кристаллизации». По-видимому, само по себе существование бляшек Рэндалла еще не означает, что обязательно следует ожидать развития такого сложного и многофакторного процесса, как оксалатный нефролитиаз. Об этом, например, наглядно свидетельствует цифра – у 43% здоровых людей достоверно детектируются эти бляшки [15]. С определенной долей афористичности можно утверждать, что наличие бляшки не всегда гарантирует развитие оксалатного нефролитиаза, но при нефролитиазе – наличие бляшки обязательно. Скорее всего, необходимо дополнительное присутствие достаточно мощных этиологических и патогенетических факторов, которые в современной литературе принято называть «движущие силы кристаллизации». Поэтому далее мы попытаемся обсудить современные представления об этих дополнительных инициирующих факторах нефролитиаза.

Движущие силы кристаллизации

Вне всяких сомнений, важнейшую роль в развитии оксалатного нефролитиаза играют метаболические нарушения. Они требуют отдельного рассмотрения, без которого понимание патогенеза мочекаменной болезни вряд ли можно считать полноценным. В первую очередь, к таковым следует отнести те нарушения гомеостаза, которые способствуют пересыщению мочи и тканей почки нерастворимыми соединениями фосфата и оксалата кальция. Ранее мы обсуждали, что пересыщение может возникать в результате уменьшения объема мочи, замедления скорости ее тока по нефрону, ослабления функциональной активности буферных систем мочи и т.д. [28]. Однако решающим фактором чрезмерного увеличения концентрации нерастворимых солей в моче следует признать аномально повышенный уровень экскретируемых ионов Ca^{2+} , PO_4^{3-} , $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$. Иными сло-

вами – это гиперкальциурия, гиперфосфатурия и гипероксалурия.

Гиперкальциурия

Принято считать, что гиперкальциурия – наиболее значимое метаболическое нарушение, способствующее литогенезу [50–54]. Ее механизмы сложны и многогранны, но при этом неплохо изучены и достаточно подробно описаны в литературе [55, 56]. Учитывая это, мы остановимся лишь на основных причинах развития данного нарушения.

Во-первых, гиперкальциурия может носить идиопатический характер. Согласно современным представлениям, она может быть обусловлена целым рядом факторов: повышением плазменного уровня кальцитриола ($1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$), влекущим за собой усиление всасывания ионов кальция в кишечнике и усиление их реабсорбции в почках; увеличением экспрессии рецепторов витамина D; высоким уровнем поступления с пищей глюкозы, сахарозы, натрия, протеинов и самого кальция [57–60]. Во-вторых, причиной гиперкальциурии могут являться генетические нарушения. К таковым относятся болезнь Дента, синдром Барттера, аутосомальная доминантная гипокальциемическая гиперкальциурия и так называемая семейная гипомagneмия, сопровождающаяся гиперкальциурией [61–65]. Наконец, гиперкальциурия может развиваться вследствие первичного гиперпаратиреоидизма [66].

В любом случае, в моче и интерстициальной жидкости резко увеличивается концентрация ионов кальция, который вступает в химическое взаимодействие с различными анионами (в первую очередь с PO_4^{3-} и $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$) и образует большое количество нерастворимых биоминералов (апатит, вевеллит и др.), осаждающихся при соответствующих условиях на бляшках Рэндалла и провоцирующих камнеобразование.

Вместе с тем, если внимательно рассмотреть стехиометрию реакции образования указанных минералов, станет понятно, что для синтеза одной молекулы апатита требуется 3 моля ионов кальция и 2 моля фосфат-ионов, а для синтеза вевеллита – по одному молю ионов кальция и оксалат-ионов. Т.е., пересыщение солями CaP и CaOx в моче может наблюдаться лишь тогда, когда концентрация анионов повышена до уровня, сопоставимого с таковым для кальция. Поэтому важное значение здесь приобретают следующие два фактора, которые можно отнести к этиологическим: гиперфосфатурия и гипероксалурия.

Гиперфосфатурия

Хорошо известно, что регуляторные механизмы обмена кальция и фосфора в организме тесно

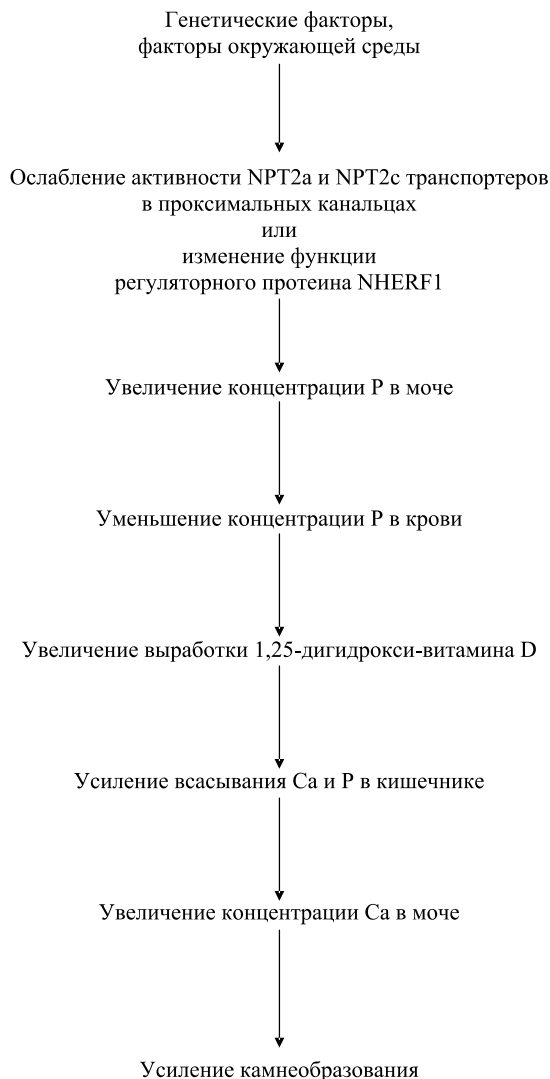


Рис. 3. Механизм развития гиперфосфатурии (по М. Levi и соавт., 2008).

связаны. Всасывание, распределение в тканях, а также выведение фосфат-ионов, наряду с кальцием, определяются прежде всего активностью паратиреоидного гормона и витамина D [20]. Поэтому неудивительно, что фосфатурия зачастую наблюдается совместно с гиперкальциемией, и в большинстве случаев их следует рассматривать в комплексе [67]. Тем не менее, гиперфосфатурия может являться вполне самостоятельным метаболическим нарушением и, более того, сама может провоцировать развитие гиперкальциемии. Проведенные в 2001 г. эксперименты показали, что при обследовании 207 пациентов с кальциевым нефролитиазом у 20% из них было зафиксировано снижение уровня максимальной реабсорбции ионов PO_4^{3-} в проксимальных канальцах почек [68]. Следствием этого являлось увеличение у больных концентрации фосфат-ионов в моче и снижение в крови. В результате компенсаторно увеличивалась продукция 1,25-дигидрокси-витамина D, что по-

влекло усиление всасывание ионов Ca^{2+} и PO_4^{3-} в кишечнике. В конечном счете, возникал порочный круг, еще больше повышалось содержание фосфора в моче, а также возрастала экскреция кальция. Все это способствовало образованию нерастворимых минералов апатита.

Согласно современным представлениям, в развитии гиперфосфатурии важную роль играет дисфункция почечных транспортеров, осуществляющих реабсорбцию фосфат-ионов. К таковым относятся два $\text{Na}^+-\text{PO}_4^{3-}$ переносчика (NPT2a и NPT2c), которые локализованы на апикальной мембране клеток проксимальных канальцев почек и функционируют в зависимости от гормональных влияний и градиента натрия [67]. Недавние исследования показали, что мутации этих транспортеров (или генов их кодирующих) способствуют усилению почечной экскреции фосфатов и провоцируют развитие нефролитиаза [69–72]. Кроме того, фосфатурия может быть обусловлена мутациями специфического белка, регулирующего активность указанных транспортеров [73]. Этот белок, называемый «регуляторным фактором 1 натрий-водородного обменника» (NHERF1), в клетках канальцев взаимодействует с С-терминалями указанных выше транспортеров и играет важную роль в трафике и транскрипционной регуляции этих переносчиков [74–76]. При его дисфункции снижается активность натрий-фосфорных обменников и как следствие – нарушается реабсорбция фосфат-ионов. Добавим, что изменение активности этих переносчиков может быть вызвано не только их мутациями, но и некоторыми функциональными нарушениями.

Таким образом, гиперфосфатурия может быть признана важным этиологическим фактором литогенеза, а именно – фактором образования апатита. Механизм данного процесса схематично представлен на рис. 3.

Гипероксалурия

Важнейшим метаболическим нарушением, определяющим синтез оксалатных камней, является гипероксалурия. Под гипероксалурией понимают состояние, когда за сутки у человека с мочой экскретируется более 40 мг аниона щавелевой кислоты [77]. В этих условиях в нефроне возникает сверхнасыщение оксалатом, который вступает в реакцию с ионами кальция и образует минералы вевеллита и веделлита, впоследствии откладывающихся на апатитном ядре бляшек Рэндалла.

Гипероксалурия может быть первичной и вторичной. Первичная гипероксалурия (ПГ) возникает в результате мутации хотя бы одного из двух генов – AGXT (ПГ 1-го типа) и GHHPR (ПГ 2-го

типа), что приводит к чрезмерной продукции оксалата в печени и соответственно – к увеличению его экскреции с мочой [78]. Установлено, что ген AGXT кодирует образование фермента аланинглиоксилатаминотрансферазы в пероксисомах клеток печени, функция которого – преобразование глиоксалевой кислоты в глицин. Мутация этого гена приводит к дефициту фермента, в органеллах и цитоплазме гепатоцитов накапливается глиоксилат, из которого, как известно, в дальнейшем синтезируется оксалат-ион [79, 80]. В свою очередь, мутация гена GHHPR обуславливает рецессию синтеза двух ферментов: глиоксилатредуктазы и гидроксипируватредуктазы, которые необходимы для метаболизма глиоксалевой кислоты до гликолата и пирувата соответственно. В результате – накопление глиоксилата и последующее увеличение синтеза щавелевой кислоты. Образовавшийся таким образом избыток ионов $C_2O_4^{2-}$ выводится через почки, что и приводит к развитию мощной гипероксалурии – вплоть до 100–200 мг/день [78]. Первичная гипероксалурия (ПГ) является тяжелым метаболическим нарушением. У людей с ПГ уже в раннем возрасте наблюдается выраженный нефрокальциноз, а конечным этапом чаще всего становится почечная недостаточность [77]. В этих условиях на фоне другой, зачастую более сложной патологии, значимость нефролитиаза как бы теряется, в связи с чем больший вес в патогенезе оксалатного нефролитиаза придается вторичной гипероксалурии.

Вторичная гипероксалурия может быть обусловлена целым рядом факторов. Во-первых – это избыточное потребление пищевых продуктов, содержащих большое количество щавелевой кислоты. К таковым относятся: зеленые овощи, цитрусовые, виноград, слива, шпинат, ревень, шоколад, чай, кофе, какао, газированные напитки [77]. Во-вторых, причиной повышенной экскреции оксалатов может стать чрезмерное потребление витамина С, поскольку давно известно, что 30% эндогенного оксалата синтезируются именно из аскорбиновой кислоты [81]. В-третьих, гипероксалурия может развиваться вследствие снижения активности кишечной микрофлоры *Oxalobacter formigenes*. Эти бактерии расщепляют примерно 50% экзогенного оксалата, и несложно подсчитать, что их частичный или полный недостаток может обусловить двукратный рост всасывания алиментарной щавелевой кислоты [82, 83]. Добавим, что на современном этапе роли этих бактерий в патогенезе мочекаменной болезни придается довольно большое значение. Более того, некоторыми авторами предлагается использовать культуру данных микроорганизмов в комплексном лечении оксалатного нефролитиаза [84].

Рассматривая механизмы вторичной гипероксалурии, нельзя не отметить важную роль клеточных транспортеров, определяющих перенос оксалат-ионов через мембраны. К таковым относится обменник SLC26A6 Cl⁻/OX²⁻. Этот транспортер находится на апикальной мембране клеток проксимальных канальцев. Его главная задача – реабсорбировать ионы хлора строго в обмен на анионы щавелевой кислоты. В результате нарушений нормальной работы SLC26A6 Cl⁻/OX²⁻ (вследствие мутаций или функциональных изменений, например, повышения концентрации хлора в моче) увеличивается экскреция оксалат-ионов в просвет канальцев, что влечет за собой развитие гипероксалурии [85]. Другим важным транспортером является анионный обменник Slc4a, находящийся на мембране эритроцитов, который в литературе чаще встречается под названием band 3 [86]. Функционирует он сходным образом, т.е. переносит ионы хлора в обмен на оксалат-ион, а значит, тоже может принимать участие в развитии гипероксалурии, что и было подтверждено рядом экспериментов. Установлено, что нарушение нормального функционирования band3-транспортера в высокой степени коррелируется с вероятностью развития гипероксалурии и нефролитиаза [87, 88].

Наконец, причиной вторичной гипероксалурии может явиться дефицит витамина B₆, поскольку он выступает в качестве кофермента аланинглиоксилатаминотрансферазы, метаболизирующего глиоксилат до глицина. В условиях нехватки пиридоксина активность фермента снижается и, как следствие, накапливается глиоксалевая кислота, превращающаяся затем в оксалат [89, 90].

Таким образом, гипероксалурия в сочетании с гиперкальциурией является мощной движущей силой оксалатного литогенеза, поскольку ее результатом становится пересыщение нефрона слаборастворимыми соединениями CaOx. Однако этим роль гипероксалурии в патогенезе нефролитиаза не ограничивается. Согласно современным представлениям, не менее важным является токсическое действие оксалата на клетки уротелия.

Гипотеза о токсическом действии анионов щавелевой кислоты на клетки почечного эпителия существует достаточно давно. Широкое распространение она получила на рубеже XX–XXI столетий после того, как группа американских исследователей под руководством Saeed Khan представила экспериментальные данные, согласно которым повреждающее действие оксалата, наряду с ишемией и воспалением, является одним из основных факторов риска развития мочекаменной болезни [91–94]. При этом токсичность оксалат-

ионов они связали, в первую очередь, со способностью последних генерировать активные формы кислорода, инициируя оксидативный стресс. Это предположение нашло подтверждение в работах других авторов, которые также обнаружили картину массивного образования свободных радикалов на фоне гипероксалурии [95–97]. Добавим, что этот факт был отмечен и нами. В процессе моделирования экспериментального оксалатного нефролитиаза наблюдалась активация свободно-радикального окисления в почках и крови крыс, которая сопровождалась ослаблением активности глутатионпероксидазы, одного из основных антиоксидантных ферментов [98]. Таким образом, факт развития оксидативного стресса в условиях нефролитиаза не вызывает сомнения, но, тем не менее, споры о том, что же является причиной этого явления, не утихают в научной литературе и по сей день. Ряд исследователей категорически не согласны с формулировкой: «оксалат-ионы активируют перекисное окисление липидов, которое затем обуславливает повреждение почечного эпителия». Они считают, что все происходит с точностью до наоборот: вначале в результате каких-либо токсических воздействий происходит деструкция уротелия, а уж затем возникает оксидативный стресс [99–101]. Более того, некоторыми авторами вообще высказываются сомнения в повреждающей роли щавелевой кислоты при литогенезе. В пользу этой точки зрения можно привести некоторые экспериментальные данные. В ряде работ, например, было установлено, что оксалат обладает токсичностью лишь в концентрациях, значительно превышающих физиологические, а повреждение эпителия происходит совсем не в тех отделах нефрона, где обычно фиксируется отложение кальциевых минералов [102, 103]. В данном контексте примечательно, что A.P.Evan с коллегами в исследованиях 2008 г. вообще не зафиксировали каких-либо признаков повреждения нефроцитов, а также развития воспаления и фиброза тканей в биоптатах почечного сосочка пациентов, страдающих оксалатным нефролитиазом [104]. Так что возникшая в последние годы острая дискуссия между сторонниками S.R.Khan и исследователями, поддерживающими взгляды A.P.Evan, пока далека от разрешения [3, 99, 104–110].

Таким образом, гипотезу о токсической роли оксалат-ионов в патогенезе МКБ вряд ли можно признать неоспоримой. И все же ее сторонников пока гораздо больше, чем противников. Поэтому мы, опираясь на соответствующие литературные данные, попытаемся описать конкретные механизмы повреждающего воздействия оксалатов на клетки ренального эпителия.

Каскад событий, развивающихся внутри клеток после воздействия на них оксалат-ионов, можно представить следующим образом. Иницилирующим моментом, по-видимому, следует считать активацию цитозольной фосфолипазы A₂, что приводит к накоплению в клетке трех сигнальных молекул: арахидоновой кислоты, лизофосфатидилхолина и церамида [111–113]. Параллельно наблюдается увеличение продукции в цитоплазме активных форм кислорода, главным образом – H₂O₂ [114]. Правда, пока не совсем ясно, насколько тесно связаны эти процессы причинно-следственными взаимоотношениями (если вообще связаны!). Как бы то ни было, накапливающиеся метаболиты провоцируют снижение заряда и увеличение проницаемости мембран митохондрий, вызывая тем самым дисфункцию этих органелл [115–117]. В результате гомеостаз клетки нарушается, и возникает мощный клеточный ответ: возрастает активность циклооксигеназы 2 (ЦОГ2), что влечет за собой увеличение синтеза простагландинов (главным образом ПГЕ₂); активируется цитохром C; наблюдается деградация IκappaBα – эндогенного ингибитора NF-κappaB фактора транскрипции; активируется перекисное повреждение мембранных липидов и ядерного аппарата [118, 119]. Кроме того, показано, что оксалат может вызывать активацию p38 MAPK/JNK сигнального пути [114]. Результатом описанных процессов становятся активация апоптоза и некроз клеточного эпителия.

Таким образом, факт токсического действия оксалат-ионов на почечные ткани вроде бы очевиден. С другой стороны установлено, что те же самые процессы (т.е. накопление липидных сигнальных молекул и активация перекисного окисления) в некоторых клетках изменяют экспрессию ряда генов, тем самым позволяя этим клеткам адаптироваться и выживать в агрессивных условиях окружающей среды [111–113, 115, 117, 119]. Механизм данной адаптации заключается в активации ранних генов, синтезе остеопонтина, протеинов внеклеточной матрицы, различных ингибиторов кристаллизации и хемокинов [115]. В этих условиях даже поврежденные клетки могут пролиферировать и постепенно восстанавливать свою нормальную структуру. Вероятно, этим можно хотя бы отчасти объяснить возникающие противоречия относительно токсичности оксалат-ионов. Не исключено, что у некоторых людей клетки попросту обладают большей устойчивостью, и именно поэтому не наблюдается значимых признаков повреждения тканей.

Суммируя изложенное, еще раз отметим, что гипероксалурия – весьма мощная движущая сила

оксалатного нефролитиаза. Ее патологическая роль базируется на двух факторах: образование нерастворимых минералов вевеллита и вделлита, обуславливающее пересыщение мочи кристаллическим материалом, и повреждающее действие оксалат-ионов на клетки почечного эпителия, способствующее открытию в мочевое пространство бляшек Рэндалла и образованию на них оксалатных камней.

Другие факторы

Как уже было отмечено, большое значение в токсическом воздействии оксалат-ионов на нефроциты имеют липидные сигнальные пути. В 1999 г. итальянскими исследователями В. Baggio и G. Gambaro из Университета г. Падова была выдвинута весьма интересная гипотеза, общую суть которой можно озвучить следующим образом. Важную роль в развитии оксалатного нефролитиаза способна играть арахидоновая кислота (АК), образуемая из мембранных фосфолипидов [120]. Механизмы литогенного действия АК, согласно предложенной гипотезе, включают ряд определенных моментов. Во-первых, повышение продукции АК индуцирует усиление активности протеинкиназ, которые фосфорилируют оксалатные транспортеры band 2 и band 3. Увеличение активности последних, в свою очередь, приводит к возрастанию экскреции оксалат-ионов в мочевое пространство и развитию гипероксалурии. Во-вторых, из АК, как известно, синтезируются простагландины (в первую очередь ПГЕ₂), которые изменяют различные метаболические процессы, приводя к увеличению резорбции костей, усилению всасывания кальция в кишечнике и ослаблению его реабсорбции в почках. В результате возникает гиперкальциурия. В дальнейшем в моче ионы Ca²⁺ и C₂O₄²⁻ реагируют между собой и образуют большое количество нерастворимых кристаллов оксалата кальция, что обеспечивает пересыщение мочи кристаллическим материалом. Кроме того, нельзя забывать, что образующиеся простагландины, являясь медиаторами воспалительных реакций, могут способствовать повреждению уротелия, создавая условия для адгезии кальциевых минералов.

Для полноты картины различных метаболических нарушений в генезе оксалатных камней отметим, что в последние годы стали появляться сведения, указывающие на связь между риском развития нефролитиаза и нарушениями углеводного обмена. Так, в 2007 г. было продемонстрировано, что у пациентов с повышенной резистентностью к инсулину наблюдается снижение концентрации цитрата в моче, что, по-видимому, обусловлено дисфункцией ренальных переносчиков, участвующих в транспорте лимонной кислоты [121]. Эта инфор-

мация породила предположение, что лекарственные препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину, могут стать весьма перспективными в будущих исследованиях терапии мочекаменной болезни [84].

В последние годы появляется все больше сведений о нанобактериях как об одном из этиологических факторов оксалатного нефролитиаза. Первые данные о наночастицах, обладающих свойствами протеобактерий и присутствующих в крови млекопитающих, появились в 1997 г. [122]. Они представляют собой мельчайшие частицы (80–200 нм), напоминающие по форме снежинки, обладающие уникальным свойством участвовать в процессе биоминерализации. При этом они играют роль своеобразных центров, инициирующих преципитацию апатита в самых разных тканях, что обуславливает развитие множества заболеваний, связанных с эктопической кальцификацией: от атеросклероза до образования желчных камней, от простатита и камней предстательной железы до болезни Альцгеймера, от рака яичников до заболеваний периодонта, от камней мочевого пузыря до мочекаменной болезни и поликистоза почек [1, 123–130]. По мнению исследователей группы Е.О. Kajander и N. Ciftcioglu из центров по изучению нанобактерий Хьюстона и Тампы (США), наночастицы преципитируют апатит из окружающей среды, образуя комплексы апатит–протеин на своей наружной поверхности. Эта сочетаемая с протеинами минерализация позволяет образовать гранулы диаметром до нескольких микронов, которые и служат ядром для последующего роста и агрегации кальциевого депозита [131–133]. Обнаружение этих наночастиц в мочевых камнях человека инспирировало появление гипотезы об их участии в литогенезе [123, 134]. Первые эксперименты на животных подтвердили это предположение. Инъекции взвеси нанобактерий кроликам и крысам индуцировали образование кристаллов в почках [135–137]. А недавно проведенные эксперименты показали наличие прямой корреляции между присутствием бляшек Рэндалла и наличием описываемых наночастиц в почках пациентов с оксалатным нефролитиазом [138]. Это позволило авторам высказать предположение о том, что нанобактерии являются первопричиной образования бляшек Рэндалла и дальнейшего развития МКБ. А это, в свою очередь, открывает новые, принципиально иные пути лечения и профилактики нефролитиаза [138].

Таким образом, получены важные сведения о возможной роли нанобактерий в патогенезе МКБ. Однако многие исследователи пока весьма осторожно относятся к этим сведениям. Во-первых, как

обычно, определенную настороженность вызывает то, что подавляющее большинство данных по этой проблеме получено представителями одной научной группы. Не все коллеги убеждены в самом существовании нанобактерий как живых организмов, а полагают, что выделенные из организма наночастицы являются продуктом взаимодействия апатита с белковыми макромолекулами, как это часто происходит при образовании биоминералов [139, 140]. Наконец, удивление вызывает сама по себе уникальная способность данных нанобактерий участвовать в процессе кальцификации, что совершенно не свойственно другим микроорганизмам [1]. Мы пока предпочитаем воздержаться от комментариев по этому поводу. Но от себя заметим, что если приведенные сведения о роли нанобактерий в патогенезе МКБ подтвердятся, это может в корне изменить стратегию лечения пациентов с нефролитиазом за счет широкого применения антимикробных средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение еще раз отметим, что, согласно современным представлениям, важнейшим звеном патогенеза оксалатного нефролитиаза является образование в интерстициальном пространстве между базальными мембранами тонкого отдела петли Генле и почечного сосочка минерал-органических отложений (бляшки Рэндалла); их открытие в мочевое пространство вследствие повреждения или гибели нефроцитов, и формирование на них под действием движущих сил кристаллизации оксалатных камней. В условиях наличия метаболических нарушений (гиперкальциурия, гиперфосфатурия, гипероксалурия) этот факт, по-видимому, приобретает ключевое значение в развитии оксалатного нефролитиаза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Ryall RL. The future of stone research: rummaging in the attic, Randall's plaque, nanobacteria, and lessons from phylogeny. *Urol Res* 2008; 36(2): 77-97
- Cooke SAR. The site of calcification in the human renal papilla. *Br J Surg* 1970; 57: 890-896
- Haggitt RC, Pitcock JA. Renal medullary calcifications: a light and electron microscopic study. *J Urol* 1971; 106: 342-347
- Burry AF, Axelsen RA, Trollove P, Sallis JD. Calcification in the renal medulla: a classification based on a prospective study of 2261 necropsies. *Hum Pathol* 1976; 7: 435-449
- Stoller ML, Shami GS, McCormick VD, Kerschmann RL. High resolution radiography of cadaveric kidneys: unraveling the mystery of Randall's plaque formation. *J Urol* 1996; 156: 1263-1266
- Kok DJ. Intratubular crystallization events. *World J Urol* 1997; 15 (4): 219-228
- Брюханов ВМ, Зверев ЯФ, Лампатов ВВ и др. Функция почек в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза. *Нефрология* 2008; 12 (1): 69-74
- Henle FGJ. On the anatomy of the kidney. *Goettingen Nachrichten* 1863: 125-135
- Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg* 1937; 105 (6): 1009-1027
- Randall A. The initiating lesions of renal calculus. *Surg Gynecol Obstet* 1937; 64: 201-208
- Kok DJ. Crystallization and stone formation inside the nephron. *Scanning Microsc* 1996; 10: 471-485
- Kok DJ, Schell-Feith EA. Risk factors for crystallization in the nephron: the role of renal development. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (14): S364-S370
- Khan SR, Thamilselvan S. Nephrolithiasis: a consequence of renal epithelial cell exposure to oxalate and calcium oxalate crystals. *Mol Urol* 2000; 4 (4): 305-312
- Schepers MS, Duim RA, Asselman M et al. Internalization of calcium oxalate crystals by renal tubular cells: a nephron segment-specific process? *Kidney Int* 2003; 64 (2): 493-500
- Bushinsky DA. Nephrolithiasis: site of the initial solid phase. *J Clin Invest* 2003; 111 (5): 602-605
- Evan AP, Lingeman JE, Coe FL et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest* 2003; 111: 607-616
- Sepe V, Adamo G, La Fianza A et al. Henle loop basement membrane as initial site for Randall plaque formation. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (5): 706-711
- Bulger RE, Trump BF. Fine structure of the rat renal papilla. *Am J Anat* 1966; 118: 685-696
- Pitcock JA, Lyons H, Brown PS et al. Glycosaminoglycans of the rat renomedullary interstitium: ultrastructural and biochemical observations. *Exp Mol Pathol* 1988; 49 (3): 373-387
- Вандер А. Физиология почки. Питер, СПб., 2000; 23-35
- Asselman M, Verkoelen CF. Crystal-cell interaction in the pathogenesis of kidney stone disease. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 271-276
- Жариков АЮ, Брюханов ВМ, Зверев ЯФ, Лампатов ВВ. Современные представления о модуляторах оксалатного нефролитиаза. I. Стимуляторы кристаллизации. *Нефрология* 2009; 13 (1): 56-72
- Halperin ML, Kamel KS, Oh MS. Mechanisms to concentrate the urine: an opinion. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17 (4): 416-422
- Asplin JR, Mandel NS, Coe FL. Evidence of calcium phosphate supersaturation in the loop of Henle. *Am J Physiol* 1996; 270 (4 Pt 2): F604-613
- Hebert SC, Brown EM, Harris HW. Role of the Ca²⁺-sensing receptor in divalent mineral ion homeostasis. *J Exp Biol* 1997; 200: 295-302
- Тиктинский ОЛ, Александров ВП. Мочекаменная болезнь. Питер, СПб., 2000; 53-67
- Кадыров ЗА, Истратов ВГ, Сулейманов СИ. Некоторые вопросы этиологии и патогенеза мочекаменной болезни. *Урология* 2006; 5: 98-101
- Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ, Жариков АЮ. Современные представления о роли физико-химических факторов в патогенезе кальциевого нефролитиаза. *Нефрология* 2009; 13 (1): 39-50
- Verkoelen CF, Verhulst A. Proposed mechanisms in renal tubular crystal retention. *Kidney Int* 2007; 72: 13-18
- Vermeulen CW, Lyon ES. Mechanisms of genesis and growth of calculi. *Am J Med* 1968; 45: 684-692
- Finlayson B, Reid F. The expectation of free and fixed particles in urinary stone disease. *Invest Urol* 1978; 15: 442-448
- Kok DJ, Khan SR. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. *Kidney Int* 1994; 46: 847-854
- Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2009; DOI 10.1007/s00467-009-1116-y
- Randall A. Papillary pathology as a precursor of primary renal calculus. *J Urol* 1940; 44: 580-589
- Randall A. The etiology of primary renal calculus. *Int Abstr Surg* 1940; 71: 209-240
- Prien EL. The riddle of Randall's plaques. *J Urol* 1975; 114: 500-507

37. Verkoelen CF. Crystal retention in renal stone disease: a crucial role for glycosaminoglycan hyaluronan? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1673-1687
38. Anderson L, McDonald JR. The origin, frequency, and significance of microscopic calculi in the kidney. *Surg Gynecol Obstet* 1946; 82: 275-282
39. Carr RJ. A new theory on the formation of renal calculi. *Br J Urol* 1954; 26: 105-117
40. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005; 115 (10): 2598-2608
41. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, Worcester E. Insights on the pathology of kidney stone formation. *Urol Res* 2005; 33 (5): 383-389
42. Evan AP, Coe FL, Rittling SR. et al. Apatite plaque particles in inner medulla of kidneys of CaOx stone formers: osteopontin localization. *Kidney Int* 2005; 68: 145-154
43. Worcester E, Evan A, Bledsoe S et al. Pathophysiological correlates of two unique renal tubule lesions in rats with intestinal resection. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291 (5): F1061-1069
44. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE et al. Mechanism of formation of human calcium oxalate renal stones on Randall's plaque. *Anat Rec (Hoboken)* 2007; 290 (10): 1315-1323
45. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Worcester EM. Role of interstitial apatite plaque in the pathogenesis of the common calcium oxalate stone. *Semin Nephrol* 2008; 28 (2): 111-119
46. Wendt-Nordahl G, Evan AP, Spahn M, Knoll T. Calcium oxalate stone formation. New pathogenetic aspects of an old disease. *Urologe A* 2008; 47 (5): 538, 540-544
47. Miller NL, Gillen DL, Williams JC Jr et al. A formal test of the hypothesis that idiopathic calcium oxalate stones grow on Randall's plaque. *BJU Int* 2009; 103 (7): 966-971
48. Baumann JM, Affolter B, Caprez U et al. Hydroxyapatite induction and secondary aggregation of calcium oxalate, two important processes in calcium stone formation. *Urol Res* 2001; 29 (6): 417-422
49. Matlaga BR, Williams JC, Kim SC et al. Endoscopic evidence of calculus attachment to Randall's plaque. *J Urol* 2006; 175: 1720-1724
50. Pak CY. Nephrolithiasis. *Curr Ther Endo Metab* 1997; 6: 572-576
51. Bushinsky DA. Nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 917-924
52. Bushinsky DA. *Renal lithiasis*. In: Humes HD, ed. *Kelly's Textbook of Medicine*, New York, 2000; 1243-1248
53. Monk RD, Bushinsky DA. *Nephrolithiasis and nephrocalcinosis*. In: Johnson R, Frehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, London, 2000; 973-989
54. Monk RD, Bushinsky DA. *Kidney stones*. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed., Philadelphia WBSaunders, 2003; 1411-1425
55. Coe FL, Parks JH. *Pathogenesis and treatment of nephrolithiasis*. In: Seldin D, Giebisch G, eds. *The kidney*, Philadelphia, 2000; 1841-1867
56. Frick KK, Bushinsky DA. Molecular mechanisms of primary hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1082-1095
57. Lemann J Jr, Lennon EJ, Piering WF et al. Evidence that glucose ingestion inhibits net renal tubular reabsorption of calcium and magnesium in man. *J Lab Clin Med* 1970; 75: 578-585
58. Breslau NA, Sakhaee K, Pak CY. Impaired adaptation to salt-induced urinary calcium losses in postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Physicians* 1985; 98:107-115
59. Hess B, Ackermann D, Essig M et al. Renal mass and serum calcitriol in male idiopathic calcium renal stone formers: role of protein intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1916-1921
60. Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH, Coe FL. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4937-4943
61. Pearce SH. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 1996; 335: 1115-1122
62. Thakker RV. Pathogenesis of Dent's disease and related syndromes of X-linked nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000; 57: 787-793
63. Weber S. Familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis maps to chromosome 3q27 and is associated with mutations in the PCLN-1 gene. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 414-422
64. Брюханов ВМ, Зверев ЯФ. *Побочные эффекты современных диуретиков*. Церис, Новосибирск, 2003; 12-30
65. Naesens M, Steels P, Verberckmoes R et al. Bartter's and Gitelman's syndromes: from gene to clinic. *Nephron Physiol* 2004; 96: 65-78
66. Heller HJ, Pak CYC. *Primary hyperparathyroidism*. In: Coe FL, Favus MJ, eds. *Disorders of bone and mineral metabolism*, Philadelphia, 2002; 516-534
67. Levi M, Bruesegem S. Renal phosphate-transporter regulatory proteins and nephrolithiasis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1170-1173
68. Prie D, Ravery V, Boccon-Gibod L, Friedlander G. Frequency of renal phosphate leak among patients with calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2001; 60: 272-276
69. Prie D, Huat V, Bakouh N et al. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2 sodium-phosphate cotransporter. *N Engl J Med* 2002; 347: 983-991
70. Lapointe JY, Tessier J, Paquette Y et al. NPT2a gene variation in calcium nephrolithiasis with renal phosphate leak. *Kidney Int* 2006; 69: 2261-2267
71. Iwaki T, Sandoval-Cooper MJ, Tenehouse HS, Castellino FJ. A missense mutation in the sodium phosphate cotransporter Slc34a1 impairs phosphate homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (9): 1753-1762
72. Juareguiberry G, Carpenter TO, Forman S et al. A novel missense mutation in SLC34A3 that causes hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria in humans identifies threonine 137 as an important determinant of sodium-phosphate cotransport in NaPi-IIc. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: F371-F379
73. Karim Z, Gerard B, Bakouh N et al. Human NHERF1 mutations and responsiveness of the renal parathyroid hormone. *N Engl J Med* 2008; 359: 1128-1135
74. Hernando N, Gisler SM, Pribanic S et al. NaPi-IIa and interacting partners. *J Physiol* 2005; 567: 21-26
75. Khundmiri SJ, Ahmad A, Bennett RE et al. Novel regulatory function for NHERF-1 in Npt2a transcription. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F840-F849
76. Villa-Bellosta R, Barac-Nieto M, Breusegem SY et al. Interactions of the growth-related, type II renal sodium/phosphate cotransporter with PDZ proteins. *Kidney Int* 2008; 73: 456-464
77. Вощула ВИ. *Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика*. ВЭВЭР, Минск, 2006; 107-110
78. Danpure CJ, Rumsby G. Molecular aetiology of primary hyperoxaluria and its implications for clinical management. *Expert Rev Mol Med* 2004; 2004: 1-16
79. Poore RE, Hurst CH, Assimios DG, Holmes RP. Pathways of hepatic oxalate synthesis and their regulation. *Am J Physiol* 1997; 272 (1): 289-294
80. Baker PR, Cramer SD, Kennedy M et al. Glycolate and glyoxylate metabolism in HepG2 cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287 (5): C1359-1365
81. Gambardella RL, Richardson KE. The pathways of oxalate formation from phenylalanine, tyrosine, tryptophan and ascorbic acid in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1977; 499 (1): 156-168
82. Hatch M, Freel RW. The roles and mechanisms of intestinal oxalate transport in oxalate homeostasis. *Semin Nephrol* 2008; 28 (2): 143-151
83. Siva S, Barrack ER, Reddy GP et al. A critical analysis of the role of gut Oxalobacter formigenes in oxalate stone disease. *BJU Int* 2009; 103 (1):18-21
84. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2009; 75 (6): 585-595
85. Soleimani M, The role of SLC26A6-mediated chloride/

