

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2010

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 14 • № 2 • 2010

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
ST.PETERSBURG • 2010

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.А.Добронравов, В.М.Ермоленко, А.М.Есаян,
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 (Ганновер-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 • 2010

Том 14 • № 2 • 2010

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Дорогие коллеги!

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

Для Вас имеется новая возможность оформления подписки на наш журнал.

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

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

Подписные индексы прежние:

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

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: +7-921-392-34-34 или e-mail: orishack@nephron.ru Оришак Денис Константинович

Корректор Л.Н.Агапова
Переводчик 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 17.05.2010. Подписан в печать 15.06.2010. Формат бумаги 60х90^{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: 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, 2010

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.

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

Глубокоуважаемые коллеги!

***Приглашаем Вас принять участие в работе
VII съезда Научного общества нефрологов России,
который состоится 19–22 октября 2010 г. в Москве.
С основной тематикой съезда, оформлением заявок на участие,
правилами оформления тезисов, вопросами вступления в общество и оплаты
взноса Вы можете ознакомиться в информационном письме №1.***

**VII съезд Научного Общества Нефрологов России (НОНР)
19–22 октября 2010, Москва**

Информационное письмо №1

Основная тематика Съезда:

1. Проблемы диагностики, лечения и профилактики хронической болезни почек
2. Физиология и патофизиология почки
3. Образ жизни и болезни почек
4. Возрастные проблемы (педиатрические, геронтологические, беременность и почки)
5. Первичные и вторичные (в рамках СКВ, системных васкулитов, гепатита В и С) гломерулонефриты
6. Сосудистые и метаболические поражения почек (при гипертонической болезни и атеросклерозе, тромботических микроангиопатиях, подагре, ожирении, метаболическом синдроме, диабете, амилоидозе и т. д.)
7. Проблемы урологии в практике нефролога
8. Инфекционные поражения почек
9. Острое повреждение почек
10. Современные достижения и перспективные технологии заместительной почечной терапии
11. Трансплантация почек
12. Вопросы профессионального медицинского образования и подготовки кадров для неврачебной службы

Научная программа и место проведения съезда будут представлены в информационном письме №2, а также на сайтах съезда www.nephrologyjournal.ru и www.mma.ru/expo

Тезисы съезда будут опубликованы бесплатно в отдельном сборнике.

В рамках съезда планируется проведение конкурса молодых ученых. Лучшие работы будут награждены и представлены в виде устных докладов на отдельном заседании.

Для участия в Съезде необходимо:

1. заполнить заявку участника

- заполненную заявку участника (см. Приложение № 1) необходимо отправить до 1 сентября 2010 г., в адрес Оргкомитета:

по почте: 119991, Москва, ул. Россолимо, дом 11, строение 4, Научное общество нефрологов России, Бобковой Ирине Николаевне.

по факсу: 8 (499) 248-41-66

e-mail: nephrocongress@yandex.ru или irbo.mmm@mail.ru

2. Заплатить Организационный взнос участника съезда.

Организационный взнос оплачивается на месте при регистрации

Размер Организационного взноса

1. Участники съезда, не являющиеся членами НОНР – 800 рублей
2. Члены НОНР, оплатившие членский взнос за 2010 г. после 1 сентября 2010 г. – 800 рублей
3. Члены НОНР, оплатившие членский взнос за 2010 г. до 1 сентября 2010 г. – 600 рублей
4. Льготные категории участников съезда – 400 рублей
5. От уплаты организационного взноса освобождаются победители конкурса молодых ученых.

*Льготы по оплате Организационного взноса предоставляются врачам-интернам, клиническим ординаторам, аспирантам и студентам (при предъявлении соответствующего удостоверения).

При оплате организационного взноса Вы получаете папку, бейдж участника и материалы съезда. Бейдж является пропуском на все мероприятия Съезда.

Порядок оплаты и размер членского взноса НОНР:

1. Членский взнос за 2010 г. в размере 600 рублей может быть перечислен на расчетный счет НОНР в любом отделении Сбербанка России (банковские реквизиты представлены в Приложении №5). Ксерокопия квитанции об оплате взноса с четким указанием ФИО члена НОНР может быть отправлена в оргкомитет по указанным выше почтовому адресу, факсу или предъявлена на месте при регистрации.
2. Членский взнос за 2010 г. в размере 600 рублей может быть оплачен на месте при регистрации (будет выдана квитанция об оплате).

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

СМИРНОВ А.В., ДОБРОНРАВОВ В.А., КАЮКОВ И.Г.
К проблеме модификации классификации
хронической болезни почек

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

СТАРК З., САВАРИРАЙАН Р.
Остеопетроз

НЕЧЕПОРЕНКО Н.В., КАЛИНИНА Н.М.,
САВЕНКОВА Н.Д.
Гломерулонефриты, ассоциированные с вирусной
инфекцией у детей и подростков

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования**

ЛЕВИТИНА Е.В., ШИШКИН А.Н., НИАУРИ Д.А.
Оценка эндотелиальной дисфункции и
микроальбуминурии у беременных с метаболическим
синдромом

МАКЕЕВА Е.Р., ШУТОВ А.М., СЕРОВ В.А.,
ТРОШЕНЬКИНА О.В., ХИТЕВА С.В.
Хроническая болезнь почек влияет на прогноз и
стоимость стационарного лечения больных с
хронической сердечной недостаточностью

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Экспериментальные исследования**

БРЮХАНОВ В.М., СМОРНОВ И.В., БОНДАРЕВ А.А.,
ЗВЕРЕВ Я.Ф.
Диуретическая активность фуросемида у крыс на фоне
применения лечебно-столовых минеральных вод с
различной кислотностью

**ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ
Актуальные проблемы урологии**

ДЕ ЙОНГ И.Я., БРЕУСМА А.Й., АЛЬ-ШУКРИ С.Х.,
БОРОВЕЦ С.Ю., РЫБАЛОВ М.А.
Эффективность ¹¹C-холин позитронно-эмиссионной
томографии в диагностике рецидива рака
предстательной железы после радиотерапии

АЛЬ-ШУКРИ А.С., ТКАЧУК В.Н., ДУБИНА М.В.
Возможности молекулярно-генетических исследований
для прогнозирования рака мочевого пузыря

ДАРАГМА Г.И., АМДИЙ Р.Э.
Диагностика снижения сократимости детрузора у
больных с доброкачественной гиперплазией
предстательной железы

LEADING ARTICLE

- 11 SMIRNOV A.V., DOBRONRAVOV V.A., KAYUKOV I.G.
About a problem of modification of classification of
chronic kidney disease

REVIEWS AND LECTURES

- 20 STARK Z., SAVARIRAYAN R.
Osteopetrosis
- 35 NECHEPORENKO N.V., KALININA N.M.,
SAVENKOVA N.D.
Glomerulonephritis associated with virus infection in
children and adolescents

**ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations**

- 46 LEVITINA E.V., SHISHKIN A.N., NIAURYD.A.
Estimation of endothelial dysfunction and
microalbuminuria in pregnant women with metabolic
syndrome
- 51 MAKEEVA E.R., SHUTOV A.M., SEROV V.A.,
TROSHENKINA O.V., HITEVA S.V.
Chronic kidney disease influence on prognosis and
readmission cost in patients with chronic
heart failure

**ORIGINAL ARTICLES
Experimental investigations**

- 56 BRYUKHANOV V.M., SMIRNOV I.V., BONDAREV A.A.,
ZVEREV Ya.F.
Furosemide diuretic activity in rats on the background of
medicinal drinking mineral waters with different acidity
intake

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

- 60 DEYONG I.Ya., BREUSMA A.Y., AL-SHUKRI S.H.,
BOROVETS S.Yu., RYBALOV M.A.
The effectiveness of ¹¹C-choline positron emission
tomography in the diagnosis of prostate cancer
recurrence after radiotherapy
- 67 AL-SHUKRI A.S., TKACHUK V.N., DUBINA M.V.
Possibilities of molecular-genetic research for
prediction of bladder cancer
- 72 DARAGHMA G.I., AMDY R.E.
Diagnosis of lower detrusor contractility in patients with
benign prostate hyperplasia

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

СМИРНОВ А.В., ВИНОГРАДОВА Т.В., ВОРОНКОВА Е.В.,
КАЮКОВ И.Г., НУТФУЛЛИНА Г.М., ТРОФИМЕНКО И.И.,
ШУМИЛИНА А.А.

Первичная интестинальная лимфангиоэктазия
(болезнь Вальдманна)

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

ПАСКАЛЕВ Д., ПЕТКОВА Д., БОЙЧЕВА Д.
Фридрих Шиллер: врач и поэт
(250 лет со дня рождения)

ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

Рецензия на руководство для врачей
А.В. Папаяна, Н.Д. Савенковой «Клиническая
нефрология детского возраста».
СПб.: «Левша. Санкт-Петербург», 2008. – 600 с.

PROGRAMME OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

SMIRNOV A.V., VINOGRADOVA T.V., VORONKOVA E.V.,
KAYUKOV I.G., NUTFULLINA G.M., TROFIMENKO I.I.,
SHUMILINA A.A.

Primary intestinal lymphangiectasia
(Waldmann disease)

HISTORY OF MEDICINE

PASKALEV D., PETKOVA D., BOICHEVA D.
F. Schiller: the doctor and the poet
(250 years from the date of a birth)

DISCUSSION AND INFORMATION

Review in manual
A.V. Papayan, N.D. Savenkova «Clinical Nephrology of
childhood».
St. Petersburg, «Levsha», 2008; 600 pp

78

85

91

© А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, И.Г.Каюков, 2010
УДК 616.61-036.12(012)

А.В. Смирнов¹, В.А. Добронравов¹, И.Г. Каюков¹

К ПРОБЛЕМЕ МОДИФИКАЦИИ КЛАССИФИКАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

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

ABOUT A PROBLEM OF MODIFICATION OF CLASSIFICATION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Рассмотрены ряд вопросов диагностики и стратификации хронической болезни почек. Приведены некоторые собственные данные, указывающие на необходимость поиска более адекватного способа оценки расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), наиболее приемлемой для Российской популяции. Подтверждена целесообразность подразделения 3-й стадии СКФ на две подстадии и введение индексации стадий/подстадий СКФ по уровню альбуминурии/протеинурии.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, диагностика, стратификация, классификация.

ABSTRACT

A number of questions of diagnosis and stratification of chronic kidney disease (CKD) is discussed. We present some of own evidence of the need to find a more adequate way of assessing the estimated glomerular filtration rate (rGFR), the most acceptable for the Russian population. Appropriateness of the division of the third stage of CKD into two substages and the introduction of indexation of stages/substages according to GFR level of albuminuria/proteinuria.

Key words: chronic kidney disease, diagnosis, stratification, classification.

Понятие хронической болезни почек (ХБП), впервые предложенное в 2002 г., стало фундаментальным представлением в современной медицине и широко вошло в практику во всем мире [1]. Среди отечественных специалистов мы были одними из первых (если не первыми), кто понял преимущество данной концепции и опубликовал соответствующие сообщение [2]. Нами же был предложен русскоязычный эквивалент английского термина «chronic kidney disease (СКД)» – «хроническая болезнь почек» (ХБП).

В настоящее время сама концепция, термин («хроническая болезнь почек») и его сокращенное название («ХБП») приняты Российским нефрологическим сообществом и укоренились в отечественной медицине. Удивляет, тем не менее, что в РФ до сих пор нет инструктивных материалов относительно ХБП, принятых на основе приказов или указаний соответствующих ведомств.

Длительное время в нефрологии существовала проблема универсального определения и классификации ренальной дисфункции. При этом класси-

фикационная система должна была бы быть применима как к популяционным исследованиям, так и к индивидуальному анализу (т.е. к конкретному больному) и решать следующие задачи:

1. Иметь практически удобное, универсальное определение, терминологию и стадию классификацию хронической дисфункции почек (сейчас ХБП), вне зависимости от ее причины.

2. Выработать диагностические критерии ХБП.

3. Стратифицировать риски развития терминальной почечной недостаточности (ТПН), других осложнений ХБП и развитие сердечно-сосудистых осложнений, в зависимости от уровня функции почек.

Эти задачи были, в значительной степени, успешно разрешены в 2002 г. К/DOQI созданием известной концепции ХБП с выделением ее стадий. Новая классификационная система базируется на трех основных компонентах: анатомический/структурный (маркеры почечного повреждения), функциональный компонент (СКФ) и временной (длительность персистирования почечного повреждения 3 мес. и более).

В результате быстрого распространения и широкого применения этой классификации во всем

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Нефрокорпус, Тел. (812) – 3463926, 8(911) – 2603638, E-mail: kaykov@nephrolog.ru

мире, включая Россию, был достигнут значительный прогресс в следующем:

1. Привнесен порядок в терминологический хаос.
2. Активизировались клинические и эпидемиологические научные исследования в этой области
3. Усилилась настороженность в отношении ХБП со стороны общественного здравоохранения в общей популяции и среди врачей других специальностей.
4. Стимулирован интерес к раннему выявлению ХБП в популяции и группах риска.
5. Появилась тенденция к улучшению своевременности начала заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Однако по мере накопления клинических данных также стали и очевидны определенные ограничения и проблемы классификации ХБП-K/DOQI. Они касаются того, что описанная как стадийная система, классификация ХБП, в действительности, является системой оценки степени выраженности (градационной системой), базирующаяся на жестко определенных, но выработанных, в значительной степени, эмпирически интервалах СКФ. Эти, ниже обсуждаемые проблемы явились стимулом к широкой дискуссии о необходимости модификации существующей классификации ренальной дисфункции [3–7].

Градация СКФ и риски. Широкое применение ХБП-K/DOQI способствовало пониманию роли ХБП в развитии ТПН и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), на основании расчетной величины скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), как суррогатного фактора риска. Стало очевидным, что распространенность и заболеваемость сердечно-сосудистой патологией в популяции почечных больных значительно выше, чем это можно было бы ожидать, исходя из воздействия традиционных для кардиологии факторов риска [8, 9].

Все перечисленные данные позволяют расценивать сам факт снижения функции почек в качестве причины ускоренного развития изменений сердечно-сосудистой системы [10–18]. Последнее обстоятельство, по-видимому, объясняется теми метаболическими и гемодинамическими сдвигами, которые сопутствуют развитию почечной дисфункции и которые обеспечивают в такой ситуации преобладание нетрадиционных факторов риска атерогенеза: альбуминурия/протеинурия, системное воспаление, оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистеинемия [9]. Таким образом, взаимоотношения дисфункции почек и изменений сердечно-сосудистой системы носят многогранный характер и выстраиваются по типу обратной свя-

зи. В этом контексте, с одной стороны, почка может выступать как орган-мишень для действия большинства известных факторов, связанных с сердечно-сосудистыми изменениями; с другой – активно вмешиваться в формирование системных метаболических и сосудистых патологических процессов, являясь активным генератором и традиционных, и нетрадиционных факторов риска. Таким образом, замыкается сложный патогенетический круг, определяющий судьбу таких пациентов. Подобный взгляд на взаимообусловленность патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках, двунаправленность действия факторов риска, клиническая предсказуемость конечных результатов такого сочетания, с одной стороны, позволяет представлять данные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих *кардиоренальный континуум* [9].

Вместе с тем, данные об изменении рисков в различных диапазонах СКФ послужили основой для критических мнений в отношении рациональности текущего разделения ХБП на 5 стадий. Во-первых, подвергается сомнению целесообразность выделения 1–2 стадий ХБП, в связи с недостаточными доказательствами их влияния на почечный прогноз [3,6,19,20], за исключением случаев сахарного диабета [21]. В связи с этим, предложено объединение стадий 1 и 2 в одну [3], выделение «преклинической ХБП» при СКФ 60–75 мл/мин (*M.Sclipak. ASN 2008, персональное сообщение*).

Во-вторых, достаточно ли одного критерия в виде снижения рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в отсутствие других маркеров почечного повреждения для определения ХБП [5, 22–24]?

В-третьих, обсуждается вопрос о выделении в 3 стадии ХБП в исходной классификации [K/DOQI] двух подстадий А и В. Такое разделение представляется целесообразным, поскольку накопление новых данных показало, что почечный и сердечно-сосудистый прогнозы не одинаковы в группах лиц с ХБП 3 стадии с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² и от 44 до 30 мл/мин/1,73 м². Если в подгруппе лиц с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² весьма высоки сердечно-сосудистые риски при умеренных темпах прогрессирования ХБП, то у пациентов с градацией СКФ в пределах от 44 до 30 мл/мин/1,73 м² риск развития ТПН преобладает над вероятностью прогрессирования кардиоваскулярной патологии [25, 26].

В-четвертых, ставится под сомнение точность оценки снижения СКФ без учета возраста [6, 22, 24]. Увеличение эпидемиологических исследований на основе скрининга с ХБП с использованием рСКФ привело к появлению важ-

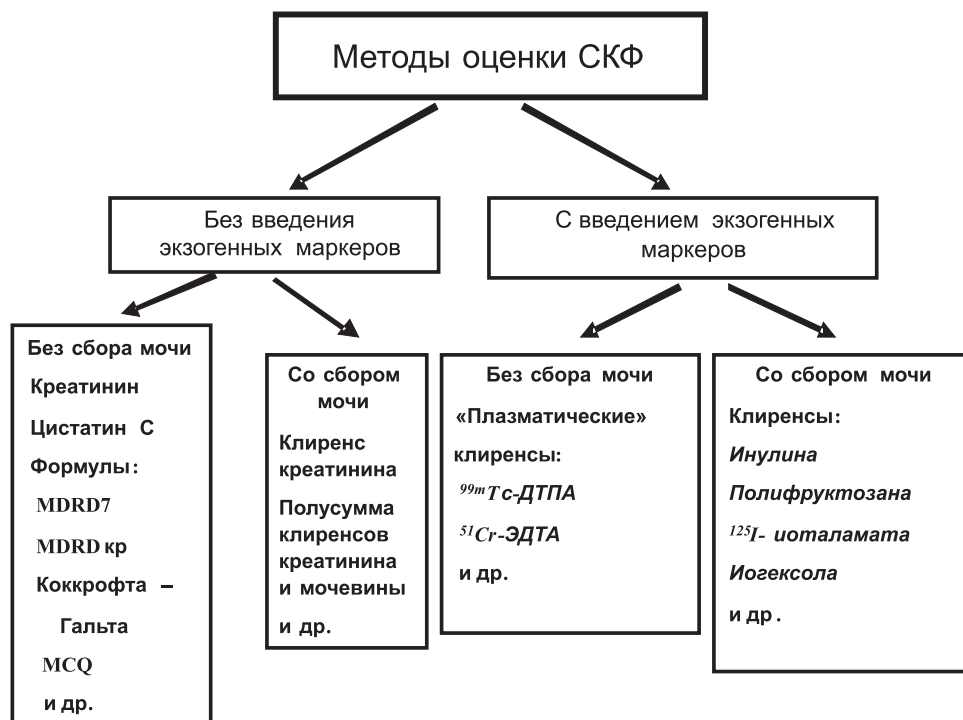
ных данных о значительной распространенности почечной дисфункции, которая, по данным NHANES III, составила 13% в общей популяции. При этом, вклад ХПБ 3 стадии оказался самым значительным. Это трудно объяснить с эпидемиологической точки зрения, поскольку распространенность ранних стадий болезни должна была бы быть больше, а продвинутых меньше. Текущая классификация ХБП-K/DOQI исходно декларировала нормальные значения СКФ $>90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, допуская постановку «диагноза» ХБП только на определении расчетной СКФ $<60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$. Это допущение для всех возрастных и половых групп при игнорировании влияний возраста и пола на значения СКФ может быть источником ошибок и диспропорции в 1–3 стадиях ХБП (поскольку лица в возрасте 70 лет и старше составляют половину случаев ХБП 1–4 стадий), а следовательно, гипердиагностики этого состояния (особенно на ранних стадиях) и перерасхода ресурсов. Хорошо известно, что с возрастом СКФ снижается, а фильтрационная фракция не меняется. Это справедливо и в отношении расчетной СКФ (несмотря на то, что сокращенная формула MDRD учитывает эти параметры). 5-процентильная граница СКФ условно здоровых лиц (без явной почечной патологии) начинает смещаться ниже 60 мл/мин у мужчин после 70 лет, а у женщин – после 60 [5, 27].

Из-за отсутствия доказательной базы до настоящего времени предметом дискуссии остается то, насколько возрастное снижение СКФ является «нормальным» или это результат постепенного накопления в почках изменений в результате явного или субклинического действия различных острых и хронических заболеваний. Единственным способом является оценка рисков, связанных со снижением СКФ у пожилых, в отношении развития неблагоприятных исходов, если связь снижения СКФ и риски в популяции лиц молодого и среднего возраста хорошо установлены [28–30]. В одном из последних исследований установлено, что значимое увеличение рисков общей смертности, фатальных сосудистых событий и фатальных/нефатальных событий ИБС/СН связано со снижением рСКФ $<40 \text{ мл/мин}$. Различия в группах рСКФ 50–60 и $>60 \text{ мл/мин}$ отсутствовали [31].