- oxalate exchange in causing susceptibility to nephrolithiasis. *J Physiol* 2008; 586 (5): 1205-1206
86. Jennings ML, Adame MF. Characterization of oxalate transport by the human erythrocyte band 3 protein. *J Gen Physiol* 1996; 107 (1):145-159
87. Baggio B, Gambaro G, Marchini F et al. Raised transmembrane oxalate flux in red blood cells in idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. *Lancet* 1984; 2 (8393): 12-13
88. Gambaro G, Marchini F, Piccoli A et al. The abnormal red-cell oxalate transport is a risk factor for idiopathic calcium nephrolithiasis: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 (4): 608-612
89. Varalakshmi P, Richardson KE. The effects of vitamin B-6 deficiency and hepatectomy on the synthesis of oxalate from glycolate in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1983; 757 (1): 1-7
90. Nishijima S, Sugaya K, Morozumi M et al. Hepatic alanine-glyoxylate aminotransferase activity and oxalate metabolism in vitamin B6 deficient rats. *J Urol* 2003; 169 (2): 683-686
91. Thamilselvan S, Hackett RL, Khan SR. Lipid peroxidation in ethylene glycol induced hyperoxaluria and calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997; 157 (3): 1059-1063
92. Thamilselvan S, Khan SR. Oxalate and calcium oxalate crystals are injurious to renal epithelial cells: results of in vivo and in vitro studies. *J Nephrol* 1998; 11 (1): 66-69
93. Khan SR, Thamilselvan S. Nephrolithiasis: a consequence of renal epithelial cell exposure to oxalate and calcium oxalate crystals. *Mol Urol* 2000; 4 (4): 305-312
94. Khan SR. Crystal-induced inflammation of the kidneys: results from human studies, animal models and tissue-culture studies. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8 (2): 75-88
95. Selvan R. Calcium oxalate stone disease: role of lipid peroxidation and antioxidants. *Urol Res* 2002; 30 (1): 35-47
96. Thamilselvan S, Khan SR, Menon M. Oxalate and calcium oxalate mediated free radical toxicity in renal epithelial cells: effect of antioxidants. *Urol Res* 2003; 31 (1): 3-9
97. Rashed T, Menon M, Thamilselvan S. Molecular mechanism of oxalate-induced free radical production and glutathione redox imbalance in renal epithelial cells: effect of antioxidants. *Am J Nephrol* 2004; 24 (5): 557-568
98. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Талалаева ОС и др. О роли процессов свободно-радикального окисления в развитии экспериментального нефролитиаза. *Нефрология* 2008; 12 (1): 58-63
99. Evan AP, Bledsoe SB, Smith SB, Bushinsky DA. Calcium oxalate crystal localization and osteopontin immunostaining in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Kidney Int* 2004; 65 (1): 154-161
100. Green ML, Freel RW, Hatch M. Lipid peroxidation is not the underlying cause of renal injury in hyperoxaluric rats. *Kidney Int* 2005; 68: 2629-2638
101. Schepers MS, van Ballegooijen ES, Bangma CH, Verkoelen CF. Crystal cause acute necrotic cell death in renal proximal tubule cells but not in collecting tubule cells. *Kidney Int* 2005; 68 (4): 1543-1553
102. Schepers MS, van Ballegooijen ES, Bangma CH, Verkoelen CF. Oxalate is toxic to renal tubular cells only at supraphysiologic concentrations. *Kidney Int* 2005; 68 (4): 1660-1669
103. Verkoelen CF, Schepers MS, van Ballegooijen ES, Bangma CH. Effects of luminal oxalate or calcium oxalate on renal tubular cells in culture. *Urol Res* 2005; 33 (5): 321-328
104. Evan AP, Coe FL, Gillen D et al. Renal intraluminal crystals and hyaluronan staining occur in stone formers with bypass surgery but not with idiopathic calcium oxalate stones. *Anat Rec* 2008; 291: 325-334
105. Umekawa T, Chegini N, Khan SR. Oxalate ions and calcium oxalate crystals stimulate MCP-1 expression by renal epithelial cells. *Kidney Int* 2002; 61 (1): 105-112
106. Gambaro G, D'Angelo A, Fabris A et al. Crystals, Randall's plaques and renal stones: Do bone and atherosclerosis teach us something? *J Nephrol* 2004; 17 (6): 774-777
107. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Worcester E. Randall's plaque: pathogenesis and role calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 2006; 69: 1313-1318
108. Khan SR. Randall's plaque and renal injury. *Kidney Int* 2007; 71: 83
109. Evan AP, Coe F, Lingeman JE. Response to «Randall's plaque and renal injury». *Kidney Int* 2007; 71: 83-84
110. Escobar C, Byer KJ, Khaskheli H, Khan SR. Apatite induced renal epithelial injury: insight in to the pathogenesis of kidney stones. *J Urol* 2008; 180 (1): 379-387
111. Kohjimoto Y, Kennington L, Scheid CR, Honeyman TW. Role of phospholipase A2 in the cytotoxic effects of oxalate in cultured renal epithelial cells. *Kidney Int* 1999; 56 (4): 1432-1441
112. Scheid C, Honeyman T, Kohjimoto Y et al. Oxalate-induced changes in renal epithelial cell function: role in stone disease. *Mol Urol* 2000; 4 (4): 371-382
113. Scheid CR, Cao LC, Honeyman T, Jonassen JA. How elevated oxalate can promote kidney stone disease: changes at the surface and in the cytosol of renal cells that promote crystal adherence and growth. *Front Biosci* 2004; 9: 797-808
114. Ho JH, Lim MJ, Lee YJ. Oxalate inhibits renal proximal tubule cell proliferation via oxidative stress, p38 MAPK/JNK, and cPLA2 signaling pathways. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287: C1058-C1066
115. Jonassen JA, Cao LC, Honeyman T, Scheid CR. Mechanisms mediating oxalate-induced alterations in renal cell functions. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2003; 13 (1): 55-72
116. Cao LC, Honeyman TW, Cooney R et al. Mitochondrial dysfunction is a primary event in renal cell oxalate toxicity. *Kidney Int* 2004; 66 (5): 1890-1900
117. Jonassen JA, Cao LC, Honeyman T, Scheid CR. Intracellular events in the initiation of calcium oxalate stones. *Nephron Exp Nephrol* 2004; 98 (2): e61-e64
118. Cao LC, Honeyman T, Jonassen J, Scheid C. Oxalate-induced ceramide accumulation in Madin-Darby canine kidney and LLC-PK1 cells. *Kidney Int* 2000; 57 (6): 2403-2411
119. Jonassen JA, Kohjimoto Y, Scheid CR, Schmidt M. Oxalate toxicity in renal cells. *Urol Res* 2005; 33 (5): 329-339
120. Baggio B, Gambaro G. Abnormal arachidonic acid content of membrane phospholipids—the unifying hypothesis for the genesis of hypercalciuria and hyperoxaluria in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (3): 553-555
121. Cupisti A, Meola M, D'Alessandro C et al. Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Biomed Pharmacother* 2007; 61 (1): 86-90
122. Kajander EO, Kuronen I, Ekerman K et al. Nanobacteria from blood, the smallest culturable autonomously replicating agent on earth. *Proc SPIE* 1997; 3111: 420-428
123. Ciftcioglu N, Björklund M, Willman K et al. Nanobacteria: an infection cause for kidney stone formation. *Kidney Int* 1999; 56: 1893-1898
124. Hudelist G, Singer CF, Kubista E et al. Presence of nanobacteria in plasmoma bodies of ovarian cancer: evidence for pathogenetic role in intratumoral biomineralization. *Histopathology* 2004; 45: 633-637
125. Khullar M, Sharma SK, Singh SK et al. Morphological and immunological characteristics of nanobacteria from human renal stones of a north Indian population. *Urol Res* 2004; 32: 190-195
126. Miller VM, Rodgers G, Charlesworth JA et al. Evidence of nanobacteria-like structures in calcified human arteries and cardiac valves. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: 1115-1124
127. Puskás LG, Tiszlavicz L, Rózga L et al. Detection of nanobacteria-like particles in human atherosclerotic plaques. *Acta Biol Hung* 2005; 56: 233-245
128. Shoskes DA, Thomas KD, Gomez E. Antinobacterial therapy for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostatic stones: preliminary experience. *J Urol* 2005; 173: 474-477
129. Wen Y, Li YG, Yang ZL et al. Detection of nanobacteria in serum, bile and gallbladder mucosa of patients with cholecystolithiasis. *Chin Med J* 2005; 118: 421-424

130. Ciftcioglu N, McKay DC, Mathew G et al. Nanobacteria: fact or fiction? Characteristics, detection, and medical importance of novel self-replicating, calcifying nanoparticles. *J Invest Med* 2006; 54: 385-394
131. Vali H, McKee MD, Miftzioplu N et al. Nanoforms: A new type protein-associated mineralization. *Geoch Cosmoch Acta* 2001; 65: 63-74
132. Benzerara K, Miller VM, Barell G et al. Search for microbial signatures within human and microbial calcifications using soft x-ray spectromicroscopy. *J Invest Med* 2006; 54: 367-379
133. Kumar V, Farell G, Yu S et al. Cell biology of pathologic renal calcification: contribution of crystal transcytosis, cell-mediated calcification, and nanoparticles. *J Invest Med* 2006; 54: 412-424
134. Shiekh FA, Khullar M, Singh SK. Lithogenesis: induction of renal calcifications by nanobacteria. *Urol Res* 2006; 34: 53-57
135. Ekerman KK, Kuikka JT, Miftzioplu N et al. Radiolabeling and in vivo distribution of nanobacteria in rabbit. *Proc SPIE* 1997; 3111: 436-442
136. Garcna Cuerpo E, Kajander EO, Miftzioplu N et al. Nanobacteria; un modelo de neo-litogenesis experimental. *Arch Esp Urol* 2000; 53: 291-303
137. Shiekh FA, Khullar M, Singh SK. Lithogenesis: induction of renal calcification by nanobacteria. *Urol Res* 2003; 20: 1-5
138. Miftzioplu N, Vejdani K, Lee O et al. Association between Randall's plaque and calcifying nanoparticles. *Int J Nanomed* 2008; 3 (1): 105-115
139. Cisar JO, Xu D-Q, Thompson J et al. An alternative interpretation of nanobacteria-induced biomineralization. *PNAS* 2000; 17: 11511-11515
140. Drancourt M, Jacomo V, Lйpidi H et al. Attempted isolation of *Nanobacterium sp* microorganisms from upper urinary tract stones. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 368-372

Поступила в редакцию 05.10.2009 г.

Принята в печать 23.11.2009 г.

© Е.В.Селивёрстова, А.А.Соловьёв, Р.А.Насыров, Ю.В.Наточин, 2009
УДК 616.611-002-053.32:577.175.343:612.815.1

Е.В. Селивёрстова¹, А.А. Соловьёв², Р.А. Насыров³, Ю.В. Наточин¹

ИЗУЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ РЕЦЕПТОРОВ ВАЗОПРЕССИНА В ПОЧКЕ ДЕТЕЙ ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

E.V. Seliverstova, A.A. Solovyov, R.A. Nasyrov, Yu.V. Natochin

STUDY OF LOCALIZATION OF VASOPRESSIN RECEPTORS IN KIDNEY OF CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS

¹ Лаборатория физиологии почки и водно-солевого обмена Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, ² кафедра госпитальной педиатрии, ³ кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины Санкт-Петербургской государственной медицинской педиатрической академии, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение локализации рецепторов вазопрессина в структурах почки человека. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Исследованы биоптаты почек 12 детей с различными морфологическими формами гломерулонефрита. Локализация V1a- и V2-рецепторов изучена методами световой и электронной микроскопии, иммуногистохимии и иммуноэлектронной микроскопии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В клубочках и эпителии проксимальных канальцев нефрона были выявлены изменения ультраструктуры, клетки дистального сегмента нефрона не имели выраженных изменений. Использование специфических антител позволило установить, что V2-рецепторы локализованы в клетках собирательных трубок и дистального сегмента нефрона, V1a-рецепторы – в клетках мезангия клубочка, стенок сосудов, дистального сегмента нефрона и интерстиция. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Впервые представлены данные о локализации V1a- и V2-рецепторов в почке детей. Выявленное распределение V-рецепторов в структурах почки хорошо сопоставимо с результатами изучения функционального ответа почек на вазопрессин.

Ключевые слова: вазопрессин, V1a-рецептор, V2-рецептор, кора почки, нефрон, иммуногистохимия, иммуноэлектронная микроскопия.

ABSTRACT

THE AIM. Study of localization of vasopressin receptors in the structures of human kidney. **PATIENTS AND METHODS.** Renal tissue studied 12 children with different morphological forms of glomerulonephritis. Localization of V1a- and V2-receptor studied by light and electron microscopy, immunohistochemistry and immunoelectron microscopy. **RESULTS.** In the glomeruli and the epithelium of the proximal tubules of the nephron were identified changes in the ultrastructure of cells. The cells of distal segment of the nephron were not expressed by the changes. Using specific antibodies revealed that the V2-receptors localized in the cells of the collecting duct and the distal segment of the nephron, V1a-receptors – in the mesangial cells, the walls of blood vessels, the distal segment of the nephron and interstitium. **CONCLUSION.** For the first time presents data on the localization of V1a- and V2-receptors in the kidneys of children. The observed distribution of V-receptors in the structures of the kidney are well comparable with the results of the study of the functional response of the kidneys to vasopressin.

Keywords: vasopressin, V1a-receptor, V2-receptor, kidney cortex, nephron, immunohistochemistry, immunoelectron microscopy.

ВВЕДЕНИЕ

Аргинин-вазопрессин (АВП) играет ключевую роль в регуляции объема и осмоляльности жидкостей внутренней среды у млекопитающих животных и человека. Эффект АВП в почке обусловлен его взаимодействием с V1a- и V2-рецепторами. Опубликованы данные о локализации рецепторов вазопрессина в почке крысы [1–5], кролика [1, 6–8], мыши [6, 7], но крайне мало известно о локализации V2- и V1a-рецепторов в почке человека. Методом гисторадиографии с использованием меченых агонистов установлено преимуществен-

ное распределение V1a-рецепторов в коре почки человека, однако не проведена точная идентификация отделов нефрона, в которых они выявлены [6]. Методами гибридизации *in situ* и иммуноцитохимии с использованием маркеров для разных отделов нефрона была подтверждена экспрессия mRNA V1a-рецепторов преимущественно в коре почек человека, а также выявлен небольшой уровень экспрессии в наружном мозговом веществе [9, 10]. Экспрессия mRNA V1a-рецепторов обнаружена в главных и вставочных клетках собирательных трубок коры почки [9] и исключительно во вставочных клетках (А типа) собирательных трубок мозгового вещества почки [9]. Наибольший уровень экспрессии mRNA V2-рецепторов был выявлен в собирательных трубках внутреннего

Селивёрстова Е.В. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, лаборатория физиологии почки и водно-солевого обмена. 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44, т. 552-30-86, E-mail: natochin@iephb.ru

слоя наружного мозгового вещества, низкий уровень – во внутреннем мозговом веществе и минимальный – в коре и наружном слое наружного мозгового вещества [9, 10]. Ярко выраженная экспрессия mRNA V2-рецепторов выявлена в толстом восходящем отделе петли Генле [10], macula densa [10], связующем отделе и в собирательных трубках коры и мозгового вещества почки [9, 10], более слабая экспрессия характерна для эпителия кортикальных отделов петель Генле и дистальных извитых канальцев. V2-рецепторы в клетках петли Генле обнаружены как на люминальных, так и на базолатеральных мембранах [10].

Участие вазопрессина в регуляции реабсорбции натрия и воды, продемонстрированное в экспериментах на животных, а также многочисленные данные о нарушении водно-солевого обмена при патологических процессах, выявленные у пациентов в нефрологической клинике, безусловно свидетельствуют об актуальности детального изучения локализации рецепторов аргинин-вазопрессина в почке у человека. Задача настоящего исследования заключалась в выяснении локализации V2- и V1a-рецепторов в структурах коры почки у детей старше 9 лет, у которых полностью сформирована реакция почек на вазопрессин и по медицинским показаниям (гломерулонефрит) проводилась пункционная биопсия почек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 12 больных (5 девочек и 7 мальчиков) в возрасте от 9 до 17 лет, с различными морфологическими формами гломерулонефрита (длительность заболевания – до 7 лет). Мочевой синдром у большинства больных проявлялся сочетанием протеинурии (от 0,5 до 3,0 г/сут) и гематурии (у 7 детей – микрогематурия, у 5 – периодические приступы макрогематурии). В дебюте заболевания экстраренальные проявления выражались отеком синдромом у 4 больных, во время проведения биопсии почек отека не было. 4 больных имели в дебюте заболевания признаки системного поражения (1 – СКВ, 1 – капилляротоксический нефрит, 2 – АНЦА ассоциированный васкулит). У 5 больных отмечены периодические подъемы артериального давления. В крови больных выявлены умеренные воспалительные изменения с небольшой диспротеинемией, небольшое повышение СОЭ (10–20 мм/ч), у 2 больных в момент проведения биопсии почек наблюдалась гипоальбуминемия (25–30 г/л). 6 больных получали лечение преднизолоном, 2 – цитостатическую терапию (циклофосфан и циклоспорин А). Патоморфологический диагноз верифицирован по результатам биопсии почек.

Пункционную биопсию левой почки проводили под контролем УЗИ. Информационное согласие на проведение биопсии было получено. Извлеченный столбик ткани делился на четыре части для исследования методами световой, электронной микроскопии, проведения иммуногисто- и иммуноцитохимического анализа.

Для иммуногистохимических исследований образец биоптата фиксировали в 10% нейтральном параформальдегиде в течение 20 мин и заключали в парафин. Срезы 3–5 мкм готовили на ротационном микротоме HM 325 («Microm Zeiss», Германия), монтировали на предметные стекла, депарафинировали, а после реакций восстановления антигенов инкубировали в растворах антител к рецепторам V1a (AVP1A11-A, Alpha Diagnostic Int.) и V2 (AVPV21-A, Alpha Diagnostic Int.) в разведении 1:20 на PBS с 0,1% BSA при +4°C в течение 12 ч. После отмывки на срезы наносили систему En Vision («DAKO», Германия) на 45 мин, для визуализации иммуногистохимической реакции срезы инкубировали в растворе 0,3% ДАВ (3,3-диаминобензидина) в течение 2–3 мин, контролируя интенсивность реакции в микроскопе. Затем срезы отмывали, слабо докрасивали гематоксилином и изучали в световом микроскопе Leica DMLB 2 («Leica Microsystems», Германия).

Для ультраструктурных исследований образцы фиксировали в растворе 2,5% глютарового альдегида на 0,1 М натрий-какодилатном буфере (Sigma, pH 7,2–7,4) в течение 2–4 ч, отмывали в том же буфере и проводили постфиксацию в растворе 1% четырехоксида осмия на 0,1 М натрий-какодилатном буфере. Затем образцы отмывали буфером, обезвоживали в серии спиртов возрастающих концентраций, абсолютном ацетоне и заключали в смесь эпона и аралдита. Ультратонкие срезы готовили на ультратоме Leica Ultracut UCT (Германия), собирали на медные сетки и затем контрастировали растворами уранил-ацетата и цитрата свинца. Полученные образцы изучали в электронном микроскопе Leo-910 («Leica», Германия) при ускоряющем напряжении 60 кВ.

Локализацию рецепторов вазопрессина исследовали методом иммуноэлектронной микроскопии. Образцы фиксировали при +4°C в течение 2–4 ч в смеси 0,05% глютарового альдегида («Sigma-Aldrich») и 4% параформальдегида («Sigma-Aldrich») на 0,01 М фосфатно-солевом буфере (PBS, pH 7,3), затем – в растворе 4% параформальдегида, отмывали от фиксаторов PBS (2 x 15 мин), обезвоживали в серии спиртов (30, 50, 70, 96, 100%), пропитывали и заключали в смолу LR-White (Agar). Ультратонкие срезы (50 нм) получали на ультратоме

ме Leica Ultracut UCT («Leica», Germany) и переносили на покрытые бутваром никелевые сетки. При проведении иммуноцитохимической окраски сетки сначала инкубировали на каплях PBS с 1% бычьим сывороточным альбумином (AURION BSA-сTM, Aurion) в течение 30 мин, затем переносили на капли с раствором первичных антител к рецепторам V1a (AVPR1A, Lifespan Biosciences) и V2R (Affinity Bioreagents) в разведении 1:10 на 0,01M PBS с 0,1% AURION BSA-сTM (PBS-BSA). В качестве контроля использовали антитела к аквапорину AQP1 (AQP11-A, Alpha Diagnostic Int.) в том же разведении или пропускали обработку первыми антителами. После инкубации в течение 2 ч при комнатной температуре сетки отмывали на каплях PBS-BSA и инкубировали в течение 1 ч в растворе конъюгата коллоидного золота Protein-A-gold (Sigma) в разведении 1:25 на PBS-BSA. После отмывки в PBS-BSA и дистиллированной воде срезы контрастировали уранил-ацетатом и цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе LEO 910 (LEO Electron Microscopy Group, Germany) при 60 кВ. Локализацию рецепторов вазопрессина определяли по распределению метки коллоидного золота (Protein-A-gold).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование тканей почки у 8 обследованных детей не выявило интерстициального фиброза и атрофии канальцевого эпителия. Морфологические диагнозы у этих больных были: IgA-нефропатия (5 пациентов), гломерулонефрит с минимальными изменениями (1), капилляротоксический нефрит (1), системная красная волчанка – III класс (1). Установлено преимущественное поражение клубочков с различной степенью дистрофии проксимальных канальцев. У 4 больных выявлен фиброз интерстиция с различной степенью атрофии канальцев. Морфологические диагнозы – АНЦА ассоциированный васкулит (2 больных) и мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (2). Клинико-биохимическое и клинико-физиологическое обследование детей показало, что у них эффективно реализуется гомеостатическая функция почек (таблица). Это обеспечивает сохранение на уровне нормы концентрации органических и неорганических компонентов сыворотки крови. Для оценки осморегулирующей функции почек была проведена проба С.С. Зимницкого. Нарушения функции почек по осмотическому разведению и концентрированию мочи выявлено не было. У обследованных детей (n=12) максимальное значение удельной плотности мочи составило

1,020±0,005, а минимальное – 1,006±0,003, что свидетельствует о достаточной сохранности осморегулирующей функции почек.

Ультраструктурные изменения, вызванные гломерулонефритом, выявлены в клубочках и эпителии проксимальных канальцев нефрона. Обнаружена в разной степени выраженная деформация и редукция щеточной каймы, выпячивание апикальной цитоплазмы клеток и уменьшение просвета канальцев, повышенная вакуолизация цитоплазмы, утолщение базальной мембраны. В эпителии дистальных отделов нефрона и собирательных трубок не найдено значительных морфологических изменений.

Иммуногистохимическим методом V1a-рецепторы обнаружены в стенках сосудов (рис. 1, а, в), в клетках мезангия клубочков (см. рис. 1, а, б, г), а также в интерстициальных клетках (см. рис. 1, а, г). Слабое окрашивание V1a-рецепторов выявлено в собирательных трубках, причем только в отдельных клетках (см. рис. 1, а, б, г). Яркая метка обнаружена в немногочисленных профилях канальцев нефрона вблизи клубочков, отличающихся от собирательных трубок более высоким эпителием (см. рис. 1, г). Они представляют собой, по-видимому, профили канальцев дистального сегмента нефрона. В этих канальцах метка локализована во всех клетках, в основном на апикальных мембранах (см. рис. 1, в). Метка к V2-рецепторам обнаружена, главным образом, в клетках собирательных трубок и, в меньшей степени, в клетках дистального сегмента нефрона. V2-рецепторы выявлены во всех типах клетках собирательных трубок, преимущественно в цитоплазме клеток (рис. 1, е), хотя четкая метка видна и на апикальных мембранах (рис. 1, д). В клетках проксимальных канальцев V1a- и V2-рецепторы не обнаружены (см. рис. 1, а-е).

Результаты иммуноцитохимических исследований также указывают на преимущественную ло-

Параметры сыворотки крови и мочи обследованных детей

Параметр	Ед. измерения	Концентрация, X±m	Норма*
Общий белок	г/л	74,2±2,4	62–82
Альбумин	г/л	47,9±0,8	37–52
Мочевина	ммоль/л	6,5±0,5	2,5–8,3
Креатинин	ммоль/л	0,08±0,01	0,035–0,11
Холестерин	г/л	5,1±0,4	4,9–8,2
β-липопротеиды	%	47,6±8,0	34,6–50,3
Натрий	ммоль/л	141,0±0,5	137–147
Калий	ммоль/л	4,6±0,1	3,69–5,12
Кальций общий	ммоль/л	2,31±0,07	2,50–2,87
Фосфор неорг.	ммоль/л	1,6±0,1	0,65–1,62
Клиренс креатинина	мл/мин/ 1,73 м ²	94±5	80–150

* – Значение нормы по Д.Б. Сыромятникову [11].

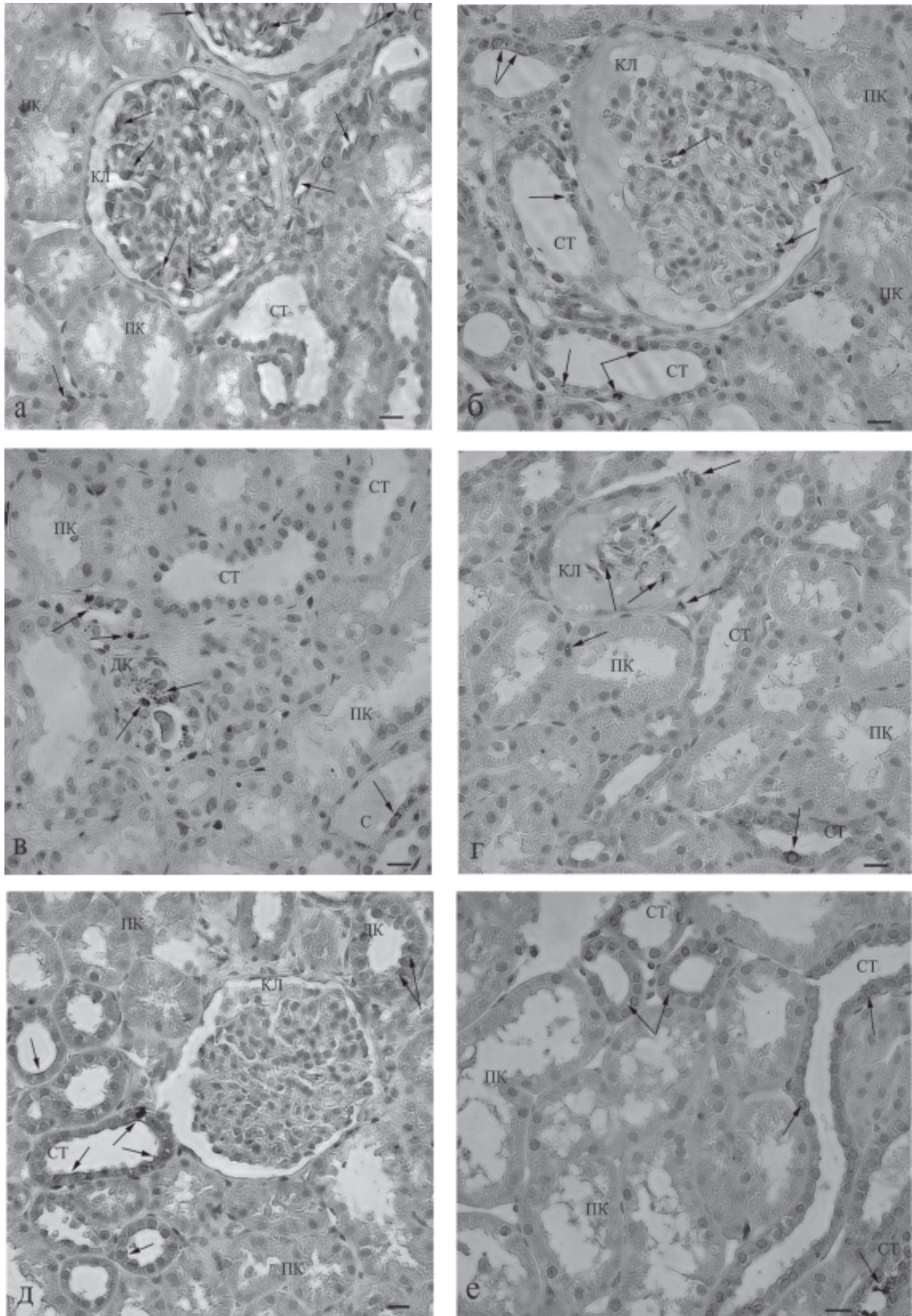


Рис. 1. Иммуногистохимическое локализация V1a- (а – г) и V2 (д, е)-рецепторов вазопрессина в канальцах почки человека. ДК – дистальный каналец; КЛ – клубочек; ПК – проксимальный каналец; С – сосуд; СТ – собирательная трубка; стрелками указаны места наибольшего скопления оптически плотной метки. Масштабная линейка – 10 мкм.

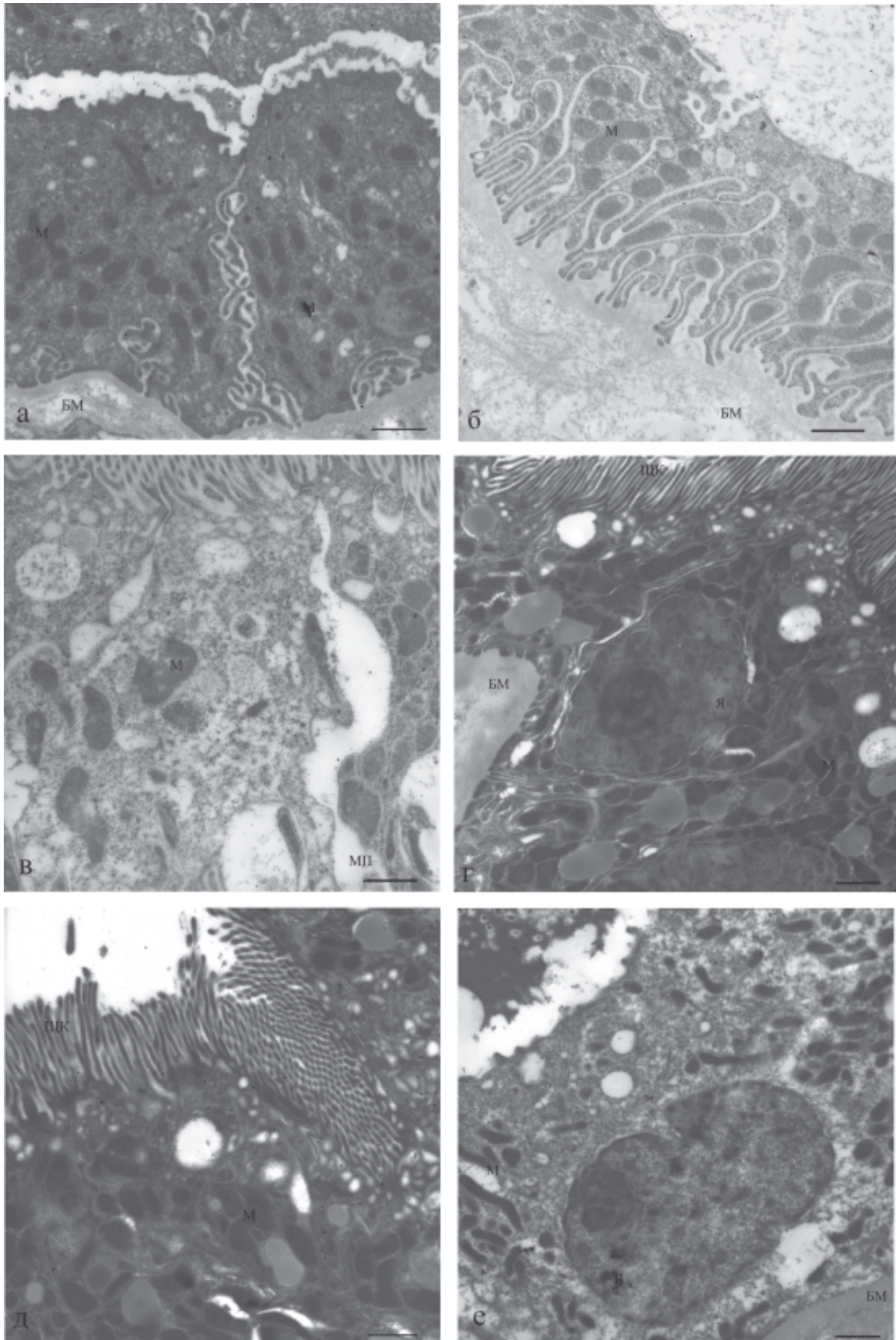


Рис. 2. Локализация рецепторов вазопрессина V1a (а, в), V2 (б,г) и аквапорина 1 (д, е) методом иммуноэлектронной микроскопии в клетках канальцев почки человека: собирательных трубок (а, е), проксимальных канальцев (в, г, д), дистальных канальцев (б). БМ – базальная мембрана; М – митохондрии; МП – межклеточное пространство; ШК – щеточная кайма; Я – ядро; метка – электронно-плотные гранулы. Масштабная линейка – 1 мкм.

кализацию V2-рецепторов в клетках собирательных трубок (рис. 2, а) с преобладающим распределением в цитоплазме, хотя метка отмечалась на базолатеральной и, в меньшей степени, на апикальной мембране эпителиоцитов (см. рис. 2, а). Иммуноположительный ответ на V2-рецепторы выявлен и в клетках проксимальных канальцев, но в отличие от собирательных трубок метка найдена на базолатеральных и апикальных мембранах, в инвагинациях апикальной мембраны и в межклеточном пространстве (рис. 2, в). В некоторых случаях метка к V2-рецепторам была найдена в клетках дистальных канальцев. Метка к V1a-рецепторам обнаружена в дистальных отделах нефрона и в клетках проксимальных отделов (рис. 2, б, г). V1a-рецепторы были локализованы в основном на апикальных и базолатеральных мембранах клеток (см. рис. 2, б, г). Метка к специфическому каналу для воды – аквапорину 1 (AQP1) – обнаружена только на апикальных мембранах клеток проксимальных канальцев (рис. 2, д).

ОБСУЖДЕНИЕ

Одно из важнейших функциональных назначений почек состоит в поддержании в строгих границах нормальных значений физико-химических параметров жидкостей внутренней среды. К ним относятся онкотическое и осмотическое давление крови, концентрация физиологически важных ионов. Данные клинико-биохимического и клинико-физиологического обследования детей с гломерулонефритом, которые явились объектом исследования, не отличались от показателей у здоровых детей (таблица). В сыворотке крови концентрация белка, мочевины, креатинина, ионов находилась в пределах нормальных значений [11]. Расчет клиренса креатинина как меры скорости клубочковой фильтрации и оценка осмотического разведения и концентрирования мочи по данным пробы С.С. Зимницкого свидетельствовали о сохранности функций основных структур почки.

В исследованиях, проведенных методами иммуногистохимии и иммуноэлектронной микроскопии, получены сопоставимые результаты и показано, что V1a-рецепторы локализованы в клубочке, стенке сосудов, в клетках проксимальных и дистальных отделов нефрона, собирательных трубок и интерстиция коркового вещества почки. Подобное распределение V1a не было выявлено аналогичными методами в исследованиях на интактных образцах биопсийного материала, полученного из почек человека, удаленных вследствие опухолевого процесса [6]. Локализация V1a-рецепторов в клетках собирательных трубок коры и мозгово-

го вещества почки человека была описана ранее лишь с использованием молекулярно-генетических методов [9, 10]. Известно, что V1a-рецепторы, локализованы главным образом в клубочке, сосудах [6, 12] и собирательных трубках почек млекопитающих животных [1, 4, 6–8]. Экспрессия V1a-рецепторов в клетках проксимальных извитых и прямых канальцев, а также в клетках толстых восходящих петель Генле была на очень низком уровне по сравнению с клубочками и собирательными трубками, функциональное значение экспрессии рецепторов в этих отделах нефрона неясно [13]. Установлено, что при хроническом метаболическом ацидозе у крыс повышается экспрессия mRNA V1a-рецепторов в собирательных трубках, что позволяло предположить их роль в регуляции кислотно-основного равновесия [4].

Обнаруженная в нашей работе преимущественная локализация V2-рецепторов в клетках собирательных трубок почек у больных с гломерулонефритом хорошо коррелирует с данными изучения почек здорового человека молекулярно-генетическими методами [9, 10]. Цитоплазматическое распределение метки к V2-рецепторам подтверждается исследованиями внутриклеточной локализации рецепторов вазопрессина в почке животных [14, 15], однако, ранее не было установлено для человека. Выявленная нами локализация V2-рецепторов в клетках дистального сегмента нефрона ранее была установлена только молекулярно-генетическими методами [9, 10]. Иммуноположительный ответ на V2-рецепторы, обнаруженный в клетках проксимальных канальцев, может быть объяснен неспецифичностью иммунной реакции или захватом профильтровавшегося в клубочках вазопрессина и его рецепторов клетками проксимальных отделов нефрона.

В регуляции осмотического концентрирования мочи почкой ведущую роль играет аргинин-вазопрессин и стимулируемые им рецепторы [16]. Функциональное значение различных типов рецепторов вазопрессина (V1a, V1b и V2) неодинаково в пределах одного органа, а иногда – одного типа тканей или клеток. В частности, увеличение осмотической проницаемости зависит от стимуляции вазопрессинном V2-рецепторов, которая запускает каскад реакций. Они включают активацию аденилатциклазы, образование внутриклеточного цАМФ, стимуляцию протеинкиназы А и встраивание в люминальную мембрану клеток собирательных трубок водных каналов (аквапорин 2) [17]. Одно из установленных значений V1a-рецепторов состоит в модуляции эффекта V2-рецепторов [18]. В частности, стимуляция этих рецепторов в клетках

начальной части дистального сегмента нефрона снижает ответ на активацию V2-рецепторов [19].

Результаты проведенного исследования согласуются с данными литературы о функциональной роли рецепторов вазопрессина в регуляции транспорта натрия и воды [4, 20–22]. Выявленное нами распределение рецепторов вазопрессина в почке детей с гломерулонефритом качественно не отличается от экспрессии V1a- и V2-рецепторов у млекопитающих животных по данным экспериментальных исследований [1, 2, 5, 15, 20, 23].

Таким образом, полученные результаты можно рассматривать как свидетельство сходства распределения рецепторов вазопрессина в почке у обследованных детей и млекопитающих животных. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у здоровых детей, начиная со 2-го года жизни [24], а также при ряде форм патологии [25], в том числе при начальных стадиях гломерулонефрита, эффективно осуществляется функция почек, связанная с осмотическим концентрированием мочи. В то же время описаны наследственные заболевания, при которых почка становится резистентной к вазопрессину, в результате развивается несхарный диабет [26]. Следовательно, можно предполагать, что полученные данные отражают картину распределения рецепторов вазопрессина в почке у здорового человека и сохранение этой картины у обследованных детей, поскольку не найдено серьезных дефектов осморегулирующей функции на этой стадии заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании методами иммуногисто- и иммуноцитохимии впервые показана четкая локализация V1a- и V2-рецепторов в структурах почки человека. V1a-рецепторы выявлены в клубочке, стенке сосудов, интерстиции, клетках дистальных сегментов нефрона и в частности, в толстом восходящем отделе петли Генле; V2-рецепторы обнаружены в клетках дистальных сегментов нефрона и собирательных трубок. Результаты демонстрируют достаточную эффективность осморегулирующей функции почек у обследованных детей. Это возможно только при адекватно работающих всех компонентах системы осморегулирующего рефлекса, секреции вазопрессина и нормальной реакции на него всех структур почки, включая V-рецепторы. Сказанное позволяет заключить, что выявленная нами локализация V1a- и V2-рецепторов в клетках различных отделов канальцев почек детей с гломерулонефритом может свидетельствовать о сохранении у них функционирующих рецепторов, опосредующих

участие вазопрессина в осмотическом концентрировании мочи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ammar A, Roseau S, Butlen D. Pharmacological characterization of V1a vasopressin receptors in the rat cortical collecting duct. *Am J Physiol* 1992; 262 (4 Pt 2): F546–F553
2. Nonoguchi H, Owada A, Kobayashi N et al. Immunohistochemical localization of V2 vasopressin receptor along the nephron and functional role of luminal V2 receptor in terminal inner medullary collecting ducts. *J Clin Invest* 1995; 96 (4): 1768–1778
3. Zhuo JL. Renomedullary interstitial cells: a target for endocrine and paracrine actions of vasoactive peptides in the renal medulla. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27 (7): 465–473
4. Tashima Y, Kohda Y, Nonoguchi H et al. Intranephron localization and regulation of the V1a vasopressin receptor during chronic metabolic acidosis and dehydration in rats. *Pflugers Arch* 2001; 442 (5): 652–661
5. Sarmiento JM, Ehrenfeld P, Acazco CC et al. Differential distribution of the vasopressin V receptor along the rat nephron during renal ontogeny and maturation. *Kidney Int* 2005; 68 (2): 487–496
6. Arpin-Bott MP, Kaissling B, Waltisperger E et al. Autoradiographic localization of oxytocin and V1a vasopressin binding sites in the kidney of developing and adult rabbit, mouse and merione and of adult human. *Exp Nephrol* 2002; 10 (3): 196–208
7. Gonzalez CB, Figueroa CD, Reyes CE et al. Immunolocalization of V1 vasopressin receptors in the rat kidney using anti-receptor antibodies. *Kidney Int* 1997; 52 (5): 1206–1215
8. Burnatowska-Hledin MA, Spielman WS. Vasopressin V1 receptors on the principal cells of the rabbit cortical collecting tubule. Stimulation of cytosolic free calcium and inositol phosphate production via coupling to a pertussis toxin substrate. *J Clin Invest* 1989; 83 (1): 84–89
9. Carmosino M, Brooks HL, Cai Q et al. Axial heterogeneity of vasopressin-receptor subtypes along the human and mouse collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 292 (1): F351–F360
10. Mutig K, Paliege A, Kahl T et al. Vasopressin V2 receptor expression along rat, mouse, and human renal epithelia with focus on TAL. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293 (4): F1166–F1177
11. Сыромятников ДБ. *Биохимические нормы в педиатрии*. Сотис, СПб., 1996, 94
12. Ostrowski NL, Young 3d WS, Knepper MA, Lolait SJ. Expression of vasopressin V1a and V2 receptor messenger ribonucleic acid in the liver and kidney of embryonic, developing, and adult rats. *Endocrinology* 1993; 133 (4): 1849–1859
13. Terada Y, Tomita K, Nonoguchi H, Yang T, Marumo F. Different localization and regulation of two types of vasopressin receptor messenger RNA in microdissected rat nephron segments using reverse transcription polymerase chain reaction. *J Clin Invest* 1993; 92 (5): 2339–2345
14. Robben JH, Knoers NVAM, Deen PMT. Regulation of the vasopressin V2 receptor by vasopressin in polarized renal collecting duct cells. *Mol Biol Cell* 2004; 15 (12): 5693–5699
15. Fenton RA, Brund L, Nielsen S, Praetorius J. Cellular and subcellular distribution of the type-2 vasopressin receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293 (3): F748–F760
16. Knepper M, Hoffert J, Packer R, Fenton R. Urine concentration and dilution. In: Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's. The Kidney*. 9nd ed. WB Saunders, Philadelphia, 2008; 308–329
17. Morel F. Sites of hormone action in the mammalian nephron. *Am J Physiol* 1981; 240 (3): F159–F164
18. Trinder D, Phillips PA, Stephenson JM et al. Vasopressin V1 and V2 receptors in diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1994; 266: E217–E223

19. Goncharevskaya OA, Shakhmatova EI, Natochin YV. Modulation of the effect of arginine-vasopressin on water and ion transport in the newt early distal tubule and frog urinary bladder by V1-antagonists. *Eur J Physiol* 1995; 430: 1004-1011
20. Birnbaumer M, Antaramian A, Themmen AP, Gilbert S. Desensitization of the human V2 vasopressin receptor. Homologous effects in the absence of heterologous desensitization. *J Biol Chem* 1992; 267 (17): 11783-11788
21. Bankir L, Fernandes S, Bardoux P et al. Vasopressin-V2 receptor stimulation reduces sodium excretion in healthy humans. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (7):1920-1928
22. Cowley AW Jr. Control of the renal medullary circulation by vasopressin V1a and V2 receptors in the rat. *Exp Physiol* 2000; 85: 223S-231S
23. Masilamani S, Knepper MA, Burg MB. Urine concentration and dilution. In Brenner BM, ed.: *The kidney, 6th ed.* Philadelphia, WB Saunders, 2000; 595-635
24. Наточин ЮВ Клиническая физиология почек у детей. В: Папаян АВ, Савенкова НД, ред. *Клиническая нефрология детского возраста.* Левша, СПб., 2008; 19-56
25. Кузнецова АА, Наточин ЮВ. Исследование развития функций почек и их регуляции у детей на фоне патологического процесса. *Журн эвол биохим и физиол* 1995; 41 (3): 277-284
26. Тареева ИЕ, Игнатова МС. Канальцевые дисфункции. В: Тареева ИЕ, ред. *Нефрология: руководство для врачей.* Медицина, М., 2000; 320-328

Поступила в редакцию 11.11.2009 г.

Принята в печать 23.11.2009 г.

© А.М.Шутов, В.А.Серов, 2009
УДК 616.12+616.61:616.61+616.12

А.М. Шутов¹, В.А. Серов¹

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ И РЕНОКАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМЫ

A.M. Shutov, V.A. Serov

CARDIORENAL AND RENOCARDIAL SYNDROMES

¹ Кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Кардиоренальный синдром (КРС) – патофизиологическое состояние, при котором острая или хроническая дисфункция одного органа ведет к острой или хронической дисфункции другого. Цель настоящего исследования – представить характеристику больных, у которых хроническая сердечная недостаточность ассоциирована с хронической болезнью почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 368 больных (187 – мужчин, 181 – женщина) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-IV ФК в возрасте от 18 до 84 лет (средний возраст – 60±10 лет). Большинство больных – 247 (67%) имели ХСН с сохранной фракцией выброса. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD, хроническую болезнь почек диагностировали согласно NKF K/DOQI, Guidelines, 2002. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** СКФ составила 68,8±20,9 мл/мин/1,73 м² (от 18,4 до 142,6 мл/мин/1,73 м²), при этом, у 136 (37%) больных СКФ была <60 мл/мин/1,73 м². Больные с ХБП были старше по возрасту, преобладали женщины, среди них было больше больных с сахарным диабетом (СД). 42 больных имели сахарный диабет и определить причинно-следственные взаимоотношения между кардиальной и ренальной дисфункцией было невозможно. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Нарушение функции почек наблюдается у одной трети больных с хронической сердечной недостаточностью (хронический кардиоренальный синдром). У больных с сахарным диабетом трактовать причинно-следственные взаимоотношения между патологией сердца и почек во многих случаях невозможно, эти клинические ситуации нецелесообразно расценивать как кардиоренальный или ренокардиальный синдромы. Необходимо разработка единых критериев кардиоренальных взаимоотношений (кардиоренального и ренокардиального синдромов), в качестве возможного варианта авторами предложен свой вариант классификации.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, ренокардиальный синдром, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность.

ABSTRACT

THE AIM. Cardiorenal syndrome (CRS) – pathophysiological state in which acute or chronic dysfunction of one organ leads to acute or chronic dysfunction of another. The purpose of this study - to present characteristics of patients who have chronic heart failure associated with chronic kidney disease. **PATIENTS AND METHODS.** The study involved 368 patients (187 – male, 181 – female) with chronic heart failure (CHF) II-IV FC at the age of 18 to 84 years (average age – 60 ± 10 years). The majority of patients – 247 (67%) had heart failure with preserved ejection fraction. Glomerular filtration rate was calculated by the MDRD formula, chronic kidney disease diagnosed according to NKF-K/DOQI, Guidelines, 2002. **RESULTS.** GFR was 68,8 ± 20,9 ml/min/1.73m² (from 18.4 to 142.6 ml/min/1, 73m²), while in 136 (37%) patients had GFR <60 ml/min/1.73/m². Patients with CKD were older, predominantly women, among them there were more patients with diabetes. 42 patients had diabetes mellitus and to determine the causal relationship between cardiac and renal dysfunction was not possible. **CONCLUSION.** Renal impairment occurs in one third of patients with chronic heart failure (chronic cardiorenal syndrome). In patients with diabetes mellitus revealed causal relationship between the pathology of heart and kidney in many cases impossible, these clinical situations are not reasonably regarded as cardiorenal or renocardial syndromes. Need to develop uniform criteria for cardiorenal relationships (renocardial and cardiorenal syndrome), an option the authors proposed a variant of classification.

Key words: cardiorenal syndrome, renocardial syndrome, chronic kidney disease, chronic heart failure.

ВВЕДЕНИЕ

Кардиоренальный синдром (КРС) – патофизиологическое состояние, при котором острая или хроническая дисфункция одного органа ведет к острой или хронической дисфункции другого. Недав-

но С.Ronco и соавт. [1] предложили делить кардиоренальный синдром на типы. Тип 1 КРС – тяжелое нарушение функции сердца (кардиогенный шок или декомпенсация хронической сердечной недостаточности) ведет к острому почечному повреждению. Тип 2 КРС – хроническая сердечная недостаточность приводит к ухудшению функции почек (хронической болезни почек). Тип 3 КРС – быстрое ухудшение функции почек (ишемия почек,

Шутов А.М. 432063, г. Ульяновск - 63, а/я 4595, кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета Ульяновского государственного университета. Тел.: (8422) 55-27-08; Факс: (8422) 56-00-82, E-mail: amshu@mail.ru

Таблица 1

Характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью

Параметры	Значение
Больные с ХСН	368
Мужчины	187 (51%)
Женщины	181 (49%)
Возраст	60±10 лет
Причина ХСН:	
артериальная гипертензия	71 (19%)
ишемическая болезнь сердца	50 (14%)
сочетание АГ и ИБС	247 (67%)
Сахарный диабет	70(19%)
Диабетическая нефропатия	42(11%)
Перенесли инфаркт миокарда	196(53%)
Фибрилляция предсердий	76(21%)
Пароксизмальная/персистирующая	39
Постоянная	37
Функциональный класс ХСН:	
II ФК	195(53%)
III ФК	132 (36%)
IV ФК	41 (11%)
Фракция выброса	
$\bar{X} \pm SD$	56,9±10,5%
Больше 50%	247 (67%)
Скорость клубочковой фильтрации	
$\bar{X} \pm SD$	68,8±20,9 мл/мин/1,73 м ²
Менее 60 мл/мин/1,73 м ²	136 (37%)

гломерулонефрит) ведет к острой дисфункции сердца (аритмия, острая сердечная недостаточность). Тип 4 КРС – хроническая болезнь почек приводит к гипертрофии миокарда, снижению функции сердца и увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений. Тип 5 КРС – системная патология (например сепсис) приводит к сочетанной сердечной и почечной дисфункции.

Кардиоренальный синдром обсуждался на 13-й Ежегодной конференции Европейского Совета по кардиоваскулярным исследованиям (Франция, Ницца, октябрь 2008 г.), конференции по кардионефрологии в Сербии (Врнячка Баня, май, 2009 г.), конгрессе нефрологов в Италии (Милан, май, 2009 г.) и в качестве программного вопроса вынесен на предстоящий Европейский конгресс по сердечной недостаточности в Германии (Берлин, май, 2010 г.). Между тем, не всегда легко дифференцировать типы 2 и 4 КРС, так как если хроническая сердечная недостаточность (ХСН), начиная с II функционального класса, имеет достаточно четкую клиническую картину, то заболевания почек, даже при выраженном снижении функции, могут протекать малосимптомно и трудно диагностируются. Много вопросов возникает по типу 5 КРС.

Цель настоящего исследования – представить характеристику больных, у которых хроническая сердечная недостаточность ассоциирована с хронической болезнью почек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 368 больных (187 – мужчин, 181 – женщина) с хронической сердечной недостаточностью II–IV функционального классов. Возраст больных составлял от 18 до 84 лет (средний возраст – 60±10 лет). ХСН диагностировали и оценивали согласно Национальным Рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр, 2006 г.) [2]. Характеристика больных представлена в табл. 1. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study equation), хроническую болезнь почек диагностировали согласно NKF K/DOQI, Guidelines (2002 г.) [3].

318 (86,4%) больных имели артериальную гипертензию, 70 (19%) – сахарный диабет, у 42 из них диагностирована диабетическая нефропатия. Всем больным проведена эхокардиография. Систолическую функцию считали сохранной при ФВ больше 50% [2].

Результаты обработаны статистически с использованием программы SPSS 13. Достоверность различий между параметрами определяли по критерию *t* Стьюдента для несвязанных переменных

или Манна–Уитни, если распределение отличалось от нормального, рассчитывали χ^2 , проводился однофакторный корреляционный анализ. Показатели представлены как $\bar{X} \pm SD$. Различие считали статистически значимым при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство больных – 247 (67%) имели ХСН с сохранной фракцией выброса. СКФ составила 68,8±20,9 мл/мин/1,73 м² (от 18,4 до 142,6 мл/мин/1,73 м²), при этом, у 136 (37%) больных СКФ была <60 мл/мин/1,73 м². В табл. 2 дана характеристика основных клинических проявлений у больных с ХСН в зависимости от наличия ХБП. Больные с ХБП были старше по возрасту, среди них преобладали женщины. В группе больных с ХБП чаще встречался сахарный диабет, фибрилляция предсердий (ФП) и был ниже уровень гемоглобина. Чаще у больных с ХБП причиной ХСН была артериальная гипертензия.

Фибрилляция предсердий наблюдалась у 76 (21%) больных. Не наблюдалось достоверной разницы в величине СКФ в группах больных с пароксизмальной/персистирующей и постоянной формами ФП (59,1±13,3 и 60,9±14,8 мл/мин/1,73 м² соответственно, $p=0,6$).

Наблюдалась обратная связь между СКФ и возрастом больных ($r=-0,36$; $p<0,001$), а также функциональным классом ХСН ($r=-0,34$; $p<0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Существуют разные определения кардиоренального синдрома: сочетание сердечной и почечной недостаточности [4,5], патофизиологическое состояние при котором сочетание дисфункции сердца и почек усугубляет недостаточность каждого органа, повышая летальность при той и другой патологии [6,7], сердечная недостаточность, осложненная почечной дисфункцией [8]. Н.А.Мухин и соавт. [9] патологию сердца и почек при ишемической болезни почек (атеросклеротической реноваскулярной гипертонии) трактуют как кардиоренальный синдром. Если нарушение функции почек ведет к сердечно-сосудистым осложнениям, ряд авторов предпочитают говорить о ренокардиальном синдроме [10].

Можно согласиться с мнением R.R.J. van Kimmenade и соавт. [11], что прежде чем говорить о КРС, необходимо ответить по крайней мере на три вопроса: а) отличается ли «фундаментально» КРС от сердечной недостаточности в «чистом» виде?; б) должно ли лечение больных с КРС отличаться от лечения больных с ХСН? и в) как мы должны определять кардиоренальный синдром? С. Ronco и соавт. [1] предложили делить КРС на типы в зависимости от кардиоренального взаимоотношения, что оправдано, так как позволяет разделить больных по ведущей причине развития КРС. Во всяком случае, вряд ли целесообразно объединять в одну группу все возможные клинические ситуации, при которых имеет место почечная и сердечная дисфункция. Слишком разные больные и разный подход к лечению.

Мало известно о патофизиологии кардиоренального синдрома. Предикторами ухудшения почечной функции у больных с ХСН с систолической дисфункцией в исследовании SOLVD были пожилой возраст больных, низкая фракция выброса, повышение уровня креатинина сыворотки в исходном состоянии, сахарный диабет, низкое систолическое артериальное давление, использование антитромбоцитарных препаратов, диуретиков и бета-блока-

торов [12]. В этом же исследовании больные с ХСН с СКФ<60 мл/мин/1,73 м² имели на 40% выше риск смерти [13]. Наши исследования у больных ХСН с преимущественно сохранной систолической функцией показали, что при СКФ<60 мл/мин/1,73 м² прогноз больных значительно хуже [14]. Даже легкое снижение скорости клубочковой фильтрации негативно влияет на прогноз ХСН [15].

Примерно у трети больных с ХСН наблюдается почечная дисфункция [15], частота которой достигает 57% во время госпитализации [16]. При этом, следует осторожно трактовать снижение СКФ у больных с обострением ХСН как проявление хронической болезни почек, так как при последующем наблюдении у ряда больных функция почек нормализуется или улучшается [17]. С другой стороны – у 41% больных, госпитализированных по поводу ХСН и имевших снижение функции почек, последнее не было диагностировано и не нашло отражения в медицинской документации, а следовательно, не учитывалось при лечении больных [16].

Только гипоперфузией объяснить почечную дисфункцию у больных с ХСН нельзя. Во всяком случае, клубочковая фильтрация у больных с ХСН с систолической дисфункцией и сохранной систолической функцией существенно не различается [18]. Для оценки функционального состояния почек у взрослых сегодня используются в основном 2 формулы – Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) и Cockcroft-Gault, причем для больных с патологией сердца или высоким риском ее развития рекомендуется формула MDRD [19]. В то же время сегодня невозможно отказаться от формулы Cockcroft-Gault, так как при клинических испытаниях лекарств функцию почек, как правило, оценивали по клиренсу креатинина, рассчитанному по формуле Cockcroft-Gault. Поэтому доза препарата должна корректироваться согласно официальной инструкции по использованию препарата.

Одной из возможных причин почечной дисфункции при ХСН являются диуретики [20, 21], кроме

Таблица 2

Клинические параметры у больных с ХСН в зависимости от наличия хронической болезни почек

Параметр	ХБП, n=136	Без ХБП, n=232	P
Возраст, годы	61,2±10,5	55,3±11,0	<0,001
Женщины/Мужчины	n=91 (67%)n=45 (33%)	n=84 (36%)n=148 (64%)	$\chi^2=9,77$;p=0,002
Число больных с фибрилляцией предсердий	n=41 (30%)	n=35 (15%)	$\chi^2=7,97$;p=0,005
Число больных сахарным диабетом	n=29 (21%)	n=41 (18%)	$\chi^2=2,43$;p=0,1
Гемоглобин, г/л	131,5±18,1	142,0±14,2	<0,001
САД, мм рт.ст.	154,0±22,3	151,7±25,6	0,4
ДАД, мм рт.ст.	92,1±10,9	91,4±11,9	0,6

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Классификация кардиоренальных взаимоотношений

1	Кардиоренальный синдром* Острый кардиоренальный синдром Хронический кардиоренальный синдром	Острая или хроническая сердечная недостаточность приводит к почечной дисфункции
2	Ренокардиальный синдром* Острый ренокардиальный синдром Хронический ренокардиальный синдром	Острое почечное повреждение или хроническая болезнь почек приводит к сердечной недостаточности
3	Сочетанная кардиальная и ренальная дисфункция Острая Хроническая	Системная патология (сепсис, амилоидоз, сахарный диабет и др.) приводит к сочетанной острой или хронической кардиальной и ренальной дисфункции

Примечание: 1 * – деление на острый и хронический кардиоренальный и острый и хронический ренокардиальный синдромы согласно С. Ropso и соавт. [1]; 2 – при системной патологии также может наблюдаться сочетанная кардиальная и ренальная дисфункция, однако, выделять их в качестве отдельного типа кардиоренального или ренокардиального синдромов нецелесообразно; 3 – для характеристики патологии сердца и почек используются классификации острой сердечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности, острого почечного повреждения, хронической болезни почек.

того, предрасполагающим фактором может быть артериальная гипотензия, обусловленная антигипертензивными препаратами [22]. Вместе с тем, активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция и воспаление являются одними из возможных механизмов развития кардиоренального синдрома [23, 24].

В общих чертах патофизиологическую взаимосвязь между сердцем и почками с точки зрения внеклеточного объема, сердечного выброса и артериального давления описывает гемодинамическая модель А.С. Guyton [25]. Подробное обсуждение патогенеза кардиоренального синдрома выходит за рамки настоящего исследования, достаточно детально современное состояние проблемы представлено в ряде обзоров литературы [7, 26].

42 обследованных нами больных имели диабетическую нефропатию, возникновение которой не связано с ХСН, в этой связи эти больные не могут быть безоговорочно отнесены к типу 2 КРС, так как не исключается наличие у них гипертензивного нефросклероза и снижения функции почек еще до развития ХСН. Больные с ХБП чаще имели фибрилляцию предсердий, что отмечалось нами и ранее [27], а недавно показано и другими авторами [16], при которой повторные тромбозы в сосудах почек могут вести к потере массы функционирующих нефронов и снижению функции почек еще до развития ХСН.

Таким образом, дифференцировать тип 2 и тип 4 КРС в ряде случаев затруднительно, тем не менее, следует приветствовать предпринимаемые попытки классифицировать кардиоренальные взаимоотношения. При этом, мы считаем, что понятие «синдром» следует оставить за типами 1–4 КРС, когда дисфункция одного органа ведет к дисфункции другого. Для типа 5 КРС (согласно классификации С. Ropso и соавт. [1]), больше подходит термин «сочетанная дисфункция», так как си-

стемное заболевание приводит к нарушению функции и сердца, и почек. Конечно, при системных заболеваниях могут наблюдаться клинические ситуации, укладывающиеся в острый или хронический кардио- или ренокардиальный синдромы, однако, выделять эти клинические ситуации в качестве отдельного типа кардиоренального синдрома нам кажется не целесообразным.

КРС не может и не должен подменять существующие классификации острой сердечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности, острого почечного повреждения, хронической болезни почек, которые, безусловно, сохраняют значение и используются для характеристики имеющейся патологии сердца и почек. Например, «...острое почечное повреждение, 3 стадия (согласно АКIN); острый ренокардиальный синдром: отек легких». Почему не просто отек легких, а ренокардиальный синдром? Ренокардиальный синдром в представленном случае указывает на то, что основная причина отека легких – острое почечное повреждение, которое в силу известных причин, в том числе, например, гипергидратации, может приводить к отеку легких. Наличие у больного сочетанной патологии сердца и почек не должно автоматически приводить к вынесению в диагноз кардиоренального или ренокардиального синдрома, это должно делаться только в том случае, если врач видит причинно-следственную связь между дисфункцией сердца и почек или наоборот. Вместе с тем, «кардиоренальный синдром» или «ренокардиальный синдром» могут и не выноситься в диагноз, как это, например, рекомендовано экспертами Российского кардиологического общества применительно к «метаболическому синдрому», в диагнозе рекомендуется отражать только составляющие метаболического синдрома [28]. Это несколько не умаляет значения метаболического синдрома в определении прогноза, в эпидемиологии, научных исследованиях, лечении и профилактике.

Из числа обследованных нами больных 42 пациента имели диабетическую нефропатию, несмотря на наличие у них сочетанной кардиальной и почечной дисфункции, мы не считаем целесообразным трактовать эту клинические ситуации как кардиоренальный или ренокардиальный синдромы, потому что причинно-следственные взаимоотношения определить затруднительно. Конечно, реальные ситуации в клинике настолько сложны, что уложить их в рамки классификации весьма трудно. Кардиоренальный и ренокардиальный синдромы должны иметь свою «нишу» с прослеживаемой основной причиной и следствием, при этом очевидно, что сочетание дисфункции сердца и почек усугубляет недостаточность каждого органа, повышая летальность при той и другой патологии.

Необходима разработка и утверждение единых критериев кардиоренальных взаимоотношений (кардиоренального и ренокардиального синдромов). По нашему мнению, классификацию кардиоренальных взаимоотношений можно представить в следующем виде (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение функции почек наблюдается у одной трети больных с хронической сердечной недостаточностью (хронический кардиоренальный синдром). Необходима разработка и утверждение единых критериев кардиоренальных взаимоотношений (кардиоренального и ренокардиального синдромов), в качестве возможного варианта авторами предложен свой вариант классификации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Ronco C, Haapio C, House AA et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(19):1527-1539
- Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Сердечная недостаточность. 2007;1:4-41
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (suppl 1):S1-S266
- Butler J. Addressing the challenges of cardiorenal syndrome. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2006; 73(5): 485-491
- Shlipak MG, Massie BM. The Clinical Challenge of Cardiorenal Syndrome. *Circulation* 2004;110:1514-1517
- Portoles PJ, Cuevas BX. Cardiorenal syndrome. *Nefrologia* 2008; 28 [Suppl 3]: 29-32
- Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA et al. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005; 26:11-17
- Kociol R, Rogers J, Shaw A. Organ cross talk in the critically ill: the heart and kidney. *Blood Purif* 2009; 27(4):311-320.
- Мухин НА, Фомин ВВ, Моисеев СВ и др. Кардиоренальный синдром при ишемической болезни почек (атеросклеротической реноваскулярной гипертензии) *Тер архив* 2008; 8: 30-38
- Schrier RW. Cardiorenal versus renocardiac syndrome: Is there a difference? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 637
- van Kimmenade RRJ, Pinto Y, Januzzi JL. When renal and cardiac insufficiencies intersect: is there a role for natriuretic peptide testing in the 'cardio-renal syndrome'?
- Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM et al. Predictors of decreased renal function with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from studies of left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1999; 138: 849-855
- Dries DL, Exner DV, Domaski MJ et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 681-689
- Серов ВА, Шутов АМ, Сучков ВН и др. Прогностическое значение снижения функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология и диализ* 2008; 3-4: 214-218
- Hillege HL, Nisch D, Pfeffer MA et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113: 671-678
- Amsalem Y, Garty M, Schwartz R. Prevalence and significance of unrecognized renal insufficiency in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29: 1029-1036
- Francis G. Acute decompensated heart failure: The cardiorenal syndrome. *Clev Clin J Med* 2006; 73[Suppl 2]: S8-13
- Bhatia RS, Ty JV, Lee DS et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260-269
- Brosius FC, Hostetter TH, Kelepouris E et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2006;114(10):1083-1087
- Butler J, Forman DE, Abraham WT et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J* 2004; 147:331-338
- Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation). *Am Heart J* 2002; 144: 31-38
- Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36: S75-88
- Heymes C, Bendall JK, Ratajczak P et al. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2164-2171
- Moe GW, Rouleau JL, Nguyen QT et al. Role of endothelins in congestive heart failure. *Can J Physiol Pharmacol* 2003; 81: 588-597
- Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control—its infinite gain! *Hypertension* 1990;16:725-730
- Pokhrel N, Maharjan N, Dhakal B, Arora RR. Cardiorenal syndrome: A literature review. *Exp Clin Cardiol* 2008;13(4):165-170
- Шутов АМ, Серов ВА, Гердт АМ и др. Хроническая болезнь почек предрасполагает к фибрилляции предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология* 2008; 4: 49-53
- Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации, Москва, 2007. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6(приложение 2)

Поступила в редакцию 13.07.2009 г.
Принята в печать 23.11.2009 г.

© Л.В.Соломатина, Ю.А.Журавлева, Е.Ю.Гусев, 2009
УДК 616.61-008.64-036.11:616-002

Л.В. Соломатина¹, Ю.А. Журавлева¹, Е.Ю. Гусев¹

КОНЦЕПЦИИ MIA-СИНДРОМА И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

L.V. Solomatina, Yu.A. Zhuravleva, E.Yu. Gusev

CONCEPT MIA-SYNDROME AND SYSTEMIC INFLAMMATION IN END STAGE RENAL DISEASE

¹ Лаборатория иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Сравнительный анализ проявлений хронического системного воспаления (ХрСВ) и MIA-синдрома (malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome) у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 40 пациентов с ТПН с наличием и отсутствием MIA-синдрома и две группы контроля (50 и 22 человека соответственно). Наличие MIA-синдрома устанавливали с учетом уровней сывороточного альбумина и индекса массы тела. В качестве показателей ХрСВ определяли сывороточные уровни С-реактивного белка, интерлейкина (IL)-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли (TNF) α , растворимого рецептора IL-2, эозинофильного катионного белка, D-димеров, кортизола, миоглобина, тропонина, рассчитывали интегральные показатели системной воспалительной реакции (коэффициент и уровень реактивности). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено, что ТПН независимо от нозологической основы этого состояния характеризуется развитием типowego патологического процесса – ХрСВ. При этом отсутствие статистически значимых различий по большинству параметров ХрСВ у пациентов с отсутствием и наличием MIA-синдрома ставит под сомнение факт большей выраженности этого типowego патологического процесса у последних. В пользу этого свидетельствует и отсутствие корреляций между маркерами MIA-синдрома и показателями ХрСВ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ТПН характеризуется развитием типowego патологического процесса – хронического системного воспаления, механизмы которого способствуют проявлению отдельных специфических признаков MIA-синдрома.

Ключевые слова: хроническое системное воспаление, MIA-синдром, терминальная почечная недостаточность, гемодиализ.

ABSTRACT

THE AIM. Comparative analysis of the manifestations of chronic systemic inflammation (CSI) and MIA-syndrome (malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome) in patients with end stage renal disease (ESRD). **PATIENTS AND METHODS.** The study included 40 patients with ESRD with and without MIA-syndrome and two control groups (50 and 22 people respectively). The presence of MIA-syndrome, determined based on levels of serum albumin and body mass index. As indicators CSI measured serum levels of C-reactive protein, interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor (TNF) α , soluble IL-2 receptor, eosinophil cationic protein, D-dimers, cortisol, myoglobin, troponin, calculated integral indicators of systemic inflammatory response (coefficient and the level of reactivity). **RESULTS.** It was revealed that the ESRD, regardless of nosology of this condition is characterized by the development of a model of the pathological process - CSI. The absence of statistically significant differences for most parameters CSI of patients with absence and presence of MIA-syndrome questions the fact of the greater severity of the typical model of the pathological process in the latter. In favor of this is the evidence of the lack of correlation between markers MIA-syndrome and indicators CSI. **CONCLUSION.** ESRD is characterized by the development of a model of the pathological process – chronic systemic inflammation, the mechanisms which contribute to the manifestation of some specific features MIA-syndrome.

Key words: chronic systemic inflammation, MIA-syndrome, end stage renal disease, hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Терминальная почечная недостаточность (ТПН), атрибутно требующая заместительной почечной терапии, как известно, является тяжёлым осложнением различных заболеваний, существенно ухудшающим качество и продолжительность жизни пациентов. Одной из основных причин ле-

тальных исходов при ТПН являются острые сердечно-сосудистые заболевания (инфаркты миокарда и инсульты) [1–5]. В свою очередь, причины сосудистых расстройств при ТПН поливалентны. Среди патогенетических факторов риска развития обозначенных критических осложнений особо можно выделить тромбофилию, артериальную гипертензию, быстро прогрессирующий атеросклероз, диабетическую ангиопатию, а в отдельных случаях и другие причины ангиопатий, сопутствующие

Соломатина Л.В. 620041, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 91, к.329. Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, лаборатория иммунологии воспаления. Тел.: 8(343)362-31-53. E-mail: slv10@list.ru

ТПН. В последнее время в качестве одного из существенных звеньев патогенеза ТПН стали рассматривать системную воспалительную реакцию (СВР), тестируемую, как правило, по наличию острофазного ответа, а в некоторых случаях и по повышению в плазме крови провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа ($TNF\alpha$), интерлейкина-6 (IL-6) и IL-8 [6–8]. Интеграция трёх компонентов: недостаточность или нарушение питания (патологическое снижение массы тела), воспаление (СВР) и атеросклероз (наличие клинических и биохимических признаков) лежит в основе МІА-синдрома (malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome). Наличие этого синдрома некоторые авторы рассматривают в качестве патогенетической основы острых сосудистых осложнений [9, 10]. Между тем, фактически дефиниция «МІА-синдром» не в полной мере отвечает требованиям, предъявляемым к стандартизации синдромальных моделей в России (приказ МЗ РФ от 22.01.2001 г. № 12), поскольку она не выделяет доминирующее звено патогенеза и конкретных критериев его идентификации. В частности, протокол диагностики и лечения МІА-синдрома не стандартизирован. Наименее изученным вопросом концепции МІА-синдрома, с нашей точки зрения, является феномен «воспаление». Несмотря на большое количество данных, касающихся проявлений СВР при МІА-синдроме [11, 12], эти данные теоретически не обобщены и не содержат чётких критериев оценки СВР в целом и применительно к МІА-синдрому в частности. В большинстве случаев СВР диагностируется по наличию острофазного ответа и, прежде всего, повышению уровня в крови ключевого представителя белков острой фазы – С-реактивного белка (CRP) [5, 13].

Наш взгляд на эту проблему заключается в следующем. У большинства больных с ТПН развивается типовой патологический процесс – хроническое системное воспаление (ХрСВ) [14], патогенез которого формируют многие феномены – более частные физиологические и патологические процессы [15], а именно: СВР, дистресс-реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, системная альтерация, микротромбообразование и др. Эти феномены можно идентифицировать с помощью конкретных клинико-лабораторных критериев [15]. Клиническим отражением отдельных звеньев патогенеза (феноменов) ХрСВ являются различные синдромы, которые чаще всего проявляются в виде мультисиндромов (синдромокомплексов) того или иного состава. С этих позиций рассмотрение сложного патогенеза ХрСВ при ТПН через модель одного синдрома (МІА-синдрома) не

является оптимальным решением обозначенной проблемы. Ранее нами был охарактеризован процесс ХрСВ при ТПН [16] без сравнительного анализа с МІА-синдромом.

Целью настоящей работы является сравнительный анализ проявлений ХрСВ и МІА-синдрома у больных с ТПН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 112 пациентов, которые были разделены на 3 группы.

1. Контроль-1 (К-1): практически здоровые люди в возрасте 18–55 лет ($n=50$; средний возраст $34,1\pm 10,4$ года; мужчин – 52%).

2. Контроль-2 (К-2): лица в возрасте 60–75 лет, не имеющие острых и обострений хронических воспалительных заболеваний и выраженных признаков хронической органной недостаточности, в том числе и со стороны почек ($n=22$; средний возраст $66,4\pm 4,2$ года; мужчин – 61%).

3. Больные с ТПН ($n=40$; средний возраст $47,5\pm 13,03$ года; мужчин – 47,5%), получающие заместительную терапию программным гемодиализом (ПГД) в специализированном отделении Государственного учреждения здравоохранения «Свердловская областная клиническая больница № 1» МЗ СО г. Екатеринбурга. В исследование были включены пациенты, не имеющие на период сбора материала острых и обострений хронических воспалительных заболеваний.

Причинами развития ТПН явились: хронический гломерулонефрит [$n=22$; средний возраст $42,2\pm 12,4$ года; мужчин – 50%; стаж ПГД (медиана \pm у) – $42,0\pm 63,7$ мес], хронический пиелонефрит ($n=10$; средний возраст $47,5\pm 14,27$ года; мужчин – 30%; стаж ПГД – $51,5\pm 68,20$ мес), сахарный диабет – СД ($n=8$, из них СД I типа – 50%, СД II типа – 50%; средний возраст $48,9\pm 13,4$ года; мужчин – 62,5%; стаж ПГД – $10,5\pm 16,5$ мес). Исследуемые подгруппы были сопоставимы по кардиоваскулярной патологии. ПГД проводился с использованием аппаратов Fresenius 4008 (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) или B|BRAUN Dialog (B. Braun Medizintechnologie GmbH, Germany) с применением полисульфоновых мембран (FX 60/F 80S/F 70S/F 6HPS/F 7HPS/F 8HPS/F 10HPS, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany). Частота гемодиализа – 3 раза в неделю по 4 ч (12 ч/нед). Забор крови производился непосредственно перед началом процедуры гемодиализа. Сосудистым доступом у всех пациентов являлась А-В фистула (у 38 пациентов – нативная, у 2 – протез «Gor-tex»).