Следовательно, «диагноз» ХБП, установленный на основе рСКФ, и оценка соответствующих рисков без учета пола и возраста могут приводить к гипердиагностики этого состояния (особенно на ранних стадиях) и перерасходу ресурсов систем здравоохранения.

Альбуминурия и СКФ. Очевидной проблемой при проведении и анализе результатов эпиде-

миологических исследований являлось то, что уровень СКФ и «осложнения ХБП» (общую и сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость, развитие ТПН) связывали без учета других важных показателей, в частности, альбуминурии (А). Хорошо известно, что при снижении рСКФ от стадии к стадии ХБП увеличивается общая и СС-смертность [32]. Однако в пределах диапазонов СКФ, соответствующих 1–3 стадиям, стратификация по выраженности альбуминурии/протеинурии дает значительно более явное различие по рискам смерти [19]. Данные исследования PREVEND демонстрируют явные различия в СС-рисках при делении ХБП 3 стадии по выраженности альбуминурии (>30 и $<30 \text{ мг/г}$) [33]. Анализ данных PREVEND также показывают, что 1) наличие микроальбуминурии (МА) является более важным в прогностическом отношении, чем диапазон рСКФ; 2) в возрасте >60 лет наличие ренальной дисфункции (МА+ и СКФ <60) менее значимо для СС-рисков, чем для более молодых лиц [34]. Представлены убедительные данные о том, что в пределах каждой из стадий ХБП риск ТПН определяется выраженностью А, при этом вклад этого показателя в стратификацию риска ТПН более существен, чем рСКФ [35]. Учет для этой категории, помимо рСКФ, так же и альбуминурии приводит к резкому снижению распространенности преддиализных стадий ХБП [36, 37]. Альбуминурия в концепции ХБП-K/DOQI рассматривается только как маркер ренальной дисфункции. Однако физиологическое и клиническое значение этого показателя, конечно же, является более широким (почечные: состояние ГБМ, реабсорбционных процессов в проксимальных канальцах, селективность протеинурии, определение почечного прогноза, диагностика и дифференциальная диагностика протеинурии; системные – нарушение функции эндотелия, фактор риска кардиоваскулярной и общей смертности). В диагностическом плане преимущества детекции альбуминурии заключаются в том, что этот показатель является одним из немногих, если не единственным, который обладает сочетанием уникальных свойств: доступность, дешевизна, хорошая точность, отражает ранние стадии повреждения почек, обладает прогностическим значением для почек и общей выживаемости. Немаловажно и то обстоятельство, что воспроизводимость анализа альбуминурии значительно превосходит методы детекции общего белка мочи. Учитывая все это, А можно и нужно считать кардинальной интегральной характеристикой ХБП, а не только ее «маркером», как это сейчас определено в рекомендациях K/DOQI [1].



Основные методы измерения/оценки СКФ («референтные» методы выделены курсивом).

При использовании альбуминурии для диагностики и классификации ХБП существенным и пока дискутируемым моментом остается граница «нормальности» этого показателя [38, 39].

Точность оценки СКФ. Существенным моментом является и то, что оценка стадийности ХБП-K/DOQI базируется, как выяснилось впоследствии, на не лишенном недостатков расчетном методе определения СКФ (4 переменные, MDRD – см. ниже). В диапазоне СКФ > 60 мл/мин рСКФ приводит к существенному занижению, а при выраженной дисфункции (ХБП 4-5) к существенному завышению СКФ, определенной референтным способом. При этом, точность определения во всех диапазонах СКФ оставляет желать лучшего [40]. Корректировка рСКФ по другим формулам дает более реальное распределение стадий ХБП – корректируется диспропорция в ХБП 3 стадии, увеличивается представительство ранних стадий, как это и должно быть, исходя из эпидемиологических соотношений [41]. Точность и отклонение рСКФ оценивается в сравнении с референтными методиками в основном с клиренсами РФП [42].

Продолжая обсуждение проблемы СКФ, отметим еще один момент. Каким собственно методом ее необходимо оценивать? Несмотря на то, что «золотым стандартом» измерения СКФ (рисунки) по-прежнему остаются трудоемкие клиренсовые методики, для широкой практической работы в основном используются и весьма простые спо-

собы расчета клиренса креатинина или СКФ, позволяющие обходиться только измерениями сыровоточных показателей без сбора суточной мочи.

Допустимым считается применение формулы D.W. Cockcroft и M.H. Gault [36]:

$$C_{cr} = [(140 - B_3) \times M_T \times 1,73] / 72 \times S_{cr} \times S_t,$$

полученное значение у женщин следует умножить на 0,85;

где B_3 – возраст, лет; M_T – масса тела, кг; S_{cr} – концентрация креатинина в сыворотке крови, мг/100 мл; S_t – площадь поверхности тела конкретного индивидуума.

Формула Cockcroft–Gault предсказывает именно клиренс креатинина (а не СКФ!) и выведена с помощью регрессионного анализа данных обследования 249 пациентов с концентрацией креатинина в сыворотке крови от 0,99 до 1,78 мг/100 мл (87 – 158) мкмоль/л. Поэтому уравнение Cockcroft–Gault не следует применять у пациентов со снижением СКФ менее 30 мл/мин. Значения клиренса креатинина, рассчитанные по уравнению Cockcroft–Gault, должны приводиться к стандартной площади поверхности тела. При этом площадь поверхности тела конкретного индивидуума (S_t) может определяться по формулам D. Dubois, E.F. Dubois:

$$S_t (m^2) = 0,007184 \times M_T^{0,425} \times P_T^{0,725}$$

или E. Gehan, S.L. George:

$$St (m^2) = 0,0235 \times MT^{0,71456} \times PT^{0,42246},$$

где MT – масса тела, кг; PT – рост, см.

Более обоснованным считается применение уравнений, выведенных на основе результатов исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [43].

Первоначально были представлены свидетельства о неплохом соответствии данных, полученных с помощью метода MDRD результатам определения СКФ с помощью референтного способа (клиренс ^{125}I -йоталамата). При этом, существенным преимуществом таких подходов является то, что они были получены на основе обследования большой группы пациентов (более 500 человек) с разной степенью нарушения функции почек [43].

Один из вариантов этих уравнений (MDRD7) позволяет оценивать величину СКФ исходя из концентраций креатинина, мочевины и альбумина в сыворотке крови, возраста, пола и расы пациента:

$$СКФ_{MDRD7}, \text{ мл/мин/1,73 м}^2 = 170 \times (Scr \times 0,0113)^{-0,999} \times B3^{0,176} \times (Sur \times 2,8)^{-0,17} \times AL^{0,318},$$

где *Scr* – концентрация креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л; *B3* – возраст, лет; *Sur* – концентрация мочевины в сыворотке крови, ммоль/л; *AL* – концентрация альбумина в сыворотке крови, г/дл. У женщин полученную величину следует умножить на 0,762; у чернокожих пациентов – на 1,18.

Предложен и упрощенный вариант уравнения MDRD, который требует знания только концентрации сывороточного креатинина, возраста, пола и расы больного [38]:

$$СКФ, \text{ мл/мин/1,73 м}^2 = 186 \times (Scr)^{-1,154} \times (B3)^{-0,203} \times (0,742_{\text{ж}}) \times (1,210_{\text{аа}}),$$

где *Scr* – мг/100 мл = Scr мкмоль/л: 88,4; *B3* – возраст, лет; _ж – женщины; _{аа} – афроамериканцы.

Тем не менее, когда уравнения MDRD начали широко использовать во всем мире, стали выявляться и определенные проблемы. Они, как мы уже отмечали выше, прежде всего, связаны с тем, что величина СКФ, оцененная по формулам MDRD, часто оказывается заниженной по сравнению с истинными значениями этого параметра, особенно при его сравнительно высоких уровнях СКФ [44–46]. Подобные несоответствия, по крайней мере частично, могут быть связаны с расовыми, национальными и даже региональными особенностями.

Таблица 1

Выявление стадий ХБП при концентрации сывороточного креатинина не более 132 мкмоль/л у пациентов с ХБП, при оценке СКФ различными «нереферентными» методами (собственные данные; n=5132)

Метод оценки СКФ	Стадии ХБП (%)				
	1	2	3	4	5
CCr	40,87	36,35	21,27	1,40	0,12
MDRD7	16,99	48,73	34,07	0,20	0,00
MDRDкр	18,16	51,93	29,92	0,00	0,00
Cockcroft–Gault	41,11	39,95	18,73	0,22	0,00
CCrUr	13,39	35,81	45,28	5,12	0,40

Уравнения MDRD в «чистом» виде оказались малоприменимыми для азиатской популяции [44, 46]. Например, у большинства здоровых японцев истинные значения СКФ меньше 90 мл/мин [46]. Даже у белого населения США значения рСКФ, рассчитанные по формуле MDRD у пациентов с ХБП, оказались в среднем примерно на 6%, а у здоровых лиц примерно на 29% ниже, чем определенные референтным методом (клиренс йогексола) [45].

Сопоставления, выполненные нами на большой выборке больных с ХБП и низкими значениями Scr (не более 132 мкмоль/л; табл. 1), показали, например, что при использовании формулы Cockcroft–Gault 1 стадии ХБП можно выявить примерно в 40% случаев, тогда как применение уравнения MDRDкр дает тот же результат примерно в 16% (см. табл. 1). Поэтому продолжается поиск формул, по которым можно более точно оценивать величины СКФ.

Наиболее популярным из них, пожалуй, стало «квадратичное уравнение клиники Мэйо» (MCQ) [45]:

$$СКФ, \text{ мл/мин} = \exp(1,911 + 5,249/SCr - 2,114/SCr^2 - [0,00686 \times B3 (г)] - 0,205 \text{ у женщин}),$$

где SCr – концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл).

Насколько адекватна эта формула «истинным» значениям СКФ еще предстоит оценить.

В некоторых странах (Япония, Китай) были проведены разработки на национальном уровне, которые позволили создать формулы для оценки СКФ, скорректированные для населения этих стран [44, 46].

На наш взгляд, расчетные формулы оценки СКФ должны быть адаптированы для конкретного региона и конкретной популяции. В противном случае результаты оценки СКФ по таким уравнениям могут привести к непредсказуемым и нелепым результатам.

Другой важный вопрос, связанный с точностью определения рСКФ, – ее использование для индивидуальной диагностики и оценки риска. Поскольку конкордантность рСКФ и референтных методов (клиренса инулина) колеблется от 64 до 79% [40], мнение авторов заключается в том, что рСКФ целесообразно продолжать использовать для скрининга ХБП и предварительной стратификации почечных и сердечно-сосудистых рисков. У лиц с высоким риском прогрессирования или склонностью к заметному снижению СКФ при динамическом наблюдении индивидуальный анализ должен быть проведен с помощью референтных методов исследования.

ХБП и этиологический диагноз. После введения классификации ХБП-K/DOQI, в первую очередь, направленной на необходимость выявления факта персистирующего повреждения почек и оценки их глобальной функции, возник определенный терминологический дискомфорт в использовании термина «болезнь» вне связи с этиологическим фактором [20, 47, 48]. Тем более, что первичное почечное страдание в значительной степени определяет прогноз. Термин ХБП ни в коей мере не отменяет этиологического подхода к диагностике и терапии конкретного заболевания почек. Более того, в любом случае ХБП следует стремиться к идентификации конкретной этиологической причины (или причин) развития повреждения почек [1]. Термин ХБП с уточнением ее стадии целесообразно указывать в диагнозе после описания нозологической формы основного почечного заболевания и его проявлений.

В отдельных случаях диагноз ХБП может быть установлен без детализации (диагностики) ее причины или до проведения окончательной диагностики, или когда диагноз почечного заболевания не удастся установить, несмотря на тщательно проведенное обследование [49]. При временной неопределенности конкретных причин повреждения почек или отсутствия возможности/необходимости установить этиологический диагноз употребление термина «ХБП» с уточнением стадии позволяет определить подходы к оценке прогноза и объему лечебных мероприятий [39].

Современные тенденции в подходах к модификации классификации ХБП. На международном уровне в развитии концепции и практической классификации ХБП существенную инициативную роль играет KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) – международная некоммерческая организация, задачей которой является улучшение нефрологической помощи и исходов болезней почек у больных по всему миру, посред-

ством развития сотрудничества, координации и интеграции различных инициатив для их развития и внедрения в качестве клинических рекомендаций. Инициативной группой KDIGO были разработаны новые направления классификационной модификации ХБП, основанные на принципиально новом подходе, а именно, на оценке прогноза в отношении основных исходов почечной дисфункции в зависимости от уровня альбуминурии и СКФ. К таковым были отнесены: общая и сердечно-сосудистая смертность, темпы прогрессирования ХБП (по снижению СКФ), развитие ТПН и риск развития острого повреждения почек (ОПП). С этой целью в терминах относительного риска развития основных «осложнений» ХБП альбуминурии/СКФ с корректировкой по полу и возрасту был проведен мета-анализ значительного пула выполненных к настоящему времени эпидемиологических исследований (n=43), включавший более 1,5 млн (!) наблюдений. В результате были получены следующие важные данные:

· уровень альбуминурии во всех градациях СКФ отчетливо связан с увеличением общей и СС-смертности, начиная от МА 10 мг/сут;

· значение альбуминурии в отношении прогноза развития ТПН становится отчетливым при >30 мг/сут;

· существенное увеличение рисков возникает только при снижении СКФ <60 мл/мин; значения СКФ в диапазонах >105, 90–105 и 60–89 мл/мин значимого влияния на относительный риск развития не оказывают.

Риски общей, сердечно-сосудистой смертности, прогрессирования ХБП и развития ТПН значительно различаются в диапазонах рСКФ 30–44 и 45–59 мл/мин.

В целом, эти данные позволяют утверждать, что скрининг/диагностика ХБП только на базе рСКФ не может быть определена как клинически и экономически эффективная стратегия предупреждения развития ТПН и ССЗ (*A. Levey, ASN 2009, персональное сообщение*).

В октябре 2009 г. в Лондоне состоялась согласительная конференция KDIGO «ХБП: определение, классификация, прогноз». В ходе нее был достигнут консенсус в отношении некоторых важных и прогрессивных предложений по ревизии текущей классификации ХБП.

· Введения в классификацию указания на основные группы первичного диагноза почечного заболевания.

· Необходимости учета уровня альбуминурии при оценке выраженности дисфункции почек.

· Целесообразности разделения 3 стадии на подстадии А и В по уровню СКФ 45 мл/мин.

Таблица 2
Стадии ХБП в зависимости от уровня СКФ и выраженности альбуминурии

Стадия ХБП	1	2	3		4	5
			A	B		
Уровень альбуминурии	Нормальный (Оптимальный – <10 мг/г; начальное повышение 10–29) Повышенный (30–299 мг/г) Высокий (>299 мг/г, включая нефротический >2000 мг/г)					-
Индекс ЗПТ	T	T	T		T	T/Д

Таблица 3
Параметры гомеостаза и почечной экскреции кальция и фосфора у больных с ХБП 3А и 3В подстадий (собственные данные)

Параметры	Подстадия ХБП		P
	3А (n=2617)	3В (n=2084)	
Общий Са сыв., ммоль/л	2,34±0,003	2,30±2,30	<0,0001
Неорганический Р сыв., ммоль/л	1,17±0,003	1,24±0,004	<0,0001
Са×Р, (ммоль/л) ²	2,75±0,01	2,86±0,01	<0,0001
Экскреция Са, ммоль/сут	2,11±0,09	1,50±0,08	<0,001
Экскреция Р, ммоль/сут	26,5±0,25	24,7±0,20	=0,0007
EFCa, %	1,08±0,05	1,09±0,05	=0,905
EFPR, %	28,3±0,28	35,1±0,37	<0,001

По другим важным позициям консенсус был достигнут в следующем образом:

1. Определение осталось без изменений.
2. Критический уровень СКФ для определения ХБП <60 мл/мин.

3. Верхней границей нормы альбуминурии для диагностики ХБП считать 30 мг. Таким образом, решен дискутируемый вопрос об изолированной «микроальбуминурии» (в отсутствии диабета или другого подтверждения наличия повреждения почек) с ХБП. Значения А 10–30 в диапазоне СКФ>60 очевидно не следует относить к случаям ХБП, но необходимо учитывать как дополнительный фактор общей и СС-смертности.

4. Оставлены текущие градации выраженности суточной альбуминурии – <30 мг, 30–299 мг, >300 мг. При этом вместо традиционной терминологии «нормоальбуминурия–микроальбуминурия–макроальбуминурия/протеинурия» для описания градаций МА предложено использовать определения «оптимальный» (<10 мг/г), «высоконормальный» (10–29), «повышенный» (30–299), «высокий» (300–2000) и «нефротический» (>2000).

«Согласительность» форума заключалась в том, что в ходе него эксперты голосованием решали вопрос о необходимости внесения тех или иных изменений в текущую классификационную систему после соответствующего анализа данных. В результате возникли некоторые противоречия.

Остается открытым вопрос о целесообразности выделения 1–2 стадий. Несмотря на отсутствие существенного увеличения рисков при значениях СКФ>60 мл/мин, большинство участников конференции проголосовало за сохранение 1 и 2 стадий в редакции ХБП-K/DOQI. По вопросу о необходимости учета возраста и пола для диагностики ХБП, особенно для старших возрастных групп, подавляющим большинством голосов, несмотря на приведенные выше соображения, пока признано нецелесообразной корректировка оценки рСКФ или альбуминурии с учетом возраста.

Дискуссия по упомянутым аспектам развития концепции ХБП и ее практической классификации нашла отражение и в отечественной нефрологии. В 2008 г. опубликованы первые в РФ рекомендации по ХБП, которые, в значительной мере, касались обсуждаемых вопросов и предвосхитили дальнейшее развитие событий. В данных рекомендациях нашли отражения основополагающие моменты, такие как важность внедрения концепции ХБП в практику отечественного здравоохранения, необходимость сочетанной оценки альбуминурии и СКФ как двух равноправных диагностических и прогностических показателей, необходимость выделения подстадий в 3 стадии ХБП, а также стремление к нозологическому диагнозу. Предложенный нами в 2008 г. вариант классификации выглядел следующим образом (табл. 2).

В нашей клинике на большом числе наблюдений мы также получили ряд свидетельств в пользу того, что подразделение 3 стадии ХБП на две подстадии вполне целесообразно.

Видно, что по мере перехода от 3А до 3В стадии ХБП отчетливо нарастают нарушения гомеостаза и почечной экскреции кальция и фосфора, хотя и незначительные по абсолютной величине. Особое внимание мы хотели бы обратить на существенное нарастание фракционной экскреции фосфора при переходе от 3А к 3В (табл. 3).

Важно подчеркнуть, что кальций-фосфорный дисбаланс оказывает существенное влияние не только на поражения костей, но и повреждения сердечно-сосудистой системы при ХБП [50, 51].