В соответствии с целями и задачами пациенты с ТПН были разделены на две подгруппы:

Анализ значений показателей ХрСВ в исследуемых группах

Показатель	Контроль-1	Контроль-2	Пациенты с МИА-синдромом	Пациенты без МИА-синдрома
CRP	0,18/0,25±0,23 ⁴	0,33/0,50±0,52	0,28/0,65±0,81	0,56/0,96±1,14 ¹
IL-6	1,90/2,02±0,45 ⁴	1,90/2,32±1,19 ⁴	3,75/5,86±7,02	6,00/9,71±12,87 ^{1,2}
IL-8	4,90/5,59±1,56 ⁴	7,60/9,71±5,89 ⁴	47,20/99,36±119,61 ⁴	177,50/280,62±434,05 ^{1,2,3}
IL-10	4,9/4,9±0,0	4,9/4,9±0,0	4,9/4,9±0,0	4,9/5,6±2,3
TNFα	3,90/4,33±1,03 ^{3,4}	4,25/7,60±12,92 ⁴	34,50/53,56±49,60 ^{1,4}	77,15/116,40±133,32 ^{1,2,3}
sIL-2R	282,0/315,6±101,2 ^{3,4}	423,0/420,3±163,6 ^{3,4}	928,0/1039,3±414,5 ^{1,2,4}	1270,0/1485,5±1065,6 ^{1,2,3}
Миоглобин	13,00/13,56±4,22 ^{3,4}	23,55/24,13±6,61 ^{3,4}	90,90/111,75±62,449 ^{1,2,4}	145,00/144,56±68,74 ^{1,2,3}
Кортизол	321,5/348,9±129,3 ^{3,4}	380,5/415,1±121,8 ³	617,5/628,9±177,4 ^{1,2,4}	499,5/502,0±158,1 ^{1,3}
β_2-mg	1483,0/1508,4±232,1 ^{3,4}	2166,0/2301,3±677,3 ^{3,4}	30200,0/34164,3±9260,6 ^{1,2}	38200,0/37742,0±10129,6 ^{1,2}
ЕСР	3,3/3,9±1,6 ^{3,4}	5,4/6,2±2,5 ^{3,4}	31,7/33,0±11,4 ^{1,2,4}	39,0/44,2±24,7 ^{1,2,3}
КР	0,00/0,40±0,20 ^{3,4}	0,00/0,68±0,99 ^{3,4}	6,00/5,40±1,65 ^{1,2}	5,00/4,77±2,70 ^{1,2}

Примечание. Результаты представлены в виде Me/X \pm SD, где Me – медиана; X – среднее значение; SD – стандартное отклонение; ¹ – наличие достоверных отличий от группы контроль-1 по критерию Дункана; ² – наличие достоверных отличий от группы контроль-2 по критерию Дункана; ³ – наличие достоверных отличий от группы пациентов с МИА-синдромом по критерию Дункана; ⁴ – наличие достоверных отличий от группы пациентов без МИА-синдрома по критерию Дункана.

3а – пациенты с наличием МИА-синдрома (n=10; средний возраст 38,5±14,4 года; мужчин – 40%);

3б – пациенты без МИА-синдрома (n=30; средний возраст 49,0±12,6 года; мужчин – 50%).

Наличие МИА-синдрома устанавливалось с учетом показателей индекса массы тела (BMI < 18,5 кг/м²) и/или гипоальбуминемии (Alb \leq 35 г/л). Мы принимали во внимание именно эти параметры, так как именно они и считаются строгими предикторами высокого риска развития кардиоваскулярной патологии и смертности у диализных пациентов [17–20].

Феномен микротромбообразования устанавливали по концентрации маркеров паракоагуляции – D-димеров, определяемых методом латекс-агглютинации (реактивы фирмы «Roche», Франция), в количестве не менее 0,5 мкг/мл при отсутствии тромбофлебитов и флеботромбозов. Концентрацию других показателей в крови определяли иммунохемилюминесцентным методом («Immulite», фирма «SIEMENS», США) с учётом степени превышения предельно допустимых значений (ПДЗ) нормы [15]: TNF α (ПДЗ – 8 пг/мл), IL-6 (ПДЗ – 5 пг/мл), IL-8 (ПДЗ – 10 пг/мл); IL-10 (ПДЗ – 5 пг/мл); острофазного белка – CRP (ПДЗ – 1 мг/дл); растворимого рецептора IL-2 – sIL-2R (критерий СВР – превышение ПДЗ – >700 ед/мл); маркера внутрисосудистой активации эозинофилов – эозинофильного катионного протеина (ЕСР) (ПДЗ –

8 нг/мл, критерий СВР – превышение 10 нг/мл); маркера стресс-реакции – кортизола (ПДЗ – 138–690 нмоль/л; критерий дистресс-реакции при ХрСВ – >690 нмоль/л); маркеров повреждения мышечной ткани – миоглобина (концентрация выше 60 нг/мл при уровне ПДЗ до 25 нг/мл) и миокардспецифического тропонина I (ПДЗ – 0,2 пг/мл); маркера почечной недостаточности – бета-2-микроглобулина (β_2 -mg) (ПДЗ – 2000 нг/мл). Исходя из уровней концентраций пяти факторов СВР: TNF α , IL-6, IL-8, IL-10 и CRP, у каждого пациента определяли значение интегрального коэффициента реактивности – КР (по шкале от 0 до 16 баллов) [15]. В зависимости от величины КР вычисляли другой интегральный показатель, позволяющий оценивать СВР индивидуально у каждого больного – уровень реактивности (УР): УР-0 (КР=0-1), УР-1 (КР=2-4), УР-2 (КР=5-7), УР-3 (КР=8-10), УР-4 (КР=11-13), УР-5 (КР=14-16) [15].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. В каждой из трех групп определяли следующие величины: среднее значение (X), медиану (Me) и стандартное отклонение (SD). Множественное

Таблица 2

Частота выявления критериев СВР, дистресс-реакции и тканевого повреждения в исследуемых группах (в %)

Критерии		Группы			
		Контроль-1	Контроль-2	Пациенты с МИА-синдромом	Пациенты без МИА-синдрома
Кортизол	>690 нмоль/л	0	0	30	10*
Миоглобин	>60 нг/мл	0	0	90	93,10
Тропонин	>0,2 нг/мл	0	0	10	6,67
ЕСР	>10 нг/мл	0	5,6	100	100
D-димеры	>0,5 мкг/мл	0	0	40	36,6
sIL-2R	>700 ед/мл	0	0	85,71	96*

* – достоверность различий между группами пациентов с наличием и отсутствием МИА-синдрома по критерию χ^2 .

Таблица 3

Частота выявления критериев системного воспаления в исследуемых группах

Показатель	Критерий системного воспаления	Контроль-1	Контроль-2	Пациенты с МΙΑ-синдромом	Пациенты без МΙΑ-синдрома
CRP	> 1 мг/дл	0% ^{2,3,4}	9,09% ^{1,3,4}	30% ^{1,2,4}	33,33% ^{1,2,3}
IL - 6	> 5 пг/мл	0% ^{2,3,4}	22,73% ^{1,4}	30% ^{1,4}	73,33% ^{1,2,3}
IL - 8	> 10 пг/мл	2% ^{2,3,4}	31,82% ^{1,3,4}	60% ^{1,2,4}	70% ^{1,2,3}
IL - 10	> 5 пг/мл	0% ⁴	0% ⁴	0% ⁴	10% ^{1,2,3}
TNFα	> 8 пг/мл	2% ^{2,3,4}	9,09% ^{1,3,4}	100% ^{1,2,4}	100% ^{1,2,3}

Примечание. ¹ – наличие достоверных отличий от группы контроль-1 по критерию χ^2 ; ² – наличие достоверных отличий от группы контроль-2 по критерию χ^2 ; ³ – наличие достоверных отличий от группы пациентов с МΙΑ-синдромом по критерию χ^2 ; ⁴ – наличие достоверных отличий от группы пациентов без МΙΑ-синдрома по критерию χ^2 .

межгрупповое сравнение проводилось с помощью критерия Дункана. В случае сравнения распределений на основании категориальных значений применялся критерий χ^2 . Корреляционный анализ проводили при помощи критерия Спирмана. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В основу оценки характера ХрСВ у пациентов, страдающих ТПН, положено определение выраженности СВР – наличие УР \geq 1 балла и дополнительных критериев (уровни в крови ЕСР и sIL-2R, признаки дистресс-реакции нейроэндокринной системы, микротромбообразования и вторичного системного повреждения, определяемого по степени альтерации мышечной ткани). Сравнительный анализ показателей, рассматриваемых в качестве маркеров ХрСВ и почечной недостаточности (β_2 -mg), у больных с наличием и отсутствием МΙΑ-синдрома и в группах контроля показал, что по большинству параметров обе группы пациентов с ТПН отличались от контрольных групп (табл. 1–3). Ненормальность распределения концентраций

маркеров СВР, а также отсутствие четкой корреляции между ними (табл. 4) определяют преимущество использования интегральных показателей – КР и УР для оценки выраженности СВР. Сравнительный анализ значений КР в исследуемых группах позволил сделать вывод, что они делятся на два принципиальных кластера: контрольные группы, с одной стороны, и больные с ТПН – с другой (см. табл. 1). Распределение интегрального показателя – УР (табл. 5) также четко разделило исследуемые группы на два кластера (контрольные группы и пациенты с ТПН), в то время как внутри этих кластеров различия не столь принципиальны. В обеих группах контроля большинство пациентов не имели признаков СВР (УР=0); напротив, пациенты с ТПН в большинстве случаев характеризовались УР \geq 2, что в совокупности с другими признаками указывает на наличие у них типового патологического процесса, ассоциированного с СВР, – хронического системного воспаления.

Во втором кластере выраженность СВР по большинству критериев (в том числе по уровню CRP) у пациентов с проявлениями и отсутствием

Таблица 4

Наличие достоверных корреляций у пациентов с ТПН (n=40)

Показатель	Степень корреляции по диапазонам значений S ($p < 0,05$)		
	Низкая (S=0,4–0,59)	Средняя (S=0,6–0,79)	Высокая (S=0,8–1,0)
IL-6	CRP (S= 0,44; $p=0,004$), IL-8 (S= 0,44; $p=0,005$) Диализный стаж (S= -0,47; $p=0,007$)	----	----
IL-8	IL-6 (S= 0,44; $p=0,005$)	----	TNF α (S=0,82; $p=0,000$)
IL-10	----	----	----
CRP	BMI (S= 0,42; $p=0,007$), IL-6 (S= 0,44; $p=0,004$)	----	----
BMI	CRP (S= 0,42; $p=0,007$)	----	----
Альбумин	ЕСР (S= 0,45; $p=0,009$)	----	----
Миоглобин	КР (S= -0,44; $p=0,006$), УР (S= -0,47; $p=0,003$)	----	----
sIL-2R	Диализный стаж (S= -0,47; $p=0,007$)	----	----
ЕСР	Альбумин (S=0,45; $p=0,009$)	----	----
β_2 -mg	Диализный стаж (S= 0,41; $p=0,02$)	----	----
TNF α	----	----	IL-8 (S=0,82; $p=0,000$)
КР	Миоглобин (S= -0,44; $p=0,006$)	----	УР (S=0,95; $p=0,000$)
УР	Миоглобин (S= -0,47; $p=0,003$)	----	КР (S= 0,95; $p=0,000$)
Диализный стаж	β_2 -mg (S= 0,41; $p=0,02$); IL-2R (S= -0,47; $p=0,007$)	----	----

Примечание. S – коэффициент корреляции Спирмена; достоверных корреляций уровня кортизола с другими параметрами не выявлено.

Распределение исследуемых групп по интегральным уровням реактивности (УР)

Группа	Уровни реактивности (УР), %				
	0	1	2	3	4
Пациенты с МІА-синдромом	0	30	60	10	0
Пациенты без МІА-синдрома	16,67	30	40	10	3,33
Контроль-1	100	-	-	-	-
Контроль-2	88,9	11,1	-	-	-

МІА-синдрома достоверно не отличалась. Кроме того, значения концентраций маркеров воспаления, по которым были выявлены статистически значимые различия (ІІ-6 и ІІ-8), были выше в группе больных без проявлений МІА-синдрома. Сходная закономерность просматривалась и в отношении дополнительных критериев ХрСВ (см. табл. 2). У большинства больных обеих групп выявлено сверхпороговое повышение уровня миоглобина, ЕСР и sІІ-2R. Несмотря на применение антикоагулянтов (препаратов гепарина), прежде всего, в процессе гемодиализа у части больных с ТПН регистрировались также признаки микротромбообразования (D-димеры > ПДЗ). Однако достоверные различия между двумя группами пациентов по дополнительным критериям ХрСВ (см. табл. 2) выявлены только в отношении частоты превышения нормальных значений кортизола (при МІА-синдроме – выше) и sІІ-2R (при МІА-синдроме – ниже). Отсутствие статистически значимых различий по большинству параметров ХрСВ у пациентов с отсутствием и наличием МІА-синдрома ставит под сомнение факт большей выраженности этого типового патологического процесса у последних. В пользу этого свидетельствует и отсутствие корреляций между маркерами МІА-синдрома и большинством показателей ХрСВ (см. табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

ТПН, независимо от нозологической основы этого состояния, характеризуется развитием типового патологического процесса – ХрСВ, имеющего сложную структуру и проявляющегося в виде взаимосвязанных звеньев (феноменов) патогенеза. При этом типовой патологический процесс, в отличие от синдрома или нозологии, не является клинической дефиницией, но отражает принципиальный образ патогенеза и выступает в качестве основы для формирования различных клинических моделей патогенеза – нозологий, синдромов и мультисиндромов, сопровождающих деструктивные хронические заболевания, включая ТПН. Синдромы, в свою очередь, характеризуют частные звенья патогенеза, способствуя решению конкретных

Таблица 5 клинических задач – формированию конкретных протоколов ведения пациентов. Одним из проявлений как острого, так и хронического СВ является синдром гиперкатаболизма [14, 21], опосредуемый гиперцитокинемией, дистресс-реакцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (в частности, повышением уровня кортизола в крови) и некоторыми другими факторами. В то же время, это

частное патогенетическое звено ХрСВ не определяет развитие типового патологического процесса в целом. Патогенез атеросклероза, как конкретной нозологической единицы, связан, но непосредственно не определяется наличием тех или иных сопутствующих этому заболеванию синдромов, которые могут формировать многочисленные сочетания друг с другом и другими нозологиями, сопутствующими атеросклерозу. Так, очевидно то, что существенным фактором риска развития критических осложнений атеросклероза при ТПН может выступать не только недостаточность питания, но альтернативное нарушение метаболизма – ожирение. С этих позиций модель МІА-синдрома одновременно претендует на роль как синдрома/мультисиндрома, так и типового патологического процесса, однако понятие «МІА-синдром», по нашему мнению, нельзя непосредственно ассоциировать ни с первым, ни со вторым понятием. Также следует отдельно подчеркнуть то, что показатели СВР в отдельности, в частности СРР (основной критерий феномена «воспаление» при МІА-синдроме) не позволяют в полной мере оценить выраженность СВР и, тем более, ХрСВ в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТПН характеризуется развитием типового патологического процесса – ХрСВ, механизмы которого способствуют проявлению отдельных специфических признаков МІА-синдрома. Принципиальная модель типового патологического процесса является патогенетической основой для формирования синдромальных моделей, которые решают конкретные клинические задачи. Концепция МІА-синдрома, с нашей точки зрения, пытается решить задачу типового патологического процесса с помощью своеобразной синдромальной модели – сочетания нозологии (атеросклероз), частного синдрома (или клинического состояния с неоднозначным патогенезом) – «нарушение питания» и частного проявления типового патологического процесса – воспаления (острофазного ответа, как одного из проявлений СВР). Дефиниция «МІА-синдром», по сути, не является конкретным синдромом и, тем

более, не может выполнить задачу типового патологического процесса, формирующего принципиальный образ патогенеза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Renal Data System. USRDS 2003 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda: National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003
2. Locatelli F, Marcelli D, Conte F et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. Registro Lambardo Dialisi e Trapianto. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [suppl 5]: 69-80
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnack MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 [suppl 3]: 112-119
4. Shah NR, Dumler F. Hypoalbuminemia – a marker of cardiovascular disease in patients of chronic kidney disease stage II-IV. *Int J Med Sci* 2008; 5(6): 366-370
5. Qureshi A, Alvestrand A, Divino-Filho J et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S28-S36
6. Porazko T, Kuzniar J, Kusztal M et al. IL-8 is involved in vascular injury in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(2): 586-596
7. Stenvinkel P, Alverstrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial* 2002; 15: 329-337
8. Yao Q, Axellson J, Heimbürger O et al. Systemic inflammation in dialysis patients with end-stage renal disease: causes and consequences. *Minerva Urol Nephrol* 2004; 56: 237-248
9. Wanner C, Metzger T. C-reactive protein-a marker for all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17[suppl 8]: 29-32
10. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 728-736
11. Ardag I, Yilmaz Y, Kahvecioglu S et al. Clinical value of the malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome for long-term predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease: a 5-year prospective study. *Nephron Clin Pract* 2008; 108 (2): 99-105
12. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(1):139-148
13. Dhingra R, Gona P, Nam B-N et al. C-reactive protein, inflammatory conditions and cardiovascular disease risk. *Am J Med* 2007; 120(12):1054-1062
14. Гусев ЕЮ, Черешнев ВА, Юрченко ЛН. Системное воспаление с позиции типового патологического процесса. *Цитокины и воспаление* 2007; 6 (4): 9-21
15. Гусев ЕЮ, Юрченко ЛН, Черешнев ВА и др. Методология изучения системного воспаления. *Цитокины и воспаление* 2008; 7 (1): 15-23
16. Гусев ЕЮ, Соломатина ЛВ, Журавлёва ЮА и др. Системная воспалительная реакция у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ* 2008; 10 (3-4): 248-253
17. Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K. Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1993; 44(1):115-119
18. Beddhu S, Kaysen GA, Yan G et al. Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 721-727
19. Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y et al. The reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329:1001-1006
20. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae et al. Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1880-1888
21. Лейдерман ИН, Руднов ВА, Клейн АВ и др. Синдром гиперметаболизма – универсальное звено патогенеза критических состояний. *Вестник интенсивной терапии* 1997; (3): 17-23

Поступила в редакцию 8.09.2009 г.
Принята в печать 23.11.2009 г.

© А.В.Смирнов, Г.Т.Иванова, О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, В.Г.Сиповский, М.И.Зарайский, И.Ю.Сабурова, Е.Б.Сиповская, И.Г. Каюков, 2009
УДК 616.61-002.17]-092.4

*А.В. Смирнов^{1,2}, Г.Т. Иванова³, О.Н. Береснева¹, М.М. Парастаева¹,
В.Г. Сиповский¹, М.И. Зарайский⁴, И.Ю. Сабурова⁴, Е.Б. Сиповская¹,
И.Г. Каюков^{1,5}*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО ФИБРОЗА

*A.V. Smirnov, G.T. Ivanova, O.N. Beresneva, M.M. Parastaeva, V.G. Sipovskiy,
M.I. Zarayskiy, I.J. Saburova, E.B. Sipovskaya, I.G. Kayukov*

EXPERIMENTAL MODEL OF INTERSTITIAL RENAL FIBROSIS

¹ Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ³лаборатория экспериментальной и клинической кардиологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, ⁴лаборатория молекулярной диагностики научно-методического центра Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ⁵кафедра нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить последствия односторонней обструкции мочеточника (ООМ) у крыс линии Wistar. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Односторонняя перевязка мочеточника левой почки выполнена у 6 крыс линии Wistar. Срок наблюдения после ООМ составил 14 сут. У экспериментальных животных измерены масса почек и уровень среднего артериального давления (АД), проведено светооптическое морфологическое исследование и определен уровень экспрессии нуклеарного фактора транскрипции (NFκB) в почечной ткани. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Не выявлено существенного изменения величины среднего АД у крыс через 2 нед после операции по сравнению с дооперационным уровнем. Масса левой почки возросла после операции почти в 4,5 раза относительно контрольной правой почки. Относительный уровень экспрессии нуклеарного фактора транскрипции NFκB в опытных левых почках в 1,5 раза превышал таковой в контралатеральных органах. Отмечено истончение коркового и медуллярного слоев, дилатация просвета проксимальных канальцев с уплощением и слущиванием эпителия, дистрофия эпителия проксимальных канальцев, накопление клеток лимфоцитарно-макрофагального ряда с разрастанием нежно-волокнистой соединительной ткани в экстрацеллюлярном матриксе, отек межтубулярной стромы. В клубочках, вовлеченных зонально, определяется расширение мочевого пространства капсулы Боумена, сдавление и частично спадение капиллярных петель. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные свидетельствуют о том, что односторонняя перевязка мочеточника у крыс через 14 сут приводит к отчетливым повреждениям почечной ткани, которые в основном локализируются в тубулоинтерстициальном компартменте.

Ключевые слова: почки, односторонняя обструкция мочеточника, тубулоинтерстициальный фиброз.

ABSTRACT

THE AIM. Assess the impact of unilateral ureteral obstruction (UUO) in Wistar rats. **MATERIAL AND METHODS.** Unilateral ureteral ligation left kidney performed in 6 Wistar rats. Time of observation after the UUO was 14 days. Experimental animals to measure the mass of the kidneys and the level of mean arterial pressure (BP), held light microscopic morphological study and determined the level of expression of the nuclear transcription factor (NFκB) in renal tissue. **RESULTS.** No significant change in the mean arterial pressure in rats 2 weeks after surgery compared with preoperative levels. Mass left kidney increased after the operation almost 4.5 times for the control right kidney. The relative level of expression of the nuclear transcription factor NFκB in experimental left kidney in 1.5 times higher than in the contralateral organs. It is noted thinning of the cortical and medullary layers, dilatation of the lumen of proximal tubules with flattening and desquamation of the epithelium, degeneration of the epithelium of proximal tubules, the accumulation of lymphocytes-macrophages with the growth of connective tissue in extracellular matrix and stromal edema. In glomeruli involved, area-defined expansion of the urinary space of Bowman capsule, compression and partial collapse of the capillary loops. **CONCLUSION.** These data suggest that the unilateral ureteral ligation in rats after 14 days leads to a distinct damage of kidney tissue, which are mainly localized in the tubulointerstitial compartment.

Key words: kidney, unilateral ureteral obstruction, tubulointerstitial fibrosis.

ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирование хронической болезни почек до стадии V (терминальная почечная недостаточ-

ность – ТПН) тесно ассоциировано с развитием тубулоинтерстициальных повреждений. Воспалительные изменения в тубулоинтерстициальном компартменте, ведущие к формированию фиброза, являются важным фактором неизбежной утраты функции почек у пациентов с самыми разными

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д.17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Нефрокорпус. Тел.: (812)-3463926; факс: (812)-2349191; E-mail: kaukov@nephrolog.ru

заболеваниями этого органа. Поэтому изучение механизмов развития тубулоинтерстициального почечного фиброза и поиск путей замедления его формирования остается весьма актуальной задачей [1, 2]. Многие стороны данной проблемы могут быть изучены только в эксперименте с использованием соответствующих моделей. Для решения данных задач одним из наиболее адекватных подходов считается односторонняя обструкция мочеточника (ОМ) у экспериментальных животных. Данная модель характеризуется тем, что в ней на формирование интерстициального почечного фиброза не оказывают влияние такие провоцирующие факторы, как уремия или артериальная гипертензия. Кроме того, она может служить удобным средством для изучения эффективности различных противифибротических воздействий [1–6]. В данной связи мы предприняли попытку оценить последствия односторонней перевязки мочеточника у крыс линии Wistar.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Методика выполнения оперативного вмешательства. Для создания модели были использованы самцы крыс Wistar массой тела 230–250 г (питомник «Колтуши» РАН). Под общей анестезией («Рометар», (0,05 мл) в сочетании с «Золетил» (0,3 мл), внутривенно) выполняли перевязку левого мочеточника. На мочеточник накладывали 2 лигатуры (использовали нерассасывающийся шелк 2/0 «Silkam»). Участок мочеточника между лигатурами перерезали. Во избежание побочного эффекта на развитие фиброза антибиотик в послеоперационный период не применяли. Правую почку (с неповрежденным мочеточником) использовали в качестве контроля.

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

За 1 сут до проведения операции, а также накануне забоя у ненаркотизированных крыс измеряли среднее системное артериальное давление (АД) манжеточным методом. Во время забоя у крыс регистрировали массу левой и правой почки, производили забор почечной ткани для последующих молекулярно-диагностических и гистологических исследований.

Эксперименты проводили в соответствии с международными стандартами по работе с лабораторными животными.

Гистологические исследования. Для светоптической микроскопии кусочки почечной паренхимы из срединной части фиксировали в формали-

не (10%, рН 7,4) в течение 1 сут. Парафиновые срезы 3–5 мкм были депарафинизированы по стандартной методике, окрашены гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа (ШИК-реакция), трихромальной окраской и исследованы в светоптическом микроскопе «MICROS 200A» (Австрия).

Исследование экспрессии NFκB. Получение материала и его характеристика. В качестве основного материала для исследования использовали участок почечной ткани крысы. Забор материала производили в стерильных условиях в пластиковые автоклавированные микропробирки «Эппендорф», емкостью 1,5 мл с добавлением 0,2 мл 0,1 М раствора EDTA. Далее материал гомогенизировали с помощью одноразовых лезвий до кашецеобразного состояния. Полученный материал

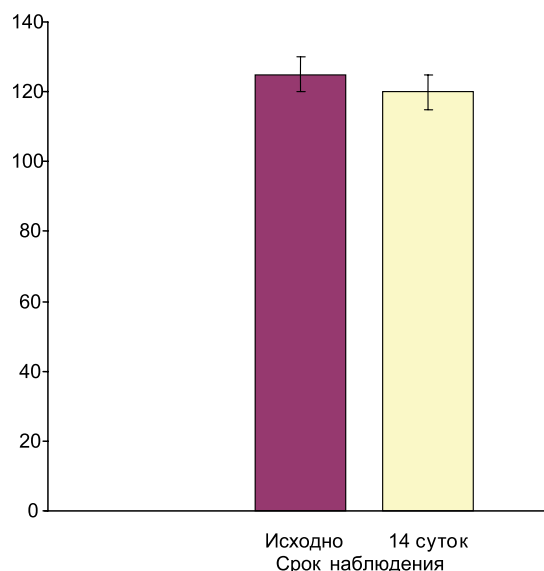


Рис. 1. Среднее артериальное давление (ось ординат – мм рт. ст.) у крыс Wistar (14 сут после ОМ).

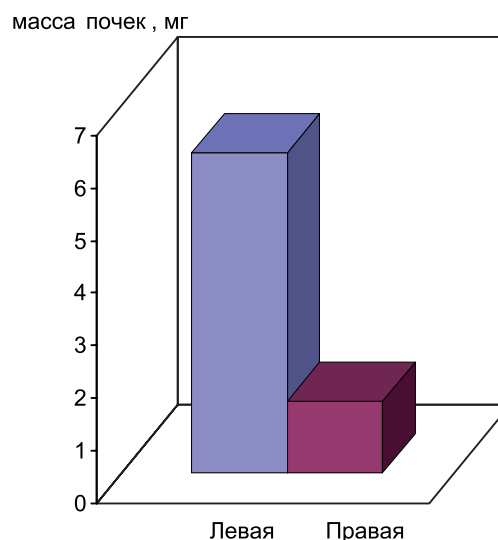


Рис. 2. Изменение массы левой почки крыс через 2 нед после перевязки мочеточника.

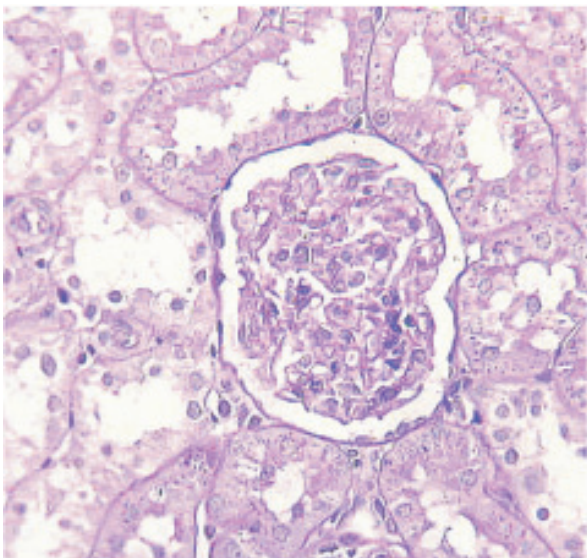


Рис.3. Нормальная гистеоархитектоника с четким делением на корковое, мозговое вещество и чашечно-лоханочную систему. Окраска ПАС-реакция. Ув. × 500.

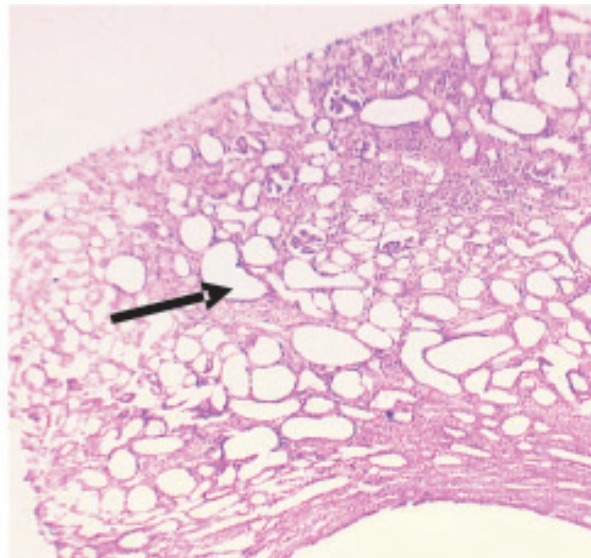


Рис. 4. Дилатация просвета проксимальных канальцев с уплотнением эпителия канальцев (стрелка). Окраска ПАС-реакция. Ув. × 30.

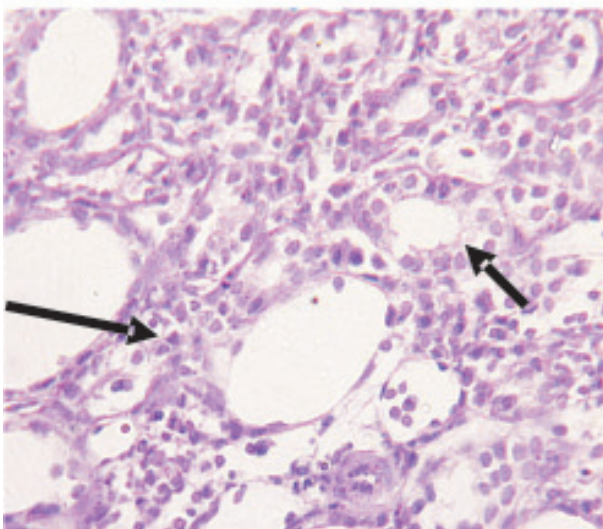


Рис. 5. В экстрацеллюлярном матриксе наблюдается инфильтрация лейкоцитами (лимфоциты и макрофаги) с разрастанием нежнзволокнуистой соединительной ткани и отеком междубулярной стромы (стрелки). Окраска ПАС-реакция. Ув. × 450.

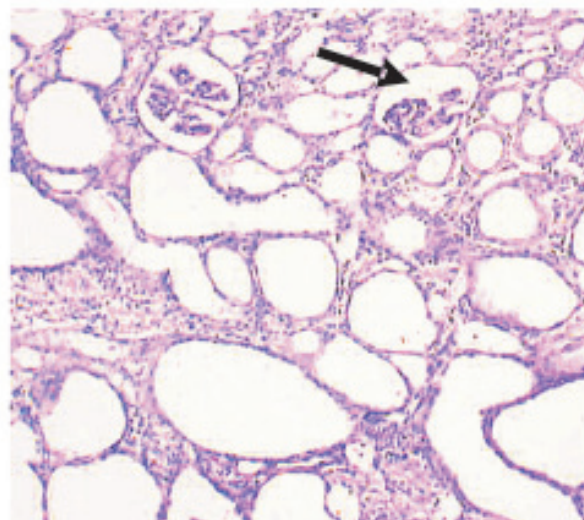


Рис. 6. Расширение мочевого пространства капсулы Боумена, сдавление и частичное спадение капиллярных петель клубочков (стрелка). Окраска ПАС-реакция. Ув. × 150.

отмывали в ТЕ и PBS буферах и использовали для выделения тотальной РНК.

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

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

Проведение реакции амплификации (RealTimePCR-протокол). Реакция амплификации и детекция результатов проводились с использованием прибора ДТ-96 (ДНК-Технология, Москва). Для каждой пробы ставили по две отдельные реакции для гена NFκBp65 и гена GAPDH соответственно. Для проведения ПЦР-анализа использовалась реакционная смесь фирмы «Синтол» (Москва) с интеркалирующим красителем SYBRGREEN. Состав реакционной смеси в конечном объеме 25 мкл был следующий: 2,5 мкл 10х реакционного буфера, 2,5 мкл MgCl₂ (25 мМ), 2,5 мкл смеси нуклеотидов трифосфатов (2,5 мМ), пара праймеров по 10 пмоль/мкл каждого, 0,2 мкл раствора Taq-полимеразы 5 Ед/мкл и 4 мкл кДНК. Праймеры были

Зависимость флюоресценции канала FAM от номера цикла

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

* Ручной (пороговый) метод анализа (B,F) Threshold_FAM = 42,2 Threshold_HEX = 0,0

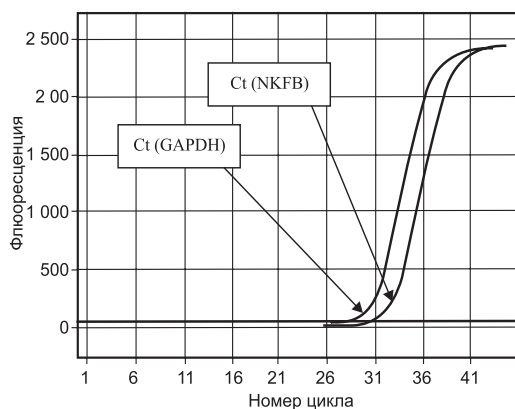


Рис. 7. Протокол автоматического определения Ct на приборе ДТ-96.

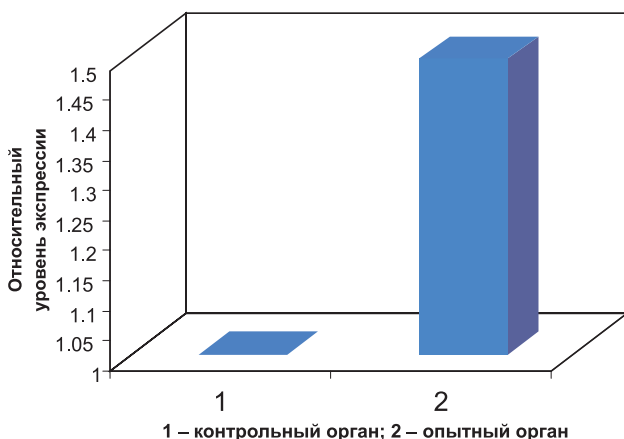


Рис.8. Относительный уровень экспрессии гена NFkB в почках крыс через 14 дней после OOM.

синтезированы в НПФ «ЛИТЕХ» (Москва). Последовательности используемых праймеров были следующие:

NFkBp65F: 5-GTTCACAGACCTGGCATCC-3;

NFkBp65R: 5-TGTCACTAGGCGAGTTATAGC-3;

GAPDH-F: 5-TGGAAATCCCATCACCATCT-3;

GAPDH-R: 5-GTCTTCTGGGTGGCAGTGAT-3.

Контроль контаминации реактивов проводился при помощи обязательной постановки отрицательного контроля (H_2O вместо кДНК). Типовая программа амплификации состояла из начальной денатурации – $95^{\circ}C$ – 300 с и 35 циклов ($95^{\circ}C$ – 15 с, $61^{\circ}C$ – 40 с). Учет результатов проводился прибором автоматически в режиме «качественный логарифмический обсчет». Вычисление относительного уровня экспрессии гена NFkB проводилось по полуколичественному протоколу методом $2^{-\Delta\Delta Ct}$ [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное исследование не выявило существенного изменения величины среднего АД у крыс через 2 нед после операции по сравнению с исходным дооперационным уровнем (рис.1).

Масса левой почки возросла после операции почти в 4,5 раза относительно контрольной правой почки (рис.2).

Контралатеральные почки без обструкции мочеточника имели нормальную гистеоархитектонику с четким делением на корковое, мозговое вещество и чашечно-лоханочную систему (рис. 3).

После 2 нед унилатеральной обструкции отмечается истончение коркового слоя и значительное истончение медуллярного слоя. Микроскопически выявляется дилатация просвета проксимальных канальцев с уплощением, а местами и слущиванием эпителия в просвет канальцев (рис. 4). В клетках эпителия проксимальных канальцев выявляются признаки дистрофии, очагово, вплоть до некробиотических изменений. В экстрацеллюлярном матриксе кортикального и медуллярного слоев наблюдается накопление клеток лимфоцитарно-макрофагального ряда с разрастанием нежно-волокнистой соединительной ткани, расширением капиллярной сети, отеком межтубулярной стромы (рис. 5) и замещением канальцевых структур. В клубочках, вовлеченных зонально в вышеизложенные изменения, определяется расширение мочевого пространства капсулы Боумена, сдавление и частичное спадение капиллярных петель (рис. 6).

Исходными данными для вычисления уровня относительной экспрессии гена NFkBp65 служили расчетные номера циклов амплификации, соответствующие логарифмической фазе накопления ПЦР-продукта в пробах – Ct (threshold cycle – рис. 7).