Очевидно, что подобная модификация классификации ХБП устраняет ряд неточностей и противоречий и приводит к возможности универсального использования термина ХБП как в качестве индивидуального и популяционного диагноза, так и для оценки выраженности дисфункции почек при изме-

стной первичной патологии, а также для оценки рисков прогрессирования и развития осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 [Suppl 1]: S1–S266
2. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11–17
3. Glasscock RJ, Winearls C. The global burden of chronic kidney disease: How valid are the estimates? *Nephron Clin Pract* 2008;110: 39–47
4. Glasscock RJ, Winearls C. Screening for CKD with eGFR: Doubts and dangers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3: 1563–15689
5. Glasscock RJ, Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: Fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1117–1121
6. Bauer C, Melamed ML, Hostetter TH. Staging of chronic kidney disease: Time for a course of correction. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:844–846
7. Landray MJ, Haynes RJ. Commentary: Controversies in NICE guidance on chronic kidney disease *BMJ* 2008;337: a1793
8. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ, Есаян АМ. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации. *Нефрология* 2007; 11(4): 7–17
9. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3): 7–15
10. Majunath G, Tighionart H, Ibrahim H et al. Level of kidney function as a risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 47–55
11. Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402–1407
12. Nitsch D, Dietrich DF, von Eckardstein A et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(4): 935–944
13. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension. *Kidney Int* 2004; [Suppl 92]:S45–9.2004
14. Mann JFE. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: implication for the use of ACE inhibitors. *La Presse Medicale* 2005; 34(18): 1303–1308
15. Myllymaki J, Syrjanen J, Helin H et al. Vascular diseases and their risk factors in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(7):1876–1882
16. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N; European Uremic Toxin Work Group. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(6):1048–1056
17. Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхаахуу Од-Эрдэнэ, Каюков ИГ и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10(4): 7–17
18. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер арх* 2004; (6):39–46
19. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* 2008; 371(9631):2173–2182
20. Couser WG. Chronic kidney disease—The promise and the perils. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2803–2805
21. Bauer C, Melamed ML, Hostetter TH. Staging of chronic kidney disease: time for a course correction. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:844–846
22. Glasscock RJ, Winearls C. CKD—fiction not fact. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2695–2696
23. de Jong PE, Gansevoort RT. Fact or fiction of the epidemic of chronic kidney disease—let us not squabble about estimated GFR only, but also focus on albuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1092–1095
24. Poggio ED, Rule AD. Can we do better than single estimated GFR threshold when screening for chronic kidney disease? *Kidney Int* 2007;72:534–536
25. Schmieder RE, Schrader J, Zidek W et al. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk: what is the evidence? *Clin Res Cardiol* 2007; 96(5):247–257;
26. Klausen KP, Scharling H, Jensen G, Jensen JS. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension* 2005;46(1):33–37
27. Glasscock RJ, Winearls C. Routine reporting of estimated glomerular filtration rate: Not ready for prime time. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; (8):422–423
28. Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: New prospective study and systematic review. *PLoS Med* 2007. doi: 10.1371/journal.pmed.0040270
29. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352: 2049–2060
30. Wannamethee SG, Shaper AG, Lowe GDO, Lennon L, Rumley A et al. Renal function and cardiovascular mortality in elderly men: the role of inflammatory, procoagulant, and endothelial biomarkers. *Eur Heart J* 2006;27:2975–2981
31. Ford I, Bezlyak V, Stott DJ, Sattar N, Packard CJ, Perry I, Buckley BM, Jukema JW, de Craen AJ, Westendorp RG, Shepherd J. Reduced glomerular filtration rate and its association with clinical outcome in older patients at risk of vascular events: secondary analysis. *PLoS Med* 2009;6(1): e16
32. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296–305
33. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT; PREVEND Study Group. Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1–3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(12):3851–3858
34. de Jong PE, van der Velde M, Gansevoort RT, Zoccali C. Screening for chronic kidney disease: where does Europe go? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(2):616–623
35. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2009 20(5):1069–1077
36. Rutkowski M, Mann W, Derose S, Selevan D, Pascual N, Diesto J, Crooks P. Implementing KDOQI CKD definition and staging guidelines in Southern California Kaiser Permanente. *Am J Kidney Dis* 2009;53 (3) [Suppl 3]:S86–99
37. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298(17):2038–2047
38. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089–2100
39. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Рекомендации Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых. 2008, Левша, СПб
40. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(3):763–773
41. Foley RN, Wang C, Snyder JJ, Collins AJ. Cystatin C

levels in U.S. adults, 1988-1994 versus 1999-2002: NHANES. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(5):965-972

42. Botev R, Mallie JP, Couchoud C, Schuck O, Fauvel JP, Wetzels JF, Lee N, De Santo NG, Cirillo M. Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal inulin clearance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 4(5):899-906

43. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine; a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130(8): 461-470

44. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, Xu JS, Huang SM, Wang LN, Huang W, Wang M, Xu GB, Wang HY. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(10):2937-2944

45. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141(12):929-937

46. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. Modification of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equation for Japanese: Accuracy and Use for Population Estimates. *Am J Kidney Dis* 2010 (in press)

47. Glasscock RJ, Winearls C. CKD in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:803

48. Eknoyan G. Kidney disease: Wherefore, whence and whereto? *Kidney Int* 2007; 71: 473-475

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

50. Волков ММ, Смирнов АВ, Дегтерева ОА, Шевякова ЕВ, Трофименко ИИ, Панина ИЮ. Кальциноз клапанного аппарата сердца и состояние миокарда у пациентов в додиализном периоде хронической болезни почек. *Нефрология* 2008;12(1):46-52

51. Волков ММ, Смирнов АВ, Дегтерева ОА, Шевякова ЕВ. Дисфункции миокарда, оцениваемые методом тканевой доплерографии и фосфорно-кальциевый баланс у пациентов на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2008;12(3):18-23

Поступила в редакцию 12.05.2010 г.

Принята в печать 02.06.2010 г.

© З.Старк, Р.Саварирайан, 2010
УДК 616.71-003.84

З. Старк¹, Р. Саварирайан^{1,2}

ОСТЕОПЕТРОЗ*

Z. Stark, R. Savarirayan

OSTEOPETROSIS

¹Genetic Health Services Victoria, and Murdoch Childrens Research Institute, Melbourne, Australia; ²Department of Paediatrics, University of Melbourne, Melbourne, Australia

РЕФЕРАТ

Остеопетроз («болезнь мраморной кости») – это общий термин, включающий в себя группу весьма редких наследственных заболеваний скелета, характеризующихся повышенной плотностью костей, выявляемой при рентгенографии. Встречаемость этих состояний достаточно сложно оценить, однако, считается, что частота аутосомно-рецессивного остеопетроза составляет порядка 1 к 250 000 рождаемым, тогда как аутосомно-доминантный остеопетроз – 1 к 20 000. Описываемые состояния могут значительно различаться по своим проявлениям и их выраженности. Некоторые из них дебютируют в неонатальном периоде с развитием угрожающих жизни осложнений, таких как патология костного мозга (так называемый «злокачественный» аутосомно-рецессивный остеопетроз), другие – являются лишь случайной находкой при рентгенографии (например остеопойкилоз). Классический аутосомно-рецессивный остеопетроз характеризуется переломами, низким ростом, компрессионными нейропатиями, гипокальциемией, сопровождающейся тетаническими судорогами, и угрожающей жизни панцитопенией. Наличие первичной нейродегенерации, умственной отсталости, вовлеченности кожи, иммунной системы или почечного тубулярного ацидоза может привести к более редким вариантам остеопетроза, тогда как начало первичных проявлений патологии скелета, таких как переломы и остеомиелит в позднем детстве или юности, типично для аутосомно-доминантного остеопетроза. Заболевание вызывается нарушением развития или функционирования остеокластов, и в качестве причинных были идентифицированы по крайней мере мутации 10 генов у порядка 70% пациентов. Заболевание может наследоваться по аутосомно-рецессивному, аутосомно-доминантному и сцепленному с полом путям, при этом наиболее тяжелыми формами являются аутосомно-рецессивные. Диагноз в основном основывается на оценке клинических и рентгенологических данных, подтверждаемых генетическим исследованием, когда оно доступно. Установление диагноза дает возможность понять истинную природу заболевания, назначить специфическую терапию, прогнозировать риск передачи потомству и проводить пренатальное выявление тяжелых форм. Лечение описываемой группы заболеваний в основном симптоматическое, также применяется трансплантация стволовых клеток крови при наиболее тяжелых формах, сочетающихся с поражением костного мозга, что определяет наибольшую выживаемость в этой группе. Тяжелые неонатальные формы остеопетроза сочетаются с низкой выживаемостью, большинство пациентов при отсутствии лечения умирают в первую декаду в результате подавления функции костного мозга. Продолжительность жизни при формах, манифестирующих во взрослом возрасте, – обычная. Ожидается, что более глубокое понимание патогенеза описываемых состояний на молекулярном уровне откроет новые мишени для фармакотерапии.

Ключевые слова: остеопетроз, этиопатогенез, клиника, диагноз, лечение.

ABSTRACT

Osteopetrosis («marble bone disease») is a descriptive term that refers to a group of rare, heritable disorders of the skeleton characterized by increased bone density on radiographs. The overall incidence of these conditions is difficult to estimate but autosomal recessive osteopetrosis (ARO) has an incidence of 1 in 250,000 births, and autosomal dominant osteopetrosis (ADO) has an incidence of 1 in 20,000 births. Osteopetrotic conditions vary greatly in their presentation and severity, ranging from neonatal onset with life-threatening complications such as bone marrow failure (e.g. classic or «malignant» ARO), to the incidental finding of osteopetrosis on radiographs (e.g. osteopoikilosis). Classic ARO is characterised by fractures, short stature, compressive neuropathies, hypocalcaemia with attendant tetanic seizures, and life-threatening pancytopenia. The presence of primary neurodegeneration, mental retardation, skin and immune system involvement, or renal tubular acidosis may point to rarer osteopetrosis variants, whereas onset of primarily skeletal manifestations such as fractures and osteomyelitis in late childhood or adolescence is typical of ADO. Osteopetrosis is caused by failure of osteoclast development or function and mutations in at least 10 genes have been identified as causative in humans, accounting for 70% of all cases. These conditions can be inherited as autosomal recessive, dominant or X-linked traits with the most severe forms being autosomal recessive. Diagnosis is largely based on clinical and radiographic evaluation, confirmed by gene testing where applicable, and paves the way to understanding natural history, specific treatment where available, counselling regarding recurrence risks, and prenatal diagnosis in severe forms. Treatment of osteopetrotic conditions is largely symptomatic, although haematopoietic stem cell transplantation is employed for the most severe forms associated with bone marrow failure and currently offers the best chance of longer-term survival in this group. The severe infantile forms of osteopetrosis are associated with diminished life expectancy, with most

* Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. Orphanet J Rare Dis 2009 Feb 20;4:5. Review.PMID: 19232111. Публикуется с разрешения авторов.
Zornitza Stark: zornitza.stark@ghsv.org.au; Ravi Savarirayan: ravi.savarirayan@ghsv.org.au

untreated children dying in the first decade as a complication of bone marrow suppression. Life expectancy in the adult onset forms is normal. It is anticipated that further understanding of the molecular pathogenesis of these conditions will reveal new targets for pharmacotherapy.

Key words: osteopetrosis, ethiopathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment.

Названия заболевания и синонимы

Термин остеопетроз происходит от греческих слов «osteos», что означает кость, и «petros» – камень. Также иногда фигурируют названия «болезнь мраморной кости» и «болезнь Альберс–Шенберга» – в честь немецкого рентгенолога, первым описавшим патологию [1].

Определение и классификация

Остеопетроз включает в себя клинически и генетически разнородную группу состояний, общим для которых является повышение плотности костей при рентгенографии, что происходит в результате нарушений дифференцировки или функционирования остеокластов. Нозологическая группа Международного общества скелетной дисплазии классифицирует состояния, связанные с повышением плотности костей, на несколько различных групп, основываясь на клинических признаках, типе наследования и лежащих в основе молекулярных и патогенетических механизмах (табл. 1) [2].

Распространенность

Заболевания, которые более подробно будут обсуждаться ниже, очень редкие. Их встречаемость оценить весьма сложно. Считается, что частота аутосомно-рецессивного остеопетроза составляет 1 на 250 000 новорожденных, при этом наибольшей она является в Коста-Рике (3.4:100 000) [3]. Для аутосомно-доминантной формы распространенность определяется порядка 5:100 000 [4].

Клиническая картина

Остеопетроз включает группу весьма разнородных состояний, тяжесть которых варьирует от бессимптомных до смертельных уже в младенческом возрасте. Наиболее тяжелые формы, как правило, имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, тогда как более легкие формы наблюдаются у взрослых и наследуются аутосомно-доминантно.

Повышенная масса костей может определять внешние признаки болезни, такие как макроцефалия или другие изменения черепа, однако, наибольшему воздействию все же подвергаются другие органы и ткани, особенно костная и нервная. Основные клинические признаки, время начала заболевания, тяжесть, лечение и прогноз при различных типах остеопетроза представлены в табл. 2.

Аутосомно-рецессивный («злокачественный») остеопетроз является жизнеугрожающим состоянием и, как правило, проявляется в течение первых месяцев жизни. Кажется несколько противоречивым, однако, стоит заметить, что повышенная плотность костей может в конечном итоге ослаблять их, что обуславливает предрасположенность к переломам, развитию остеомиелита. Рост костей в длину подавляется, что приводит к формированию низкого роста различной выраженности. Макроцефалия и выступающий лоб обуславливают характерный вид лица у детей. Изменения скуловых костей могут приводить к стенозированию хоан и гидроцефалии [5]. Костная ткань может сужать места выходов нервов, что приводит к слепоте, глухоте, параличу лицевых мышц. Потеря слуха наблюдается у 78% больных [6]. Часто встречаются дефекты прорезывания зубов и тяжелый кариес. У детей с аутосомно-рецессивным остеопетрозом может развиваться гипокальциемия, сопровождающаяся появлением тетанических судорог и вторичным гиперпаратиреозом. Наиболее грозным осложнением является подавление функции костного мозга. Патологическое развитие кости подавляет гемопоэз, что ведет к угрожающей жизни панцитопении с развитием экстрамедуллярных очагов кроветворения, таких как печень и селезенка.

Варианты аутосомно-рецессивного остеопетроза. Важно дифференцировать классический аутосомно-рецессивный остеопетроз от некоторых более редких вариантов. Нейропатический остеопетроз характеризуется судорогами при нормальном уровне кальция в крови, задержкой развития, гипотонией, атрофией сетчатки, вплоть до полного отсутствия электрических потенциалов, и нейро-сенсорной тугоухостью [7]. Он обуславливается первичной нейродегенерацией, несколько сходной с нейрональным цероидным липофусцинозом – патологией лизосом [8]. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга наблюдаются ухудшение миелинизации, диффузная прогрессирующая кортикальная и субкортикальная атрофия и билатеральная атриальная субэпендимальная гетеротопия [7]. Электронная микроскопия кожных биоптатов обнаруживает вздутые, лишенные миелина аксоны, которые содержат сфероиды, снижение количества миелиновых аксонов и наличие вто-

Таблица 1

**Классификация состояний, ассоциированных с остеопетрозом,
модификация из Нозологии и классификации генетических расстройств скелета
(пересмотр 2006 г.)**

Варианты	Тип наследования	№ OMIM	Ген	Механизм мутации	Белок	Модель на мышцах
Остеопетроз, тяжелая неонатальная или детская формы	AP	259700	TCIRG1	Потеря функции	Субъединица протонной помпы	Ocloc Tc1rg-/-
	AP		CLCN7	Потеря функции	Канал хлора	Clcn7-/-
	AP		OSTM1	Потеря функции	Остеопетроз-связанный трансмембранный протеин	Gl/g1
	AP		RANKL	Потеря функции	Активатор рецептора лиганда NFkB	Tnfrsl I-/-
	AP		RANK	Потеря функции	Активатор рецептора NFkB	Tnfrsf1 Ia-/-
Остеопетроз, промежуточная форма	AP	259710	CLCN7		Канал хлора	
	AP		PLEKHM1	Потеря функции	Плекстрин гомологичный домен семейства M, член I	ia rat
Остеопетроз с тубулярным почечным ацидозом	AP	259730	CAII	Потеря функции	CAII	
Остеопетроз с поздним началом (болезнь Альберс-Шенберга)	AD	166600	CLCN7	Доминант негативный	Канал хлора	
Остеопетроз с эктодермальной дисплазией и иммунным дефектом (OLEDAID)	X-сцепленный	300301	IKBKG (NEMO)	Потеря функции	Ингибитор активатора гена каппа легкого полипептида, киназа	Nemo -/-
Синдром дефицита адгезии лейкоцитов (LAD-III) и остеопетроз	AP		Kindlin-3	Потеря функции	Kindlin-3	Kind 3 -/-
	AP		CalDAG-GEFI	Потеря функции	Кальций и диацилглицерол регулируемый фактор I обмена гуанинового нуклеотида	CalDAG-GEFI -/-
Пикнодизостоз	AP	265800	CTSK	Потеря функции	Катепсин К	cathK -/-
Остеопойкилоз	AD	155950	LEMD3	Потеря функции	LEM-содержащий домен 3	
Мелорезостоз с остеопойкилозом	AD	155950	LEMD3	Потеря функции	LEM-содержащий домен 3	
Дизостеосклероз	AD	224300				
Остеомезопикноз	AD	166450				
Полосчатая остеопатия с краниальным стенозом	X-сцепленный	300373	WTX	Потеря функции	Опухолевый ген Вильмса на X-хромосоме	
Остеосклероз, тип Станеску	AD	122900				

Таблица 2

**Клинические проявления, начало заболевания, тяжесть, лечение, прогноз
и вероятность наследования при основных рисках остеопетроза**

Подтип остеопетроза	Аутосомно-рецессивный остеопетроз			Сцепленный с полом, лимфедема, ангидролическая эктодермальная дисплазия и иммунодефицит (OLEDAID)	Промежуточный остеопетроз	Аутосомно-доминантный остеопетроз (болезнь Альберс-Шенберга)
	Классический	Нейропатический	С почечным тубулярным ацидозом			
Ген	TCIRG	CLCN7, OSTM1	KA-II	IBKG (NEMO)	CLCN7, PLEKHM I	CLCN7
Характер поражения скелета	Повышение плотности костей, диффузный и фокальный склероз различной степени выраженности Изменение формы метафизов Патологические переломы Остеомиелит Патология зубов: нарушение прорезывания и кариес					
Другие проявления	Панцитопения Экстрамедуллярный гемопоэз, гепатоспленомегалия. Компрессия черепно-мозговых нервов (II, VII, VIII) Гидроцефалия Гипокальциемия	Как и при классическом типе, только нейродегенерация носит <u>первичный</u> характер, включает в себя и атрофию сетчатки	Почечный тубулярный ацидоз, задержка развития, внутричерепные кальцификаты, компрессия черепно-мозговых нервов, подавление костного мозга	Ангидролическая эктодермальная дисплазия, лимфедема, иммунодефицит, приводящий к большому количеству инфекций	Анемия и экстрамедуллярный гемопоэз, иногда компрессия оптических нервов	Умеренно выраженные гематологические нарушения, компрессия черепно-мозговых нервов
Начало заболевания	Перинатально	Перинатально	Младенческий возраст	Младенческий возраст	Детство	Позднее детство или юность
Степень тяжести	Тяжелая	Тяжелая	Средняя	Тяжелая	От легкой до средней	От легкой до средней, иногда – тяжелая
Лечение	Поддерживающая, трансплантация гемопоэтических клеток	Поддерживающая	Поддерживающая, может быть улучшение на фоне трансплантации гемопоэтических клеток	Поддерживающая	Поддерживающая	Поддерживающая
Прогноз	Плохой, смерть в младенческом возрасте	Плохой, смерть в младенческом возрасте	Различный	Плохой, смерть в раннем детстве	Различный	Нормальная длительность жизни
Вероятность наследования	25%			Если мать пробанда является носителем: 50% вероятность для мальчиков	25%	50%, если болен один из родителей

ричных, содержащих липофусцин лизосом в клетках Шванна [9].

Аутосомно-рецессивный остеопетроз с почечным тубулярным ацидозом является более легким типом, для которого характерны тубулярный ацидоз и церебральная кальцификация [10].

Другие клинические проявления включают предрасположенность к частым переломам, низкий рост, патологию зубов, компрессию черепно-мозговых нервов и задержку развития [11].

Наличие выраженного иммунодефицита с эктодермальными изменениями наблюдается при X-

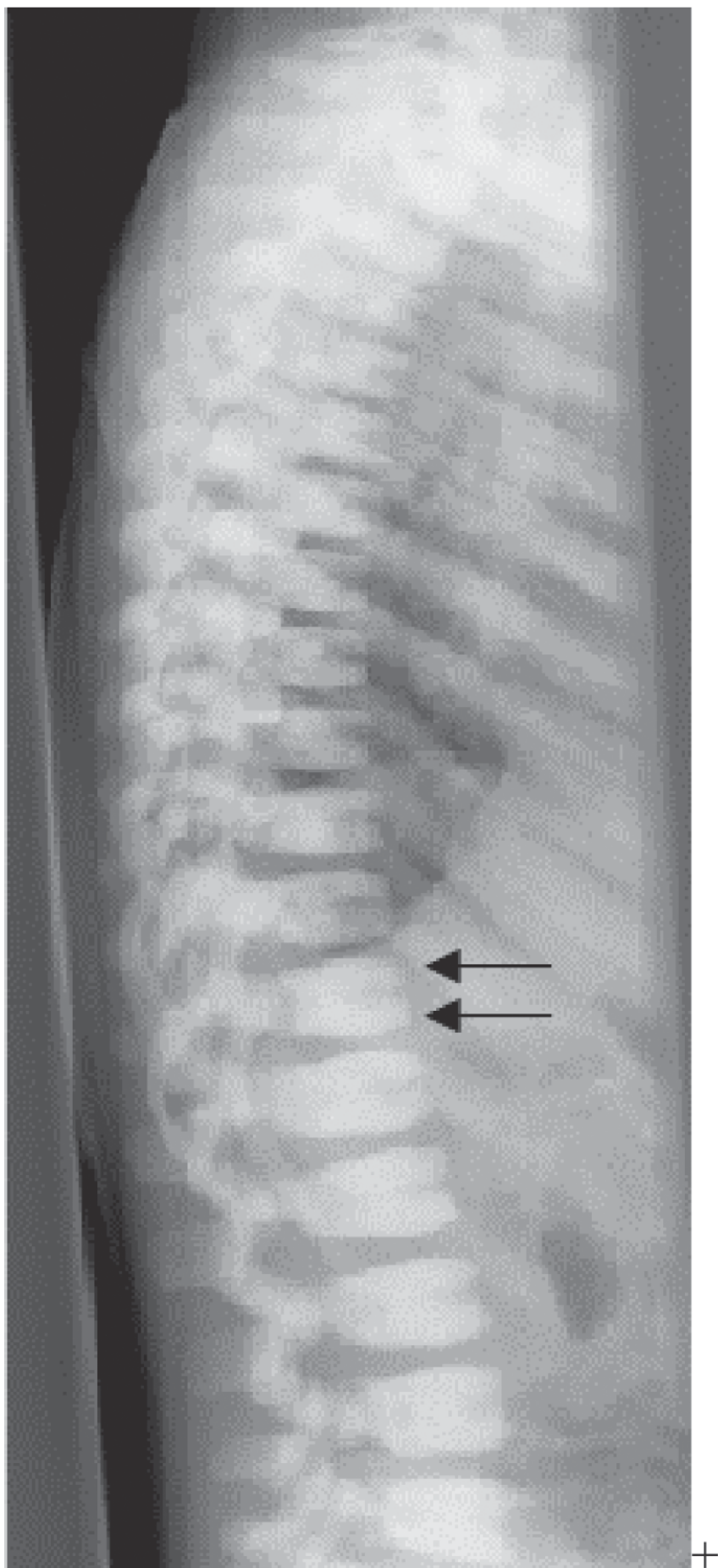


Рис. 1. Рентгенограмма позвоночника. В боковой проекции, возраст 4 года. Отмечается склероз краевых пластинок позвонков (указано стрелками), приводящий к характерной картине «позвонков-сэндвичей».