Далее полученные результаты нормализовались по уровню экспрессии референц-гена GAPDH, а затем подвергались сравнению между опытной и контрольной группами с использованием метода $2^{-\Delta\Delta Ct}$. Результаты сравнения представлены на рис.8. Относительный уровень экспрессии нуклеарного фактора транскрипции NFkB в опытных левых почках в 1,5 раза превышал таковой в контралатеральном органе (см. рис. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования, в принципе, согласуются с данными тех авторов, которые занимаются проблемой изучения путей развития тубулоинтерстициального почечного фиброза на фоне OOM [1–6]. Существенно, что мы смогли подтвердить нарастание в ткани почки, подвергнутой односторонней перевязке мочеточника, нарастание

активности NFκB – важнейшего модулятора деятельности многих генов, контролирующих экспрессию соответствующих цитокинов, многие из которых обладают профибротическим и провоспалительным действием. Изменения, выявленные при патоморфологическом, светооптическом анализе экспериментального материала также в основном соответствуют ранее описанным [4, 8]. Однако в известных работах изменения клубочков либо не описываются, либо указывается отсутствие их повреждений. Наш эксперимент приводил к появлению в гломерулах хотя и умеренных, но довольно заметных патоморфологические изменений. Они могут быть связаны с нарушениями пассажа мочи по канальцам нефрона при обструкции мочеточника и сопровождаются нарушением процесса клубочковой ультрафильтрации. В любом случае экспериментальные исследования по проблеме развития повреждений почечной ткани после ООМ должны быть продолжены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что односторонняя перевязка мочеточника у крыс через 14 сут приводит к отчетливым повреждени-

ям почечной ткани, которые в основном локализируются в тубулоинтерстициальном компартменте.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis: The role of bone morphogenic protein-7 and hepatocyte growth factor. *Kidney Int Suppl*

Am J Physiol Renal Physiol

J Pharmacol Sci

Nephrol Dial Transplant

Kidney Int

Kidney Int

Diagn Mol Pathol

J Am Soc Nephrol

Поступила в редакцию 10.11.2009 г.

Принята в печать 23.11.2009 г.

*Н.В. Мотина¹, В.М. Брюханов², О.В. Азарова³, А.Ю. Жариков²,
С.В. Талалаев¹, В.П. Булгаков⁴, С.А. Федореев⁵, Н.П. Мищенко⁵,
Ю.Г. Мотин¹*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЫ МААКИИ АМУРСКОЙ

*N.V. Motina, V.M. Brukhanov, O.V. Azarova, A.Yu. Zharikov, S.V. Talalaev,
V.P. Bulgakov, S.A. Fedoreev, N.P. Mishenko, Yu.G. Motin*

MORPHOLOGICAL CHANGES IN KIDNEYS OF RATS WITH EXPERIMENTAL NEPHROLITHIASIS. A CASE OF PROLONGED USE OF CELL CULTURE MAACKIA AMURENSIS

Кафедры ¹ гистологии, ² фармакологии, ³ общей химии Алтайского государственного медицинского университета, ⁴ Биолого-почвенный институт Дальневосточного отделения РАН, ⁵ Тихоокеанский институт биоорганической химии Дальневосточного отделения РАН, г.Барнаул, г.Владивосток, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определение закономерностей патоморфологических изменений почки при этиленгликолевой модели оксалатного нефролитиаза в условиях длительного применения препарата Маакии амурской (*Maackia amurensis*). **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Экспериментальная модель оксалатного нефролитиаза была выполнена на 34 крысах линии Wistar обоего пола с массой тела от 180 до 250 г. Проведено морфологическое исследование почек 34 крыс линии Wistar. Выявление микролитов кальция проводили путем импрегнации серебром по методу Косса. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что длительное применение препарата в условиях этиленгликолевой модели оксалатного нефролитиаза приводит к уменьшению размеров и числа кальциевых депозитов в дистальных отделах нефрона. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение экстракта клеточной культуры Маакии амурской вызывает уменьшение размеров и числа кальциевых депозитов в условиях этиленгликолевой модели оксалатного нефролитиаза и, возможно, потенцирует выведение кальциевых микролитов.

Ключевые слова: экспериментальный нефролитиаз, морфология почки, Маакия амурская (*Maackia amurensis*).

ABSTRACT

THE AIM. Determination of patterns of pathological changes in the kidneys of ethylene glycol model oxalate nephrolithiasis in prolonged use of the drug *Maackia amurensis*. **MATERIAL AND METHODS.** Experimental model oxalate nephrolithiasis was performed on 34 Wistar rats of both sexes weighing from 180 to 250 g. A morphological study of kidneys 34 rats was performed. Identification microlites calcium was determined by silver impregnation by Koss method. **RESULTS.** Established that prolonged use of the drug in terms of ethylene glycol oxalate nephrolithiasis model reduces the size and number of calcium deposits in the distal nephron. **CONCLUSION.** Application of cell culture extract *Maackia amurensis* causes a decrease in the size and number of calcium deposits in a model of ethylene glycol oxalate nephrolithiasis and possibly potentiates the excretion of calcium microliths.

Key words: experimental nephrolithiasis, kidney morphology, *Maackia amurensis*.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время от 5 до 10% населения экономически развитых стран мира страдают мочекаменной болезнью, отмечается продолжающийся рост заболеваемости [1–3]. Одна из причин этого заключается в отсутствии эффективного воздействия на этиологические и патогенетические

факторы образования и роста камней. Высокая распространенность мочекаменной болезни обуславливает актуальность исследований, связанных с выявлением отдельных звеньев ее этиопатогенеза, лечения и профилактики.

Установлено, что кристаллы солей кальция являются субстанцией, способной индуцировать тканевые реакции в эпителии дистальных почечных канальцев и собирательных трубок. Воспалительные изменения, возникающие в них, являются ре-

Мотина Н.В. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д.40, Алтайский государственный медицинский университет, кафедра гистологии. Тел.: (3852) 26-08-64; E-mail ymotin@mail.ru

зультатом повреждающего воздействия кристаллов кальция оксалата и кальция фосфата. Это создает условия для адгезии кристаллов солей и формирования очага кристаллизации с последующей активизацией процессов агрегации и образования депозита. Продолжение роста и увеличение камня происходит уже в просвете чашечно-лоханочной системы, вплоть до клинически значимых размеров [4]. Морфологическая перестройка тканей почки усугубляется оксидативным повреждением, стимулятором которого могут быть кальциевые депозиты. Установлено, что внеклеточный компартмент большинства биологических тканей менее защищен от оксидативного повреждения, чем клетки [5].

Согласно современным данным, натуральные растительные антиоксиданты оказывают протективный эффект в случаях оксидативного повреждения и токсического поражения почки [6]. В этом контексте наш интерес к препарату клеточной культуры Маакии амурской (*Maackia amurensis*) был продиктован двумя причинами. Во-первых, ранее в наших экспериментах, как и в опытах других исследователей, были выявлены антиоксидантные и диуретические свойства растения [7, 8]. Во-вторых, установлено, что Маакия амурская содержит так называемые лектины, протеины, способные специфически связывать сиаловую кислоту, которая, в свою очередь, является мощным активатором процесса кристаллизации в почках [9].

Цель исследования. Определить морфологические признаки динамики этиленгликолевого оксалатного нефролитиаза у крыс в условиях длительного применения препарата клеточной культуры Маакии амурской.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальная модель оксалатного нефролитиаза была выполнена на 34 крысах линии Wistar обоего пола с массой тела от 180 до 250 г. Исследование проведено в соответствии с правилами работы с лабораторными животными.

Все животные были разделены на 3 группы по 10–12 крыс. Животные первой группы на фоне стан-

дартной диеты получали в качестве питья 1% раствор этиленгликоля в течение 21 сут, что индуцировало развитие экспериментального оксалатного нефролитиаза. Данная модель мочекаменной болезни является общепринятой и наиболее адекватно имитирует нефролитиаз человека [10,11]. У животных второй группы моделировали экспериментальный нефролитиаз в течение 6 нед. Животные третьей группы после 3-недельного потребления этиленгликоля на протяжении последующих 3 нед получали экстракт клеточной культуры Маакии амурской в дозе 10 мг/кг внутрь. При этом животные продолжали потреблять этиленгликоль.

Для гистологического исследования животных декапитировали под эфирным наркозом по общепринятым методам. Материалом исследования послужила почка крысы. Орган фиксировали в 10% растворе формалина, обрабатывали по стандартной методике, заливали в парафин. Поперечные срезы через почечный сосочек толщиной 6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Оценивали характер изменений коркового и мозгового вещества почки: состояние сосудистых клубочков, капсулы почечного тельца, канальцев нефронов, собирательных трубок.

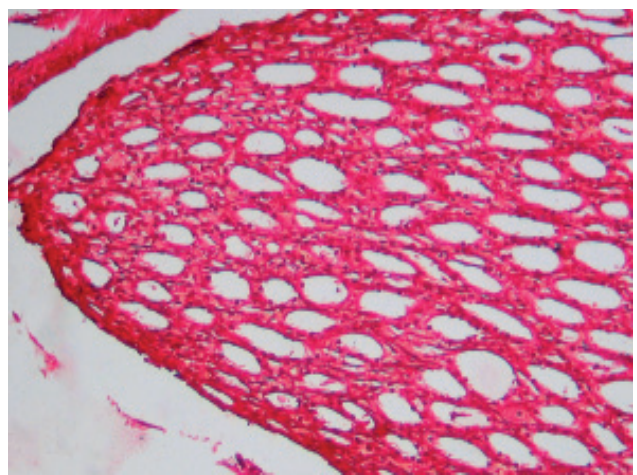
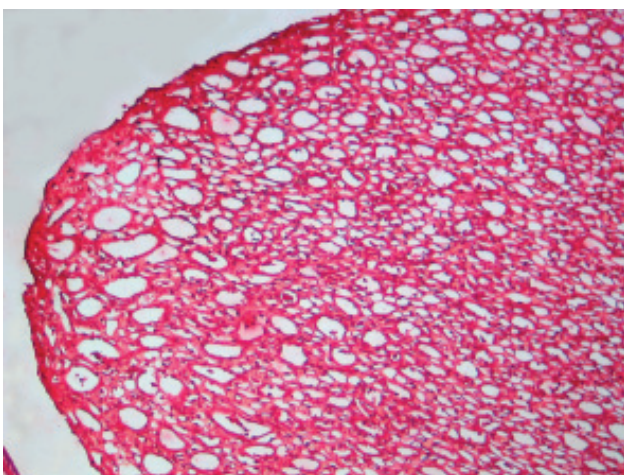
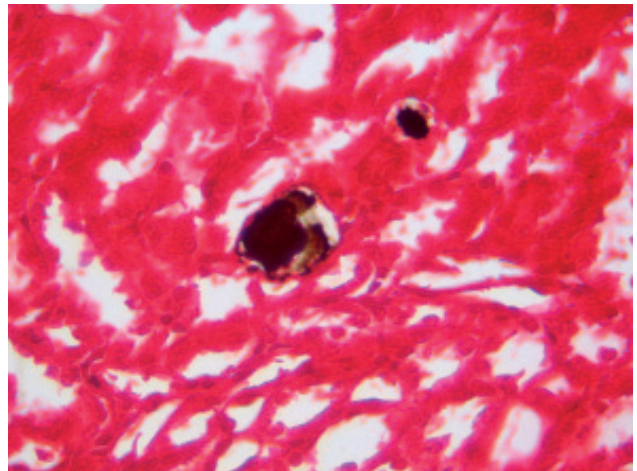
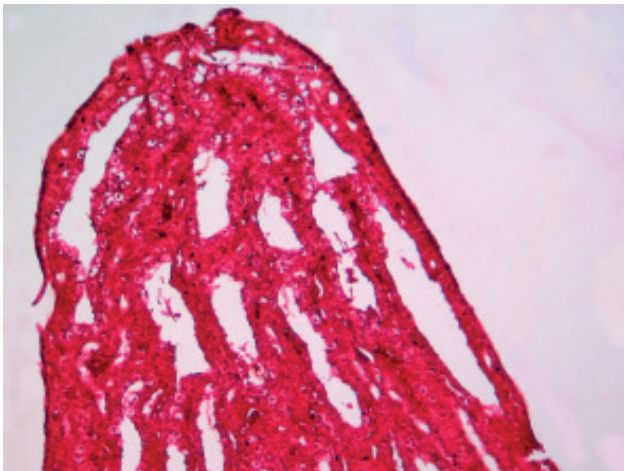
Для выявления отложений соединений кальция использовали импрегнацию серебром по методу Косса, с контролем реакции 0,1% раствором соляной кислоты [11,12]. Оценивали характер отложения и распределения кальциевых депозитов, их средние размеры, особенности локализации в тканях почки и обратимость вызванных этиленгликолем изменений.

Для определения соединительнотканых элементов и оценки степени зрелости соединительной ткани использовали окраску на фибрин по MSB-методу (Marcius-Scarlett-Blue) в модификации Д.Д. Зербино [13].

Морфометрические исследования проводили с использованием программных пакетов ImageJ 1.34 и AxioVision 3.1. Результаты работы представлены в виде значений X (средняя), m (ошибка средней), $p < 0,05$. Оценку межгрупповых различий проводили по критерию Данна (SigmaStat 3.5 для Windows, Systat Software, Inc., США, 2006).

Морфометрические показатели почки крыс с экспериментальной моделью этиленгликолевого оксалатного нефролитиаза

	—		—		—	



РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты морфологического исследования показали, что через 3 нед после начала потребления этиленгликоля в почках наблюдались деформация почечных телец, расширение капиллярных петель сосудистых клубочков, в отдельных случаях – локальное утолщение и деструкция наружного листка капсулы почечного тельца. Отмечались дистрофические изменения эпителия канальцев и собирательных трубок, в виде гидропической дистрофии, его десквамация, расширение канальцевой системы, слущенный эпителий и белковые депозиты в просвете канальцев.

Отложения солей кальция (микролиты) обнаруживались в эпителии канальцев и собирательных трубок, в интерстиции мозгового вещества, в просветах собирательных трубок в составе белковых цилиндров. Характерной являлась локализация соединений кальция – преимущественно в области

основания и средней трети почечного сосочка (рис. 1). В составе эпителия на вершине почечного сосочка количество микролитов было незначительным. В поле зрения определялись умеренные количества кальциевых депозитов, средним размером $3,57 \pm 0,11$ мкм (таблица). Выявлялась инкрустация эпителия собирательных трубок соединениями кальция. В 10% наблюдений обнаруживались довольно крупные микролиты (размером до 30 мкм) с obturацией просвета собирательных трубок (рис. 2). В областях отложения кальция определились разрастания соединительной ткани с формированием перитубулярного и периваскулярного фиброза.

В мозговом веществе в целом отмечалось расширение системы собирательных трубок, причем наибольшего размера были собирательные трубки на вершине почечного сосочка (до 56,6 мкм), очаговая интерстициальная и субэпителиальная

(под переходным эпителием) лимфогистиоцитарная инфильтрация.

В случае продолжающегося воздействия этиленгликоля до 6 нед в почках выявлялись более выраженные токсические изменения с поражением коркового и мозгового вещества, выраженными дистрофическими изменениями эпителия канальцев и собирательных трубок и его десквамацией, расширением просвета канальцев нефрона и собирательных трубок.

Отложения кальция определялись в больших количествах (до 67 в поле зрения). Они располагались на всем протяжении почечного сосочка и реже – в канальцах коркового вещества (рис. 3). Средний размер кальциевых депозитов составил $2,82 \pm 0,15$ мкм. Характерна выраженная инкрустация эпителия дистальных канальцев и собирательных трубок. Крупные микролиты, obturiruyushchie просвет собирательных трубок, обнаруживались в 40% случаев. Мононуклеарная инфильтрация почечного интерстиция носила выраженный характер.

У животных группы лечения (группа 3) описанные выше изменения были выражены в значительно меньшей степени. Обнаруживались дистрофическая перестройка эпителия собирательных трубок, slushivaniye эпителия с расположением эпителиоцитов в просвете собирательных трубок. На вершине почечного сосочка отмечали расширение их просвета (до 42,5 мкм). Переходный эпителий почечного сосочка уплощен, местами slushen с обнажением клеток базального слоя.

Характерно выраженное снижение количества кальциевых депозитов (в среднем $7,14 \pm 0,57$ в поле зрения) в интерстиции мозгового вещества почки. Отмечена преимущественная локализация соединений кальция в области средней трети и вершины сосочка (рис. 4), в отдельных случаях наблюдались немногочисленные микролиты в составе эпителия на вершине сосочка. Такие мелкие единичные образования встречались и в просвете собирательных трубок. Характерным являлся более мелкий размер кальциевых депозитов, составлявший в среднем $1,95 \pm 0,09$ мкм. Инкрустации эпителия, наличия крупных микролитов в просвете собирательных трубок не выявлялось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные современной литературы указывают на то, что основой формирования мочевых камней являются канальцевые поражения почек. Отложения солей кальция способны индуцировать тканевые реакции в эпителии дистальных канальцев и собирательных трубок [4]. Проведенное морфоло-

гическое исследование почек крыс с этиленгликолевой моделью оксалатного нефролитиаза позволило выявить характер распределения отложений кальция в корковом и мозговом веществе и связанные с этим особенности гистологической перестройки тканей почки.

Выявленные в эксперименте патоморфологические изменения в виде дистрофии эпителия, его slushivaniye, расширения просвета канальцев и собирательных трубок, мононуклеарной инфильтрации интерстиция опосредованно свидетельствуют о наличии местных условий для развития нефролитиаза. Это подтверждается гистохимическим обнаружением в тканях почки отложений кальция. Данные факты соответствуют литературным данным, согласно которым агрегаты кристаллов кальция вначале фиксируются на апикальных мембранах поврежденных эпителиальных клеток, затем транспортируются в интерстиций и концентрируются в основном на поверхности почечного сосочка, где и происходит последующее формирование камней [14]. Степень морфологической перестройки тканей почки зависит от сроков воздействия этиленгликоля и от выраженности отложения солей кальция (микролитов). На начальных сроках модели нефролитиаза характерным является распределение микролитов преимущественно в области основания и средней трети почечного сосочка, на 6-й неделе эксперимента микролиты располагались по всей площади почечного сосочка. В случаях наличия крупных микролитов, часто с obturiruyushchey просвета собирательных трубок, выраженной инкрустации эпителия собирательных трубок, сопутствующая патогистологическая перестройка тканей почки была максимально выражена.

Прием препарата клеточной культуры Маакии амурской на фоне продолжающегося применения этиленгликоля показал протективное действие препарата. У животных группы лечения обнаружено значительное снижение количества кальциевых депозитов. Микролиты достоверно имели меньший размер и располагались преимущественно в области средней трети и вершины почечного сосочка, что может свидетельствовать о потенцировании выведения соединений кальция из почки на фоне приема препарата Маакии амурской.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение экстракта клеточной культуры Маакии амурской вызывает уменьшение размеров и числа кальциевых депозитов в условиях этиленгликолевой модели оксалатного нефролитиаза и, возможно, потенцирует выведение кальциевых микролитов.

Ann Urol (Paris)

Urol

Kidney Int

J Nephrol

Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика.

Нефрология

Physiol Renal Physiol

histotechnology

Am J

Theory and practice of

Free radical Biol Med

Basic Clin Pharmacol Toxicol

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови: Факты и концепции

Scanning Microsc

Эксперим и клинич фармаколо-

гия

Поступила в редакцию 23.05.2009 г.
Принята в печать 23.11.2009 г.

*А.И. Гоженко¹, Л.М. Шафран¹, В.И. Колиев¹, Е.В. Третьякова¹,
Д.В. Большой¹*

ВЛИЯНИЕ ДИХЛОРИДА РТУТИ НА ОСМОТИЧЕСКУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ

A.I. Gozhenko, L.M. Shafran, V.I. Koliev, E.V. Tretyakova, D.V. Bolshoy

INFLUENCE DICHLORIDE OF MERCURY ON OSMOTIC RESISTANCE OF ERYTHROCYTES

¹Украинский Научно-исследовательский институт медицины транспорта, г.Одесса

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ настоящего исследования состояла в изучении влияния различных концентраций дихлорида ртути на осмотическую резистентность эритроцитов человека в опытах *in vitro* и вероятных механизмов гемолиза клеток. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Определение осмотической резистентности проводили на эритроцитах здорового человека по унифицированному методу в модификации Л.И. Идельсона. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлен дозозависимый характер действия $HgCl_2$ на осмотическую резистентность эритроцитов человека: малые концентрации (0,005–0,1 ммоль/л) обладают умеренным гемолитическим, средние (0,2–1,0 ммоль/л) – блокирующим, а большие ($> 1,0$ ммоль/л) – деструктивным действием на клетки. Существенное, статистически достоверное ($p < 0,001$) снижение интенсивности гемолиза эритроцитов в гипотонической среде со ртутью обусловлено, вероятнее всего, блокадой аквапоринов, что согласуется с данными литературы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Осмотическая резистентность эритроцитов – надежный и воспроизводимый показатель функционального состояния клетки, достаточно чутко реагирующий на химическое воздействие, что показано на примере экспозиции эритроцитов $HgCl_2$ в широком диапазоне концентраций, отличающихся на три порядка. В дальнейших исследованиях предстоит установить временные параметры наблюдаемых эффектов ртути на осмотическую резистентность эритроцитов, вероятное участие и вклад других биохимических механизмов, а также сопоставить имеющиеся данные с осмотической стойкостью различных типов клеток к ртути и другим тяжелым металлам, блокаторам аквапоринов.

Ключевые слова: дихлорид ртути, осмотическая резистентность, эритроциты, аквапорины.

ABSTRACT

THE AIM. The purpose of this study was to examine the influence of different concentrations of mercury dichloride on osmotic resistance of human erythrocytes *in vitro* investigations and possible mechanisms of hemolysis of cells. **MATERIALS AND METHODS.** Determination of osmotic resistance of erythrocytes was carried out on healthy people for a unified method to L.I. Idelson modification. **RESULTS.** Installed a dose-dependent nature of $HgCl_2$ on the osmotic resistance of human erythrocytes: small concentrations (0.05-0.1 mmol/L) have a moderate hemolytic, medium (0.2-1.0 mmol/L) - blocking, and large (> 1.0 mmol/L) – a destructive effect on the cells. Statistically significant ($p < 0.001$) reduction of the intensity of hemolysis of erythrocytes in hypotonic medium with mercury, most likely due to the blockade of aquaporins. **CONCLUSION.** Osmotic resistance of red blood cells is reliable and reproducible index of functional state of the cell, sensitive to the chemical effect. as shown by the example of exposure of erythrocytes $HgCl_2$ in a wide range of concentrations, differing by three orders of magnitude. In further studies to establish the time parameters of the observed effects of mercury on the osmotic fragility test, the likely participation and contribution of other biochemical mechanisms, as well as to compare the data with the osmotic resistance of various types of cells to mercury and other heavy metals, aquaporin blockers.

Key words: dichloride of mercury, osmotic resistance, erythrocytes, aquaporins.

ВВЕДЕНИЕ

Транспорт воды в клетку и из нее, лежащие в основе этого процесса механизмы, несмотря на кажущуюся простоту, представляют довольно многоплановую проблему биохимии и молекулярной биологии, различные аспекты которой в последние

20 лет приобретают все более важное значение для многих областей биологии и медицины [1, 2]. Именно проницаемость клеток для воды во многом определяет их осмотические свойства. Осмотическая резистентность (ОР) – важная интегральная физиологическая функция клеток, изменения которой широко используются в качестве маркера, отражающего состояние клеточных мембран, интенсивность транспорта химических веществ и клеточного метаболизма [3–5]. Ее определение

Гоженко А.И. 65039, Украина, г.Одесса, ул. Канатная, д. 92, Украинский Научно-исследовательский институт медицины транспорта; тел.: (048) 7281452, факс: (048) 7281452, E-mail: unii_mt@farlep.net, medtrans2@rambler.ru

чаще всего осуществляют на эритроцитарных клетках, так как она достаточно четко характеризует состояние их наружных мембран, от эластичности которых зависит способность клетки проходить через капилляры с просветом в 2 раза уже диаметра эритроцита (Эр). Этому также способствует двояковогнутая форма клетки. Если эластичность мембраны изменяется, ее разрыв и нарушение целостности клетки происходят при менее жестких параметрах окружающей среды (раствора), что может служить маркером для оценки степени (силы) вредного воздействия биологической, физической либо химической природы, а также свидетельствовать об осмотических процессах в почке и других органах. При достижении ОР критической величины происходит разрушение наружной мембраны клетки и выход содержимого в окружающую среду – гемолиз, интенсивность которого является маркером степени повреждения Эр. Изотоническим для эритроцитов является 0,85% раствор NaCl, при снижении концентрации которого до 0,55–0,46% начинается гемолиз ($C_{осм\ min}$), достигающий максимума при концентрации NaCl 0,34–0,28% ($C_{осм\ max}$) [6].

Так как осмотическая фрагментация Эр, как правило, обусловлена изменением соотношения поверхность/объем, эта модель особенно удобна для изучения работы водных каналов. ОР характеризует способность Эр накапливать и терять воду по осмотическому механизму без лизиса клеток, прежде всего, благодаря работе специфических водных каналов – аквапоринов, открытых в 80-х годах прошлого столетия работами Gh. Benga, P. Agre и других авторов [7,8]. Аквапорины – интегральные мембранные белки с величиной мономеров у млекопитающих порядка 26–34 кДа, формирующие поры в мембранах клеток и осуществляющие трансмембранный транспорт преимущественно молекулы воды [9]. У млекопитающих обнаружено 13 аквапоринов (AQP0 – AQP12), однако процесс их идентификации интенсивно продолжается. Аквапорины AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5 высокоспецифичны для транспорта воды, тогда как AQP3, AQP7, AQP9 и AQP10, получившие название акваглицеропорины, транспортируют не только воду, но также глицерин и мочевины. Вероятно, это обстоятельство лежит в основе их различного органно-клеточного распределения [10,11]. По этим данным в эритроцитах функционируют AQP1 и AQP3.

Аминокислотный состав аквапоринов идентичен на 19–52%. Их строение также достаточно однотипно [12]. Они образуют в мембране тетрамеры, мономеров которых представлены полипептидными цепочками, пронизывающими 6 раз

плазматическую мембрану, образуя три внеклеточные (A, C, E) и две внутриклеточные (B, D) петли, которые в толще мембраны перекрываются с образованием трансмембранных практически независимых водных каналов каждым мономером. Этим они принципиально отличаются от ионных каналов, у которых пора расположена в центре между образующими ее элементами [13]. С другой стороны – это явилось подтверждением гипотезы о кластерном принципе построения системы каналов-субъединиц, десинхронизация работы которых, а не флуктуация диаметра поры, лежит в основе изменений их функций под действием активаторов и блокаторов [14]. Каждый конец мономера аквапорина AQPx имеет воронкообразный вход, открывающийся соответственно во внутриклеточное или внеклеточное пространство. Преддверие переходит в узкий тоннель, который имеет вид песочных часов. Сильный диполь, образованный двумя укороченными витками канала в положении, где петли полуканала соединяются в центре поры AQPx, представляет еще один барьер для проницаемости протона, что делает транспорт протонов через канал энергетически не выгодным и затрудняет их проведение в обычных условиях. Аминокислотный остаток в месте сужения (Arg-195) является консервативной структурой практически всех представителей суперсемейства аквапоринов. На нем сосредоточен большой положительный заряд, который отталкивает протонированную воду (H_3O^+). Водородные связи водной цепочки в области, преымающей к Arg-195, разрываются. Диаметр канала в узкой части составляет до 2,8 Ангстрема, т.е. соответствует среднему диаметру молекулы воды. Тоннель на большем своем протяжении гидрофобен. При этом ограниченное количество гидрофильных площадок, расположенных по его длине, способствует быстрому транспорту воды. Исследования показывают, что скорость прохождения воды через AQP1 составляет примерно 3×10^9 молекул/с, что значительно выше, чем активность других известных ионных каналов [15]. Транспорт воды через мономеров одинаково легко осуществляется в обоих направлениях, при этом аквапорин не является энергозависимым каналом, а лишь формирует пору для быстрого перемещения воды. Направление водного потока определяется ориентацией осмотического или гидростатического градиента.

Для исследования механизмов, лежащих в основе работы водных каналов, широко используются их блокаторы, среди которых, наряду с тэтразиламмонием (ТЭА), ацетазоламидом (АЦЗА), одно из ведущих мест принадлежит соединениям

Hg⁺⁺, чаще всего р-хлормеркурфенилсульфоновой кислоте [16].

Еще до открытия аквапоринов было известно, что соединения ртути тормозят транспорт воды через эритроцитарную мембрану [17,18]. Однако клеточные механизмы этого процесса оставались недостаточно изученными. В дальнейшем было показано, что большинство аквапоринов млекопитающих, за исключением AQP4, чувствительны к действию соединений ртути [19]. Причем, в разных органах и системах, клетках разных видов и различных компартментах эффекты могут существенно отличаться [20–22]. Токсикологи относили такого рода эффекты к способности ртути связываться с тиоловыми группами [23]. Вместе с тем, в последние годы стало известно, что одним из видов токсического действия ртути является блокада водных каналов. Именно ингибирование водных каналов рассматривается как наиболее вероятный механизм, по которому соединения ртути, включая ртутные диуретики (меркузал, новурит, промерен), вызывают полиурию. В связи с этим можно предположить, что ртуть способна существенно менять трансмембранные потоки воды в клетке посредством воздействия на аквапорины. Осмотическая резистентность клеток является не только чувствительным маркером для изучения механизмов, лежащих в основе модулирующего действия ртути, но и позволяет раскрыть лежащие в основе работы аквапоринов физиологические механизмы.

Поэтому цель настоящего исследования состояла в изучении влияния различных концентраций дихлорида ртути на осмотическую резистентность эритроцитов человека в опытах *in vitro* и вероятных механизмов гемолиза клеток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Определение осмотической резистентности проводили на эритроцитах здорового человека по уни-

фицированному методу в модификации Л.И. Идельсона [24]. Кровь для исследования (3–4 мл) брали из кубитальной вены в стерильную пробирку с гепарином. В ряд центрифужных пробирок разливали по 5 мл смеси рабочих растворов NaCl в концентрации от 0,9 до 0,1% и дихлорида ртути в концентрации от 0,005 до 5 ммоль/л. В каждую пробирку добавляли по 0,02 мл гепаринизированной крови и оставляли при комнатной температуре для экспозиции на 30 мин. Центрифугировали смесь крови с раствором NaCl и дихлорида ртути при 1500 об/мин в течение 10 мин. Сливали надосадочную жидкость и измеряли оптическую плотность растворов (степень гемолиза Эр) на спектрофотометре PD 303 UV (Япония) при длине волны 530 нм в кювете 10 мм против холостой пробы (надосадочная жидкость в пробирке, содержащая 1% раствор NaCl). Первый ряд пробирок не содержал дихлорид ртути и был контрольным, в последующих рядах концентрацию дихлорида ртути пропорционально увеличивали, начиная с 0,005 ммоль/л. По полученным величинам строили графики кинетики гемолиза в зависимости от концентрации растворов.

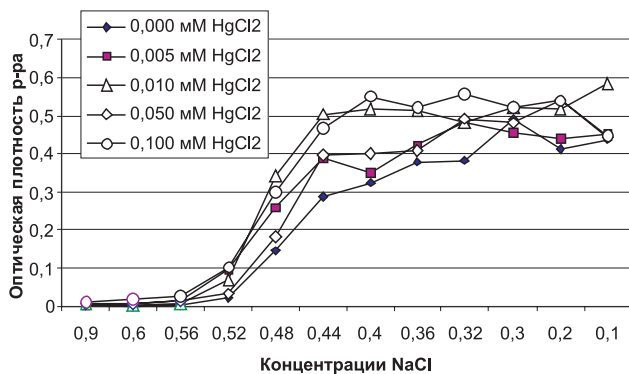
РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследования показали, что в контрольной серии разведений $C_{осм\ min}$ составила 0,50, а $C_{осм\ max}$ – 0,30% NaCl, что соответствует приведенным выше литературным данным [6]. Это обеспечило возможность сопоставления полученной информации, как с собственным контролем, так и материалами других авторов. Введение ртути в среду инкубации влияет на ОРЭ, однако это воздействие носит сложный характер и не поддается одномерному описанию. Это отчетливо прослеживается при анализе данных, приведенных в таблице.

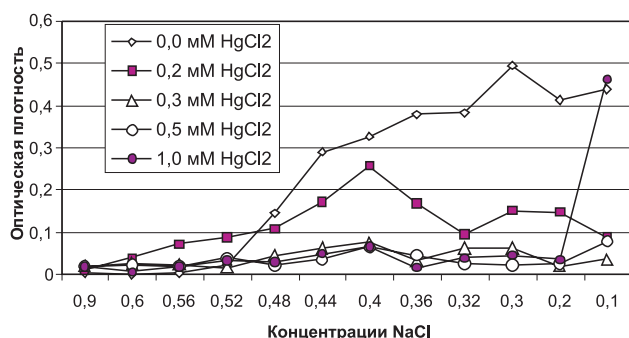
После того как для каждой концентрации HgCl₂ были установлены граничные значения полного

Изменение осмотической резистентности эритроцитов человека при действии различных концентраций HgCl₂

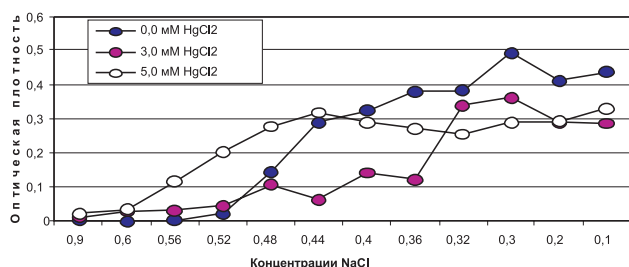
	ммоль/л, оптическая плотность раствора										
	0	0.005	0.01	0.05	0.1	0.2	0.3	0.5	1,0	3,0	5,0
0,1	0,439	0,453	0,585	0,445	0,448	0,089	0,035	0,08	0,463	0,287	0,331
0,2	0,411	0,441	0,517	0,541	0,538	0,149	0,021	0,025	0,036	0,289	0,292
0,3	0,493	0,454	0,520	0,483	0,52	0,151	0,064	0,022	0,046	0,363	0,291
0,32	0,384	0,480	0,480	0,494	0,558	0,097	0,064	0,025	0,041	0,339	0,256
0,36	0,379	0,423	0,514	0,409	0,523	0,169	0,033	0,046	0,018	0,122	0,272
0,4	0,325	0,351	0,516	0,401	0,551	0,256	0,075	0,067	0,066	0,141	0,290
0,44	0,289	0,389	0,503	0,397	0,468	0,172	0,061	0,035	0,048	0,063	0,319
0,48	0,145	0,260	0,342	0,183	0,298	0,108	0,045	0,024	0,029	0,107	0,279
0,52	0,023	0,095	0,068	0,034	0,103	0,089	0,018	0,038	0,033	0,047	0,203
0,56	0,003	0,013	0,007	0,014	0,024	0,072	0,024	0,019	0,019	0,032	0,116
0,60	0,001	0,006	0,002	0,007	0,018	0,041	0,028	0,023	0,008	0,029	0,034
0,90	0,004	0,002	0,008	0,009	0,01	0,011	0,021	0,02	0,02	0,011	0,022



в концентрациях 0,005–0,1 ммоль/л.



в концентрациях 0,2–1,0 ммоль/л.



в концентрациях 3,0 и 5,0 ммоль/л.

гемолиза (экстинция 0,389–0,515), стало возможным более детально проследить изменения значений ОРЭ в зависимости от концентрации ртути в растворе. Однако характер и степень изменений различны в разных диапазонах исследованных концентраций, с учетом которых было выделено три блока: низких, средних и высоких концентраций. В диапазоне низких концентраций (0,005–0,1 ммоль/л) максимальные показатели нарушения ОРЭ не существенно отличаются от контрольных и лежат в пределах 0,50–0,52% раствора NaCl. В то же время минимальные значения ОРЭ имеют выраженную тенденцию к повышению и смещаются в зону 0,32–0,40% NaCl в зависимости от концентрации ртути. В целом же, характер динамики нарастания величины гемолиза под действием HgCl₂ в данном диапазоне концентраций опережает таковой в отсутствие блокатора (рис. 1). При этом следует

также обратить внимание на тот факт, что практически все значения для экспонированных ртутью Эр лежат выше данных контроля, т.е. свидетельствуют о снижении осмотической резистентности клеток.

Картина существенно изменяется при экспозиции Эр двухлористой ртутью в концентрациях 0,2–1,0 ммоль/л. Начальные признаки гемолиза появляются при уровнях NaCl порядка 0,52–0,56%, однако полного гемолиза ($C_{осм\ max}$) достигнуть не удается даже в выраженных гипотонических условиях среды (0,2–0,1% NaCl). Это наглядно демонстрируют графики на рис. 2.

Следует подчеркнуть, что при действии ртути в диапазоне концентраций 0,3–1,0 ммоль/л гемолиз блокируется практически полностью, а концентрация 0,2 ммоль/л является как бы пороговой между двумя группами концентраций. Максимальное значение оптической плотности раствора превышает исходное в среднем 25 раз, тогда как в контроле – в 125 раз, т.е. в 5 раз выше. Примерно такие же соотношения прослеживаются в динамике изменения показателя оптической плотности, градиент которого ($\Delta C_{нб}$) в опыте не превышал 3–4, а в контроле – достигал 6–7.

Полный гемолиз имел место лишь при концентрации 1,0 ммоль/л в максимальном разведении (0,1% NaCl). Ее дальнейшее увеличение существенно изменяет характер хода кривой гемолиза, как это наглядно демонстрируют графики для высоких концентраций HgCl₂, представленные на рис. 3.

Необходимо обратить внимание на торможение гемолиза, вплоть до концентрации NaCl 0,36% (при экспозиции HgCl₂ на уровне 3,0 ммоль/л), которое сменялось подъемом интенсивности гемолиза, хотя и довольно резким, но все же не достигающим контрольных значений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные можно трактовать как доказательство того, что ртуть действительно блокирует аквапорины, нарушает трансмембранный перенос воды и существенно влияет на ОР эритроцитов. Наличие такого рода эффектов можно констатировать по результатам сравнения трех диапазонов концентраций, причем, блокирование аквапоринов наиболее четко проявляется HgCl₂ в концентрациях 0,2–1,0 ммоль/л. Более высокие концентрации ртути снижают ОРЭ, что проявляется в прогрессивном нарастании гемолиза при более близких к изотоническим концентрациях NaCl.