Рис. 2. Рентгенография кисти, возраст 4 года. Отмечаются акроостеолизис дистальных фаланг (стрелки) и диффузное повышение плотности кости.

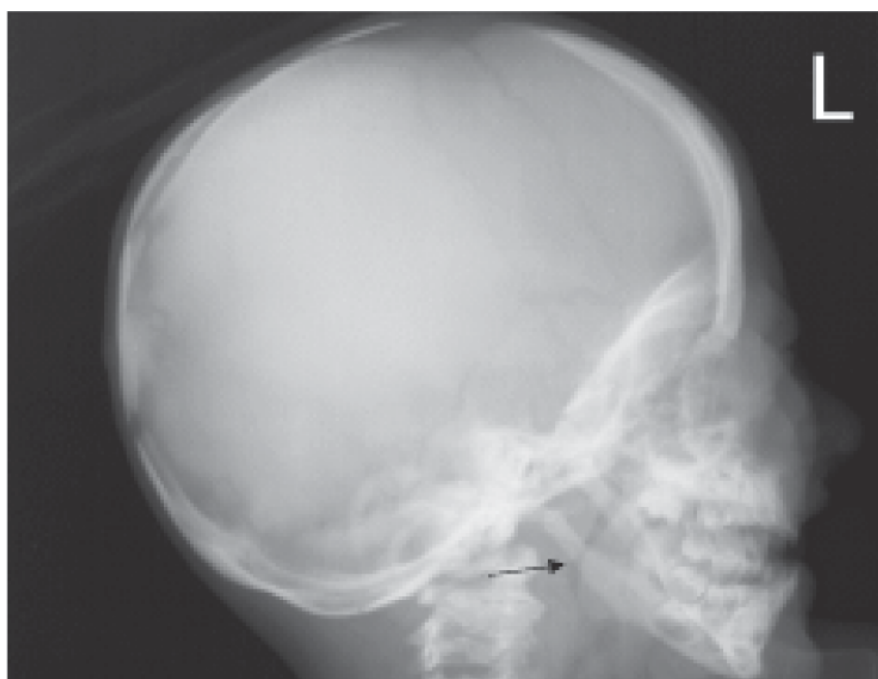


Рис. 3. Пикнодисостоз. Рентгенограмма скуловых костей в боковой проекции, возраст 3 года. Отмечаются сглаженность угла нижней челюсти и истончение свода черепа.

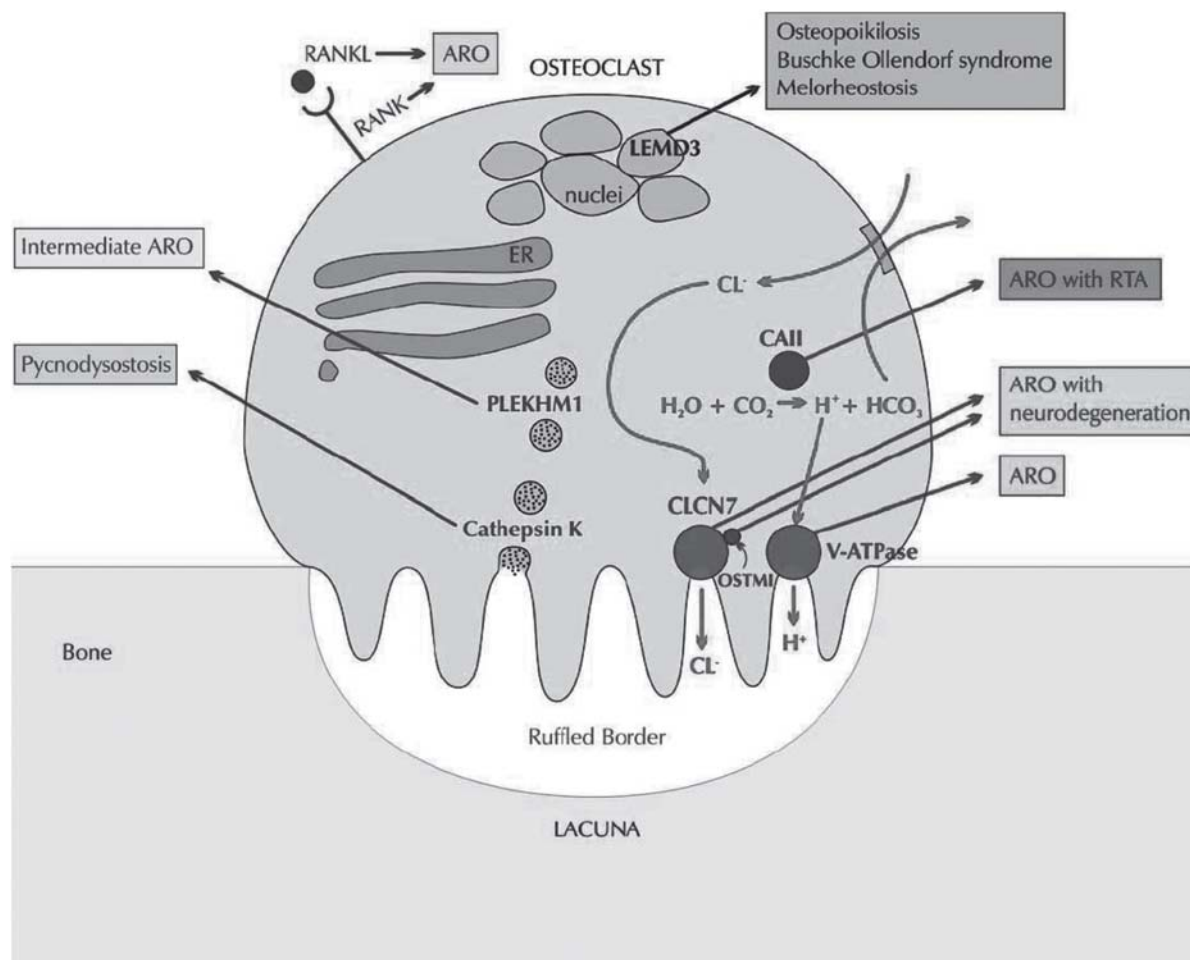


Рис. 4. Модель патогенеза различных вариантов остеопетроза на основе нормального функционирования остеокластов. Del Fatorre et al. [77]. ER – эндоплазматический ретикулум; ARO – аутомно-рецессивный остеопетроз; RTA – почечный тубулярный ацидоз. Остальные обозначения – см. текст.

сцепленном остеопетрозе, лимфедеме, ангиодермической эктодермальной дисплазии и иммунодефицитах. Обычный варибельный иммунодефицит описан как сочетающийся с особым подтипом связанного с дефицитом остеокластов аутомно-рецессивного остеопетроза [12]. Помимо этого, от выраженного остеопетроза страдают некоторые пациенты с синдромом дефекта адгезии лейкоцитов [13,14].

Аутомно-доминантный остеопетроз (болезнь Альберс-Шенберга) – наиболее часто заболевание дебютирует в позднем детстве или юности, и классическими являются рентгенологические признаки «позвонок в форме сэндвичей» (плотные полосы склероза параллельно концевым пластинкам позвонка – рис. 1). Основные осложнения ограничиваются скелетом – характерны переломы, сколиоз, остеоартриты тазобедренных суставов, остеомиелит, особенно нижнечелюстной, связанный с одонтогенным абсцессом или кариесом [15]. Компрессии черепно-мозговых нервов

редки, но тяжелые осложнения с частотой потери слуха и зрения составляют около 5%.

Пикнодизостоз был впервые описан Maroteaux и Lamy в 1962 г. [16]. Предполагается, что известный французский художник Анри де Тулуз-Лотрек [17] и древнегреческий писатель Эзоп [18] страдали этим заболеванием. Пикнодизостоз характеризуется низким ростом, повышенной ломкостью костей, незарастающим передним родничком и акроостеолизисом концевых фаланг (рис. 2). Характерен контур лица «с открытым ртом», что обусловлено выступающим лбом, микрогнатией, сглаживанием угла нижней челюсти и патологией зубов, включающей сохранение молочных зубов, которые образуют вместе с коренными два ряда (рис. 3) [19, 20]. Другие проявления представлены повышенной подвижностью суставов [21], заращением лобных или других синусов, гипоплазией гипофиза, церебральной демиелинизацией [22] и гепатоспленомегалией [23].

Дизостеосклероз был впервые описан как



Рис. 5. Аутосомно-доминантный остеопетроз: рентгенограмма левого бедра, 4 года. Отмечаются деформация по типу «конической колбы Эрленмайера» дистальной части бедренной кости (показано стрелками) и повышение плотности кости.

самостоятельное заболевание в 1968 г. [24] и характеризуется наличием кожных изменений (красно-фиолетовые точки, впоследствии увеличивающиеся), задержкой развития и плохим прогнозом. Проявляется заболевание в младенческом возрасте и может отличаться от других типов остеопетроза наличием платиспондии (расширение тела позвонка – прим. пер.), искривлением длинных костей, дефектами костного мозга и акроостеоллизом. Типично, что разрастающиеся участки кости относительно прозрачны для рентгенологических лучей в отличие от склероза или таковых изменений при аутосомно-рецессивном остеопетрозе [25].

Остеопойкилоз – это доброкачественное, обычно бессимптомное состояние, диагностируемое рентгенологически по наличию множественных симметричных круглых или овоидных склеротических затемнений в подвздошных, лобковых костях и эпиметафизальных участках коротких трубчатых костей. Остеопойкилоз может протекать изолированно или в сочетании с коллагеновыми или эластическими соединительнотканными новообразованиями кожи, в случае чего говорят о синдроме Бушке–Оллендорфа. И остеопойкилоз, и синдром Бушке–Оллендорфа наследуются по аутосомно-доминантному типу. У некоторых пациентов остеопойкилоз может протекать в сочетании с мелореостозом [26–29]. Мелореостоз обычно является спорадической патологией, для которой характерно развитие склероза костей, часто – одной конечности. Имеет место кортикальный гиперостоз с истончением, при рентгенографии напоминающий капающий свечной воск. Мелореостоз может протекать бессимптомно, при тяжелых формах может сопровождаться болями, скованностью, деформациями и изменением длины нижних конечностей.

Полосчатая остеопатия (osteopathia striata) может быть изолированной или сочетаться со склерозом черепа. Основным признаком является наличие продольных гребней метафизов длинных костей [30]. Склероз черепа в отдельности является клинически вариабельным состоянием, от легких поражений костной ткани до мультисистемного поражения органов, возможно даже в пределах членов одной семьи [31]. Наиболее характерными признаками являются макроцефалия, волчья пасть и потеря слуха; также возможны пороки сердца, задержка развития, параличи, обусловленные поражением черепно-мозговых нервов, дефекты ануса, катаракты и нарушение со стороны ЦНС.

Этиология

Остеопетроз обусловлен дефектом дифференцировки или функции остеокластов, и у людей изу-

чены, по крайней мере, 10 отвечающих за эти процессы генов (см. табл. 1). Патогенез остеопетроза легче понять, опираясь на знание функционирования и дифференцировки остеокластов в норме (рис. 4). Остеокласты – это высоко специализированные клетки, которые разрушают минеральное и органическое вещество костей. Они являются ключевыми в ремоделировании и поддержании биохимического и минерального гомеостаза. Предполагается, что скелет взрослого человека полностью регенерируется каждые 10 лет [32]. Остеокласты происходят из мононуклеарных предшественников миелоидного ростка гемопоэтических клеток, из которых также образуются макрофаги [33]. Предшественники остеокластов соединяются, образуя остеокласты, имеющие обычно 5–8 ядер. В отличие от них, остеобласты происходят из мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток, из которых образуются хондроциты, адипоциты и мышечные клетки.

В свете общего происхождения остеокластов и клеток гемопоэтической системы не удивительно, что мутации таких молекул, как IKBKG (NEMO) [34], а позднее CalDAG-GEF1 и kindlin-3, были открыты при изучении патогенеза вариантов аутосомно-рецессивного остеопетроза, связанного с дисфункциями иммунной системы. Другие важные сигналы для дифференцировки остеокласты получают от лиганда рецептора активатора нуклеарного фактора каппа-B (RANKL) и M-CSF [13,14]. Мыши Op/op, у которых не экспрессируется колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), имеют недостаток остеокластов, и у них развивается остеопетроз, однако, не удалось выявить людей с остеопетрозом, вторичным по отношению к дефициту M-CSF [35]. Недавно были описаны род с мутацией RANKL и семь семей с мутацией RANK, у которых был выявлен остеопетроз [36]. Нарушение дифференцировки остеокластов в результате мутаций этих генов рассматривается как одна из редких форм аутосомно-доминантного остеопетроза, при которых отсутствуют зрелые формы остеокластов.

Полностью дифференцированный остеокласт разрушает минеральную часть кости и органический матрикс, используя специализированные ферменты. Определяющим в этой функции является поляризация клетки, в частности, формирование гофрированной каемки и светлой зоны. Именно эти зоны обуславливают резорбцию кости с формированием лакуны, куда секретирется соляная кислота, вызывая распад гидроксипапатитов кости.

Большинство «богатых остеокластами» форм

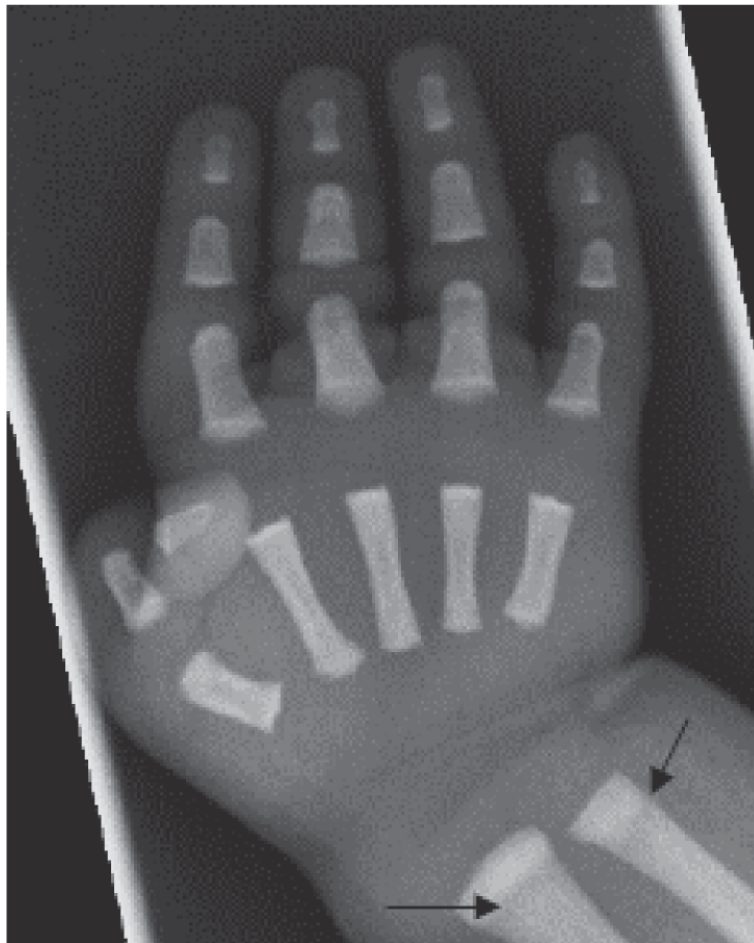


Рис. 6. Тяжелый аутосомно-рецессивный остеопетроз. Рентгенограмма кисти и предплечья, 2 года. Отмечается наличие просветлений в дистальных отделах лучевой и локтевой костей.

остеопетроза вызываются дефектами генов, участвующих в процессе кислотообразования. Выработка кислоты определяется двумя основными молекулами, которые осуществляют транспорт протонов: протонная помпа – вакуолярная АТФаза и хлор-специфичный ионный канал CLCN-7 [37]. Гомозиготные мутации гена, кодирующего $\alpha 3$ -субъединицу АТФазы (TCIRG1) и CLCN-7, вызывают тяжелый остеопетроз и у людей, и у мышей [37–40]. Мутации TCIRG1 обуславливают аутосомно-рецессивный остеопетроз у более чем 50% носителей, что подчеркивает роль АТФазы в функции остеокластов [38–41]. CLCN-7, с другой стороны, играет ключевую роль в ацидификации лизосом, что объясняет болезнь накопления в нейронах и нейродегенерацию в ЦНС и сетчатке у CLCN7 $-/-$ мышей и пациентов с аутосомно-рецессивным типом [8, 42]. Доказано, что доминантно-негативные мутации вызывают аутосомно-доминантный остеопетроз [43]. CLCN-7 тесно связан с другим мембранным белком – остеопетроз-ассоциированным трансмембранным протеином 1 (OSTM1) [44]. Мутации гена OSTM1 обнаруживаются у определенных линий мышей и у пациентов

с аутосомно-рецессивным остеопетрозом с неврологическими нарушениями [45, 46].

Протоны и хлорид-ионы, которые расходуются в процессе кислотообразования, должны восполняться, чтобы избежать защелачивания. Это достигается с помощью карбоангидразы типа II (КА II) и обменника анионов. Учитывая ключевую роль карбоангидразы II в работе почек, не удивительно, что мутации гена КА II приводят к аутосомно-рецессивному остеопетрозу с тубулярным ацидозом [47].

Коллагеновый матрикс расщепляется двумя группами ферментов, металлопротеиназами и лизосомальными катепсинами. Катепсин К является одним из ключевых ферментов. Он секретируется в лагуну кости, где разрушает коллаген I при кислом pH [48, 49]. Подавление активности этого фермента предупреждает разрушение костного матрикса [50, 51], а удаление гена у мышей ведет к развитию остеопетроза [52, 53]. Гомозиготные мутации гена катепсина К у человека ведут к пикнодисостозу [54, 55].

Формирование и поддержка участков дифференцированной мембраны требуют обеспечения

сложных механизмов везикулярного транспорта и постоянно продолжающегося ремоделирования цитоскелета остеокласта. Одним из белков, который играет крайне важную роль в транспорте и кислотообразовании, является белковый домен гомологичный к плекстрину 1 (PLEKHM1), гетерозиготные мутации его связаны с различными формами остеопетроза [56, 57].

Другие сигнальные пути также являются важными в функционировании остеокластов, мутации гена LEMD3, кодирующего интегральный белок внутренней ядерной мембраны, который, как предполагается, связан с BMP и TGF β , приводят к остеопойкилозу, синдрому Бушке–Оллендорфа и мелореостозу [58, 59]. Дефекты WNT и WTX [60–62], как недавно было доказано, связаны с гиперостотическими фенотипами (полосчатая остеопатия при синдроме Гольца, она же при краниальном стенозе, упоминавшемся выше).

Описанные мутации генов включают пока что только около 70% случаев остеопетроза, в связи с чем продолжается поиск оставшихся генов. Изучение заболевания облегчается наличием моделей данной патологии на животных-грызунах. При этом много генетических дефектов, изученных на мышцах, еще не описано у людей, что определяет цели будущих исследований.

Диагноз

Постановка диагноза осуществляется клинически и в значительной мере основывается на рентгенологических изменениях скелета. Классическими признаками являются:

- Диффузный склероз, поражающий скуловые кости, позвоночник, таз и кости конечностей.
- Дефекты моделирования кости в метафизах длинных костей, таких как воронкообразные изменения («коническая колба Эрленмейера» – рис. 5) и характерные прозрачные полосы (рис. 6).
- Явления «кость в кости», особенно типично для позвоночника и фаланг.
- Фокальный склероз скуловых костей, таза и концевых пластинок позвоночника – позвонок-«сэндвич» (см. рис.1) и позвоночник «регбиста».

При отсутствии рентгенологических данных повышение концентрации креатинкиназы-BB и тарtrat-резистентной щелочной фосфатазы может помочь в постановке диагноза аутосомно-доминантного остеопетроза [63–65].

Возраст начала заболевания, тип наследования и наличие дополнительных признаков, таких как нейродегенерация, умственная отсталость, патология кожи и иммунной системы, почечный тубулярный ацидоз, могут указывать на особый тип

остеопетроза. Биопсия кости может позволить различить подтипы аутосомно-рецессивного остеопетроза с повышенным и нормальным содержанием остеокластов.

Генетическое тестирование возможно как на основе клинического анализа, так и на исследовательской базе для большого количества генов, связанных с остеосклеротическими заболеваниями. Генетическое исследование может использоваться, чтобы подтвердить диагноз и дифференцировать различные типы остеопетроза, что позволит получить дополнительную информацию в отношении прогноза, возможного ответа на терапию и оценить вероятность наследования заболевания.

Дифференциальный диагноз

Первичные заболевания, сочетающиеся со склерозом, вызванным дисфункцией остеокластов, должны дифференцироваться от большого числа состояний, при которых склероз костей является вторичным. Некоторые другие диагнозы, которые следует учитывать, включают в себя флюороз, отравления бериллием, свинцом и висмутом; миелофиброз, болезнь Педжета (склерозирующая форма) и опухоли (лимфома, остеобластические метастазы). Неонатальные рентгенограммы могут быть особенно сложны для интерпретации, если отсутствует мультиорганное поражение, так как неонатальный скелет и в норме может иметь повышенную плотность. Однако в отличие от остеопетроза эти изменения со временем проходят.

Как только диагноз первичного остеопетроза поставлен, необходимо установить его конкретный тип, так как это будет определять лечение, прогноз и оценку вероятности наследуемости.

Генетическое консультирование

Остеопетроз может наследоваться по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному или сцепленному с полом путями, и генетический анализ будет определяться способом наследования в каждой конкретной семье.

Аутосомно-рецессивный: у родителей проба́нда риск иметь заболевших детей во время каждой беременности составляет 1:4 (25%). 2/3 не заболевших сиблингов будут являться носителями гена. Учитывая низкую частоту остеопетроза в популяции, риск того, что у проба́нда или сиблингов будет данная патология, весьма низок.

Аутосомно-доминантный: родители проба́нда должны быть тщательно обследованы на предмет признаков остеопетроза, включая рентгенологические исследования. Каждый ребенок больного человека имеет вероятность 1:2 (50%), что у

него родится больной потомок. Если родители не имеют заболевания, есть незначительный риск, что ребенок будет его иметь, что обусловлено гонадным мозаицизмом.

Сцепленный с полом: если мать пробанда является носителем, 50% мальчиков-потомков будут иметь заболевание, а 50% девочек – являться носителями. Если мать не является носителем, есть небольшой риск, обусловленный гонадным мозаицизмом.

Аntenатальная диагностика

Преимплантация и пренатальный диагноз теоретически осуществимы в семьях, у которых идентифицирована генетическая мутация, таким образом, реализуя желания семьи завести своих детей. В семьях с тяжелым аутосомно-рецессивным остеопетрозом и неидентифицированными мутациями пренатальный диагноз реализуется с помощью рентгенографии [66]. Если семья решает продолжить вынашивание беременности при положительном диагнозе, возможна трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови в возрасте 3 мес с целью предупреждения неврологических осложнений.

Наблюдение и лечение

В настоящее время не существует эффективного лечения остеопетроза. В основном используется поддерживающая терапия, заключающаяся в тщательном наблюдении и симптоматическом лечении осложнений. Переломы и артриты требуют наблюдения опытными ортопедами, так как ведение осложняется повышенной хрупкостью костей и частым развитием вторичных осложнений, таких как несращение или лишь частичная консолидация переломов, остеомиелит [67]. Гипокальциемические судороги лечатся с помощью препаратов кальция и витамина D, а патология костного мозга – путем трансфузий крови и тромбоцитарных масс. Замедление развития и судороги при нормальном уровне кальция являются признаком нейропатического аутосомно-рецессивного остеопетроза, что требует соответствующего неврологического обследования (МРТ, ЭЭГ). Наблюдение офтальмолога с проведением электроретинографии важно в отношении своевременного обнаружения атрофии зрительного нерва, так как это может предупредить развитие слепоты [68]. Проблемы с зубами, такие как позднее прорезывание, анкилоз, абсцессы, кисты и фистулы, достаточно часты. Следовательно, регулярные осмотры стоматологом и соблюдение правил гигиены являются важной частью ведения таких больных и играют важную роль

в предупреждении более серьезных осложнений, например остеомиелита нижней челюсти.

Учитывая значительный уровень сочетания заболеваемости со смертностью, при тяжелых формах аутосомно-рецессивного остеопетроза используется трансплантация стволовых клеток крови. Использование данного метода при HLA-идентичных донорах позволяет достигнуть 73% 5-летней выживаемости [69]. Осложнения включают отторжение, замедленную реконституцию клеток, веноокклюзионную болезнь, легочную гипертензию и гиперкальциемический криз [70]. Кроме того, трансплантация стволовых клеток далеко не всегда влияет на течение осложнений: ретроспективный анализ применения данного метода при остеопетрозе показал, что только у 7% выживших имело место улучшение зрения, у 69% – не было ухудшения в дальнейшем и у 25% – впоследствии имело место ухудшение. Трансплантация не оказывает воздействия на рост. Исходы лучше при более ранних пересадках, особенно до возраста 3 мес, в эксперименте на мышах было продемонстрировано даже внутриутробное сохранение пораженного плода [71].

Трансплантация клеток не влияет на исход подтипов остеопетроза, при которых нейропатия является первичной, а не компрессионной, например при аутосомно-рецессивных формах, вызываемых мутациями генов CLCN7 и OSTM1. Другие формы, где трансплантация гемопоэтических клеток не вызывает улучшения, включают в себя те, при которых происходит скорее не ухудшение, а полная утрата функции остеокластов (например мутации RANKL) [36].

Предпринималась попытка терапии интерфероном гамма 1b (IFN γ 1b) у пациентов с такими формами остеопетроза, где прогнозируемый эффект от трансплантации гемопоэтических клеток был мал, а также как терапия до трансплантации. Было доказано улучшение иммунной функции, увеличение резорбции кости и увеличения костномозгового пространства [72,73]. Предпринимались попытки лечения путем стимуляции остеокластов, ограничения приема кальция, кальцитриолом, стероидами, паратиреоидным гормоном, интерфероном [74,75].

Прогноз

Тяжелые детские формы остеопетроза характеризуются низкой продолжительностью жизни, большинство детей погибают в первую декаду от осложнений, связанных с подавленной функцией костного мозга. Продолжительность жизни при дебюте заболевания во взрослом возрасте обычная.

Вопросы, на которые пока нет ответов

Несмотря на последние достижения в понимании патогенеза вариантов остеопетроза, генетическая основа около 30% случаев остается не объясненной. Другой сложной задачей является эффективная терапия тяжелых рецессивных вариантов и таких осложнений, как компрессия глазных и других черепно-мозговых нервов. Остается надеяться, что продолжающиеся исследования физиологии остеокластов приведут к появлению новых мишеней для терапевтических воздействий. Например, низкий уровень резорбции кости имеет место у тяжелых больных, что заставляет рассматривать в качестве точек воздействия исключительно все пути ацидификации. Альтернативные пути кислотообразования, например, Na^+/H^+ -переносчик, как предполагается, могут являться точками фармакологических воздействий [65]. Недавнее открытие RANKL-дефицитных пациентов дало возможность для этих больных применения рекомбинантного RANKL или трансплантации мезенхимальных клеток [76]. С большим нетерпением ожидаются результаты соответствующих исследований на животных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Albers-Schonberg Röntgenbilder einer seltenen Knochenerkrankung. *Munch Med Wochensh.* 1904;5:365–368
2. Superti-Furga A US, and the Nosology Group of the International Skeletal Dysplasia Society Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2006 Revision. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2007;143A:1–18. doi: 10.1002/ajmg.a.31483
3. Loria-Cortes R, Quesada-Calvo E, Cordero-Chaverri C. Osteopetrosis in children: a report of 26 cases. *J Pediatr* 1977;91:43–47
4. Bollerslev J, Andersen PE, Jr Radiological, biochemical and hereditary evidence of two types of autosomal dominant osteopetrosis. *Bone* 1988;9:7–13
5. Al-Tamimi YZ, Tyagi AK, Chumas PD, Crimmins DW. Patients with autosomal-recessive osteopetrosis presenting with hydrocephalus and hindbrain posterior fossa crowding. *J Neurosurg Pediatrics.* 2008;1:103–106
6. Dozier TS, Duncan IM, Klein AJ, Lambert PR, Key LL., Jr Otologic manifestations of malignant osteopetrosis. *Otol Neurotol.* 2005;26:762–766
7. Maranda B, Chabot G, Decarie JC, Pata M, Azeddine B, Moreau A, Vacher J. Clinical and cellular manifestations of OSTM1-related infantile osteopetrosis. *J Bone Miner Res* 2008;23:296–300
8. Steward CG. Neurological aspects of osteopetrosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003;29:87–97
9. Alroy J, Pfannl R, Ucci A, Lefranc G, Frattini A, Megarbane A. Electron microscopic findings in skin biopsies from patients with infantile osteopetrosis and neuronal storage disease. *Ultrastruct Pathol* 2007;31:333–338
10. Jacquemin C, Mullaney P, Svedberg E. Marble brain syndrome: osteopetrosis, renal acidosis and calcification of the brain. *Neuroradiology* 1998;40:662–663
11. Whyte MP. Carbonic anhydrase II deficiency. *Clin Orthop Relat Res.* 1993:52–63
12. Guerrini MM, Sobacchi C, Cassani B, Abinun M, Kilic SS, Pangrazio A, Moratto D, Mazzolari E, Clayton-Smith J, Orchard P, et al. Human osteoclast-poor osteopetrosis with hypogammaglobulinemia due to TNFRSF11A (RANK) mutations. *Am J Hum Genet* 2008;83:64–76
13. Kilic SS, Etzioni A. The Clinical Spectrum of Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD) III due to Defective CalDAG-GEF1. *J Clin Immunol* 2008
14. Mory A, Feigelson SW, Yarali N, Kilic SS, Bayhan GI, Gershoni-Baruch R, Etzioni A, Alon R. Kindlin-3: a new gene involved in the pathogenesis of LAD-III. *Blood* 2008;112:2591
15. Benichou OD, Laredo JD, de Vernejoul MC. Type II autosomal dominant osteopetrosis (Albers-Schonberg disease): clinical and radiological manifestations in 42 patients. *Bone* 2000;26:87–93
16. Maroteaux P, Lamy M. [Pycnodysostosis.]. *Presse Med* 1962;70:999–1002
17. Maroteaux P, Lamy M. The Malady of Toulouse-Lautrec. *Jama* 1965;191:715–717
18. Bartsocas CS. Pycnodysostosis: Toulouse-Lautrec's and Aesop's disease? *Hormones (Athens)* 2002;1:260–262
19. Edelson JG, Obad S, Geiger R, On A, Artul HJ. Pycnodysostosis. Orthopedic aspects with a description of 14 new cases. *Clin Orthop Relat Res* 1992:263–276
20. Muto T, Michiya H, Taira H, Murase H, Kanazawa M. Pycnodysostosis. Report of a case and review of the Japanese literature, with emphasis on oral and maxillofacial findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:449–455
21. Jones CM, Rennie JS, Blinkhorn AS. Pycnodysostosis. A review of reported dental abnormalities and a report of the dental findings in two cases. *Br Dent J* 1988;164:218–220
22. Soliman AT, Ramadan MA, Sherif A, Aziz Bedair ES, Rizk MM. Pycnodysostosis: clinical, radiologic, and endocrine evaluation and linear growth after growth hormone therapy. *Metabolism* 2001;50:905–911
23. Baker RK, Wallach S, Tashjian AH, Jr Plasma calcitonin in pycnodysostosis: intermittently high basal levels and exaggerated responses to calcium and glucagon infusions. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:46–55
24. Spranger J, Albrecht C, Rohwedder HJ, Wiedemann HR. [Dysosteosclerosis – a special form of generalized osteosclerosis]. *Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearmed* 1968;109:504–512
25. Elcioglu NH, Vellodi A, Hall CM. Dysosteosclerosis: a report of three new cases and evolution of the radiological findings. *J Med Genet* 2002;39:603–607
26. Ghai S, Sharma R, Ghai S. Mixed sclerosing bone dysplasia – a case report with literature review. *Clin Imaging* 2003;27:203–205
27. Butkus CE, Michels VV, Lindor NM, Cooney WP. 3rd Melorheostosis in a patient with familial osteopoikilosis. *Am J Med Genet* 1997;72:43–46
28. Debeer P, Pykels E, Lammens J, Devriendt K, Fryns JP. Melorheostosis in a family with autosomal dominant osteopoikilosis: report of a third family. *Am J Med Genet A* 2003;119A
29. Nevin NC, Thomas PS, Davis RI, Cowie GH. Melorheostosis in a family with autosomal dominant osteopoikilosis. *Am J Med Genet* 1999; 82:409–414
30. Voorhoeve N. L'image radiologique non encore decrit d'une anomalie du squelette; ses rapports avec la dyschondroplasie et l'osteopathia condensans disseminata. *Acta Radiol* 1924;3:407–427
31. Savarirayan R, Nance J, Morris L, Haan E, Couper R. Osteopathia striata with cranial sclerosis: highly variable phenotypic expression within a family. *Clin Genet* 1997;52:199–205
32. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115–137
33. Walker DG. The classic: Osteopetrosis cured by temporary parabiosis. *Clin Orthop Relat Res* 1982:2–3
34. Doffinger R, Smahi A, Bessia C, Geissmann F, Feinberg J, Durandy A, Bodemer C, Kenwick S, Dupuis-Girod S, Blanche S, et al. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. *Nat Genet* 2001;27:277–285
35. Yoshida H, Hayashi S, Kunisada T, Ogawa M, Nishikawa

- S, Okamura H, Sudo T, Shultz LD, Nishikawa S. The murine mutation osteopetrosis is in the coding region of the macrophage colony stimulating factor gene. *Nature* 1990; 345: 442–444
36. Sobacchi C, Frattini A, Guerrini MM, Abinun M, Pangrazio A, Susani L, Bredius R, Mancini G, Cant A, Bishop N et al. Osteoclast-poor human osteopetrosis due to mutations in the gene encoding RANKL. *Nat Genet* 2007;39:960–962
37. Kornak U, Kasper D, Bosl MR, Kaiser E, Schweizer M, Schulz A, Friedrich W, Delling G, Jentsch TJ. Loss of the ClC-7 chloride channel leads to osteopetrosis in mice and man. *Cell* 2001;104:205–215
38. Frattini A, Orchard PJ, Sobacchi C, Giliani S, Abinun M, Mattsson JP, Keeling DJ, Andersson AK, Wallbrandt P, Zecca L, et al. Defects in TCIRG1 subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. *Nat Genet* 2000;25:343–346
39. Kornak U, Schulz A, Friedrich W, Uhlhaas S, Kremens B, Voit T, Hasan C, Bode U, Jentsch TJ, Kubisch C. Mutations in the $\alpha 3$ subunit of the vacuolar H(+)-ATPase cause infantile malignant osteopetrosis. *Hum Mol Genet* 2000;9:2059–2063
40. Li YP, Chen W, Liang Y, Li E, Stashenko P. Atp6i-deficient mice exhibit severe osteopetrosis due to loss of osteoclast-mediated extracellular acidification. *Nat Genet* 1999;23:447–451
41. Sobacchi C, Frattini A, Orchard P, Porras O, Tezcan I, Andolina M, Babul-Hirji R, Baric I, Canham N, Chitayat D, et al. The mutational spectrum of human malignant autosomal recessive osteopetrosis. *Hum Mol Genet* 2001;10:1767–1773
42. Kasper D, Planells-Cases R, Fuhrmann JC, Scheel O, Zeitl O, Ruether K, Schmitt A, Poet M, Steinfeld R, Schweizer M, et al. Loss of the chloride channel ClC-7 leads to lysosomal storage disease and neurodegeneration. *Embo J* 2005;24:1079–1091
43. Cleiren E, Benichou O, Van Hul E, Gram J, Bollerslev J, Singer FR, Beaverson K, Aledo A, Whyte MP, Yoneyama T, et al. Albers-Schonberg disease (autosomal dominant osteopetrosis, type II) results from mutations in the CLCN7 chloride channel gene. *Hum Mol Genet* 2001;10:2861–2867
44. Lange PF, Wartosch L, Jentsch TJ, Fuhrmann JC. ClC-7 requires Ostm1 as a beta-subunit to support bone resorption and lysosomal function. *Nature* 2006;440:220–223
45. Chalhoub N, Benachenhou N, Vacher J. Physical and transcriptional map of the mouse Chromosome 10 proximal region syntenic to human 6q16-q21. *Mamm Genome* 2001; 12: 887–892
46. Ramirez A, Faupel J, Goebel I, Stiller A, Beyer S, Stockle C, Hasan C, Bode U, Kornak U, Kubisch C. Identification of a novel mutation in the coding region of the grey-lethal gene OSTM1 in human malignant infantile osteopetrosis. *Hum Mutat* 2004;23:471–476
47. Sly WS, Hewett-Emmett D, Whyte MP, Yu YS, Tashian RE. Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:2752–2756
48. Everts V, Korper W, Hoeber KA, Jansen ID, Bromme D, Cleutjens KB, Heeneman S, Peters C, Reinheckel T, Saftig P, Beertsen W. Osteoclastic bone degradation and the role of different cysteine proteinases and matrix metalloproteinases: differences between calvaria and long bone. *J Bone Miner Res* 2006;21:1399–1408
49. Troen BR. The regulation of cathepsin K gene expression. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1068:165–172
50. Bossard MJ, Tomaszek TA, Thompson SK, Amegadzie BY, Hanning CR, Jones C, Kurdyla JT, McNulty DE, Drake FH, Gowen M, Levy MA. Proteolytic activity of human osteoclast cathepsin K. Expression, purification, activation, and substrate identification. *J Biol Chem* 1996;271:12517–12524
51. Votta BJ, Levy MA, Badger A, Bradbeer J, Dodds RA, James IE, Thompson S, Bossard MJ, Carr T, Connor JR, et al. Peptide aldehyde inhibitors of cathepsin K inhibit bone resorption both in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1396–1406
52. Saftig P, Hunziker E, Wehmeyer O, Jones S, Boyde A, Rommelskirch W, Moritz JD, Schu P, von Figura K. Impaired osteoclastic bone resorption leads to osteopetrosis in cathepsin-K-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13453–13458
53. Gowen M, Lazner F, Dodds R, Kapadia R, Feild J, Tavaría M, Bertoncello I, Drake F, Zavorselk S, Tellis I et al. Cathepsin K knockout mice develop osteopetrosis due to a deficit in matrix degradation but not demineralization. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1654–1663
54. Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, Desnick RJ. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science* 1996;273:1236–1238
55. Johnson MR, Polymeropoulos MH, Vos HL, Ortiz de Luna RI, Francomano CA. A nonsense mutation in the cathepsin K gene observed in a family with pycnodysostosis. *Genome Res* 1996;6:1050–1055
56. Van Wesenbeeck L, Odgren PR, Coxon FP, Frattini A, Moens P, Perdu B, MacKay CA, Van Hul E, Timmermans JP, Vanhoenacker F, et al. Involvement of PLEKHM1 in osteoclastic vesicular transport and osteopetrosis in incisors absent rats and humans. *J Clin Invest* 2007;117:919–930
57. van Wesenbeeck L, Odgren PR, Mackay CA, Van Hul W. Localization of the gene causing the osteopetrotic phenotype in the incisors absent (ia) rat on chromosome 10q32.1. *J Bone Miner Res* 2004;19:183–189
58. Hellemans J, Preobrazhenska O, Willaert A, Debeer P, Verdonk PC, Costa T, Janssens K, Menten B, Van Roy N, Vermeulen SJ, et al. Loss-of-function mutations in LEMD3 result in osteopoikilosis, Buschke-Ollendorff syndrome and melorheostosis. *Nat Genet* 2004;36:1213–1218
59. Hellemans J, Debeer P, Wright M, Janecke A, Kjaer KW, Verdonk PC, Savarirayan R, Basel L, Moss C, Roth J, et al. Germline LEMD3 mutations are rare in sporadic patients with isolated melorheostosis. *Hum Mutat* 2006;27:290
60. Grzeschik KH, Bornholdt D, Oeffner F, König A, del Carmen Boente M, Enders H, Fritz B, Hertl M, Grasshoff U, Hofling K, et al. Deficiency of PORCN, a regulator of Wnt signaling, is associated with focal dermal hypoplasia. *Nat Genet* 2007; 39:833–835
61. Wang X, Reid Sutton V, Omar Peraza-Llanes J, Yu Z, Rosetta R, Kou YC, Eble TN, Patel A, Thaller C, Fang P, Veyver IB, Van den. Mutations in X-linked PORCN, a putative regulator of Wnt signaling, cause focal dermal hypoplasia. *Nat Genet* 2007;39:836–838
62. Jenkins ZA, van Kogelenberg M, Morgan T, Jeffs A, Fukuzawa R, Pearl E, Thaller C, Hing AV, Porteous ME, Garcia-Minaur S, et al. Germline mutations in WTX cause a sclerosing skeletal dysplasia but do not predispose to tumorigenesis. *Nat Genet* 2009;41:95–100
63. Waguespack SG, Hui SL, White KE, Buckwalter KA, Econs MJ. Measurement of tartrate-resistant acid phosphatase and the brain isoenzyme of creatine kinase accurately diagnoses type II autosomal dominant osteopetrosis but does not identify gene carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2212–2217
64. Alatalo SL, Ivaska KK, Waguespack SG, Econs MJ, Vaananen HK, Halleen JM. Osteoclast-derived serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b in Albers-Schonberg disease (type II autosomal dominant osteopetrosis). *Clin Chem* 2004; 50: 883–890
65. Del Fattore A, Peruzzi B, Rucci N, Recchia I, Cappariello A, Longo M, Fortunati D, Ballanti P, Iacobini M, Luciani M, et al. Clinical, genetic, and cellular analysis of 49 osteopetrotic patients: implications for diagnosis and treatment. *J Med Genet* 2006; 43:315–325
66. Ogur G, Ogur E, Celasun B, Baser I, Imirzalioglu N, Ozturk T, Alemdaroglu A. Prenatal diagnosis of autosomal recessive osteopetrosis, infantile type, by X-ray evaluation. *Prenat Diagn* 1995;15:477–481
67. Landa J, Margolis N, Di Cesare P. Orthopaedic management of the patient with osteopetrosis. *J Am Acad Orthop Surg* 2007;15:654–662
68. Hwang JM, Kim IO, Wang KC. Complete visual recovery

in osteopetrosis by early optic nerve decompression. *Pediatr Neurosurg* 2000;33:328–332