Анализируя вероятные механизмы действия ртути, следует рассмотреть, как минимум, четыре возможности, определяемые спецификой ртути

как тиолового яда, блокатора AQPx, ингибитора, участвующих в транспорте воды ионных каналов и соответствующих ферментов (что частично возвращает нас к первой позиции) [25].

Количество рецепторов Hg²⁺ на клеточной мембране и вероятных лигандов с активными SH группами таково, что тиоловый механизм нарушения клеточных функций может проявляться при достаточно больших концентрациях металла, а токсикодинамика возрастающих уровней воздействия описывается монотонной логарифмической зависимостью – уравнением первого порядка [23,26]. Эта модель применительно ко всему диапазону исследованных концентраций HgCl₂ не пригодна. Только повышение проницаемости эритроцитов под действием высоких концентраций ртути можно рассматривать как результат связывания ее не с аквапоринами, а с SH-группами других мембранных белков и появлением проницаемых для воды неспецифических участков клеточной мембраны.

Непосредственным блокированием аквапоринов HgCl₂ можно удовлетворительно объяснить результаты проведенных исследований в диапазоне средних концентраций (0,2–1,0 ммоль/л). Снижение поступления воды в клетку и повышение резистентности клеточной мембраны Эр вследствие роста жесткости лежат в основе блокирования AQPx ртутью в действующих концентрациях в условиях осмотического стресса [5]. Эффект в этом диапазоне экспозиции носит дозозависимый характер, хотя его граничные параметры еще предстоит установить.

Особенно интересными являются данные о том, что самые малые концентрации ртути снижают осмотическую резистентность эритроцитов, а следовательно, увеличивают трансмембранные токи воды. Возможно, что малые дозы ртути активируют действующие либо способствуют экспрессии аквапоринов de novo, что согласуется с концепцией стимулирующего действия блокаторов в малых концентрациях [27]. С учетом времени и условий экспозиции, второй вариант маловероятен. Однако эти предположения нуждаются в дальнейших исследованиях.

Не менее интересным является вопрос о том, является ли действие ртути на трансмембранный транспорт воды специфическим для эритроцитов либо и другие клетки могут подвергаться таким же изменениям. Это имеет практическое значение, в частности, для эпителия кишечника и почечных канальцев, где возможно снижение осмотичности биологических жидкостей, что может привести к явлениям клеточного отека и гибели клеток при действии на них ртути. Кроме того, полученные

результаты подтверждают роль ртути, блокирующей аквапорина как в механизмах полиурии при использовании ртутных диуретиков, так и, возможно, при ртуть индуцированной токсической нефропатии. При этом развитие полиурии после периода анурии может быть прямым следствием блокады аквапоринов ртутью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Осмотическая резистентность эритроцитов – надежный и воспроизводимый показатель функционального состояния клетки, достаточно чутко реагирующий на химическое воздействие, что показано на примере экспозиции эритроцитов HgCl₂ в широком диапазоне концентраций, отличающихся на три порядка.

2. Установлен дозозависимый характер действия HgCl₂ на осмотическую резистентность эритроцитов человека: малые концентрации (0,005–0,1 ммоль/л) обладают умеренным гемолитическим, средние (0,2–1,0 ммоль/л) – блокирующим, а большие (> 1,0 ммоль/л) – деструктивным действием на клетки.

3. Существенное, статистически достоверное (p<0,001) снижение интенсивности гемолиза эритроцитов в гипотонической среде ртутью обусловлено, вероятнее всего, блокадой аквапоринов, что согласуется с данными литературы.

4. В дальнейших исследованиях предстоит установить временные параметры наблюдаемых эффектов ртути на осмотическую резистентность эритроцитов, вероятное участие и вклад других биохимических механизмов, а также сопоставить имеющиеся данные с осмотической стойкостью различных типов клеток к ртути и другим тяжелым металлам, блокаторам аквапоринов.

Pflugers

Arch

IUBMB Life

Rinsho Byori

Transfus Med Rev

Blood Cells Mol Dis

Механизмы развития болезней и синдромов. Книга 1-я (Учебник для студентов медицинских вузов), Изд. 2-е.

Cell Biol Int

Handb Exp Pharmacol

Science

Am J Physiol Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек.

Am J Physiol *Toxicol Appl*

. *Am J Physiol Renal Physiol* *Pharmacol*

Am J Physiol Cell Physiol *J Cell Physiol*

J Vet Sci Общая токсикология.

Аквапорины человека и животных: фундаментальные и клинические аспекты. Справочник по лабораторным методам исследования.

Eur Biophys J *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska*

Хроническое воздействие ртути на организм. Гігієнічне значення особливостей токсикокінетики, токсикодинаміки і біотрансформації малих доз ртуті.

Цитология *J Biol Chem*

Neuroscientist Поступила в редакцию 22.10.2009 г.
Принята в печать 23.11.2009 г.

© И.Г.Каюков, А.В.Смирнов, М.А.Шабунин, А.М.Есяян, А.Г.Кучер, Е.С.Рысс, А.А.Кисина, М.В.Брезгина, А.А.Яковенко,
Ю.А.Никогосян, Л.Н.Куколева, 2009
УДК 616.152.32

*И.Г. Каюков^{1,3}, А.В. Смирнов^{2,3}, М.А. Шабунин², А.М. Есяян¹, А.Г. Кучер²,
Е.С. Рысс², А.А. Кисина², М.В. Брезгина², А.А. Яковенко^{1,2}, Ю.А. Никогосян³,
Л.Н. Куколева³*

РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПРАКТИКЕ «ВЗРОСЛОГО» НЕФРОЛОГА:
СОСТОЯНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ГИПОКАЛИЕМИЕЙ.
СООБЩЕНИЕ III. СИНДРОМЫ БАРТТЕРА И ГИТЕЛЬМАНА

*I.G. Kaukov, A.V. Smirnov, M.A. Shabunin, A.M. Essaian, A.G. Kucher,
E.S. Ryss, A.A. Kisina, M.V. Brezgina, A.A. Yakovenko, Yu. A. Nikogosyan,
L.N. Kukoleva*

RARE DISEASES IN PRACTICE OF «ADULT» NEPHROLOGIST:
CONDITIONS ASSOCIATED WITH HYPOKALAEMIA. COMMUNICATION III.
BARTTER AND GITELMAN SYNDROMES

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

РЕФЕРАТ

Рассмотрены основные элементы этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения синдромов Барттера и Гительмана. Обращено особое внимание на возможность встречи этих редких наследственных тубулопатий в практике «взрослого» нефролога.

Ключевые слова: гипокалиемия, синдром Барттера, синдром Гительмана, взрослые.

ABSTRACT

The main elements of pathogenesis, clinics, diagnosis and treatment of Bartter and Gitelman syndromes are discussed. Highlighted the possibility of meeting these rare hereditary tubulopathies in the practice of «adult» nephrologist.

Key words: hypokalaemia, Bartter syndrome, Gitelman syndrome, adults.

Синдромы Барттера (СБ) и Гительмана (СГ) очень интересные в клинико-физиологическом плане варианты наследственных тубулопатий, передающиеся, как правило, по аутосомно-рецессивному типу (исключение – аутосомно-доминантная гипокальциемия; см. ниже), сопровождающиеся широким спектром своеобразных нарушений ионного и кислотно-основного гомеостаза. Основным объединяющим клиническим проявлением этих заболеваний является гипокалиемия. Данные состояния являются не только клинической проблемой, но и естественной моделью, позволяющей понять многие механизмы транспорта ионов в канальцевом аппарате почек.

Разным аспектам этих заболеваний посвящено очень много сообщений, в том числе фундаментальных аналитических обзоров, опубликованных в основном на английском языке [1–10].

Не остались в стороне от данной проблемы и отечественные специалисты, в публикациях которых затронуты ряд вопросов, связанных с клиникой, диагностикой, патогенезом и лечением этих заболеваний [11–16].

В настоящей лекции мы попытаемся кратко суммировать накопленные сведения в отношении СБ и СГ, обратив, как и ранее, особое внимание на возможность встречи с ними «взрослых» нефрологов.

Довольно долгое время синдромы Барттера и Гительмана считались прерогативой педиатров. Однако накопление опыта в диагностике и лече-

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Нефрокорпус. Тел.: (812)-3463926; факс: (812)-2349191; E-mail: kaukov@nephrolog.ru

нии этих состояний привело к тому, что стала возрастать вероятность столкновения с ними и «взрослых» специалистов. Это связано с тем, что многие пациенты, у которых те или иные варианты СБ выявлялись в детстве, и, даже, в антенатальном периоде, доживают до взрослого возраста, переходя под наблюдение «взрослых» нефрологов. С другой стороны есть много сведений о том, что в ряде случаев данные нефропатии впервые манифестируют у взрослых, молодых или даже пожилых людей. Особенно значимо данное положение для синдрома Гительмана [17–19].

Оказалось, также, что различные варианты синдрома Барттера (по-видимому, в первую очередь, «классический» тип III) и, реже, традиционно относящиеся к «антенатальным» (даже такие экзотические, как, например, СБ типа IV), могут впервые выявляться или, по крайней мере, диагностироваться у взрослых или подростков [20–23].

В 1962 F.C. Bartter и соавт. [24] описали двух пациентов с гипокалиемическим алкалозом, гиперальдостеронизмом на фоне нормального артериального давления (АД), сниженной преренальной реакцией на введение ангиотензина II (АП) и гиперплазией юкстагломерулярного аппарата почек (ЮГА). В 1966 г. H.J. Gitelman и соавт. представили истории болезни трех пациентов с мышечной слабостью, обусловленной дефицитом K^+ , и хроническим дерматитом (возможно, атрибут дефицита Mg^{2+}) вследствие потерь указанных ионов с мочой [25]. Заболевание также протекало на фоне гиперальдостеронизма и гиперренинемии. Описанное состояние, получившее наименование «синдром Гительмана», включала явные признаки сходства с синдромом, описанным F.C. Bartter и соавт. в 1962 г.

Эти наблюдения легли в основу открытия целой группы наследственных тубулопатий, которые и получили в качестве одного из наиболее распространенных обобщенных названий, наименование «синдром Барттера» [11].

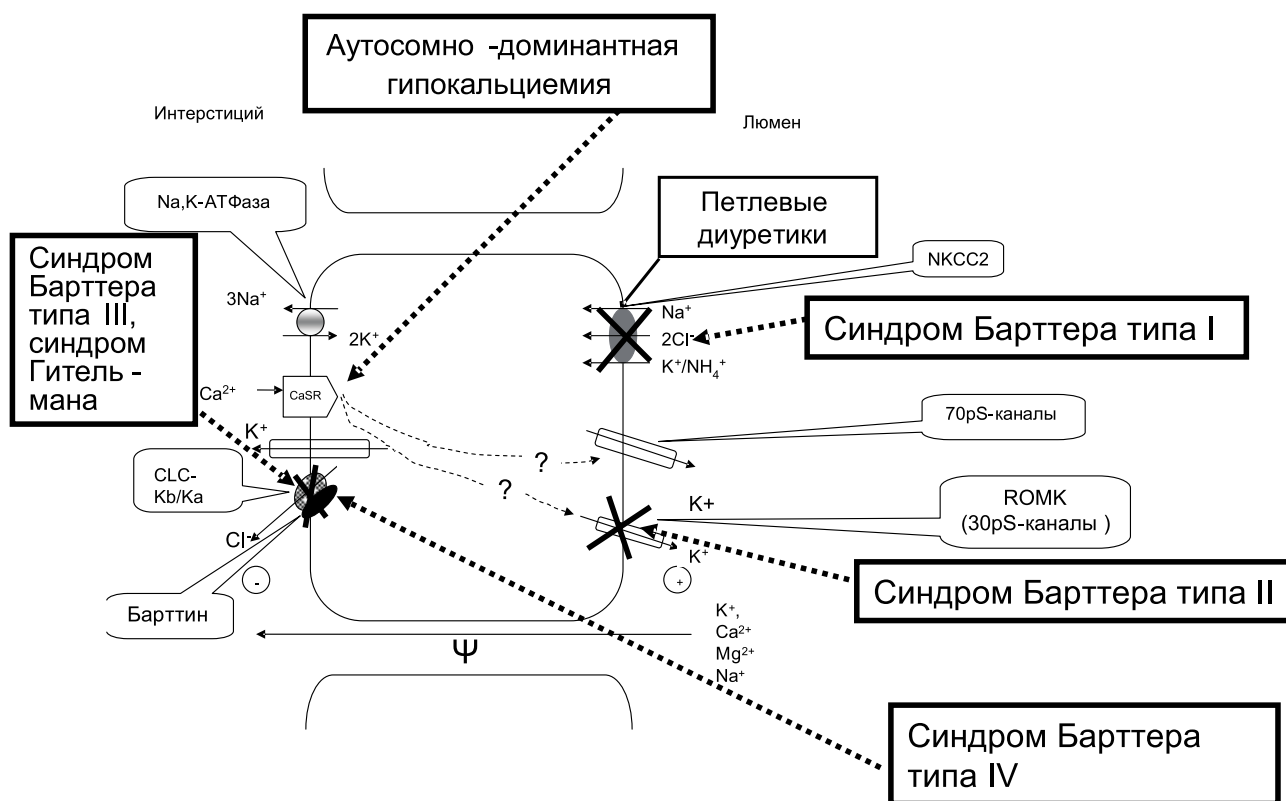
Распространенность СБ и СГ в точности неизвестна. Результаты некоторых оценок показывают, что она может достигать 1,2 на 1 млн населения. Эти данные, скорее, похожи на «среднюю температуру по больнице», поскольку они не отражают частоту выявления отдельных вариантов СБ. В то же время исследования, проведенные в ряде стран, проливают свет на эту сторону проблемы. Например, в Коста-Рике частота неонатальных вариантов СБ достигает 1,2 на 100 000 выживших новорожденных. В Кувейте, где велика доля близкородственных браков, – 1,7. Резко разнятся сведения о распространенности синдрома Ги-

тельмана. Полагают, что в Швеции она достигает 19 на 1 млн населения, тогда как в Японии – 1030 (!? – *Авт.*). В целом, частоту встречаемости СГ оценивают как 25 на 1 млн общей популяции. По некоторым оценкам, доля гетерозиготных носителей дефектных генов СГ может достигать 1% среди представителей европеоидной расы. Это позволяет рассматривать синдром Гительмана в качестве одной из наиболее распространенных наследственных тубулопатий [5,14,26].

СБ с нейросенсорной глухотой (СБ типа IV) и СБ типа V (СБ при аутосомно-доминантной гипокальциемии) вообще встречаются крайне редко.

Этиология. СБ и СГ – классические представители моногенных, генетически детерминированных заболеваний, наследующихся, как уже указывалось выше, преимущественно по аутосомно-рецессивному типу (табл. 1) и связанных с различными видами мутаций. Например, только при СГ, определяющимся дефектом гена *SLC12A3*, кодирующим тиазид-чувствительный транспортер в дистальном извитом канальце (см. табл. 1), описано около 140 (!) различных мутаций [5].

Чтобы не возвращаться далее к этому вопросу, отметим еще один момент. Долгое время считалось, что соответствующий генетический дефект (генотип) при СБ и СГ практически однозначно определяет клиническую картину заболевания (фенотип). Однако, оставаясь в основном справедливым, это положение в ряде деталей вскоре стало подвергаться ревизии. Особенно четко это проявляется в отношении синдрома Гительмана. Клиника данного состояния может наблюдаться как при дефектах генов, кодирующих тиазид-чувствительный транспортер в ДИК, так и CLC-Kb-каналы, расположенные на базальных мембранах тубулярных клеток толстого восходящего отдела петли Генле (ТлВПГ) и того же дистального извитого канальца (см. табл. 1). Выявление такого типа СБ, как синдром Барттера, сочетающийся с нейросенсорной глухотой (тип IV СБ – см. табл. 1), который согласно молекулярно-генетической природе относится к патологии хлорных CLC-Kb/CLC-Ka-каналов и связан с изменениями специального белка – барттина, выполняющего роль бета-субъединицы канала, обычно приводит к формированию клинической картины не классического, а фактически антенатального синдрома Барттера [27]. Описаны случаи, когда мутации гена, кодирующего CLC-Kb-каналы, соответствовали клинике, имеющей признаки либо антенатального СБ, либо СГ [1]. Представлены наблюдения, когда с течением времени при молекулярно-генетически доказанной природе патологии CLC-Kb-каналов происходила



трансформация клинической картины от классического СБ к синдрому Гительмана [1].

Следует также отметить, что клиническая картина, в определенной (но не абсолютной!) мере, может зависеть не только от того, какой конкретно ген поврежден, но и от вида его мутации [28].

Патогенез. СБ и СГ характеризуются следующими основными проявлениями:

- Гипокалиемия
- Метаболический алкалоз
- Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – повышение концентрации альдостерона плазмы (КАП) и концентрации или активности ренина (АРП)
 - Нормальные или сниженные уровни АД
 - Нарушения гомеостаза/почечной экскреции кальция и магния
 - Прочие нарушения (полиурия, увеличение экскреции простагландина E_2 , хондрокальциноз, гипонатриемия и др.)

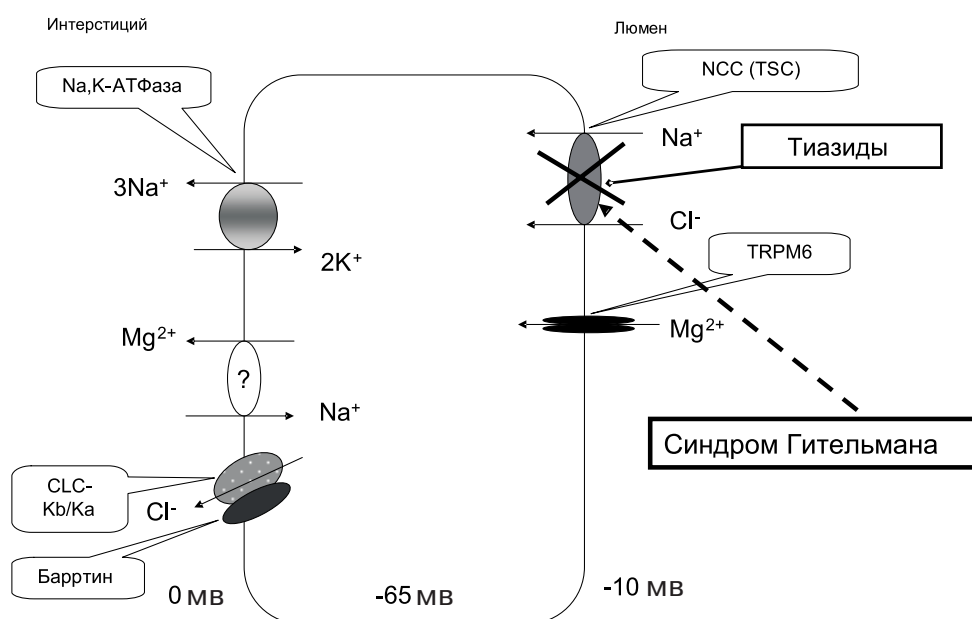
При отдельных вариантах СБ и СГ могут также наблюдаться и другие симптомы (см. ниже; табл. 2).

Гипокалиемия – одна из основных черт, объединяющая все варианты СБ и СГ. Механизмы почечного транспорта калия и патогенетическая база развития гипокалиемий, при патологии тех или иных канальцевых транспортеров, были довольно подробно рассмотрены в наших предыдущих лекциях

[29,30], поэтому здесь на этих проблемах мы остановимся очень кратко. В основе формирования СБ типов I, II, III, IV лежат дефекты Na,K,2Cl-котранспортера, ROMK-каналов, CLC-Kb/CLC-Ka-каналов или CaSR (рис. 1). Как мы уже отмечали ранее, дефекты этих ионных переносчиков и рецепторов приводят к последствиям, очень похожим на возникающие при применении петлевых диуретиков [29,30]. В данной ситуации нарушается реабсорбция натрия, калия и хлора в толстом восходящем отделе петли Генле (см. рис. 1). При СГ основные изменения происходят в дистальном извитом канальце (рис. 2). Все это, в конечном итоге, сопровождается потерями данных ионов с мочой и, в частности, развитием гипокалиемии.

Кроме того, активация РААС и, прежде всего, нарастание уровня альдостерона способствуют усилению канальцевой секреции калия в главных клетках кортикальных собирательных трубочек и связующих канальцев, что вносит дополнительный вклад в развитие гипокалиемии [29,30].

Интересно также, что при СБ типа II первоначально (в неонатальном периоде) может наблюдаться не гипо-, а гиперкалиемия. Гиперкалиемия с течением времени сменяется гипокалиемией. Данный феномен объясняют тем, что постепенно функция дефектных ROMK-каналов замещается функцией апикальных калиевых каналов других типов [4].



стой системы на пресорные факторы, например, на тот же ангиотензин II и активация системы оксида азота [15]. Интересно, однако, что коррекция гиповолемии восстанавливала ответ на вазоконстрикторы при СБ [8].

С другой стороны, нарастание КАП приводит к увеличению реабсорции натрия в связующих канальцах и, главным образом, кортикальных собирательных трубках. Это предохраняет таких пациентов от развития фатальной гипонатриемии, хотя снижение концентрации натрия в сыворотке крови все же нередко отмечается у больных с СБ или СГ.

Метаболический алкалоз при СБ и СГ имеет, очевидно, гипохлоремическую и гипокалиемическую природу. Не входя в детали патогенеза данного расстройства, отметим, что в основе данного нарушения могут лежать почечные потери хлора, которые приводят к гипохлоремии. Это, согласно принципу электронейтральности, вызывает замещение дефицита анионов хлора во внеклеточной жидкости также отрицательно заряженным бикарбонатом (HCO_3). Дополнительное значение в патогенезе метаболического алкалоза при СБ и СГ, возможно, имеет сокращение объема внеклеточной жидкости и активация РААС (в первую очередь, влияние альдостерона). Последний, в частности, стимулирует вставочные клетки связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок, усиливая вход в них калия в обмен на водород. Это способствует почечным потерям протонов и вносит свой вклад в развитие алкалоза.

Активацию РААС при СБ и СГ обычно связывают с сокращением эффективного объема внеклеточной жидкости вследствие почечных потерь солей. Принято считать, что у пациентов с СГ она менее выражена, чем при большинстве вариантов СБ.

Уровень АД. Несмотря на несомненную активацию РААС у больных с СБ или СГ, обычно сохраняются нормальные или имеются низкие значения артериального давления. Предполагается, что росту АД у таких пациентов препятствует уже упомянутое уменьшение эффективного объема внеклеточной жидкости. Не исключают, что в формировании нормо-/гипотонии при рассматриваемой патологии может иметь снижение реакции сосуди-

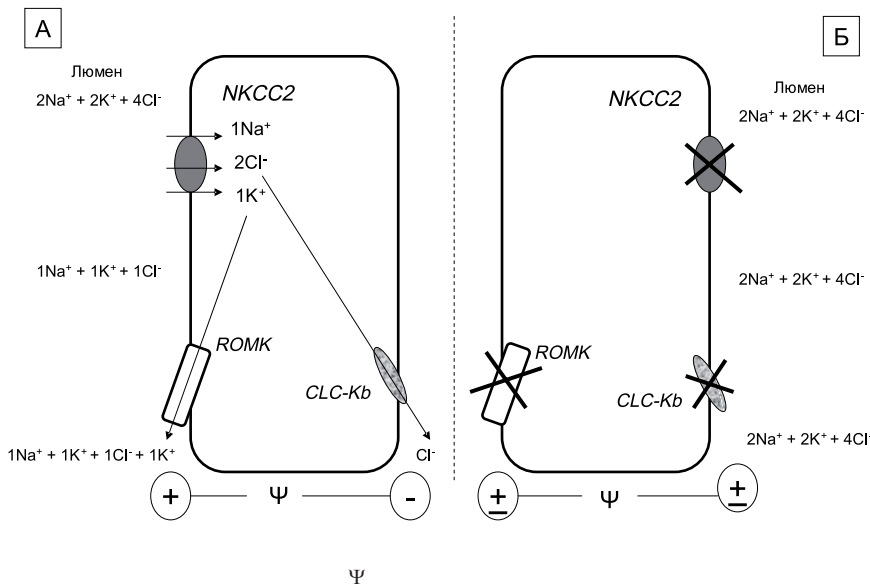
стой системы на пресорные факторы, например, на тот же ангиотензин II и активация системы оксида азота [15]. Интересно, однако, что коррекция гиповолемии восстанавливала ответ на вазоконстрикторы при СБ [8].

Нарушения гомеостаза/почечной экскреции кальция и магния. Изменения обмена или ренального транспорта этих двухвалентных катионов отличаются при различных вариантах синдрома Бартера или синдроме Гительмана. Для антенатальных вариантов СБ (I и II типы – см. табл. 1) обычно характерна гиперкальциурия (суточная экскреция кальция с мочой превышает 6,0–6,5 ммоль). При СБ типа III изменения выведения кальция почками вариabельны: нормо- (2,0–2,5 – 6,0–6,5 ммоль/сут) гипо- или гиперкальциурия.

Для синдрома Гительмана *гипокальциурия считается одной из важнейших отличительных черт.*

С позиций современных представлений о механизмах транспорта двухвалентных катионов в ТлВПГ проще всего объяснить причины потерь кальция и магния, при СБ типов I и II или действии петлевых диуретиков. В данной ситуации разрушается люмен-позитивная трансэпителиальная разность потенциалов, способствующая, в том числе, реабсорбции кальция и магния по парацеллюлярным путям (рис. 3).

Необходимо отметить, что сейчас существенно уточнены представления о механизмах парацеллюлярного транспорта двухвалентных катионов, особенно магния, в ТлВПГ. Показано, что если последний процесс и не является регулируемым, то зависит от проницаемости межклеточного пути для магния. Проницаемость, в свою очередь, во многом определяется клаудином-16 (парацелли-



ал-зависимых кальциевых каналов и увеличением входа кальция в клетки. В дальнейшем – с нарастанием выхода кальция через базолатеральную мембрану. Однако не ясно, за счет какого механизма.

• Одно из альтернативных объяснений предполагает, что уменьшение входа натрия через люменальную мембрану клеток ДИК приводит к компенсаторному нарастанию входа данного катиона со стороны базолатерального полюса клетки с помощью Na/Ca-обменника. В данной ситуации увеличение выхода кальция в интерстиций вызывает

ном-1 – белком, располагающимся в данной области). При этом мутации гена, контролирующего парациллин-1, приводят к развитию своеобразного наследственного заболевания с аутосомно-рецессивным путем передачи – семейной гипомагниемии с гиперкальциурией и нефрокальцинозом [31].

Сложнее понять механизм развития гипокальциурии при синдроме Гительмана или при использовании тиазидов. Рассматривается несколько механизмов:

- Нарастание пассивной реабсорбции кальция в проксимальном канальце вследствие усиления обратного всасывания там натрия из-за сокращения эффективного объема внеклеточной жидкости.
- Уменьшение входа натрия через апикальные мембраны эпителия ДИК, приводящее к их гиперполяризации с последующей активацией потенци-

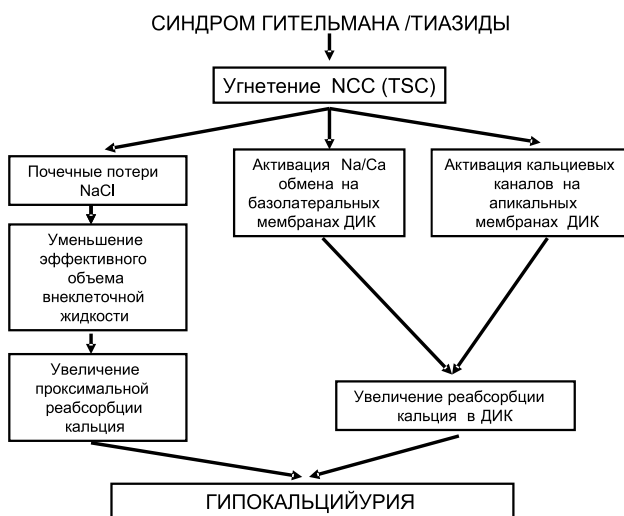
нарастание его всасывания из тубулярной жидкости.

Данные представления в схематической форме суммированы на рис. 4. Однако вопрос о том, насколько они справедливы, остается открытым.

Гипомагниемия (нормальная концентрация магния в сыворотке крови 0,7–1,05 ммоль/л) считается одним из наиболее характерных проявлений СГ. В понимании патогенеза данного расстройства в последние годы достигнут определенный прогресс. Он, прежде всего, связан с открытием очень большого суперсемейства специальных мембранных каналов, транспортирующих кальций и магний – transient receptor potential cation channel (TRP). По крайней мере, один из представителей данной группы каналов (TRPM6) локализован на апикальных мембранах клеток ДИК (см. рис. 2) и эпителия тонкого кишечника. Не исключено, что его активность (которая, по-видимому, в значительной мере регулируется эпидермальным фактором роста) в силу неустановленных причин снижается у пациентов с СГ. Последнее приводит к почечным потерям магния и развитию гипомагниемии. Описаны и изолированные мутации гена, контролирующего TRPM6, ведущие к формированию гипомагниемии с вторичной гипокальциемией – редкого заболевания, наследующегося по аутосомно-рецессивному типу [31].

Сейчас активно изучается роль в тубулярном транспорте магния и других протеинов/транспортеров, в частности, клаудина-19 (в ТлВПГ), TRPM7 (в ДИК). Не исключено, что изменения этих белков могут иметь значение в патогенезе расстройств гомеостаза магния при СБ и СГ [31].

Наконец, следует отметить, что при антенатальных или классическом вариантах синдрома Барттера появление гипомагниемии и гипермагни-



урии возможно, но не является их отличительной чертой, несмотря на снижение трансцеллюлярной реабсорбции этого катиона в ТлВПГ (см. выше). Этот феномен объясняют компенсаторным нарастанием обратного всасывания магния в нижележащих отделах нефрона.

Нарастание почечной экскреции простагландина E_2 – важная отличительная черта антенатальных вариантов СБ. Патогенез данных нарушений не известен. Предполагается, что они связаны с изменениями доставки хлора к области плотного пятна, что в силу неустановленных механизмов усиливает экспрессию циклооксигеназы типа II (ЦОГ II) – одного из ключевых ферментов в биосинтезе почечных простагландинов [32].

Существенно, что усиление экспрессии простагландинов, которые являются физиологически антагонистами антидиуретического гормона, по крайней мере, отчасти, ответственно за развитие **полиурии** у таких больных. Последнее создает основу для назначения как неселективных (обычно – индометацин), так и селективных (ЦОГ II) ингибиторов циклооксигеназы в терапии этих состояний. Следует иметь в виду, что активация биосинтеза простагландинов тесно ассоциирована с усилением продукции ренина. Поэтому использование нестероидных противовоспалительных средств может служить одним из подходов к коррекции гипокалиемии, по крайней мере, при антенатальных вариантах СБ.

Однако считать активацию биосинтеза почечных простагландинов единственной причиной увеличения почечной экскреции воды, очевидно, не стоит. Тем более, что она наблюдается не при всех вариантах СБ, тогда как те или иные степени полиурии отмечаются у большинства пациентов с этими тубулопатиями. По-видимому, важнейшим компонентом в нарастании почечной экскреции воды является салурез. Который, в свою очередь, развивается из-за нарушений реабсорбции солей вследствие дефектов соответствующих тубулярных транспортеров. Необходимо также иметь в виду, что нарушения транспорта электролитов в ТлВПГ (особенно из-за дефекта NKCC2) приводят к разрушению гиперосмолярности интерстиция мозгового вещества почки – важнейшего детерминанта пассивной реабсорбции воды в собирающих трубках под влиянием антидиуретического гормона. Ограничивается в данной ситуации и способность к генерации осмотически свободной воды. Все это снижает способность почек к концентрированию и разведению мочи, что особенно характерно для антенатальных вариантов СБ. Кроме того, дефекты барттина, как составной части

CLC-Ka-каналов в тонком восходящем отделе петли, определяют значительное снижение способности к осмотическому концентрированию мочи (вследствие нарушений формирования гиперосмолярности интерстиция внутреннего мозгового вещества почек). Это, в свою очередь, способствует развитию выраженной полиурии у пациентов с СБ типа IV.

Так или иначе угнетение активности NKCC2, CLC-Kb или ROMK-каналов, расположенных в эпителии клеток толстого восходящего отдела петли Генле, в конечном итоге нарушает сложную систему транспорта ионов в данном отделе нефрона. Это приводит к салурезу и диурезу и целому ряду последующих расстройств, очень напоминающих те, которые возникают при длительном применении петлевых диуретиков (псевдо-Барттеровский синдром). Напомним, что данные препараты являются специфическими ингибиторами Na,K,2Cl-котранспортера, расположенного на апикальных мембранах клеток ТлВПГ (см. рис.1).

Если страдает Na,Cl-котранспортер, находящийся на люменальных мембранах клеток дистального извитого канальца, то у пациента развивается клиническая картина СГ, похожая на состояние, возникающее при продолжительном приеме тиазидовых диуретиков (см. рис. 2).

Хондрокальциноз может наблюдаться у некоторых представителей семей, в которых прослеживаются случаи синдрома Гительмана. Патогенетической основой данного состояния в настоящее время считается дефицит магния, поскольку заместительная терапия солями этого катиона может либо предотвратить, либо купировать такие проявления.

Нейросенсорная глухота – отличительная черта СБ типа IV. Данное заболевание, по-видимому, встречается очень редко. Патогенез его определяется дефектом барттина – белка, играющего роль общей β -субъединицы, как CLC-Ka (в основном представлены в тонком восходящем отделе петли Генле и внутреннем ухе), так и CLC-Kb-каналов (в основном представлены в толстом восходящем отделе петли Генле и дистальном извитом канальце). Детальная характеристика транспорта ионов во внутреннем ухе дана, например, в обзоре В. К. Kramer и соавт. [2], поэтому на данной проблеме здесь мы останавливаться не будем. Заметим только, что эти процессы в чем-то похожи на происходящие в ТлВПГ. Последнее, в какой-то мере, может объяснить хорошо известный ототоксический эффект высоких доз фуросемида.

Как уже отмечалось выше, синдромы Барттера и Гительмана в патофизиологическом плане

Варианты синдрома Бартера (I. Zelikovic и соавт. [1])

			β		

β

очень интересные заболевания. В каком-то смысле они представляют собой естественные модели для изучения многих механизмов развития самых разных патологических состояний. Например, при СБ и СГ, несмотря на активацию РААС и, в первую очередь, нарастание уровня ангиотензина II, который, помимо прочего, является мощным индуктором экспрессии провоспалительных и профибротических цитокинов, практически не наблюдается усиления их продукции (за исключением TNF-α) [33]. Это, по-видимому, предохраняет таких больных от нежелательного ремоделирования сосудистой системы и развития атеросклероза, в чем, по современным данным, роль хронического воспалительного стресса очень велика. С другой стороны – эти сведения вообще позволяют задуматься о месте ангиотензина II в процессах, упомянутых выше.

Следующий интересный момент. У некоторых пациентов с СГ возможно появление депрессивных состояний. Патогенез этих психических расстройств не известен, но возможно, что он, по крайней мере, отчасти связан с дефицитом магния. Во всяком случае описаны наблюдения, когда инфузии сульфата магния быстро и полностью излечивали депрессию у больных с СГ [34].

Рассмотрение патогенетических основ ряда других нарушений, возникающих при тех или иных вариантах СБ и СГ, можно продолжить.

Однако, исходя из цели данного сообщения, мы все же перейдем к клиническим аспектам этой проблемы.

Классификация. Некоторые классификационные проблемы СБ и СГ уже были затронуты ранее (см. табл. 1).

В свое время была создана клиническая классификация состояний, характеризующихся в основных чертах гипокалиемией, активацией ренин-ан-

гиотензин-альдостероновой системы (РААС), метаболическим алкалозом и нормальными или сниженными уровнями артериального давления (АД) [11]. Данную классификацию с дополнениями (касающимися, прежде всего, описания синдрома Бартера, сопровождающегося нейросенсорной глухотой), по-видимому, можно применять и в настоящее время. Согласно такой группировке, эти состояния можно подразделить на следующие варианты:

- 1) антенатальный СБ (гиперпростагландин E₂ синдром);
- 2) классический СБ;
- 3) синдром Бартера с нейросенсорной глухотой;
- 4) синдром Гительмана;
- 5) аутосомно-доминантная гипокальциемия (?);
- 6) псевдобарттеровский синдром.

С учетом молекулярно-генетической природы данных заболеваний, в настоящее время чаще всего выделяют следующие варианты СБ (табл. 1) [1].

Заметим, что абсолютного согласия в отношении классификации СБ нет. Например, некоторые авторы рассматривают СГ как СБ типа IV, а СБ с нейросенсорной глухотой как СБ типа V [11]. Кроме того, аутосомно-доминантную гипокальциемию иногда вообще не относят к вариантам СБ. Это заболевание может протекать с клиническими проявлениями и без клинических проявлений синдрома Бартера. Поэтому в данном сообщении проблему данного состояния подробно мы рассматривать не будем.

Клиника. Как уже отмечалось выше, наследственные тубулопатии, связанные с вовлечением ионных транспортеров, находящихся в ТолВПГ или ДИК (см. табл. 1), в своей клинической картине имеют ряд сходных черт. Все они проявляются:

- гипокалиемией;
- гипохлоремическим (гипокалиемическим) метаболическим алкалозом;

**Клинические проявления основных вариантов синдрома Барттера
(по Я.Ф. Звереву и соавт. [11], В.К. Kramer и соавт. [2] и др.)**

₂ С мочой			

- той или иной степенью активации РААС;
 - нормальными или сниженными уровнями АД.
- Часто (но не всегда) они сопровождаются
- полиурией и полидипсией.