69. Driessen GJ, Gerritsen EJ, Fischer A, Fasth A, Hop WC, Veys P, Porta F, Cant A, Steward CG, Vossen JM et al. Long-term outcome of haematopoietic stem cell transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: an EBMT report. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:657–663

70. Steward CG, Pellier I, Mahajan A, Ashworth MT, Stuart AG, Fasth A, Lang D, Fischer A, Friedrich W, Schulz AS. Severe pulmonary hypertension: a frequent complication of stem cell transplantation for malignant infantile osteopetrosis. *Br J Haematol* 2004;124:63–71

71. Frattini A, Blair HC, Sacco MG, Cerisoli F, Faggioli F, Cato EM, Pangrazio A, Musio A, Rucci F, Sobacchi C, et al. Rescue of ATPa3-deficient murine malignant osteopetrosis by hematopoietic stem cell transplantation in utero. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:14629–14634

72. Key LL, Jr, Ries WL, Rodriguiz RM, Hatcher HC. Recombinant human interferon gamma therapy for osteopetrosis. *J Pediatr* 1992;121:119–124

73. Key LL, Jr, Rodriguiz RM, Willi SM, Wright NM, Hatcher HC, Eyre DR, Cure JK, Griffin PP, Ries WL. Long-term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon gamma. *N Engl J Med* 1995;332:1594–1599

74. Kocher MS, Kasser JR. Osteopetrosis. *Am J Orthop* 2003;32:222–228

75. Key L, Carnes D, Cole S, Holtrop M, Bar-Shavit Z, Shapiro F, Arcesi R, Steinberg J, Gundberg C, Kahn A et al. Treatment of congenital osteopetrosis with high-dose calcitriol. *N Engl J Med* 1984;310:409–415

76. Villa A, Guerrini MM, Cassani B, Pangrazio A, Sobacchi C. Infantile Malignant, Autosomal Recessive Osteopetrosis: The Rich and The Poor. *Calcif Tissue Int* 2008

77. Del Fattore ACA, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. *Bone* 2008;42:19–29

Перевод с английского Я.Ю. Проплетов

Поступила в редакцию 14.01.2010 г.

Принята в печать 02.06.2010 г.

© Н.В.Нечепоренко, Н.М.Калинина, Н.Д.Савенкова, 2010
УДК 616.611-002+616.988]-053.32

Н.В. Нечепоренко¹, Н.М. Калинина², Н.Д. Савенкова¹

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

N.V. Necheporenko, N.M. Kalinina, N.D. Savenkova

GLOMERULONEPHRITIS ASSOCIATED WITH VIRUS INFECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, ²Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Обзор литературы посвящен патогенезу и клиническим особенностям вирус-ассоциированных гломерулонефритов у детей. Описаны виды вирусов, ассоциированных с гломерулонефритом. Анализируются механизмы поражения почек, особенности течения, терапии и прогноз в зависимости от вида вируса. Обращено внимание на то, что сочетание иммуносупрессивной терапии с противовирусной терапией улучшает результаты лечения.

Ключевые слова: гломерулонефрит, вирус-ассоциированный нефротический синдром.

ABSTRACT

Review of literature devoted to the pathogenesis and clinical features of virus-associated glomerulonephritis in children. It was describe the types of viruses, associated with glomerulonephritis. It was shown, that parameters of renal damage, clinical features, progression of the renal diseases, peculiarity of the therapy and prognosis depending on the type of virus. Attention was drawn to the fact that the combination of immunosuppressive therapy to antiviral therapy improves outcomes of treatment.

Key words: glomerulonephritis, virus-associated nephrotic syndrome.

Целью обзора литературы является обобщение сведений, имеющихся в современной отечественной и зарубежной литературе о гломерулонефритах (ГН), ассоциированных с вирусной инфекцией в детском возрасте. Вирус-ассоциированным гломерулонефритом принято считать нефрит, при котором установлена этиологическая и/или патогенетическая роль вирусной инфекции [1–3]. Ассоциация гломерулярного поражения вирусами приводит к торпидному течению ГН, развитию резистентности к проводимой гормональной и цитостатической терапии, ухудшению прогноза [1–8]. Этиопатогенетическую роль вирусов доказывают с помощью иммуносерологических, иммуногисто- и цитохимических, молекулярно-биологических методов исследования с использованием различных биологических материалов, в том числе почечного биоптата. Вирусные инфекции у больных с ГН следует рассматривать:

- как этиологический и патогенетический фактор вирус-ассоциированного ГН [1, 2, 4, 6, 7].
- как оппортунистическую инфекцию, возникающую у больных при проведении иммуносупрес-

сивной гормональной и цитостатической терапии ГН, приводящую к развитию частичной или полной гормоно- и цитостатикорезистентности [1–9].

- как внутриутробное вирусное поражение почек, приводящее к развитию врожденного и/или инфантильного нефротического синдрома (НС) у новорожденных и грудных детей [4, 8, 10–12].

- как оппортунистическую инфекцию, возникающую у больных с ХПН, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом (перитонеальным диализом) [8, 13].

- как оппортунистическую инфекцию, возникающую у реципиентов почечных трансплантатов на иммуносупрессивной терапии, приводящую к дисфункции и отторжению трансплантата [13–20].

Исследованиями зарубежных и отечественных авторов показано, что вирусные антигены принимают участие в образовании иммунных комплексов, которые обнаруживают у больных с ГН. В почечных депозитах находят антигены вируса гепатита В и С, паротита, вируса кори, парвовируса В19, вирусов из группы герпеса, полиомавируса [1–3, 7, 21]. В.В. Длин [1, 2] в своих работах доказал роль вирусов группы герпеса в этиопатогенезе ГН у детей, а также обосновал применение у таких боль-

ных противовирусной и иммунокорригирующей терапии [1–3, 21]. В литературе механизмы вирус-индуцированного повреждения почек классифицируют следующим образом.

Механизмы вирус-индуцированного повреждения почек [22, 23]

I. Гломерулонефриты

1. Цитопатический эффект самого вируса:

а) прямой.

б) опосредованный иммунным ответом хозяина на вирусные белки.

- Некроз, апоптоз клеток почек.

- Действие цитокинов, хемокинов, активация молекул адгезии.

- Нарушение синтеза и деградации матрикса.

2. Формирование иммунных комплексов *in situ*.

3. Образование циркулирующих иммунных комплексов:

а) вирусный антиген и антитела к нему, которые откладываются в клубочках.

б) аутоантитела к собственным антигенам, модифицированным под влиянием вируса.

II. Интерстициальные нефриты

1. Прямое цитопатическое действие.

2. Непрямое действие, опосредованное иммунным ответом организма хозяина на вирусные белки.

Механизмы участия вирусов в патогенезе ГН [1, 2]

• Нарушение противовирусного иммунитета, в том числе интерфероногенеза, что способствует вирусной персистенции и легкой реактивации вируса.

• Парциальные нарушения клеточного звена иммунитета, нарушение элиминации вирус-содержащих иммунных комплексов и отложение их в клубочках.

• Повреждение вирусом почечных клеток, что приводит к развитию тубулоинтерстициального компонента (ТИК).

• Образование вирус-содержащих иммунных комплексов и отложение их в клубочках.

В литературе обсуждают вопросы неспецифического повреждения почек в ходе противовирусного иммунного ответа, гиперактивной поликлональной гипергаммаглобулинемии при некоторых вирусных инфекциях, наличие аутоиммунного компонента в патогенезе, чрезмерной макрофагальной активации при гемофагоцитарном синдроме [22–29].

Гемофагоцитарный синдром – тяжелое воспалительное состояние, которое вызывается интенсивной активацией, пролиферацией и инфильтрацией многих тканей макрофагами вследствие так называемого «цитокинового шторма». Гемофагоцитарный синдром может быть как генетически

обусловленным, так и развиваться вторично при инфекциях, онкологических и аутоиммунных заболеваниях. Гемофагоцитарный синдром может быть осложнением инфекций, вызванных вирусом Эпштейн–Барр, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса, варицелла-зостер вирусом, вирусом иммунодефицита человека, парвовирусом B19 [22, 28]. Диагноз у пациентов с гемофагоцитарным синдромом и протеинурией установлен как нефротический синдром с минимальными изменениями, фокально-сегментарным гломерулосклерозом и коллаптоидной гломерулопатией по результатам биопсии почек [22–29].

Семейство герпесвирусов (Herpesviridae) объединяет пантропность к органам и тканям, пожизненная персистенция в организме человека, способность вызывать латентную, острую и хроническую форму инфекции, манифестные формы заболевания в условиях возникновения иммунодефицита [30, 31]. Выделено и классифицировано свыше 100 представителей этого семейства, вызывающих заболевания у человека, диких и домашних животных, земноводных и пресмыкающихся, из них 8 антигенных серотипов вируса герпеса выделены от человека [30].

Серотипы вируса герпеса, выделенного от человека [30]

• вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ1 и ВПГ2).

• вирус ветряной оспы–опоясывающего герпеса (ВВО–ОГ), или вирус герпеса 3-го типа (ВГЧ-3).

• ВГЧ 4-го типа–вирус Epstein–Barr (в русской модификации – вирус Эпштейн–Барра).

• ВГЧ 5-го типа–цитомегаловирус (ЦМВ).

• вирус герпеса человека 6, 7-го типов (ВГЧ-6, ВГЧ-7).

• вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8).

Все герпесвирусы являются ДНК-содержащими, сходны по морфологии, типу нуклеиновой кислоты, способу репродукции в ядрах инфицированных клеток и размерам, а также по способности индуцировать латентную, острую и хроническую инфекции у человека [30, 32, 33].

По решению Комитета экспертов по таксономии разработана и принята современная классификация герпесвирусов, где семейство герпесвирусов подразделяют на 3 подсемейства – альфа, бета, гамма (таблица).

Альфа-герпесвирусы (Alphaherpesvirinae) характеризуются коротким циклом репродукции с цитопатическим эффектом в клетках инфицированных структур. Эти возбудители обычно персистируют в центральной нервной системе в сенсорных ганглиях, поддерживая латентную инфекцию,

Классификация герпесвирусов
Комитет экспертов по таксономии, цит. по [30]

Подсемейство	Род	Вирус
Альфа-герпесвирусы (Alphaherpesvirinae)	Вирусы простого герпеса (Simplexvirus) Вирусы ветряной оспы–опоясывающего герпеса (Varicellovirus)	Вирус простого герпеса 1-го типа H. simplex virus type 1 (HSV-1) Вирус простого герпеса 2-го типа H. simplex virus type 2 (HSV-2) Вирусы ветряной оспы Varicella-zoster virus type 3 (VZV)
Бета-герпесвирусы (Betaherpesvirinae)	Цитомегаловирус (Cytomegalovirus) Вирусы, образующие розеола (Roseolovirus)	Цитомегаловирус Cytomegalovirus type 5 (CMV) Вирус герпеса человека типа 6A Human herpesvirus type 6A (HHV-6A) Вирус герпеса человека типа 6B Human herpes virus type 6B (HHV-6B) Вирус герпеса человека 7-го типа Human herpes virus type 7 (HHV-7)
Гамма- герпесвирусы (Gammaherpesvirinae)	Лимфотропные вирусы (Lymphocryptovirus) Вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (Rhadinovirus)	Вирус Epstein-Barr virus type 4 (EBV) Вирус герпеса человека 8-го типа Human herpesvirus type 8 (HHV-8)

которая нередко проявляется как периодически обостряющееся заболевание.

Бета-герпесвирусы (Betaherpesvirinae) отличаются строго выраженной патогенностью для более узкого круга хозяев, менее выраженной цитопатичностью клеток, длительным циклом репликации; вызывают возникновение манифестной и латентной инфекции в слюнных железах, почках и других органах; могут быть причиной генерализованных поражений у новорожденных детей и взрослых при иммунодефицитных состояниях [30, 33].

Гамма-герпес вирусы (Gammaherpesvirinae) характеризуются тропизмом к В- или Т-лимфоцитам (но репродуцируются в основном в В-клетках, выступая в качестве поликлонального клеточного активатора), лимфоидным клеткам, в которых они способны размножаться и длительно персистировать [30, 33].

Механизмы передачи герпесвирусных инфекций:

- воздушно-капельный (аэрозольный),
- оральный (орально-оральный),
- контактный
- гемоконтактный.

Механизмы уклонения вируса от иммунной атаки:

1) уклонение от распознавания компонентами гуморального иммунитета, например, за счет изменения иммунодоминантных эпитопов;

2) препятствование клеточному иммунитету, например, за счет подавления презентации вирусных пептидов, а также подавления активности НК(NK)-клеток (натуральных киллерных клеток);

3) подавлении реализации эффекторных функций, например, экспрессии цитокинов, а также апоптоза инфицированных клеток [30–35].

Главной особенностью иммунного статуса при герпетической инфекции является формирование вторичного иммунодефицита [30, 31]. Герпетическая инфекция рассматривается как инфекционная болезнь иммунной системы [30, 33]. Для вирусов группы герпеса характерна пожизненная персистенция с периодическими рецидивами и ремиссиями. Формирование иммунитета при герпесвирусной инфекции является сложным и многокомпонентным процессом. В иммунокомпетентном организме герпетическая инфекция приобретает бессимптомное латентное течение, однако у пациентов в состоянии иммуносупрессии при длительной иммуносупрессивной терапии, после пересадки донорских органов, происходит реактивация герпетической инфекции.

Механизмы иммунопатологии при герпетической инфекции разнообразны и включают как ответ на персистирующий антиген, так и неадекватную регуляцию вирус-специфического иммунного ответа. Среди иммунопатологических состояний выделяют реакции, индуцированные иммуноглобулинами; иммунопатологию, вызванную иммунными комплексами и Т-лимфоцитами. Герпесвирусы не только персистируют, но и репродуцируются в клетках иммунной системы, обуславливая гибель или снижение функциональной активности этих клеток. Развитие вторичных иммунодефицитных состояний поддерживает длительную персистенцию вируса. Показано, что у больных с герпетической ин-

фекцией снижена продукция эндогенного интерферона, активность натуральных киллеров и антитело-зависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦТ), уменьшено абсолютное число и снижена активность Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+), нарушены функции нейтрофилов, повышено количество иммунных комплексов [30–33].

Существенным фактором, оказывающим влияние на вирусную персистенцию у больных с ГН, являются нарушения со стороны интерфероновой системы. В.В. Длин и соавт. (1993, 1999) установили, что у всех детей с вирус-ассоциированными ГН, независимо от клинической формы или морфологического варианта, наблюдается выраженное снижение продукции альфа-интерферона [1, 3].

Вирусы из группы герпеса могут выступать в качестве оппортунистической инфекции, которая приводит к торпидному течению гломерулонефрита, способствует его прогрессированию, более быстрому исходу в хроническую почечную недостаточность, частому возникновению рецидивов, а также нередко является причиной развития частичной или полной гормоно- и цитостатикорезистентности [1–3, 5–8].

Гломерулонефриты, ассоциированные с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейн–Барр.

Известна тропность вируса к эпителиальным клеткам, поэтому среди широкого спектра заболеваний, при которых обнаруживается вирус Эпштейн–Барр (ВЭБ), определенное место занимает и патология почек. Поражение почек возникает при острой или хронической форме Эпштейн–Барр вирусной инфекции. К Эпштейн–Барр вирус-ассоциированным заболеваниям почек относят тубулоинтерстициальный нефрит, иммунокомплексный ГН с гематурическим, нефритическим и нефротическим синдромами, гемолитико-уремический синдром [1, 2, 6, 8, 36–40]. Вирус Эпштейн–Барр рассматривают как этиологический фактор в развитии и прогрессировании ГН [7, 8, 40].

Эпштейн–Барр-вирус относится к подсемейству β -герпесвирусов 4-го типа, содержит линейную двунитчатую молекулу ДНК [30, 32, 33]. Реактивация вируса Эпштейн–Барра в основном происходит на фоне иммуносупрессивных состояний, нередко индуцируя развитие аутоиммунных процессов. Обсуждаются механизмы формирования аутоиммунных процессов, вызываемых вирусом Эпштейн–Барр. Как считают, звеньями патогенеза аутоиммунных процессов при ВЭБ-инфекции являются: индуцирование перекрестного иммунного ответа на собственные антигены; пролиферация аутореактивных В-лимфоцитов с последующей вы-

работкой аутореактивных антител; пролиферация аутореактивных Т-лимфоцитов под влиянием инфицированных В-лимфоцитов; общая дисрегуляция иммунного ответа, индуцированная инфицированными В-лимфоцитами [29].

D.L. Blowey и соавт. (1996) описали развитие НС ассоциированного с Эпштейн–Барр вирусной инфекцией, подтвержденной серологически у ребенка 19 мес, с исходом в ремиссию, которая наступила после исчезновения клинических проявлений инфекционного мононуклеоза [37]. Авторы статьи предположили, что центральным механизмом поражения почек в данном случае могли послужить вирус-индуцированная активация Т-лимфоцитов с последующей гиперпродукцией цитокинов, которые привели к поражению базальной мембраны [37]. Однако имеются сообщения с неблагоприятным исходом, как, например, в работе Kenichi Kano и соавт. (2005), описавших ребенка 11 лет с ГН (по результатам биопсии – фокальный мезангиопролиферативный гломерулонефрит без отложения иммунных комплексов), ассоциированным с хронической активной Эпштейн–Барр вирусной инфекцией [40].

K. Johet и соавт. (1998) представили описание развития иммунокомплексного ГН с тубулоинтерстициальным компонентом при реактивации Эпштейн–Барр вирусной инфекции, сопровождавшейся нарастанием титров IgG к капсидному и раннему белкам, а также небольшим снижением титра IgM к капсидному белку [39].

В одном из наших наблюдений у пациента 12 лет с реактивацией хронической ВЭБ-инфекции, НС с ФСГС и идентификацией ВЭБ в почечных биоптатах, верифицированным вторичным иммунодефицитом, отмечен быстрый исход в ХПН. М.С. Игнатова и соавт. (2005) описали гормонорезистентный НС, ассоциированный с ВЭБ инфекцией с морфологической картиной мезангиокапиллярного ГН с тубулоинтерстициальным компонентом [7]. В.В. Длин (2000) подчеркивает, что в педиатрической практике гормонорезистентные варианты НС при Эпштейн–Барр вирусной инфекции встречаются чаще, чем другие типы [1].

Вирусологическое и иммуногистохимическое изучение нефробиоптатов больных с ФСГС, мембранозной нефропатией и IgA-нефропатией устанавливает присутствие вируса Эпштейн–Барр в мезангии. Высказывается предположение о том, что данный вирус способен самостоятельно повреждать гломерулярные структуры [41].

В лечении пациентов с ГН, ассоциированным с Эпштейн–Барр-инфекцией, следует применять курсы противовирусной терапии, иммуномодулирующие препараты – реаферон, виферон, циклоферон.