Фильтрационная способность почек длительное время сохраняется на приемлемом уровне, хотя из этого правила бывают и исключения.

В то же время существуют и ряд специфических признаков, в той или иной мере характерных для различных вариантов рассматриваемых тубулопатий (см. табл. 1), которые в основном, но не окончательно определяются генотипом заболевания (табл. 2).

Рассматривая клинику СБ и СГ, следует иметь в виду, что при этих заболеваниях могут отмечаться и другие проявления, не представленные в табл. 2. Так у некоторых больных могут наблюдаться лихорадка и различные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Причиной этих симптомов считают активацию биосинтеза простагландинов. Как уже указывалось ранее, при СБ типа II в неонатальном периоде может встречаться не гипо- а гиперкалиемия. В ряде семей с носительством дефектного гена тиазидчувствительного транспортера (синдром Гительмана) ведущими клиническими проявлениями могут быть последствия гипомagneмией: атаксия, головокружение, нарушения зрения.

Наконец, в зависимости от клинико-генетического варианта заболевания у пациентов с СБ или СГ в клинике могут, прежде всего, преобладать симптомы, связанные с наличием расстройств ионного

гомеостаза: гипокалиемии, гипокальциемии, гипомagneмией. Они подчас складываются в весьма пеструю картину, что требует от врача большого внимания при ее анализе и хорошего знания клинических проявлений дизэлектролитемий. На практике у взрослых к наиболее ярким, клинически значимым и опасным состояниям относится гипокалиемия, которая может стать причиной развития тетрапареза с угрожающей остановкой дыхания или фибрилляции желудочков.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Постановка диагноза синдрома Барттера или синдрома Гительмана базируется, прежде всего, на выявлении тех клинико-биохимических признаков, которые были приведены выше. Необходим тщательный сбор семейного (наследственного) анамнеза. В диагностике данных состояний, как только что отмечалось выше, очень важное значение имеет осведомленность врача о СБ и СГ.

Дифференциальная диагностика направлена в основном на разграничение СГ и СБ и отдельных вариантов синдрома Барттера между собой. Дифференциальный диагноз, в первую очередь, основан на характерных клинико-биохимических проявлениях. Следует обращать внимание на объем диуреза (выраженная полиурия более характерна для антенатальных вариантов СБ – см. табл. 2). Уровень экскреции кальция с мочой (суточная экскреция кальция менее 2,0 ммоль/сут – признак СГ; более 6,0–6,5 ммоль/сут – антенатальных вариантов СБ). Патогномичным проявлением СГ является гипомagneмией. Необходимо только иметь

в виду, что не все проявления заболевания могут всегда присутствовать в явном виде. Например, та же гипомагниемия при СГ может проявляться только при провоцирующих обстоятельствах. Кроме того, возможно наличие заболеваний с атипичным фенотипом. Например, S.H. Lin и соавт. [35] описали семью с молекулярно-генетически доказанным СГ, у представителей которой отмечались нормальные уровни магния в сыворотке крови и экскреции кальция с мочой. Наконец, как мы уже отмечали ранее, у части больных с СБ в течение жизни может происходить трансформация клинической картины (фенотипа).

Дополнительную информацию в плане дифференциальной диагностики может дать исследование параметров, которые не являются рутинными (по крайней мере, для российских нефрологов) например, экскреции простагландина E_2 (повышение выведения этого биологически активного вещества характерно для антенатальных вариантов СБ, но не типично для классической формы этого заболевания или СГ).

Определенный свет на выявление того или иного варианта СБ или синдрома Гительмана может дать функциональное исследование почек. В целом, принято считать, что для антенатальных вариантов характерно снижение способности как к осмотическому концентрированию, так и разведению мочи. При классическом типе СБ или синдроме Гительмана осмотическое концентрирование не нарушается или нарушается в умеренной степени, но, по-видимому, может отмечаться снижение способности к осмотическому разведению и генерации свободной воды. В реальности, однако, определенное дифференциально-диагностическое значение, по-видимому, может иметь только проба с водной депривацией. Прибегать к ее применению, скорее всего, стоит при наличии отчетливой полиурии (диурез более 2,0 л/сут). Нормальные или субнормальные результаты теста характерны для СГ или СБ типа III, тогда, как уже неоднократно указывалось выше, при антенатальных вариантах СБ осмотическое концентрирование существенно компрометируется.

Возможно, более информативными функциональными дифференциально-диагностическими тестами являются пробы с применением тиазидовых или петлевых мочегонных. Логика использования этих проб при СБ или СГ предполагает, что уже скомпрометированная система транспорта ионов в ТлВПГ или ДИК неотреагирует (или хуже реагирует) на назначение петлевых или тиазидовых диуретиков. Например, G. Golussi и соавт. показали очень высокую специфичность и чувствитель-

ность тиазидового теста (однократное назначение гидрохлортиазида *per os* после предварительной пероральной гидратации (10 мл/кг массы тела); 50 мг – взрослым, 1 мг/кг массы тела – детям и подросткам). Согласно полученным ими данным, в условиях данной пробы наиболее информативным показателем является фракционная экскреция хлора. Нарастание EF_{Cl} на 2,3% и более от базального уровня в такой ситуации почти однозначно позволяет отказаться от диагноза СГ в пользу СБ или псевдобарттеровского синдрома (ПСБ) [36].

Следующим состоянием, требующим дифференциального диагноза с СБ или СГ, является псевдобарттеровский синдром. ПСБ чаще всего возникает у лиц (обычно женщин), злоупотребляющих мочегонными (чаще всего фуросемид) с целью снижения массы тела. Возможно возникновение этого синдрома при рвоте или диарее, в частности, вызванной приемом слабительных. Последние опять же могут использоваться представительницами прекрасной половины человечества для похудения. В случае подозрения на ПСБ необходим очень тщательный сбор анамнеза. Очень важно завоевать доверие пациентки, поскольку многие из них склонны скрывать злоупотребление диуретиками или слабительными. Из лабораторных исследований может помочь определение концентрации фуросемида в сыворотке крови или моче. К сожалению, в России последнее отнюдь не является рутинной практикой. Может также помочь исследование концентрации или экскреции хлора в моче. Для ПСБ, вызванного экстраренальными потерями жидкости и ионов (рвота, диарея), характерны низкие концентрации хлора в моче (менее 15–20 ммоль/л). Следует иметь в виду, что при злоупотреблении фуросемидом уровень хлора в моче обычно повышен или нормален. Однако очень длительный прием препарата, в конечном итоге, может привести к солевому истощению и снижению почечной экскреции хлора.

В любом случае единственным абсолютным подтверждением диагноза СБ или СГ служат результаты молекулярно-генетического исследования. Хотя в данной ситуации приходится изучать ограниченное число генов (см. табл. 1), выполнение данного вида анализа сопряжено с большими трудностями. Они обусловлены очень большим числом мутаций различных видов, вызывающих эти заболевания, и отсутствием так называемых «горячих точек» – участков генома, в которых развитие тех или иных повреждений конкретного гена наиболее вероятно. Поэтому молекулярно-генетические исследования требуют много времени, больших расходов и трудозатрат. Насколько нам

известно, в России пока нет центров, владеющих методами молекулярной диагностики СБ и СГ.

Лечение. Лечение СБ и СГ, в первую очередь, определяется клинической картиной заболевания, которая, в свою очередь, во многом определяется генотипом [4,5,8].

Аntenанатальные/неонатальные варианты СБ обычно требуют ургентной инфузионной терапии для коррекции нарушений водного и ионного гомеостаза сразу после рождения ребенка.

Дальнейшее лечение также направлено на поддержание приемлемых уровней концентраций важнейших ионов во внеклеточной жидкости. Понятно, что в длительной перспективе инфузионная терапия солевыми растворами невозможна, поэтому заместительное лечение солями проводится *per os*. Больным, как правило, необходимо назначение высокосолевого диетического режима и потребление продуктов с большим содержанием калия и магния. Однако только за счет диетических воздействий достичь необходимого эффекта не удастся. Чаще всего пациенту приходится регулярно принимать соли калия, а иногда и натрия, при этом дозы всегда приходится подбирать индивидуально. Зарубежные нефрологи обычно рекомендуют 15-процентные растворы KCl и NaCl. Препараты используют в три–четыре приема в сутки. В отечественной практике 15-процентные растворы мало распространены, поэтому их обычно заменяют, более привычными нам, 10-процентными, с соответствующей корректировкой дозы. При не очень выраженных расстройствах ионного гомеостаза, например, гипокалиемии в качестве средства поддерживающей заместительной терапии можно попробовать имеющиеся на рынке официальные солевые смеси.

Дополнительно к терапии солями калия нередко целесообразно или необходимо добавлять калийсберегающие диуретики. Есть данные о попытках использования всего спектра препаратов этого ряда: спиронолактона, амилорида, триамтерена. К сожалению, в нашей стране (и в ряде других) чистые лекарственные формы двух последних препаратов практически отсутствуют. Они поступают на рынок в виде комpositов (например, триампур), которые включают и фармакологические средства, применение которых при СБ или СГ нежелательно, в частности, тиазиды. Поэтому, в реальности единственным калийсберегающим диуретиком, который у нас можно использовать при СБ или СГ, является блокатор минералкортикоидных рецепторов – спиронолактон (верошп рирон). С учетом побочных эффектов этого препарата (особенно при длительном применении) поддерживающую дозу верошпирона следует стремиться минимизировать.

Назначение солей магния бывает необходимым при СГ и, изредка, при СБ. Препаратом выбора для этих целей считается магния хлорид. Однако он не включен в перечень лекарственных препаратов, разрешенных к применению в РФ. Поэтому, практически единственной альтернативой остается магния сульфат, побочные эффекты которого при пероральном назначении всем хорошо известны. В целом, фактически все соли магния могут провоцировать диарею, поэтому длительный их прием оказывается невозможным. В данной связи к применению этих средств приходится прибегать для купирования проявлений гипомагниемии.

В случае развития выраженных клинических проявлений гипокалиемии, гипомагниемии, гипокальциемии необходимо начинать неотложную инфузионную терапию солями данных катионов, которая проводится по общим правилам с последующим переходом на пероральный прием.

Распространенной практикой в лечении, в первую очередь, антенатальных вариантов СБ является использование нестероидных противовоспалительных средств (НСПВС). Смысл назначения этих препаратов сводится к подавлению повышенной продукции почечных простагландинов, что, в частности, может дать антидиуретический эффект. Другим основанием для применения НСПВС может считаться подавление активности РААС, что, в конечном итоге, должно противодействовать гипокалиемии. Среди всех НСПВС в терапии СБ своего рода «золотым стандартом» считается индометацин, возможно потому, что он начал применяться раньше всех и лучше всего изучен в данном плане. В детской практике рекомендованная доза индометацина составляет 1,5–2,5 мг/кг массы тела, разделенная на два приема [8]. Дозировки препарата у взрослых не отработаны. На наш взгляд, индометацин (или другие НСПВС) взрослым пациентам с СБ должны назначаться только при выраженной полиурии (диурез более 2,0 л/сут) и/или при гипокалиемии, не корригируемой использованием заместительной терапии солями и калийсберегающими диуретиками. При этом поддерживающая доза препарата (с учетом его ulcerогенного и нефротоксического действия) должна быть минимизирована.

Помимо индометацина, в терапии СБ пытаются использовать ибупрофен или селективные ингибиторы ЦОГ II. Место этих средств, как, впрочем, и других препаратов, действие которых в той или иной мере направлено на подавление РААС (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента), в лечении данного заболевания не определено. Недавно была опубликована рабо-

та, в которой для угнетения активности ренина при синдроме Барттера был успешно использован алискирен [37]. Насколько эффективным окажется такой подход покажет будущее.

Прогноз. Если СБ проявляется в раннем неонатальном периоде, прогноз его крайне серьезен. Когда заболевание своевременно не диагностировано и не приняты меры по лечению, то велик риск смерти новорожденного от нарушений в водно-солевого гомеостаза. Если неонатальный период пройден благополучно и состояние пациента стабилизировано, то отдаленный прогноз при адекватных мерах по лечению и профилактике обычно вполне удовлетворителен, по крайней мере при СБ типов I–II. Отставание в росте и умственном развитии, которое отмечается у некоторых детей с СБ, с течением времени нередко удается преодолеть на фоне адекватной заместительной терапии солями калия, использовании калийсберегающих диуретиков и индометацина. Дети в развитии догоняют своих сверстников. Синдром Барттера типа III течет более благоприятно, и обычно адекватный мониторинг данного состояния обеспечивает вполне приемлемое качество жизни. Синдром Гительмана вообще нередко протекает субклинически, его проявления могут возникать только при присоединении интеркуррентных заболеваний (например респираторные инфекции) и, в целом, характеризуется хорошим прогнозом.

Отдельную проблему при СБ и СГ представляет «почечный» прогноз. Наиболее тяжел он при СБ типа IV, который характеризуется ранним развитием терминальной почечной недостаточности (ТПН – см. табл. 2). Следует иметь в виду возможность развития нефрокальциноза, в основном при СБ типов I и II, который может стать причиной ТПН. С другой стороны – современные данные свидетельствуют, что у отдельных больных с СБ типов I–III возможно формирование ТПН и без нефрокальциноза [28]. Интересно также, что в литературе описан, по крайней мере, один случай развития ТПН при синдроме Гительмана [5]. Наконец, при ведении пациентов с СБ и СГ всегда приходится считаться с возможностью развития тяжелых дизэлектролитемий (особенно гипокалиемии), иногда приводящих к фатальным последствиям.

Так или иначе, «взрослые» врачи все чаще и чаще стали наблюдать пациентов с описанными выше вариантами наследственных тубулопатий. Следует, однако, признать, что большинство из нас (российских «взрослых» нефрологов) оказались не готовыми к сложившейся ситуации в силу недостаточного знакомства с этой довольно редкой, но весьма интересной патологией. Представляется,

что приведенные ниже описания клинических наблюдений, имевшие место в нашей практике, могут какой-то мере восполнить данный пробел.

Больная С., 27 лет, поступила в 1-е нефрологическое отделение клиники пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (СПбГМУ) в плановом порядке по направлению городского консультативного нефрологического центра Санкт-Петербурга (ГНЦ) с жалобами на выраженную общую слабость, судороги нижних и верхних конечностей, сонливость. Из анамнеза известно, что до 1998 г. (возраст 20 лет) считала себя здоровой, о заболевании почек и мочевыводящих путей, изменений в анализах мочи ничего не знала. Повышения уровня АД не регистрировалось. В 1998 г. после выраженного психоэмоционального стресса резко похудела на 12 кг с 45 кг до 31 кг. К врачам не обращалась вплоть до 2003 г. В 2003 г. (в возрасте 25 лет) в связи с малой массой тела обследовалась у терапевта по месту жительства, где впервые по УЗИ почек выявлен симптом подчеркнутых пирамид (губчатая почка?).

Для уточнения диагноза направлена (15.12.2003 г.) на нефрологическое отделение Ленинградской областной клинической больницы (ОКБ), где больной выполнено всестороннее обследование. *Клинический анализ крови:* эритроциты – $4,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 140 г/л, лейкоциты – $6,8 \times 10^9/л$, СОЭ – 15 мм/ч. *Общий анализ мочи* (табл. 3). *Биохимическое исследование сыворотки крови* (табл. 4). *Проба Зимницкого:* 1003 – 1026, Д > Н. Проведена оценка функционального состояния почек (табл. 5). Определена концентрация альдостерона в плазме (КАП): 500 нг/мл (норма – 8 – 355 нг/мл). *УЗИ почек и надпочечников:* правая почка размером 9,4×3,5 см, паренхима 1,3–0,9, контуры ровные, эхогенность не изменена, пирамиды овальные d = 0,9 см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс не изменен. В проекции почки: без особенностей, расположена: опущена нижним полюсом до гребня подвздошной кости; левая почка размером 9,2×3,5 см, паренхима 1,4–0,9, контуры ровные, эхогенность не изменена, пирамиды овальные d = 0,9 см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс не изменен. В проекции почки: без особенностей, расположена обычно. Область надпочечников без особенностей. *Экскреторная урография,* заключение: выделительная функция почек сохранена, правосторонний нефроптоз I ст. *Дуплексное сканирование и доплерография сосудов почек.* Заключение: гемодинамически значимых нарушений кровотока по почечным артериям на всех уровнях не получено. Данных за повышение внутривисцерального сосудистого сопротивления не выявлено. *Консультация эндокринолога:* гипокалиемия, вероятно, обусловлена патологией почек, данных за альдостерому нет.

В ходе проведенного обследования данных в пользу губчатой почки не получено, артериальная гипертензия не зарегистрирована, эндокринная патология исключена. *Выставлялся диагноз:* аномалия развития мочевой системы: гипопластическая дисплазия почек. Хронический интерстициальный нефрит вне обострения. Гипокалиемическая почка. Изолированный мочевой синдром. Правосторонний нефроптоз I ст. Сохранная функция почек.

В ходе госпитализации проводилась алиментарная и

Показатели общего анализа мочи

Показатели	Дата			
	16.12.2003	10.11.2004	22.07.2005	16.09.2005
Относительная плотность	1016	1015	1010	1006
Реакция	щелочная	щелочная	щелочная	щелочная
Белок	нет	нет	нет	нет
Сахар	нет	нет	нет	нет
Лейкоциты	1 – 3 в п/зр	2 – 5 в п/зр	2 – 3 в п/зр	ед. в п/зр
Эритроциты	ед. в п/зр	ед. в п/зр	ед. в п/зр	ед. в п/зр
Цилиндры	ед. в п/зр	ед. в п/зр	ед. в п/зр	ед. в п/зр

Таблица 3

овальные $d = 0,9$ см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс: не изменен. В проекции почки: без особенностей, расположена: опущена нижним полюсом до гребня подвздошной кости; левая почка размером $9,2 \times 3,5$ см, паренхима $1,4-0,9$, контуры: ровные, эхогенность: не изменена, пирамиды: овальные $d = 0,9$ см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс: не изменен. В проекции почки: без особенностей, расположена: обычно. Область надпочечников без особенностей. Компьютерная томография (КТ) органов

Результаты биохимического исследования сыворотки крови

Показатели	Дата			
	16.12.2003	10.11.2004	22.07.2005	16.09.2005
Общий белок, г/л	86	79,0	85	69
Холестерин общий, ммоль/л	5,07	4,26	-	4,03
Щелочная фосфатаза, Е/л	-	-	-	47,0
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,25	1,26	1,21	1,12
Натрий, ммоль/л	139,6	138,0	136,3	138,6
Калий, ммоль/л	2,52	2,8	2,23	3,0
Мочевина, ммоль/л	6,62	4,18	5,03	1,1
Креатинин, ммоль/л	0,092	0,092	0,119	0,116

Таблица 4

брюшной полости и забрюшинного пространства. Заключение: органы брюшной полости и забрюшинного пространства без особенностей; рентгенограмма турецкого седла: турецкое седло обычной формы и размеров. Консультация эндокринолога: гипокалиемия, вероятно, обусловлена патологией почек, данных за эндокринную патологию нет. В ходе проведенного обследования диагноз не пересматривался: аномалия развития мочевой системы: гипопластическая дисплазия почек. Хронический интерстициальный нефрит вне обострения. Гипокалиемическая почка. Изолированный мочевой

медикаментозная коррекция выявленной гипокалиемии. В удовлетворительном состоянии выписалась (30.12.2003 г.) под наблюдения нефролога ГНЦ с рекомендацией приема препаратов калия.

Вплоть до 11.2004 г. у нефролога не наблюдалась, эпизодически принимала препараты калия, контроль калия сыворотки крови не проводился. 09.11.2004 г. в связи с появлением судорог нижних и верхних конечностей повторно была госпитализирована на нефрологическое отделение ОКБ для обследования и уточнения диагноза.

В процессе госпитализации вновь предпринято развернутое обследование. Клинический анализ крови: эритроциты – $3,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 132 г/л, лейкоциты – $4,1 \times 10^9/л$, СОЭ – 9 мм/ч. Общий анализ мочи (см. табл. 3). Биохимическое исследование сыворотки крови (см. табл. 4). Проба Зимницкого: 1007 – 1028, $D > H$. Проведена оценка функционального состояния почек (см. табл. 4). Определены параметры кислотно-основного состояния (КОС) крови (табл. 6). УЗИ почек и надпочечников: правая почка размером $9,3 \times 3,6$ см, паренхима $1,3-0,9$, контуры: ровные, эхогенность: не изменена, пирамиды:

синдром. Вторичный декомпенсированный метаболический алкалоз. Правосторонний нефроптоз I ст. Сохранная функция почек.

Артериальная гипертензия не зарегистрирована. В ходе госпитализации проводилась алиментарная и медикаментозная коррекция выявленной гипокалиемии и метаболического алкалоза. В удовлетворительном состоянии выписалась (03.12.2004 г.) под наблюдения нефролога в ГНЦ с рекомендацией приема препаратов калия, верошпирона, диакарба. В дальнейшем у нефролога не наблюдалась, рекомендованную терапию принимала не постоянно, контроль калия крови, КОС крови не исследовался.

21.07.2005 г. контрольная госпитализация на нефрологическое отделение ОКБ. По данным обследования: клинический анализ крови: Эр – $3,99 \times 10^{12}/л$, Нб – 137, Лейк. – $4,8 \times 10^9/л$, СОЭ – 15; общий анализ мочи: см. табл. 3; биохимическое исследование сыворотки крови: см. табл. 4; проба Зимницкого: 1005 – 1015, $D > H$; функциональное состояние почек: см. табл. 5; КОС крови: см. табл. 6; УЗИ почек и надпочечников: правая почка размером $8,9 \times 3,1$ см, паренхима $1,3-0,9$, контуры: ровные, эхогенность: не изменена, пи-

Показатели функционального состояния почек

Показатели	Дата				
	18.12.2003	14.11.2004	25.07.2005	19.09.2005	29.09.2005
Креатинин сыворотки, ммоль/л	0,082	0,092	0,109	0,112	0,111
Мочевина сыворотки, ммоль/л	6,62	4,18	4,01	1,4	1,1
Натрий сыворотки, ммоль/л	139	138,0	132,1	135,5	138,8
Калий сыворотки, ммоль/л	2,75	3,23	2,55	3,5	3,0
Кальций сыворотки, общий, ммоль/л	-	2,6	2,5	2,34	2,4
Суточная экскреция Са с мочой, ммоль/24 ч	1,55	-	-	2,99	3,7
СПБ, г/24 ч	0,031	-	-	следы	0,2
СКФ, мл/мин	59,9	49,3	50,3	68,8	73,6

Примечание. СПБ – суточная потеря белка.

Таблица 5 пирамиды: овальные $d = 1,0$ см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс: не изменен. В проекции почки: без особенностей, расположена: опущена нижним полюсом до гребня подвздошной кости; левая почка размером $9,2 \times 3,2$ см, паренхима $1,4-0,9$, контуры: ровные, эхогенность: не изменена, пирамиды: овальные $d = 1,0$ см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс: не изменен.

Таблица 6

Показатели кислотно-основного состояния крови

Показатели	Дата			
	17.11.2004	22.07.2005	08.08.2005	28.09.2005
pH	7,44	7,4	7,42	7,46
pCO ₂ , мм рт. ст.	61,5	78,5	65,4	70,0
BE, ммоль/л	14,4	18,8	14,2	25,9
BB, ммоль/л	62,4	37,1	62,2	21,7
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	41,6	48,6	42,0	49,6
pO ₂ , мм рт. ст.	13,6	12	20,4	12

В проекции почки: без особенностей, расположена: обычно. Область надпочечников без особенностей.

В ходе проведенного обследования диагноз не пересматривался: аномалия развития мочевой системы: гипопластическая дисплазия почек. Хронический интерстициальный нефрит вне обострения. Гипокалиемическая почка. Изолированный мочевой синдром. Вторичный декомпенсированный метаболический алкалоз. Правосторонний нефроптоз I ст. Сохранный функция почек.

Артериальная гипертензия не зарегистрирована. В ходе госпитализации проводилась алиментарная и медикаментозная коррекция выявленной гипокалиемии и метаболического алкалоза. В удовлетворительном состоянии выписалась (12.08.2005 г.) под наблюдения нефролога в ГНЦ с рекомендацией приема препаратов калия, верошпирона, диакарба и госпитализации для дообследования на нефрологическое отделение СПбГМУ.

05.09.2005 г. поступила на 1-е нефрологическое отделения СПбГМУ. При поступлении состояние удовлетворительное, сознание ясное, кожа и видимые слизистые оболочки чистые, обычного цвета, ИМТ – 13,06 кг/м², отеков нет, АД – 110/70 мм рт. ст., ЧСС – 68 уд/мин, тоны сердца ясные, чистые, шумов нет, ЧДД – 16 в 1 мин, дыхание жесткое, хрипов нет, живот мягкий, безболезненный, почки не пальпируются, поколачивание по пояснице безболезненное.

В дополнение к анамнезу было выяснено, что пациентка родилась от первой беременности в срок. Беременность у матери протекала без осложнений. Вес и рост при рождении не помнит. Данных о наличии патологии почек, сердечно-сосудистой системы или нарушений водно-солевого гомеостаза у родственников нет. Из перенесенных заболеваний отмечает только ОРВИ.

Лабораторно: *клинический анализ крови*: Эр – $4,0 \times 10^{12}/л$, Нб – 132, Лейк. – $3,9 \times 10^9/л$, СОЭ – 4; *общий анализ мочи*: см. табл. 3; *биохимическое исследование сыворотки крови*: см. табл. 4; *проба Зимницкого*: 1007 – 1017, Д > Н; *функциональное состояние почек*: см. табл. 5; *КОС крови*: см. табл. 6; *УЗИ почек и надпочечников*: правая почка размером 9,5 × 3,1 × 4,0 см, паренхима 1,5 – 0,9, контуры: ровные, эхогенность: не изменена, пирамиды: овальные d = 1,0 см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс: не изменен. В проекции почки: без особенностей, расположена: опущена нижним полюсом до гребня подвздошной кости; левая почка размером 9,2 × 3,5 × 3,7 см, паренхима 1,5 – 0,9, контуры: ровные, эхогенность: не изменена, пирамиды: овальные d = 1,0 см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс: не изменен. В проекции почки: без особенностей, расположена: обычно. Область надпочечников без особенностей. С учетом данных анам-

неза и результатов обследования больной был выставлен предварительный диагноз: синдром канальцевой дисфункции. Классический синдром Барттера? Синдром Гительмана? Для уточнения диагноза дополнительно выполнено: определение концентрации магния в сыворотке крови: 0,9 ммоль/л (норма – 0,7 – 1,05 ммоль/л); КАП: 419,6 пг/мл (норма – 70 – 300 пг/мл).

Таким образом, результаты длительного наблюдения пациентки показали наличие у нее стойкой гипокалиемии с клиническими проявлениями (тетания, мышечная слабость) с учетом отсутствия в анамнезе указаний на прием диуретиков и алиментарную недостатку продуктов, содержащих калий.

Наблюдаются также выраженный метаболический алкалоз, нормальный уровень АД, относительная сохранность фильтрационной способности почек и тенденция к умеренному нарастанию КАП плазмы. Такая клиническая картина заставляет, в первую очередь, заподозрить один из вариантов синдрома Барттера. Вероятность других состояний, с наличием гипокалиемии и алкалоза, в частности синдрома Конна, синдрома Лидля, синдрома кажущегося избытка минералкортикоидов (дефицит 11-бета-гидроксистериддегидрогеназы типа II) или различных типов вторичного (гиперренинемического) альдостеронизма крайне мала. Практически все эти заболевания сопровождаются стойкой и высокой артериальной гипертензией, которая никогда не регистрировалась у обсуждаемой пациентки. Против синдрома Конна свидетельствует и отсутствие изменений УЗИ-картины надпочечников (при неоднократных исследованиях), данные КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также относительно незначительное увеличение КАП [419,6 пг/мл (норма – 70 – 300 пг/мл)]. Данные дуплексного сканирования и доплерографии сосудов почек (заключение: гемодинамически значимых нарушений кровотока по почечным артериям на всех уровнях не получено. Данных за повышение внутрпочечного сосудистого сопротивления не выявлено) также служат дополнительным аргументом против вторичного альдостеронизма.

На основе имеющихся данных, гораздо сложнее решить вопрос, о каком конкретно варианте синдрома Барттера идет речь. Выявление заболевания в сравнительно позднем возрасте, отсутствие выраженной полиурии и полидипсии, повышения экскреции кальция с мочой сразу ставят под сомнение антенатальные варианты синдрома (типы СБ I и II). В силу объективных причин еще менее вероятными представляются СБ, сочетающийся с нейросенсорной глухотой, или аутосомно-доминантная гипокальциемия (см. табл. 1). На основе

отмеченного выше, наиболее вероятными заболеваниями в рассматриваемом случае следует признать либо синдром Гительмана, либо синдром Барттера типа III (патология CLC-Kb хлорных каналов). При этом, первая манифестация заболевания во взрослом возрасте скорее позволяет заподозрить СГ. Однако наиболее характерными отличительными чертами последнего состояния считаются стойкая гипокальциурия и наличие гипомагниемии. При трех определениях суточной экскреции кальция с мочой (см. табл. 5) только в одном случае этот параметр составил 1,55 ммоль/сут, а в двух других превышал 2,0 ммоль/сут. Концентрация магния в сыворотке крови у рассматриваемой больной оказалась нормальной (0,9 ммоль/л; норма: 0,7 – 1,05 ммоль/л). В связи с этим мы все же решили остановиться на диагнозе: **Классический синдром Барттера (синдром Барттера, тип III).**

Описанный случай в чем-то похож на представленный итальянскими нефрологами [20]. Под их наблюдением оказался 28-летний мужчина, который был обследован в связи с призывом на военную службу. Точный анамнез не известен, кроме того, что гипокалиемия была впервые выявлена в 25 лет, но детального обследования в то время не провели. У пациента, как и у нашей больной, отмечалась нормомагниемия, имели место повышение КАП и умеренный метаболический алкалоз при нормальных уровнях АД. Правда, в отличие от наблюдаемой нами пациентки, у больного, описанного итальянскими коллегами, отмечалась никтурия (2 мочеиспускания за ночь). Незадолго до обследования имел место эпизод левосторонней почечной колики с отхождением камня. Кроме того, у этого пациента наблюдалась нормокальциемическая гиперкальциурия, чего не было у нашей больной. Существенно, что молекулярно-генетический анализ, проведенный итальянскими специалистами, выявил мутацию (значительную делецию) CLCNKB-гена, что соответствует синдрому Барттера типа III.

Понятно, что в силу причин, описанных выше, диагностика точного варианта СБ на основе клинико-функциональных данных не может считаться достоверной. К сожалению, молекулярно-генетический анализ у нашей пациентки не был выполнен по техническим причинам. Однако она остается под наблюдением клиники и, возможно, через некоторое время диагноз будет уточнен.

В любом случае, на наш взгляд, представленное наблюдение иллюстрирует интересный вариант канальцевой дисфункции, который могут встретить не только педиатры, но и «взрослые» нефрологи.

Следующий клинический случай, который наблюдался в нашей клинике, тоже представляет определенный интерес.

Больная К., 34 лет, поступила на 1-е нефрологическое отделение клиники пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (СПбГМУ) в плановом порядке по направлению городского консультативного нефрологического центра Санкт-Петербурга (ГНЦ) 23.09.2008 г. При поступлении жаловалась на выраженную общую слабость, умеренные отеки стоп и голеней, появляющиеся в вечернее время, головокружение, периодически потерю сознания. На момент осмотра в сознании, головокружения нет. Также отмечает отеки стоп, голеней, преимущественно в вечернее время. На момент осмотра отеков нет. В течение года похудела с 45 до 43 кг. Также в течение 4 лет аменорея.

Анамнез заболевания: До 1994 г. считала себя практически здоровой, к врачам не обращалась, не обследовалась. В 1994 г. во время беременности (7-й месяц) со слов больной отмечено появление отеков, вплоть до анасарки. Опять же со слов пациентки (медицинской документации не представлено) диагноз нефропатии беременных не выставлялся, протеинурии, артериальной гипертензии не было (АД 110/70 мм рт. ст.). Роды на 38-й неделе без осложнений.

Из семейного анамнеза известно, что у брата пациентки, проживающего в другом городе, **выявлялась гипокалиемия и ставился диагноз синдрома Гительмана.**

В дальнейшем до 2004 г. не обследовалась. АД в 1996 г. при разовом измерении 90/60 мм рт. ст. В 2004 г. после психоэмоционального стресса похудела за год с 50 до 45 кг, тогда же вновь стала отмечать появление отеков нижних конечностей к концу рабочего дня. В 2005 г. в связи с отеками нижних конечностей, лица обращалась к урологу: в общем анализе мочи от 2005 г. лейкоциты 1–2 в п/зр, белок 0,033 г/л, эритроциты 30–40–60 в п/зр. В биохимическом анализе сыворотки крови креатинин 0,121 ммоль/л, мочевины 20,4 ммоль/л (!?). Выставлялся диагноз хронического пиелонефрита на фоне правостороннего нефроптоза. В 2006 г. потеряла в весе еще 5 кг (в настоящее время масса тела 43 кг). В августе 2006 г. обследовалась на 2-м нефрологическом отделении клиники пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ. Выставлен диагноз: правосторонний нефроптоз, вторичный пиелонефрит, ХБП III ст. В биохимическом анализе сыворотки крови: калий 2,5–3,7 ммоль/л, креатинин 0,103 ммоль/л, мочевины 5,7 ммоль/л. В общем анализе мочи: протеинурия 0,2–0,08 г/л, лейкоциты 0–1 в п/зр. По данным УЗИ правая почка 9,8×4,7, левая – 9,2×4,6. После выписки рекомендованную терапию (панангин 1×2) получала 6 мес, затем самостоятельно прекратила прием препарата. С 2007 г. наблюдается в ГНЦ.

Неоднократно госпитализировалась в различные стационары с диагнозом хронический пиелонефрит. С 2007 г. на фоне гипотонии 80/60–70/50 мм рт.ст. отмечает появление головокружения, эпизодические потери сознания. По данным магнитно-резонансной ангиографии сосудов головного мозга от 19.04.2008 г. выявлена гипоплазия правой позвоночной артерии, по данным УЗДГ, умеренная вертеброгенная компрессия левой позвоночной артерии, выраженное снижение кровотока по правой

Показатели функционального состояния почек больной К.

позвоночной артерии в проксимальном отделе. В июне 2007 г. после обморока была госпитализирована в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. В сыворотке крови: калий 1,3 ммоль/л, натрий 128 ммоль/л, креатинин 0,13 ммоль/л, мочевины 26,7 ммоль/л (!?). В общем анализе мочи – белок 0,047 г/л. Зимой 2007–2008 г. отмечалась, со слов больной, фебрильная лихорадка, к врачам не обращалась. Кашля, болей в поясничной области не было. В 2008 г. при случайном

Показатели	Дата			
	18.08.2006	07.07.2008	25.09.2008	27.10.2008
Креатинин сыворотки, ммоль/л	0,103	0,096	0,131	0,092
Мочевина сыворотки, ммоль/л	5,70	8,90	25,0 (?!)	5,40
Калий сыворотки, ммоль/л	2,50	1,80	2,10	3,10
Натрий сыворотки, ммоль/л	136,1	131,0	124,3	136,2
Кальций сыворотки, общий, ммоль/л	2,21	2,23	2,50	2,40
Хлор сыворотки, ммоль/л	88,0	87,0	75,0	93,0
Неорганический фосфор сыворотки, ммоль/л	0,94	0,77	1,27	1,01
Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м ²	52,5	46,7	38,0	37,1
СКФ _{MDRD7} , мл/мин/1,73 м ²	59,0	56,5	36,0	63,7
СКФ _{KG} , мл/мин/1,73 м ²	48,7	50,1	36,7	51,8
Экскреция креатинина, ммоль/сут	6,23	5,17	5,74	3,94
Экскреция мочевины, ммоль/сут	221,5	220,9	181,5	129,8
Экскреция калия, ммоль/сут	53,5	57,1	41,2	41,4
Экскреция натрия, ммоль/сут	88,6	63,8	95,6	165,7
Экскреция кальция, ммоль/сут	3,0	3,28	1,52	3,61
Экскреция хлора, ммоль/сут	107,3	72,2	100,3	154,4
Экскреция фосфора, ммоль/сут	7,53	17,0	16,83	11,88
Диурез, л/сут	2,15	2,10	1,90	2,20
Протеинурия, г/сут	0,34	0,82	0,67	Следы

хронический вирусный гепатит С. В ГНЦ высказано предположение о наличии синдрома Барттера. В биохимическом анализе сыворотки крови от 04.09.2007 г.: натрий 126 ммоль/л, калий 1,6 ммоль/л. Рекомендован прием аспаркама (2 т.×2 р).

В июле 2008 г. госпитализировалась во ВЦЭРМ МЧС. Высказано впечатление о синдроме Гительмана. В биохимическом анализе сыворотки крови: креатинин 0,123 ммоль/л, мочевины 16,8 ммоль/л (!?). Общий холестерин сыворотки крови 6,5 ммоль/л, калий 1,4–2,1–2,7 ммоль/л, натрий 129,8–132,2, ммоль/л, магний 0,82 ммоль/л; СПБ – 0,315 г/сут. При исследовании кислотно-основного состояния крови: рН – 7,553, рСО₂ – 37,0 – метаболический алкалоз (другие показатели КОС не представлены). Концентрация альдостерона в плазме 690,8 пг/мл.

По данным суточного ЭКГ и АД мониторингирования ишемических изменений нет, АД характерно для гипотензии. КТ головного мозга – наружная гидроцефалия. После выписки принимала верошпирон 50 мг/сут, панангин по 1 т. × 3 р.