Прогноз ГН, ассоциированного с ВЭБ-инфекцией, серьезный [1–3, 7, 8].

Гломерулонефриты, ассоциированные с инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса (ВПГ 1–2) и герпесвирусом 3-го типа

При серологических и гистохимических скрининговых исследованиях герпетической инфекции у больных с различными вариантами ГН выявлена высокая степень инфицированности вирусом простого герпеса с различной глубиной поражения как гломерулярного, так и тубулярного аппарата почки [1–3, 8].

Исследования свидетельствуют о сочетании IgA-нефропатии с рецидивирующей герпетической инфекцией с установленной связью между обострением инфекции и усугублением гематурического синдрома [42].

T. Toth и соавт. (1989) описали наблюдение 5-месячного ребенка, у которого на фоне генерализованной герпетической инфекции определен, по данным нефробиопсии, ФСГС. При электронной микроскопии в нуклеоплазме некоторых мезангиальных клеток обнаружены типичные вирусные включения, характерные для фазы полной репликации вируса простого герпеса [43].

В.В. Длин и соавт. (1994, 2006) установили взаимосвязь между локализацией вируса простого герпеса в нефробиоптатах и развитием наиболее прогностически неблагоприятных вариантов ГН с НС, резистентных к иммуносупрессивной терапии. Доказано участие герпетической вирусной инфекции в развитии и прогрессировании ГН с НС [1–3].

В.В. Длин и соавт. (2006) выявили в 50% случаев реактивацию нескольких герпесвирусов у детей с гормонорезистентным НС. М.С. Игнатова (2002) указывает, что при активации инфекции у детей с ГН терапия цитостатиками не дает эффекта без сочетания с противовирусной и иммуномодулирующей терапией [7].

Морфологическая картина гломерулонефрита с НС, ассоциированного с герпетической инфекцией (1-, 2-го типов), характеризуется как: ФСГС, ГН с минимальными изменениями, мембранозно-пролиферативный ГН [1–3, 4, 8, 14].

Герпес-инфекция у детей с ГН с НС выступает в качестве оппортунистической инфекции, приводящей к торпидному течению НС, способствуя его прогрессированию, частому возникновению рецидивов, а также нередко является причиной развития частичной или полной гормоно- и цитостатикорезистентности [1–8].

Герпес-ассоциированный НС у детей является гормонорезистентным и цитостатикорезистентным, поэтому следует назначать терапию, вклю-

чающую в себя противовирусные и иммуномодулирующие препараты (ацикловир и его производные, реаферон в/м через день 3–6 мес, виферон в форме ректальных суппозиторий по схеме В.В.Малиновской (2006), циклоферон) [1–4, 7, 8]. Ацикловир дает быстрый эффект у пациентов с нефротическим синдромом и герпетической сыпью при раннем начале лечения. При активной герпетической инфекции у детей с НС цитостатическая терапия противопоказана. Рекомендуют детям с гломерулонефритом, ассоциированным с вирусной инфекцией, назначать цитостатическую терапию только при отсутствии активности вирусной инфекции [1–4, 7, 8].

Описано развитие тяжелого НС у детей, ассоциированного с Varicella-zoster virus (3-й тип герпесвируса) [44]. В одном из наших наблюдений у пациента с НС, получающего цитостатическую терапию циклофосфаном, наложение 3-го типа герпесвирусной инфекции привело к тяжелому обострению НС и развитию иммунодефицитного состояния.

Гломерулонефриты, ассоциированные с цитомегаловирусной инфекцией

Условно-патогенный возбудитель цитомегалии человека – Cytomegalovirus hominis – относится к семейству герпесвирусов, подсемейству b-герпесвирусов 5-го типа [30, 32, 33]. Важную роль в патогенезе цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) играет система клеточного иммунитета [30, 31]. В ответ на внедрение цитомегаловируса (ЦМВ) развивается перестройка иммунной системы организма в виде снижения реакции лимфоцитов на вирусы в результате угнетения экспрессии представления антигена макрофагами, подавления пролиферативной активности лимфоцитов (что коррелирует с тяжестью клинических проявлений), угнетения фагоцитарной активности и завершенности фагоцитоза. Из клеток крови цитомегаловирус с большим постоянством переходит в клетки эндотелия, тропизм к которому у возбудителя чрезвычайно выражен. Повреждение эндотелия сосудов имеет собственное патогенетическое значение в формировании органных поражений, вызывая ишемию или кровоизлияния в различные ткани [27, 30, 32, 45]. Авторы указывают на аутоиммунный компонент в формировании различных патологических состояний при персистирующей цитомегаловирусной инфекции, связанный, во-первых, с формированием молекулярной мимикрии, ведущей к патологической саморегуляции, формированию аутоантител и иммунных комплексов, во-вторых, с формированием Т- и В-клеточной дисфункции. Предположен аутоиммунный механизм в

формировании гломерулонефрита при цитомегаловирусной инфекции [29].

Исследования В.В. Длина [1–3] показали, что у больных с хроническими формами ГН выявлены IgG и IgM ЦМВ. Клинически данные формы характеризовались более тяжелым течением. Иммунологические показатели отличались снижением количества Т-хелперов и повышением содержания (Т-супрессоров) Т-киллеров в крови, а также активацией системы комплемента и увеличением некоторых показателей фагоцитарной активности [2, 3, 6]. Морфологические изменения при ГН с НС, ассоциированным с ЦМВИ, классифицируют как мембранозный ГН и ФСГС [1, 4, 7, 8].

Практика показывает, что ГН у детей, получающих иммуносупрессивную терапию, осложняется вторичной ЦМВИ [4,8,14]. Активная ЦМВИ у пациентов с ГН, получающих терапию глюкокортикоидными (преднизолоном) и ингибитором кальцийневрина – циклоспорином, проявляется гормонорезистентностью и цитостатикорезистентностью, частым развитием циклоспориновой нефротоксичности. Следует отметить, что развитие нефротоксичности у пациентов с НС, получающих циклоспорин, мы отмечали только в случаях ассоциации НС с цитомегаловирусной инфекцией. На этот факт следует обратить внимание врачей, так как требуется обследование пациентов с НС с целью исключения ЦМВИ перед назначением цитостатической терапии, а в случае выявления активной инфекции показана адекватная иммуностимулирующая и противовирусная терапия.

ЦМВ является этиологическим фактором в развитии врожденного и инфантильного НС при внутриутробном инфицировании [4, 8]. Частота врожденной цитомегаловирусной инфекции колеблется от 0,21 до 3% [46]. Заражение плода может осуществляться гематогенно- трансплацентарным путем, восходящим, а также через инфицированные околоплодные воды [46–48].

При внутриутробном инфицировании ЦМВ, происходящем на ранних сроках беременности, возможны тератогенные эффекты действия вируса с развитием дис- и гипоплазии органов плода. Врожденная ЦМВИ может протекать в клинической и субклинической формах. Симптоматические формы ЦМВИ наблюдаются редко и не превышают 10% от общего числа случаев внутриутробного инфицирования ЦМВ. Внутриутробная ЦМВИ на ранних сроках гестации приводит к более тяжелому клиническому течению инфекции у новорожденного ребенка [46–48].

Диагностически важно обследование матери и ребенка. Диагностика ЦМВИ у матери и ребенка

включает комплексное клиническое лабораторно-инструментальное исследование – выявление анти ЦМВ IgM и IgG в крови, определение авидности IgG, определение виремии, антигенемии, лейкоДНКемии. Проводят посев и ПЦР-исследование различных материалов (кровь, моча, слюна). Классический метод диагностики ЦМВИ детекция с использованием нарастания в 4 раза и более специфических IgG-антител вначале и спустя 12–14 дней у новорожденных не применяется. Иммунная система новорожденного не способна синтезировать IgG антитела, последние переходят трансплацентарно от матери к плоду [46–48].

Манифестные формы внутриутробной ЦМВИ характеризуются выраженной симптоматикой и тяжелым течением с вовлечением практически всех органов и систем, в том числе и почек (врожденный НС). Наиболее часто отмечаются желтуха, гепатоспленомегалия, поражение нервной системы, геморрагический синдром, тромбоцитопения, изолированная протеинурия или НС [4,8]. Поражение почек при внутриутробной ЦМВИ выявляют в 34,5% [46–48]. Латентная форма врожденной ЦМВИ может быть выявлена в дошкольном возрасте и младшем школьном возрасте (хориоретинит, задержка умственного развития) [46, 47].

Для НС при врожденной цитомегалии характерны проявления изолированной протеинурии, неполного или полного нефротического синдрома с гематурией, лейкоцитурией [4, 8–10, 12]. Морфологическая картина при врожденном и инфантильном НС, ассоциированном с ЦМВИ, представлена минимальными изменениями, диффузным мезангиальным склерозом, ФСГС, дисплазией, интерстициальным фиброзом [4, 8–10, 12].

Критериями активности ЦМВ-инфекционного процесса являются лабораторные маркеры активной репликации вируса (виремия, ДНКемия, антигенемия). Серологические маркеры активности ЦМВИ (сероконверсия, появление IgM, направленных к ЦМВ, и/или нарастание в динамике концентрации IgG, направленных к ЦМВ, которые характеризуются низкой авидностью) менее надежны. Это связано с тем, что результаты серологического обследования нередко оказываются как ложноположительными, так и ложноотрицательными [46–48].

Активная ЦМВИ приводит к торпидному течению НС, способствует его прогрессированию, частому возникновению рецидивов, а также нередко является причиной развития частичной или полной гормонорезистентности [4–6, 8, 12].

Nesrin Besbas и соавт. [12] описали случай НС с морфологической картиной диффузного мезанги-

ального склероза, ассоциированного с врожденной цитомегаловирусной инфекцией у девочки 2 мес. Помимо НС, клиническая картина ЦМВИ была представлена ЦМВ-пневмонией, тромбоцитопенией, анемией. В эпителии канальцев и клубочков выявлены цитомегаловирусные включения. В течение 3 нед ребенок получал терапию ганцикловиром (цимевеном) в дозе 20 мг/кг/сут с положительным эффектом. Морфологические признаки цитомегаловирусного поражения почек, клиническая картина, положительный эффект от проводимой этиотропной терапии ганцикловиром доказывают роль врожденной цитомегаловирусной инфекции в развитии НС у данного пациента.

М. Giani и соавт. [11] описали НС у новорожденного при тяжелой цитомегаловирусной инфекции. В результате терапии ганцикловиром и преднизолоном достигнута полная ремиссия. Мы наблюдаем пациентов с врожденным и инфантильным НС, ассоциированным с внутриутробной ЦМВИ, у которых достигнута ремиссия в результате комбинированной терапии ганцикловиром (цимевеном) и преднизолоном [8].

Для лечения врожденной ЦМВИ в прошлые годы широко применяли Цитотект. Цитотект – иммуноглобулин человека – специфический гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения (Biotest). Цитотект назначают при ЦМВИ в однократной дозе 2 мл/кг внутривенно капельно через 2 дня до исчезновения клинических симптомов [8, 30, 46, 47]. В настоящее время в качестве противовирусной терапии при врожденном и инфантильном НС, ассоциированном с ЦМВ-инфекцией, используют внутривенные инфузии ганцикловира (цимевена) в сочетании с пероральным приемом преднизолона, виферон в форме ректальных суппозиторий по схеме В.В. Малиновской [4, 8, 11, 12]. Прогноз НС при врожденной цитомегалии серьезный.

Гломерулонефриты, ассоциированные с парвовирусной инфекцией

Из семейства парвовирусов для человека патогенен только парвовирус В19, названный номером образца сыворотки больного. Это мелкий вирус диаметром 20–25 нм без внешней оболочки. Икосаэдрический капсид из двух структурных белков окружает одну плюс- или минус-цепь ДНК. Вирус открыт в 1975 г., а в 1981 г. впервые описано заболевание, этиологическим фактором которого являлся парвовирус В19 [23, 49].

Парвовирусная инфекция широко распространена в человеческой популяции, инфицирование происходит в раннем возрасте. От 70 до 85% взрослых являются серопозитивными. Среди возмож-

ных путей передачи преобладает воздушно-капельный, однако возможны вертикальный путь заражения, а также при введении пациентам препаратов крови и при пересадке костного мозга и органов [23, 49]. После попадания в организм человека парвовирус В19 проникает в клетки-предшественники эритроцитов в костном мозге, посредством связывания с Р-антигеном на поверхности этих клеток. Данный антиген экспрессируется в основном на эритроблестах. Инфицированные предшественники эритроцитов погибают либо в результате апоптоза, лизиса. Виремия длится приблизительно 7 дней, в течение которой количество ретикулоцитов может достичь нулевого значения. На 10–12-й день начинают появляться вирус-специфические IgM, а затем и IgG, которые способствуют снижению и ликвидации вирурии и виремии. С помощью таких чувствительных методов диагностики, как ПЦР, удалось выяснить, что ДНК вируса определяется в клетках-предшественниках эритроцитов и периферической крови у пациентов еще в течение нескольких месяцев и лет [23, 27, 49]. Клинически данная инфекция, как правило, протекает у детей и подростков бессимптомно или имеются неспецифические симптомы респираторной инфекции. У детей парвовирусная инфекция протекает в виде инфекционной эритемы (симптомы – незначительное повышение температуры тела, недомогание, распространенная пятнистопапулезная сыпь, исчезающая через 1 нед). Однако под воздействием эмоционального стресса или повышенной инсоляции может наблюдаться появление новых элементов сыпи. В некоторых случаях синдрому экзантемы может сопутствовать суставной синдром (наиболее характерно для взрослых людей, особенно женщин). В основе суставного синдрома лежит иммунокомплексный механизм [23, 49]. Связь парвовирусной инфекции и заболеваний почек стала проследиваться после появления в литературе данных о развитии гломерулонефритов с нефротическим и нефритическим синдромом после или на фоне парвовирусной инфекции, которая подтверждалась серологически. Описано развитие острого ГН с НС с гипокомплементемией после предшествующих лихорадки, сыпи, артралгий, с гистологической картиной мезангиопролиферативного ГН, с выявлением ДНК и антигенов парвовируса В19 (ПЦР, иммуногистохимическим методом) [50, 51]. К. Wirengia и соавт. (1995) сообщили о семи пациентах, страдающих серповидно-клеточной анемией, у которых развился ГН с НС после парвовирус-индуцированного апластического криза, из них у 4 выявлен сегментарный пролиферативный ГН и у одного пациента – ФСГС [52].

S. Tanawattanaacharoen и соавт. (2000) определяли ДНК парвовируса в почечных биоптатах с помощью ПЦР у 44 больных с различными гломерулопатиями (идиопатический ФСГС, коллаптоидная гломерулопатия, мембранозная нефропатия, НСМИ). Они обнаружили преобладание парвовируса преимущественно у больных с ФСГС и коллаптоидной гломерулопатией [53]. A. Moudgil и соавт. (2001) выявили преобладание парвовируса B19 у пациентов с коллаптоидной нефропатией (по сравнению с идиопатическим ФСГС, ВИЧ-ассоциированной коллаптоидной нефропатией и группой контроля) [54]. Интересно, что ДНК вируса локализовались в подоцитах и париетальных клетках эпителия, участвующих в патогенезе коллаптоидной нефропатии [54]. Клиническими проявлениями парвовирусной инфекции у больных с ХПН, находящихся на диализе, могут быть апластические кризы, хроническая анемия, резистентная к терапии препаратами железа и эритропоэтином. Предрасполагающими факторами к развитию активной парвовирусной инфекции у больных с ХПН являются терапия эритропоэтином, укорочение жизни эритроцитов на фоне уремии, невозможность адекватного иммунного ответа [23, 49].

Вирусные инфекции и трансплантация почки

Трансплантация почки является видом заместительной почечной терапии, которая улучшает качество жизни больных с терминальной хронической почечной недостаточностью.

Вирусы являются причиной 50% всех инфекций у реципиентов ренального почечного трансплантата [14]. Роль вирусов в условиях иммуносупрессии состоит не только в первичном поражении органов и систем с нередким развитием диссеминированного процесса, но и в иммуномодулирующем действии, создающем предпосылки для развития тяжелых суперинфекций: пневмоцистоза, аспергиллеза, микоплазмоза, туберкулеза. [14]. Потенциальным свойством многих вирусов является онкогенность (ВЭБ, ВГЧ 8-го типа, вирус папилломы человека). Среди вирусных инфекций, поражающих реципиентов донорских почек и способствующих развитию дисфункции ренального трансплантата и его отторжению, лидирующие позиции занимают инфекции группы герпеса (ВПГ 1-го и 2-го типа, ВЭБ, ЦМВ), а также вирусы гепатита В и С, парвовирус B19 [14].

В литературе латентное течение инфекции, вызванной ЦМВ, обозначается как «ЦМВ-инфекция», а клинически выраженное течение с поражением органов — как «ЦМВ-болезнь» [14]. Частота ЦМВИ после трансплантации в различных центрах — от 40 до 80%. ЦМВ-болезнь развивается в

30–60% у реципиентов [20,55]. У пациентов после трансплантации почки активная ЦМВИ может быть обусловлена реактивацией латентного эндогенного вируса или попаданием экзогенного вируса из донорского органа или препаратов крови. Первичная ЦМВИ развивается у серонегативных по специфическим антителам реципиентов, которым был пересажен орган от ЦМВ-серопозитивного донора. Это ранняя инфекция, ее развитие наблюдается в среднем через 5 нед после трансплантации. Вторичная ЦМВИ встречается у серопозитивных реципиентов и характеризуется либо попаданием в организм с донорской почкой нового штамма ЦМВ, либо реактивацией собственного латентного вируса на фоне иммуносупрессии [14, 15].

ЦМВ вызывает поражение почечного трансплантата, индуцируя развитие ЦМВ-гломерулопатии и тубулоинтерстициального нефрита трансплантата. Цитомегаловирус-ассоциированные гломерулопатия и интерстициальный нефрит способствуют снижению выживаемости почечного трансплантата, его острому и хроническому отторжению [14, 15]. Все ЦМВ-серонегативные реципиенты почечных трансплантатов и серопозитивные, получающие иммуносупрессивную терапию анти-CD3-антителами (маркер всех Т-лимфоцитов), нуждаются в профилактическом лечении [14, 15]. В настоящее время разработаны и внедрены в практику высокоэффективные препараты для профилактики ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации почки. Для профилактики ЦМВ-болезни используются ганцикловир, фоскарнет (в случае развития резистентности к ганцикловиру), валацикловир, валганцикловир (вальцит), ЦМВ-специфический гипериммунный глобулин. Доказано, что «опережающая» терапия существенно снижает частоту развития ЦМВ-болезни у пациентов с почечным трансплантантом, улучшает выживаемость трансплантата. Для лечения ЦМВ-болезни используют противовирусные препараты, важным компонентом лечения является снижение иммуносупрессии [14–17].

Также в посттрансплантационном периоде у пациентов отмечают реактивацию латентной герпесвирусной инфекции (ВПГ 1-го, 2-го и 3-го типов), что требует лечения с использованием пероральных, парентеральных и местных форм ацикловира [14, 15].

ВЭБ-инфекция (первичная, реактивация латентной, суперинфекция) в посттрансплантационном периоде чаще проявляется развитием посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний [14, 15], также может протекать бессимптомно.

но или в виде неспецифического вирусного синдрома.

Актуальной является проблема полиомавирусной инфекции у реципиентов почечных трансплантатов. Частота виремии у реципиентов почечных трансплантатов составляет 13%. Частота развития полиомавирус-ассоциированной нефропатии у реципиентов донорских почек (в том числе и в педиатрической практике) в посттрансплантационном периоде составляет в среднем от 2 до 8% [15, 18, 22, 56].

Полиомавирусы относятся к семейству паповавирусов; патогенными для человека являются следующие полиомавирусы: ВК-вирус, JC-вирус и Simian Virus (SV40). Человек является единственным хозяином для данных вирусов. Полиомавирусы являются ДНК-содержащими вирусами, их размеры колеблются от 45 до 55 нм.

Пути передачи полиомавирусной инфекции – фекально-оральный, воздушно-капельный, трансплацентарный, доказана передача вируса с донорскими органами [18, 19, 22, 56].

В период виремии полиомавирус преимущественно поражает клетки тубулярного эпителия и уроэпителий, вызывая развитие латентной инфекции. В то же время, ВК-вирус способен поражать и другие ткани и органы, например, лимфоидную ткань, головной мозг, печень, глаза [18, 56].

Первичная полиомавирусная инфекция в иммунокомпетентном организме протекает бессимптомно, в некоторых случаях клиническая картина первичной ВК-вирусной инфекции напоминает ОРВИ. У больных в состоянии иммунодефицита клиническая картина ВК-вирусной инфекции проявляется лихорадкой, недомоганием, катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей, тошнотой, рвотой, развитием перикардита и печеночной дисфункции [18, 56].