23.09.2008 г. госпитализирована на 1-е нефрологическое отделение клиники пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. При обследовании альдостерон 281,0 (норма 10–160 пг/мл), ренин >2500 мкМЕд/мл (норма: стоя – 4,4–46,1 мм; лежа – 2,8 – 39,0). При исследовании КОС крови: рН 7,506, рСО₂ 39,8 мм рт. ст., НСО₃ 30,8 ммоль/л, ВЕ +7,7 ммоль/л. В биохимических анализах сыворотки крови: калий 1,6–2,1 ммоль/л, натрий 116–124,3 ммоль/л, креатинин 0,131 ммоль/л, мочевины 25,0 ммоль/л, хлор 75 ммоль/л, глюкоза 5,9 ммоль/л, магний 1,02 ммоль/л. В клиническом анализе крови: эритроциты: 4,6×10¹²/л, гемоглобин 140 г/л, ЦП 0,91, лейкоциты 11,6×10⁹/л, СОЭ 50 мм/ч.

Нефробиопсия. Световая микроскопия. Окраски: гематоксилин/эозин, Ван-Гизон, PAS, хромотроп, эластика по Вейгарту, серебрение по Джонсу, конго-рот.

В срезах корковый слой с числом клубочков до 21, 3 из них склерозированы полностью. На первый план выступает выраженный крупноочаговый склероз стромы с диффузной лимфогистиоцитарной инфильтраци-

ей. Клубочки в зонах склероза с утолщенной капсулой с пролиферацией клеток мезангия и увеличением мезангиального матрикса с суженными просветами капилляров. Отдельные клубочки вне зон склероза (4–5) обычных размеров с тонкими развернутыми петлями с незначительной пролиферацией клеток мезангия матрикса, базальные мембраны капилляров клубочков тонкие, фуксинофильные отложения не определяют. Канальцы в зонах склероза атрофированы, вне этих зон деформированы, расширены с умеренной зернистой дистрофией или субатрофией. В просвете канальцев эритроциты и эритроцитарные цилиндры. На границе с переходной зоной в просветах канальцев много отложений извести с полной атрофией эпителия канальцев. Сосуды не изменены. Реакция с конго-рот (-).

Заключение. Хронический интерстициальный нефрит.

Иммунофлюоресцентное исследование биопсии почки.

Используемые антисыворотки: антиIg, антиIgG, антиIgM, антиIgA, антиC1q, антиC3, антикаппа, антилямбда, антифибриноген.

Заключение. В мезангии клубочков отложения IgG (2+), IgM (2+), IgA (2+), C3 (2+).

Общее заключение. Хронический интерстициальный нефрит.

По данным УЗИ, печень не увеличена (квр-11,8), деформация желчного пузыря, правая почка 9,6×4,1×4,2, паренхима 1,4–0,8, экзогенность 1, левая почка 9,2×4,2×4,4, паренхима 1,4–0,8, экзогенность –1, пирамиды овальные с гиперэхогенным ободком d=1,1 см, правосторонний нефроптоз. По данным ЭКГ синусовый ритм с ЧСС 90 в 1 мин, увеличение правого предсердия, изменения реполяризации в области переднебоковой и нижней стенки в виде горизонтальной и косонисходящей депрессии ST 11, 111, avf, V2–V6, D,A,I 1,–1,5 мм. В анализе мочи: белок 0,35 г/л, лейкоциты 0–1 в п/зр, эритроциты 5–10 в п/зр. Суточная протеинурия 0,67 г.

По данным ЭХОКГ, камеры сердца не расширены, миокард левого желудочка не утолщен, систолическая функция не изменена (ФВ 71), диастолическая функция

не нарушена, расчетное давление в легочной артерии по верхней границе нормы.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки изменений не выявлено. При осмотре окулиста выявлена ангиопатия сетчатки.

Консультирована неврологом: дисциркуляторная, дисметаболическая энцефалополлинейропатия, для дифференциального диагноза с рассеянным склерозом рекомендовано МРТ головного мозга. При МРТ картина наружной гидроцефалии, МР-признаки дисциркуляторной энцефалопатии.

Проводилась терапия верошпироном с постепенным нарастанием дозы до 200 мг/сут, а также препаратами калия и гипертоническим раствором хлорида натрия, на фоне которой отмечалось уменьшение общей слабости, головокружения, в биохимическом анализе крови уровень калия 3,1 ммоль/л, натрий 136,2 ммоль/л. В клиническом анализе крови: эритроциты $3,9 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 119 г/л, ЦП 0,92, лейкоциты $8,8 \times 10^9$ /л, СОЭ 44 мм/ч. По данным контрольного функционального исследования состояния почек (табл. 7), креатинин 0,092, мочевины 5,4 ммоль/л, СПБ следы, СКФ 63,67 мл/мин/1,73 м². Выписана с диагнозом: **синдром Бартера типа III**. Рекомендовано выполнение генетического исследования. Было рекомендовано добавление соли к пище, прием солей калия (калия хлорид 10%-10,0 или калийнормин – 1,0 в сутки. Повторная госпитализация через 6 мес.

В диагностическом плане данный случай, пожалуй, представляет более сложную проблему, чем предыдущий. В принципе, стойкая гипокалиемия, повышение активности РААС, гипохлоремический метаболический алкалоз, наряду с нормальными уровнями магния в сыворотке крови и обычно нормальными показателями почечной экскреции кальция (см. табл. 7) и обычно пониженным уровнем артериального давления, согласуются с клинической картиной СБ типа III. В то же время, имеющиеся данные, наверное, полностью не исключают и наличие синдрома Гительмана. С другой стороны, результаты обследований, прежде всего с учетом результатов прижизненного морфологического исследования почек, которое выявило отчетливые признаки хронического повреждения тубулоинтерстиция, могут получить и другую трактовку. Нельзя полностью исключить наличия (скорее всего, идиопатического) хронического тубулоинтерстициального нефрита, который и без генетически обусловленных дефектов соответствующих ионных транспортеров может привести к почечным потерям солей с развитием клинической картины сольтеряющей почки (по сути, псевдобарттеровского синдрома). В данном случае, есть и некоторые другие особенности. В частности, пациентка периодически отмечала появление отеков, которые не характерны для СБ и СГ. Трудно объяснить периодически регистрируемое транзиторное нарастание концентрации мочевины в сыворотке крови

до довольно высоких значений (эпизоды переходящего преренального острого повреждения почек на фоне гипотонии и уменьшения эффективного объема внеклеточной жидкости?). Протеинурия и периодически выявляемые изменения в мочевом осадке, скорее всего, могут быть следствием тех морфологических изменений в ткани почек, которые были обнаружены при нефробиопсии.

В данном случае в пользу наследственной тубулопатии нас побудили высказаться результаты семейного анамнеза: подозрение на наличие синдрома Гительмана у брата, поскольку сложно предположить, что у двух близких родственников без видимой причины разовьется тубулоинтерстициальный нефрит. Однако для подтверждения диагноза здесь абсолютно необходимо молекулярно-генетическое исследование, которое в настоящее время технически не возможно.

Заключение. Как свидетельствуют данные литературы и результаты приведенных выше клинических наблюдений, в настоящее время «взрослый» нефролог вполне может встретиться с пациентом, у которого могут наблюдаться те или иные проявления синдрома Бартера или синдрома Гительмана. Поэтому такой врач должен быть осведомлен об основных симптомах, принципах диагностики и лечения данных состояний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Zelicovich I. Hypokalaemic salt-losing tubulopathies: an evolving story. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1696-1700
2. Kramer BK, Bergler T, Stoelcker B, Waldegger S. Mechanisms of Disease: the kidney-specific chloride channels ClCKA and ClCKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(1):38-46
3. D'Souza-Li L. The calcium-sensing receptor and related diseases. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50(4):628-639
4. Kleta R, Bockenhauer D. Bartter syndromes and other salt-losing tubulopathies. *Nephron Physiol* 2006; 104(2):73-80
5. Knoers NV, Levtchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:22
6. Peters M, Konrad M, Seyberth HW. Hereditary hypokalaemic salt-losing tubular disorders. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2003; (3):386-397
7. Jentsch TJ, Maritzen T, Zdebek AA. Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function. *J Clin Invest* 2005;115 (8):2039-2046
8. Amirlak I, Dawson KP. Bartter syndrome: an overview. *QJM* 2000; 93(4):207-215
9. Gamba G, Friedman PA. Thick ascending limb: the Na(+):K(+):2Cl(-) co-transporter, NKCC2, and the calcium-sensing receptor, CaSR. *Pflugers Arch* 2009;458(1):61-76
10. Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22(1): 129-148
11. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Лампагов ВВ. Заболевания и синдромы, обусловленные генетическими нарушениями почечного транспорта электролитов. *Нефрология* 2004; 8(4): 11-24
12. Кисина АА, Рысс ЕС, Яковенко АА, Колосова ИМ, Каюков ИГ. Синдромы Бартера и Гительмана в практике «взрослого» нефролога. *Нефрология* 2006; (1): 93-98
13. Савенкова НД, Папаян АВ, Левиашвили ЖГ. Тубуло-

пации в практике педиатра. Руководство для врачей. Левша, СПб., 2006; 144

14. Гринштейн ЮИ, Шабалин ВВ, Шалькова ИВ. Синдром Гительмана с клиникой тяжелой гипокалиемии и псевдоишемическими ЭКГ-изменениями. <http://www.consilium-medicum.com/magazines/magazines/special/heartdisease/article/17485>

15. Чихладзе НМ. Артериальная гипотония у больных с вторичным альдостеронизмом: синдромы Барттера и Гительмана. *Системные гипертензии* 2008; (3): 24-26

16. Боровой СГ. *Дискалиемии. Пособие для врачей.* Ренкор, СПб., 1998; 134

17. Monnes L, Bindels R, Grunfeld JP. Gitelman syndrome comes of age. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1617-1619

18. Schepkens H, Stubbe J, Hoeben H, Vanholder R, Lameire N. Severe hyponatraemia and hypouricaemia in Gitelman's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2250-2252

19. Hayashi M. Gitelman's Syndrome and Hypomagnesemia. *Intern Med* 2004; 43(5): 351-352

20. Golussi G, De Ferrari ME, Tedeschi S et al. Bartter syndrome type 3: a unusual cause of nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 521-523

21. Brum S, Rueff J, Santos JR, Calado J. Unusual adult-onset manifestation of an attenuated Bartter's syndrome type IV renal phenotype caused by a mutation in BSND. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(1): 288-299

22. Yamazaki H, Nozu K, Narita I et al. Atypical phenotype of type I Bartter syndrome accompanied by focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(2):415-418

23. Pressler CA, Heininger J, Jeck N et al. Late-onset manifestation of antenatal Bartter syndrome as a result of residual function of the mutated renal Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(8):2136-2142

24. Bartter FC, Pronove P, Gill JR, MacCardle RC. Hyperplasia of juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med* 1962; 33: 811-828

25. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1966; 79: 221-235

26. Bartter's Syndrome. <http://barttersite.org/bartters-syndrome/>

27. Shalev H, Ohali M, Kachko L, Landau D. The neonatal variant of Bartter syndrome and deafness: Preservatin of renal function. *Pediatrics* 2003; 112(3): 628-633

28. Brochard K, Boyer O, Blanchard A et al. Phenotype-genotype correlation in antenatal and neonatal variants of Bartter syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2009 24(5):1455-1464

29. Каюков ИГ, Смирнов АВ, Шабунин МА и др. Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: состояния, ассоциированные с гипокалиемией. Сообщение I. Гомеостаз калия, классификация и клиника гипокалиемий. *Нефрология* 2008; 12(4): 81-92

30. Каюков ИГ, Смирнов АВ, Шабунин МА и др. Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: состояния, ассоциированные с гипокалиемией. Сообщение II. Синдром Лиддля. *Нефрология* 2009; 13(1): 81-92

31. Naderi AS, Reilly RF Jr. Hereditary etiologies of hypomagnesemia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(2):80-89

32. Kcmhoff M, Reinalter SC, Grune HJ, Seyberth HW. Induction of microsomal prostaglandin E2 synthase in the macula densa in children with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Pediatr Res* 2004;55(2):261-266

33. Davis PA, Mussap M, Pagnin E, Bertipaglia L, Savica V, Semplicini A, Calr LA. Early markers of inflammation in a high angiotensin II state-results of studies in Bartter's/Gitelman's syndromes. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(6):1697-1701

34. Enya M, Kanoh Y, Mune T, Ishizawa M et al. Depressive state and paresthesia dramatically improved by intravenous MgSO4 in Gitelman's syndrome. *Intern Med* 2004; 43(5): 410-414

35. Lin SH, Cheng NL, Hsu YJ, Halperin ML. Intrafamilial phenotype variability in patients with Gitelman syndrome having the same mutations in their thiazide-sensitive sodium/chloride cotransporter. *Am J Kidney Dis* 2004;43(2):304-312

36. Colussi G, Bettinelli A, Tedeschi S et al. A thiazide test for the diagnosis of renal tubular hypokalemic disorders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3):454-460

37. Bell DS. Successful utilization of aliskiren, a direct renin inhibitor in Bartter syndrome. *South Med J* 2009; 102(4): 413-415

Поступила в редакцию 9.11.2009 г.

Принята в печать 23.11.2009 г.

© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.61:92 Шишкин

АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ ШИШКИН

В 2009 г. отметил свой юбилейный день рождения заведующий кафедрой терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета доктор медицинских наук профессор Александр Николаевич Шишкин.

Александр Николаевич родился в Ленинграде в семье геологов. Ещё в школе у него возник интерес к медицине: он активно участвует в городских соревнованиях школьных санитарных дружин, получает специальность лаборанта-рентгеновской лаборатории. 1966 г., после окончания школы поступил на лечебный факультет Ленинградского санитарно-гигиенического института (Санкт-Петербургской академии им. И.И. Мечникова). В институте активно занимался научными исследованиями на кафедре пропедевтики внутренних болезней. Становление его как исследователя началось ещё в студенческие годы, когда он проводил научные работы в области гастроэнтерологии, отмеченные на конкурсе студенческих работ. После окончания института в 1972 г. работал в Ленинградской области ординатором терапевтического отделения районной больницы, затем был призван на военную службу. В 1973–1975 гг. служил на Севере в ракетных войсках стратегического назначения в должности начальника медицинской службы ракетной базы. Во время службы экстерном сдал кандидатские экзамены по иностранному языку и философии. В 1975 году он возвращается в свою alma mater на кафедру госпитальной терапии. Работая больничным ординатором кафедры госпитальной терапии, а затем и кафедры факультетской терапии Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института, Александр Николаевич успешно сочетал лечебную, научную и педагогическую работу. Работая многие годы в клиниках института, А.Н. Шишкин прошёл путь от ординатора до заведующего кафедрой. Его научные изыскания имели чётко выраженную практическую направленность. Курируя в течение многих лет нефрологическую клинику, Александр Николаевич в научных исследованиях особое внимание уделял вопросам нефрологии. Так в кандидатской диссертации (1984 г.), посвящённой изучению особенностей течения различных клинко-морфологических форм гломерулонефрита, были рассмотрены и вопросы клинко-трудоого прогноза. Большое внима-



ние в тот период Александр Николаевич уделял клинической морфологии, проводя электронно-микроскопические исследования почечных биоптатов. Им были разработаны методы вирусологической диагностики, определены прогностические критерии гломерулонефрита. В дальнейшем научные интересы А.Н. Шишкина также были направлены на разработку актуальных проблем клинической нефрологии. Основное внимание он сосредоточил на изучении невыясненных сторон этиопатогенеза нефротического синдрома, а также оценке возможностей современной терапии. Докторская диссертация (1995 г.) Александра Николаевича была посвящена изучению иммуногенетических, инфекционных, клинических, биохимических, морфологических аспектов нефротического синдрома при первичных и вторичных нефропатиях. Им был разработан и успешно применён метод лечения альфа2-интерфероном больных с гломерулонефритом. В те же годы в содружестве с морфологами А.Н. Шишкиным проведены приоритетные исследования по изучению ультраструктуры лимфатической системы почки при различных нефропатиях. Занимаясь много лет электронной микроскопией почечных биоптатов, он также стал широко известен как блестящий клинический морфолог.

В 1996 г. он стал первым заведующим кафедрой терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. В 1999 г. ему присвоено звание профессора. В этот период в полной мере раскрывается талант Александра Николаевича, как организатора, врача, преподавателя и научного руководителя.

А.Н.Шишкин опубликовал более 350 научных работ, в том числе учебники «Болезни почек», «Пропедевтика клинических дисциплин», «Внутренние болезни», «Гериатрия», рекомендованные Министерством высшего и профессионального образования, 4 монографии, 15 учебных пособий. В 2009 г. под его редакцией вышел учебник «Ревматические болезни» и учебное пособие по электрокардиографии. Он автор 3 изобретений. Труды учёного широко известны в России, а доклады на международных конгрессах неоднократно публиковались за рубежом. В последние годы научные интересы Александра Николаевича связаны с изучением вторичных нефропатий, некоторых вопросов патогенеза и терапии артериальных гипертензий, проблем поражения внутренних органов у больных с почечной недостаточностью, а также метаболического синдрома и эндотелиальной дисфункции. Важным направлением явилась также серия работ по почечным остеодистрофиям и остеопорозу. По данной проблеме под руководством проф. А.Н.Шишкина завершена и представлена к защите докторская диссертация.

Он читает лекционные курсы студентам, интернам и клиническим ординаторам по уходу за больным, пропедевтике внутренних болезней, внутренним болезням. Курсы лекций, читаемые А.Н.Шишкиным, отличает высокий профессионализм, новизна и глубина содержания. Лекции А.Н.Шишкина, клинические разборы и обходы вызывают большой интерес у студентов и врачей. Под его научным руководством проводится подготовка аспирантов и докторантов. 16 учеников Александра Ни-

колаевича успешно защитили кандидатские и докторские диссертации, представлены к защите еще 2 кандидатские и одна докторская диссертации.

Александр Николаевич – врач-терапевт, нефролог и кардиолог высшей категории, в течение многих лет является членом правления Научного общества терапевтов им. С.П.Боткина, Всероссийского общества нефрологов, членом Европейской Почечной Ассоциации. Он член учёного совета Санкт-Петербургского государственного университета, учёного совета медицинского факультета, заместитель председателя учёного и диссертационного советов факультета, член специализированного диссертационного совета СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Александр Николаевич является талантливым педагогом и организатором учебного процесса. Уже много лет он председатель Учебно-методической комиссии факультета. Работает в составе редакций нескольких научных журналов. Он также член аттестационной комиссии по присуждению врачебных категорий.

Многолетний добросовестный труд и личные качества снискали А.Н.Шишкину заслуженный авторитет и уважение преподавателей, сотрудников, учеников. За многие годы работы его высокие достижения в педагогической, научной, клинической и общественной деятельности были неоднократно отмечены благодарностями, почётными грамотами. А.Н.Шишкину присуждена Государственная научная стипендия, утверждённая Президиумом РАН (1998 г.), он награжден почетной грамотой и медалью Санкт-Петербургского государственного университета (1999 г.), грамотой СПбГУ «За научные труды» (2003 г.), Почётной грамотой Министерства образования Российской Федерации (2004 г.).

Коллектив кафедры и редколлегия журнала сердечно поздравляют Александра Николаевича с юбилеем! Желаем ему здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов.

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В Т. 13 ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» В 2009 г.

I. ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

1. Коннер К. Сосудистый доступ для гемодиализа. №4, с. 9.
2. Смирнов А.В., Волков М.М., Добронравов В.А. Значимость цинакальцета в коррекции нарушений фосфорно-кальциевого баланса у больных с хронической болезнью почек. №2, с. 15.
3. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Дегтерева О.А., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Раффрафи Т.Н., Зверьков Р.В. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. №3, с. 9.
4. Смирнов А.В., Смирнов К.А. Проренин и ренин – новые мишени для рено- и кардиопротективной терапии. №1, с. 15.
5. Флюге Г., Эйтнер Ф. Иммуномодулирующая терапия при IgA-нефропатии – обоснование и факты. №1, с. 21.

II. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

6. Бегун И.В., Папкевич И.И. Индекс резистентности в диагностике заболеваний почек – возможности и ограничения. №4, с. 18.
7. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В., Жариков А.Ю. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте на животных. №3, с. 52.
8. Волков М.М. Биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек I-V стадий. №3, с. 49.
9. Волков М.М., Гордеева Л.А., Смирнов А.В. Кальциноз брюшной аорты у пациентов с хронической болезнью почек. №3, с. 39.
10. Добронравов В.А., Смирнов А.В., Каюков И.Г. Многогранная альбуминурия: аспекты клинического значения. №3, с. 33.
11. Долгих С.В., Воробьева О.А., Мазуров В.И. Особенности поражения почек при диффузных заболеваниях соединительной ткани и системных васкулитах (обзор литературы). №2, с. 35.
12. Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе. №4, с. 37.
13. Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Современные представления о модуляторах оксалатного нефролитиаза. I. Стимуляторы кристаллизации. №1, с. 56.

14. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В., Жариков А.Ю. Современные представления о роли физико-химических факторов в патогенезе кальциевого нефролитиаза. №1, с. 39.

15. Кузьмин О.Б., Бучнева Н.В., Пугаева М.О. Почечные гемодинамические механизмы формирования гипертонической нефропатии. №4, с. 28.

16. Наточин Ю.В., Кутина А.В. Новый подход к интегративной функциональной характеристике почек при разных типах диуреза. №3, с. 19.

17. Смирнов А.В., Волков М.М., Добронравов В.А. Кардиопротективные эффекты D-гормона у больных с хронической болезнью почек: обзор литературы и собственные данные. №1, с. 30.

18. Тугушева Ф.А., Зубина И.М. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек. №3, с. 42.

19. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия. №3, с. 24.

20. Яковенко А.А., Яковлев В.Д., Асанина Ю.Ю., Кучер А.Г. Роль хронического воспаления в патогенезе «уремической недостаточности питания» у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. №1, с. 51.

III. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования

21. Ахмеджанова Н.И., Маматкулов Х.М. Влияние регионарной лимфатической антибиотикотерапии и иммунокоррекции на иммунологические показатели при хроническом пиелонефрите у детей. №2, с. 75.

22. Волков М.М., Смирнов А.В., Добронравов В.А., Галкина О.В., Жлоба А.А., Эммануэль В.Л., Шевякова Е.В., Дегтерева О.А. Статус витамина D у пациентов с хронической болезнью почек и его связь с сердечно-сосудистой патологией. №2, с. 60.

23. Добронравов В.А., Боровская Е.А., Владимирова Ю.Ф., Смирнов А.В. Динамика артериального давления и его суточного профиля у пациентов на стандартном программном гемодиализе: данные двухсуточного мониторинга. №2, с. 42.

24. Запорожан В.Н., Долوماتов С.И., Жуков В.А., Аتماжов И.Д. Практическое значение ана-

лиза величины осмоляльности слюны человека в норме и при патологии. №2, с. 65.

25. Пиццацарелли Ф., Церраи Т., Даттоло П., Ферро Д. Он-лайн гемодиализация с ацетатом и без него. №2, с. 50.

26. Савостьяник С.А., Якубцевич Р.Э., Спас В.В., Кузнецов О.Е., Максименко А.В. Корректирующее влияние экстракорпоральной аутогемоганитотерапии при гематологических нарушениях у больных с хронической болезнью почек, находящихся на программном гемодиализе. №2, с. 55.

27. Селивёрстова Е.В., Соловьёв А.А., Насыров Р.А., Наточин Ю.В. Изучение локализации рецепторов вазопрессина в почке детей при гломерулонефрите. №4, с. 51.

28. Сибирева О.Ф., Хитринская Е.Ю., Калюжина Е.В., Зибницкая Л.И., Ткалич Л.М., Бухарова Е.О., Калюжин В.В. Состояние антиоксидантного потенциала крови и свободнорадикальное окисление липидов у больных алкоголизмом, ассоциированным с поражением почек. №1, с. 78.

29. Силенко О.Н., Кольцова Т.В., Савенкова Н.Д., Кутушева Г.Ф. Сочетанные микробно-воспалительные заболевания органов мочевой и половой систем у юных беременных. №1, с. 82.

30. Соломатина Л.В., Журавлева Ю.А., Гусев Е.Ю. Концепции МПА-синдрома и системного воспаления при терминальной почечной недостаточности. №4, с. 64.

31. Старостина В.И., Сперанский В.В., Валишин Д.А., Зарипова Р.М., Головин В.П. Значение показателей системы атриальных натрийуретических пептидов в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. №1, с. 73.

32. Шутов А.М., Серов В.А. Кардиоренальный и ренокардиальный синдромы. №4, с. 59.

IV. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Экспериментальные исследования

33. Азарова О.В., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В., Жариков А.Ю., Булгаков В.П., Федореев С.А. Влияние фитокомплексов клеточной культуры марены сердцелистной на развитие экспериментального нефролитиаза у крыс. №2, с. 81.

34. Гоженко А.И., Шафран Л.М., Колиев В.И., Третьякова Е.В., Большой Д.В. Влияние дихлорида ртути на осмотическую резистентность эритроцитов. №4, с. 80.

35. Мотина Н.В., Брюханов В.М., Азарова О.В., Жариков А.Ю., Талалаев С.В., Булгаков В.П., Федореев С.А., Мищенко Н.П., Мотин Ю.Г. Морфологические изменения в почках крыс при экспери-

ментальном нефролитиазе на фоне длительного применения клеточной культуры Маакии амурской. №4, с. 75.

36. Смирнов А.В., Иванова Г.Т., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Сиповский В.Г., Зарайский М.И., Сабурова И.Ю., Сиповская Е.Б., Каюков И.Г. Экспериментальная модель интерстициального почечного фиброза. №4, с. 70.

V. ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ

Актуальные проблемы урологии

37. Аль-Шукри А.С., Данильченко Д.И. Диагностическая и прогностическая ценность определения матрикс-металлопротеаз в моче у больных раком мочевого пузыря. №1, с. 87.

38. Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Саидов Р.Б. Современные методы локальной терапии рака предстательной железы. №3, с. 153.

39. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Боровец С.Ю. Эффективность простатилена при остром цистите (экспериментально-клиническое исследование). №2, с. 92.

40. Аль-Шукри С.Х., Солихов Д.Н. Современные методы лечения хронического простатита (обзор литературы). №2, с. 86.

41. Завьялова Е.С., Аль-Шукри А.С., Корнеев И.А., Ягмуров О.Д. Роль антигенов Ki-67, p53 и bcl-2 в прогнозировании клинического течения переходного-клеточного рака мочевого пузыря. №1, с. 90.

42. Корниенко В.И., Аль-Шукри С.Х., Люблинская А.А. Ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда). №3, с. 159.

43. Солихов Д.Н. Эффективность применения лавомакса в комплексном лечении больных с хроническим бактериальным простатитом. №2, с. 96.

44. Танчева С., Ненов К. Химический состав конкрементов при хроническом калькулезном пиелонефрите. №1, с. 95.

VI. ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

45. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Шабунин М.А., Есяян А.М., Кучер А.Г., Рысс Е.С., Кисина А.А., Щербак Л.А., Никогосян Ю.А., Куколева Л.Н. Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: состояния, ассоциированные с гипокалиемией. Сообщение II. Синдром Лиддла. №1, с. 98.

46. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Шабунин М.А., Есяян А.М., Кучер А.Г., Рысс Е.С., Кисина А.А., Брезгина М.В., Яковенко А.А., Никогосян Ю.А.,

Куколева Л.Н. Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: состояния, ассоциированные с гипокалиемией. Сообщение III. Синдромы Барттера и Гительмана. №4, с. 86.

VII. ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

47. Георгиева М., Паскалев Д. Болгарский вклад в учение о пробиотиках: Стамен Григоров и его знаменитое открытие бактерии *Lactobacillus Bulgaricus*. №1, с. 107.

48. Смирнов А.В., Смирнов К.А. «Inventum novum» Леопольда Ауэнбруггера и его последователи. К 200-летию со дня смерти (1722–1809). №2, с. 100.

VIII. ЮБИЛЕЙ

49. Александр Николаевич Шишкин. №4, с. 103.

IX. УКАЗАТЕЛИ

50. Материалы Всероссийского конгресса нефрологов. Санкт-Петербург. 29 сентября – 1 октября, 2009 г. №3, с. 64.

51. Авторский указатель к материалам Всероссийского конгресса нефрологов. №3, с. 150.

52. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 13 журнала «Нефрология» в 2009 г. №4, с. 105.

53. Именной указатель. №4, с. 108

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

(ссылки даны на систематизированный порядковый указатель)

- Азарова О.В. 33, 35
 Аль-Шукри А.С. 37, 41
 Аль-Шукри С.Х. 38, 39, 40, 42
 Асанина Ю.Ю. 20
 Аتماжов И.Д. 24
 Ахмеджанова Н.И. 21
- Бегун И.В.** 6
 Береснева О.Н. 36
 Большой Д.В. 34
 Боровец С.Ю. 38, 39
 Боровская Е.А. 23
 Брезгина М.В. 46
 Брюханов В.М. 7, 12, 13, 14, 33, 35
 Булгаков В.П. 33, 35
 Бухарова Е.О. 28
 Бучнева Н.В. 15
- Валишин Д.А.** 31
 Владимирова Ю.Ф. 23
 Волков М.М. 2, 8, 9, 17, 22
 Воробьева О.А. 11
- Галкина О.В.** 22
 Георгиева М. 47
 Гоженко А.И. 34
 Головин В.П. 31
 Горбачев А.Г. 39
 Гордеева Л.А. 9
 Гусев Е.Ю. 30
- Данильченко Д.И.** 37
 Даттоло П. 25
 Дегтерева О.А. 3, 22
 Добронравов В.А. 2, 3, 10, 17, 22, 23
 Долгих С.В. 11
 Долматов С.И. 24
- Есяян А.М.** 45, 46
- Жариков А.Ю.** 7, 12, 13, 14, 33, 35
 Жлоба А.А. 22
 Жуков В.А. 24
 Журавлева Ю.А. 30
- Завьялова Е.С.** 41
 Запорожан В.Н. 24
 Зарайский М.И. 36
 Зарипова Р.М. 31
 Зверев Я.Ф. 7, 12, 13, 14, 33
 Зверьков Р.В. 3
 Зибницкая Л.И. 28
 Зубина И.М. 18
- Иванова Г.Т.** 36
- Калюжин В.В.** 28
 Каложина Е.В. 28
 Каюков И.Г. 3, 10, 36, 45, 46
 Кисина А.А. 45, 46
 Колиев В.И. 34
 Кольцова Т.В. 29
 Коннер К. 1
 Корнеев И.А. 41
 Корниенко В.И. 42
 Кузнецов О.Е. 26
 Кузьмин О.Б. 15
 Куколева Л.Н. 45, 46
 Кутина А.В. 16
 Кутушева Г.Ф. 29
 Кучер А.Г. 20, 45, 46
- Лампатов В.В.** 7, 12, 13, 14, 33
 Лындина М.Л. 19
 Люблинская А.А. 42
- Мазуров В.И.** 11
 Максименко А.В. 26
 Маматкулов Х.М. 21
 Мищенко Н.П. 35
 Мотин Ю.Г. 35
 Мотина Н.В. 35
- Насыров Р.А.** 27
 Наточин Ю.В. 16, 27
 Ненов К. 44
 Никогосян Ю.А. 45, 46
- Папкевич И.И.** 6
 Парастаева М.М. 36
 Паскалев Д. 47
 Пиццарелли Ф. 25
 Пугаева М.О. 15
- Раффрафи Т.Н.** 3
 Румянцев А.Ш. 3
 Рыбалов М.А. 38
 Рысс Е.С. 45, 46
- Сабурова И.Ю.** 36
 Савенкова Н.Д. 29
 Савостьяник С.А. 26
 Саидов Р.Б. 38
 Селивёрстова Е.В. 27
 Серов В.А. 32
 Сибирева О.Ф. 28
 Силенко О.Н. 29
 Сиповская Е.Б. 36
 Сиповский В.Г. 36
 Смирнов А.В. 2, 3, 4, 9, 10, 17, 22, 23, 36, 45, 46, 48
- Смирнов К.А.** 4, 48
 Солихов Д.Н. 40, 43
 Соловьёв А.А. 27
 Соломатина Л.В. 30
 Спас В.В. 26
 Сперанский В.В. 31
 Старостина В.И. 31
- Талалаев С.В.** 35
 Танчева С. 44
 Ткалич Л.М. 28
 Третьякова Е.В. 34
 Тугушева Ф.А. 18
- Федореев С.А.** 33, 35
 Ферро Д. 25
 Флюге Г. 5
- Хитринская Е.Ю.** 28
- Церраи Т.** 25
- Шабунин М.А.** 45, 46
 Шафран Л.М. 34
 Шевякова Е.В. 22
 Шишкин А.Н. 19, 49 (о нем)
 Шутов А.М. 32
- Щербак Л.А.** 45
- Эйтнер Ф.** 5
 Эммануэль В.Л. 22
- Ягмуров О.Д.** 41
 Яковенко А.А. 20, 46
 Яковлев В.Д. 20
 Якубцевич Р.Э. 26

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояния 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 (210x295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Текст и таблицы должны быть продублированы на дисquette, компакт-диске или дополнительно присланы в редакцию по электронной почте!

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.

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей 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 транскрипции). 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. Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и *включать четыре обязательные рубрики:* а) цель исследования; б) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); в) результаты; г) заключение. Объем реферата должен быть не более 200–250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индекси-

рованию статьи в информационно-поисковых системах. *Рефераты обзоров, лекций, дискуссионных статей составляются в произвольной форме.*

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 упомянуть 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 статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При представлении в электронном виде 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 глянцевой бумаге). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации желательно продублировать в электронном виде в форматах *PCX, *TIF, *BMP, *JPG. Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов.* Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с редакцией.

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 выступающего 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 дефис) 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 pulmonary disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456-460

3. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2-5

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 и читатели могут вести переписку и по возможности указать номер его факса и, в обязательном порядке, E-mail. Поскольку информация о контактном лице размещается в журнале, не рекомендуется указывать домашние адреса.

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.

Авторские гонорары журнал не выплачивает.

Автор (авторы) материалов, представленных в журнал «Нефрология» для публикации, передают журналу на безвозмездной основе на неограниченный срок следующие права:

1. Право на воспроизведение (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение материалов) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать имя автора (авторов);
2. Право на распространение материалов любым способом;
3. Право на переработку материалов (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение изменений в материалы, не представляющих собой их переработку;
4. Право на публичное использование материалов и демонстрацию их в информационных, рекламных и прочих целях;
5. Право на доведение до всеобщего сведения;
6. Право переуступить на договорных условиях частично или полностью полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты автору (авторам) вознаграждения.
7. Автор (авторы) гарантирует, что материалы, права на использование которых переданы журналу, являются оригинальным произведением автора (авторов);
8. Автор (авторы) гарантируют, что данные материалы никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавались для воспроизведения и иного использования;
9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисключительной лицензии;
10. Журнал обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права автора (авторов), а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами;
11. Территория, на которой допускается использование прав на материалы, не ограничена.

Направление автором (авторами) материалов в журнал «Нефрология» для публикации считается согласием автора (авторов) на передачу журналу прав, перечисленных выше.

**Адрес редакции: 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Нефрокорпус, журнал «Нефрология»
Телефон: (812) 346-39-26; факс: (812) 234-91-91
E-mail: journal@nephrolog.ru; интернет-сайт: http://journal.nephrolog.ru**

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».
 Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

	Абонемент на журнал НЕФРОЛОГИЯ индекс издания 45860 количество комплектов:																								
наименование издания НЕФРОЛОГИЯ																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">2</td><td style="width: 10%;">3</td><td style="width: 10%;">4</td><td style="width: 10%;">5</td><td style="width: 10%;">6</td><td style="width: 10%;">7</td><td style="width: 10%;">8</td><td style="width: 10%;">9</td><td style="width: 10%;">10</td><td style="width: 10%;">11</td><td style="width: 10%;">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 _____																								

	Доставка на журнал НЕФРОЛОГИЯ индекс издания 45860 количество комплектов:																								
наименование издания НЕФРОЛОГИЯ																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">2</td><td style="width: 10%;">3</td><td style="width: 10%;">4</td><td style="width: 10%;">5</td><td style="width: 10%;">6</td><td style="width: 10%;">7</td><td style="width: 10%;">8</td><td style="width: 10%;">9</td><td style="width: 10%;">10</td><td style="width: 10%;">11</td><td style="width: 10%;">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 	руб. коп. _____ почтовый индекс _____ адрес _____																								
Кому _____	фамилия, инициалы _____																								

<p style="text-align: center;">Абонемент на газету журнал</p> <div style="float: right; border: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center;"> 47959 <small>индекс издания</small> </div> <hr/> <p style="text-align: center;">НЕФРОЛОГИЯ <small>наименование издания</small></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <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> </tr> </table> <p>Куда <small>почтовый индекс</small> <small>адрес</small></p> <hr/> <p>Кому <small>фамилия, инициалы</small></p>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													<p style="text-align: center;">Доставочная карточка на газету журнал</p> <div style="float: right; border: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center;"> 47959 <small>индекс издания</small> </div> <hr/> <p style="text-align: center;">НЕФРОЛОГИЯ <small>наименование издания</small></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 15%;"><small>Стоимость подписки</small></td> <td style="width: 15%;"><small>руб.</small></td> <td style="width: 15%;"><small>коп.</small></td> <td style="width: 15%;"><small>Количество комплектов</small></td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table> <p>на 200 <small>год по месяцам</small></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <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> </tr> </table> <p>Куда <small>почтовый индекс</small> <small>адрес</small></p> <hr/> <p>Кому <small>фамилия, инициалы</small></p> <p style="text-align: right;">Телефон: _____</p>	<small>Стоимость подписки</small>	<small>руб.</small>	<small>коп.</small>	<small>Количество комплектов</small>					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																														
<small>Стоимость подписки</small>	<small>руб.</small>	<small>коп.</small>	<small>Количество комплектов</small>																																																						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																														