У пациентов – реципиентов почечных трансплантатов полиомавирусная инфекция (первичная, реактивация латентной инфекции) в посттрансплантационном периоде ведет к развитию тубулоинтерстициального нефрита (полиомавирусной нефропатии) и стеноза мочеточника; у реципиентов костного мозга ВК-вирусная инфекция ведет к развитию геморрагического цистита. ВК-вирусная нефропатия способствует развитию дисфункции и даже потере почечного трансплантата [18, 56].

Гистологическая картина ВК-нефропатии представлена вирус-индуцированными изменениями клеток тубулярного эпителия (цитопатический эффект вируса), его атрофией, местной воспалительной реакцией и интерстициальным фиброзом [18, 56].

Рекомендуют с диагностической целью проводить морфологическое исследование биоптата почечного трансплантата, а также ПЦР-исследование мочи и крови, почечного биоптата больного, цитологическое исследование мочи (диагностически значимым является выявление так называемых «decoy cell» – измененные под влиянием ВК-вируса клетки уроэпителия) [18, 56].

Основным принципом лечения полиомавирусной нефропатии является минимизация и оптимизация иммуносупрессивной терапии. Показан положительный эффект у пациентов – реципиентов почечных трансплантатов при замене терапии микрофенолат мофетилем на азатиоприн, режима низкого дозирования циклоспорина. Имеются данные об использовании в качестве специфической противовирусной терапии Цидофовира, однако, данный препарат обладает нефротоксичными свойствами, что ограничивает его использование [15, 18, 22, 23, 56].

Данные литературы свидетельствуют о том, что парвовирусная инфекция представляет угрозу для больных после трансплантации почек. Частота развития парвовирусной инфекции в посттрансплантационном периоде колеблется от 1 до 12% [49]. Сроки появления клинических признаков парвовирусной инфекции зависят во многом от пути передачи инфекции. К проявлениям данной инфекции у больных в посттрансплантационном периоде относятся острая нормохромная нормоцитарная гипорегенераторная эритропоэтинрезистентная анемия и хроническая аплазия красного ростка костного мозга. Дифференциальный диагноз анемии затруднен, учитывая ее мультифакториальность (острая и хроническая кровопотеря, супрессия костного мозга противовирусными и иммуносупрессивными препаратами, дефицит железа, гиперпаратиреозидизм, другие вирусные инфекции, использование блокаторов АПФ). Анемию может сопровождать также нейтропения, тромбоцитопения, или панцитопения, что значительно расширяет круг заболеваний, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз [23, 49]. Данные по частоте развития дисфункции почечного трансплантата и его острого отторжения на фоне активной парвовирусной инфекции противоречивы. Для диагностики парвовирусной инфекции рекомендовано определение уровня IgM и IgG методом ИФА в комплексе с ПЦР крови, ткани, почки. Не следует использовать в качестве основного метода определение уровня антител, так как у иммунокомпromетированных больных уровень иммунного ответа неадекватен: IgM могут персистировать в течение длительного времени; часть больных по-

лучает препараты крови [23, 49]. Специфического противовирусного лечения парвовирусной инфекции не существует. Используют препараты иммуноглобулина человека для внутривенного введения (при апластических кризах) [23, 49].

Заключение

Таким образом, данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о многочисленной группе вирус-ассоциированных гломерулонефритов, при которых вирусная инфекция является этиологическим фактором. Ее присоединение осложняет течение ГН, обуславливает резистентность к иммуносупрессивной терапии. Присоединение вирусной инфекции у больных с ГН, как следствие вторичного иммунодефицита, обусловлено основным заболеванием и проводимой иммуносупрессивной терапией. Доказана роль вирусной инфекции в развитии дисфункции и отторжения почечного трансплантата. Вирус-ассоциированные ГН требуют расширенного обследования пациента, определенного подхода к терапии с использованием противовирусного и иммуномодулирующего лечения. От хорошо продуманной врачом тактики ведения таких пациентов зависят течение и прогноз заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Длин ВВ. Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулирующей терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.-М., 1993; 542
- Длин ВВ, Горчакова ЛН, Макарян АС, Малиновская ВВ. Роль вирусной инфекции в патогенезе гломерулонефрита у детей. Современные подходы к иммунокорригирующей терапии. *Нефрология и диализ* 2000; (4): 14-17
- Длин ВВ. Вирусассоциированный гломерулонефрит у детей. *Лечащий врач* 2004; (1): 38-40
- Савенкова НД, Папаян АВ. *Нефротический синдром в практике педиатра*. Эскулап, СПб, 1999; 256
- Горохова АВ, Мунхалова ЯА. Особенности течения гломерулонефритов, ассоциированных с вирусными инфекциями. Материалы III Российского Конгресса Педиатров-Нефрологов, СПб, 2003; 102
- Длин ВВ, Чумакова ОБ. Роль вирусной инфекции в этиологии и патогенезе гломерулонефрита у детей. Материалы II Российского Конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии», 2002; 12-19
- Игнатова МС, Длин ВВ, Никишина ТА и др. Вирусная инфекция Эпштейн-Барра у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита. *Нефрология и диализ* 2005; (1): 70-76
- Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста*. СПб, 2008; 600
- Kamolwish Laoprasopwattang. Fatal infection in children with lupus nephritis treated with intra venous cyclophosphamide. *Ped Nephrol* 2009; 12:1337-1343
- Batisky DL et al. Congenital nephrosis and neonatal cytomegalovirus infection: clinical associations. *Pediatr Nephrol* 1993; 7:741-743
- Giani M et al. Nephrotic syndrome in a mother and her infant relationship with cytomegalovirus infection. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:73-75
- Besbas N et al. Cytomegalovirus-related congenital nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:740-742
- Земсков АМ, Земсков ВМ, Караулов АВ. *Клиническая иммунология*, ред. Земсков АМ Москва, Гэотар-Медиа, 2008; 426
- Прокопенко ЕК. Вирусные инфекции и трансплантация почек. *Нефрология и диализ* 2003; 2
- Geary DF, Schaefer F. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. MOSBY 2008; 1099
- Aranda-Verastegui F et al. Effectiveness of preemptive therapy with ganciclovir in recipients of renal transplants at high risk(R-/D+) for development of cytomegalovirus disease. *Rev Invest Clin* 2002; 54(3): 198-203
- Brennan DC, Garlock KA, Lippman BA et al. Control of cytomegalovirus-associated morbidity in renal transplant patients using intensive monitoring and preemptive or deferred therapy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(1):118-125
- Bohl DL, Brennan DC. BK Virus Nephropathy and Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:36-46
- Acott PhD, Hirsch HH. BK virus infection, replication, and diseases in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1243-1250
- Sulowicz W, Ignacak E, Kuzniewski M et al. Cytomegalovirus infection in kidney transplant patients: clinical manifestations and diagnosis. *Zentralbl Bacteriol* 1998; 287(4):489-500
- Катышева ОБ, Новикова АБ, Длин ВВ и др. Вирусные антигены в биоптатах почечной ткани у детей с гломерулонефритом. *Вопросы вирусологии* 1995; 10:35-39
- Faulhaber JR, Nelson PJ. Virus-Induced Cellular Immune Mechanisms of Injury to the Kidney. *J Am Soc Nephrol* 2007; 12:2-5
- Berns JS, Bloom RD. Viral Nephropathies: Core Curriculum 2008. *Am J of Kidney Diseases* 2008; 52(2):370-381
- Рабсон А, Ройт А, Делвз П. *Основы медицинской иммунологии*. Москва, МИР, 2006; 316
- Alpers ChE, Kowalewska J. Emerging Paradigms in the Renal Pathology of Viral Diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 6-12
- Hunziker L et al. Hypergammaglobulinemia and autoantibody induction mechanisms in viral infection. *Nat Immunol* 2003; 4:343-349
- Bruggeman LA. Viral Subversion Mechanisms in Chronic Kidney Disease Pathogenesis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:13-19
- Thaunat O et al. Nephrotic syndrome associated with hemophagocytic syndrome. *Kidney Int* 2006; 69:1892-1898
- Shoenfeld Y, Rose NR. *Infection and autoimmunity*. ELSEVIER 2004; 748
- Исаков ВА, Архипова ЕИ, Исаков ДВ. *Герпесвирусные инфекции человека*. СПб., СпецЛит, 2006; 300
- Калинина НМ, Кетлинский СА, Оковитый СВ, Шулендин СН. *Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия*. Москва, Эксмо, 2008; 494
- Белозеров ЕС, Буланьков ЮИ. *Болезни герпесвирусной группы*. Элиста, АПП Джангар, 2005; 64
- Каримова ИМ, ред Скрипкин ЮК. *Герпес вирусная инфекция*. Москва, Медицинское информационное агентство, 2004; 150
- Mocarski ESYr. Impact on and imitation of the major histocompatibility system. *Cell Microbiol* 2004; 6:707-717
- Murphy PM. Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. *Nat Immunol* 2001; 2:116-122
- Becker JL, Miller F, Nuovo GJ et al. Epstein-Barr virus infection of renal proximal tubule cells: possible role in chronic interstitial nephritis. *J Clin Invest* 1999; 104: 1673-1681
- Blowey DL. Nephrotic syndrome associated with an Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:507-508
- Tsai J-D, Lee H-Ch, Lin Ch-Ch et al. Epstein-Barr virus – associated acute renal failure: Diagnosis, treatment, and

follow-up. *Pediatr Nephrol* 2003;18: 667-674

39. Joh K, Kanetsuna Y, Ishikawa Y et al. Epstein-Barr virus genome-positive tubulointerstitial nephritis associated with immune complex-mediated glomerulonephritis in chronic active EB virus infection. *Virchows Arch* 1998; 432: 567-573

40. Kano K et al. Glomerulonephritis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 89-92

41. Imata H, Horikoshi S, Shirato I, Tomito YA. Epstein-Barr virus detection in kidney biopsy specimens correlates with glomerular mesangial injury. *J Kidney Dis* 1998; 32: 785-793

42. Uj M, Nagy J, Trinn C. Antibodies to viruses of the herpes group in glomerulonephritis of membranous, membranoproliferative and IgA types. *Int Urol Nephrol* 1988; 20: 201-209

43. Toth T, Szucs S. Focal-segmental glomerulonephritis associated with herpes simplex encephalitis. *Child Nephrol Urol* 1989; 9: 173-175

44. Lin Ch-Y et al. Nephrotic syndrome associated with Varicella Infection. *Pediatrics* 1985;75(6)

45. Ершов ФИ, Касьянова НВ Цитомегаловирусная инфекция (современные данные об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии). *Инфекции и антимикробная терапия* 2002;4

46. Заплатников АЛ, Коровина НА, Корнева МЮ, Чебуркин АВ. Внутриутробные инфекции. *Лечащий врач* 2005; 8:54-62

47. Кудашов НИ. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных: диагностика и лечение. *Лечащий врач* 2006; 3

48. Grazia Revello Maria, Giuseppe Gerna. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the mother, fetus, and Newborn Infant. *Clinical Microbiology Reviews* 2002;15(4): 680-715

49. Waldman M, Kopp JB. Parvovirus and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 47-56

50. Iwafuchi Y et al. Acute endocapillary proliferative glomerulonephritis associated with human parvovirus B19 infection. *Clin Nephrol* 2002; 57:246-250

51. Komatsuda A, Ohtani H, Nimura T, Yamaguchi A. Endocapillary proliferative glomerulonephritis in a patient with human parvovirus B19 infection. *Am J Kidney Dis* 2000;36: 851-854

52. Wirenga KJ et al. Glomerulonephritis after human parvovirus infection in homozygous sickle-cell disease. *Lancet* 1995;346:475-476

53. Tanawattanacharoen S et al. Parvovirus B19 DNA in kidney tissue of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1166-1174

54. Moudgil A, Nast CC, Bagga A et al. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2001; 59:2126-2133

55. Metselaar HJ, Weimar W. Cytomegalovirus infection and renal transplantation. *J Antimicrob Chemother* 1989;23:37-45

56. Pahary A, Rees L. BK virus-associated renal problems-clinical implications. *Pediatr Nephrol* 2003;8:743-748

Поступила в редакцию 25.03.2010 г.

Принята в печать 02.06.2010 г.

© Е.В.Левитина, А.Н.Шишкин, Д.А.Ниаури, 2010
УДК 618.2/.3-056.27]:616.61-072.74-072.1

Е.В. Левитина^{1,3}, А.Н. Шишкин¹, Д.А. Ниаури²

ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ У БЕРЕМЕННЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

E.V. Levitina, A.N. Shishkin, D.A. Niaury

ESTIMATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND MICROALBUMINURIA IN PREGNANT WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME

Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет: ¹кафедра терапии, ²кафедра акушерства и гинекологии, ³Центр планирования семьи и репродукции, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – оценить функцию эндотелия путем изучения эндотелийзависимой вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии и уровень микроальбуминурии у беременных с метаболическим синдромом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 106 беременных с метаболическим синдромом и 31 беременную без признаков метаболического синдрома. Всем обследованным женщинам проводили пробу с реактивной гиперемией и определяли уровень микроальбуминурии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 52% беременных с метаболическим синдромом выявлена патологическая реакция в пробе с реактивной гиперемией, из них у 78% беременных во II триместре. Микроальбуминурия выявлена у 38,6% беременных основной группы, из них у 80% в III триместре. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Во время беременности у женщин с метаболическим синдромом происходит ухудшение функции эндотелия в результате нарушения кардиоваскулярной адаптации к состоянию беременности.

Ключевые слова: метаболический синдром, эндотелийзависимая вазодилатация, микроальбуминурия.

ABSTRACT

THE AIM. To assess the endothelial function by examining the endothelium-depended vasodilatation in the test with reactive hyperemia of the humeral artery and the level of microalbuminuria in pregnant with metabolic syndrome. **PATIENTS AND METHODS.** Inspected 106 pregnant women with metabolic syndrome and 31 pregnant women without signs of metabolic syndrome. All women conducted a sample survey with reactive hyperemia and determined the level of microalbuminuria. **RESULTS.** 52% of pregnant women with the metabolic syndrome identified pathological reaction in the test with reactive hyperemia, of them from 78% of pregnant women in the second trimester. Microalbuminuria identified from 38.6% of pregnant women major group of them from 80% in the third trimester. **CONCLUSION.** During pregnancy in women with metabolic syndrome deteriorates endothelial function as a result of the deterioration of cardiovascular adaptation of state of pregnancy.

Key words: metabolic syndrome, endothelium-depended vasodilatation, microalbuminuria.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром является актуальной проблемой современной медицины, поскольку приводит к развитию целого ряда тяжелых заболеваний. Наиболее значимыми из них являются сахарный диабет II типа и сердечно-сосудистые заболевания.

Понятие метаболического синдрома в настоящее время включает (Рекомендации EDA, 2005): абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет II типа, артериальную гипертензию, дислипидемию, гиперурикемию,

микроальбуминурию [1–3]. Для установления диагноза достаточно трех из вышеперечисленных критериев.

Изменения в работе сердечно-сосудистой системы служат значимой частью процесса приспособления организма к беременности [4–7]. Центральным звеном адекватной адаптации сердечно-сосудистой системы к состоянию беременности считается системная вазодилатация, обусловленная повышенной секрецией оксида азота [8–10]. Методы оценки функции эндотелия периферических артерий основаны на измерении диаметра сосуда. В настоящее время широко используется проба с реактивной гиперемией плечевой артерии с применением ультразвука высокого разрешения,

Левитина Е.В. Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 4. Центр планирования семьи и репродукции. E-mail: Lev-0715@yandex.ru

предложенная D.S. Celemajer в 1992 г. [11–13]. Метод основан на способности эндотелия в норме высвобождать оксид азота и другие вазодилаторы в ответ на напряжение сдвига (реактивную гиперемия). При сохраненной функции эндотелия это приводит к потокзависимой дилатации артерии.

В 2002 г. были опубликованы современные международные рекомендации по ультразвуковому исследованию ЭЗВД, а указанный метод признан безопасным и высокоспецифичным в оценке степени выраженности дисфункции эндотелия [14–16].

Таким образом, применение данного метода возможно практически у всех пациентов, в том числе и у беременных женщин. Преимущество метода – простота исполнения, неинвазивность, возможность повторного применения столько раз, сколько это необходимо.

Микроальбуминурия многими исследователями расценивается также как проявление эндотелиальной дисфункции. Микроальбуминурия (МАУ) при большинстве патологических условий связана с нарушением капиллярной стенки клубочка с трансапикальной потерей альбумина и потому определяется как четкий маркер развития системной эндотелиальной дисфункции.

Это подтверждается тем, что наличие микроальбуминурии, как правило, коррелирует с появлением признаков эндотелиальной дисфункции при проведении теста эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии [17].

В связи с этим, целью настоящего исследования было оценить функцию эндотелия путем изучения эндотелийзависимой вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии и уровень микроальбуминурии у беременных с метаболическим синдромом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены беременные женщины в возрасте от 18 до 42 лет в сроки беременности от 9 до 33 нед. В исследуемую группу вошли 106 беременных с признаками метаболического синдрома. Основными критериями включения были:

- абдоминальное ожирение – индекс массы тела (ИМТ) до беременности $>25 \text{ кг/м}^2$ и окружность талии (ОТ) до беременности $> 80 \text{ см}$;
- артериальная гипертензия, предшествующая беременности (АД до беременности $> 135/90 \text{ мм рт. ст.}$);
- гипергликемия и/или нарушение толерантности к глюкозе;
- дислипидемия, представленная гипертриглицеридемией и снижением концентрации ЛПВП.

Для включения в исследуемую группу было достаточно наличия трех из вышеперечисленных критериев.

В группу сравнения вошла 31 беременная без признаков метаболического синдрома (ИМТ до беременности $<25 \text{ кг/м}^2$, ОТ до беременности $<80 \text{ см}$; цифры АД, показатели углеводного и липидного обмена не превышали нормальных).

Оценка ЭЗВД производилась методом триплексного ультразвукового сканирования линейным датчиком 7–8 МГц ультразвуковой системой «ALOKA SSD-900» путем измерения диаметра плечевой артерии до и после 5-минутной окклюзии манжетой сфигмоманометра с давлением, на 50 мм рт. ст. превышающим систолическое. ЭЗВД рассчитывалась как процент прироста диаметра плечевой артерии после декомпрессии по отношению к исходному.

Микроальбумин у беременных определяли в утренней порции мочи турбодиметрическим методом на анализаторе «Bayer Express plus» (Biosystem, Германия). Микроальбуминурию выявляли при превышении показателя выше 20 мг/л.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического ($\bar{X}$), средней ошибки среднего значения (m) – для признаков, имеющих непрерывное распределение; а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями.

Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента, ранговый U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни, а при сравнении частотных величин – χ^2 -критерий Пирсона и точный метод Фишера (ТМФ).

Статистическая обработка материала выполнялась на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

1) *Результаты пробы с реактивной гиперемией.*

В группе контроля средний уровень ЭЗВД составил $12,9 \pm 1,02\%$, что соответствует литературным данным об увеличении ЭЗВД до 13–25% у здоровых беременных по сравнению со здоровыми небеременными.

По результатам реакции ЭЗВД у беременных основной группы были выделены 2 подгруппы.

Показатели ЭЗВД у беременных

Показатель	Группа		t	p
	основная (n=106)	сравнения (n=31)		
Диаметр сосуда исходный, мм	3,06±0,02	3,01±0,04	0,93	>0,05
Диаметр сосуда после нагрузки, мм	3,37±0,02	3,4±0,04	0,65	>0,05
Относительный прирост сосуда, %	10,4±0,48	12,9±1,02	2,30	<0,05

Первую – составила 51 беременная, у которых ЭЗВД существенно не отличалась от контрольной группы и составила в среднем 13,6±0,5%. Вторую подгруппу сформировали из 56 беременных, у которых ЭЗВД была значительно снижена по сравнению с контролем, но не достигла отрицательных значений, составив 6,7±0,2%. Вышеизложенные данные сведены в табл.1.

При оценке относительного прироста диаметра сосуда в основной группе получены следующие данные: у 52% беременных выявлена патологическая реакция пробы с реактивной гиперемией, у 48% беременных – нормальная реакция. При анализе исследуемой группы выяснилось, что в I триместре патологическую реакцию имели 10 (18,2%) беременных, во II триместре – 42 (76,3%), а в III триместре – 3 (5,5%) беременных.

При анализе результатов пробы с реактивной гиперемией в основной группе беременных нормальная реакция получена у 48% пациенток, при этом нарушения углеводного обмена были обнаружены у 10% женщин. Патологическая реакция выявлена более чем у 50% обследованных жен-

щин, из них нарушения углеводного обмена имели сниженную ЭЗВД.

При анализе динамики ЭЗВД в группе контроля нормальная реакция выявлена у 78% беременных, а патологическая – у 19%, при этом имелось нарушение толерантности к глюкозе лишь у 1 беременной, сахарный диабет беременных не был выявлен ни у одной пациентки.

Таким образом, при анализе исследуемых групп нарушение углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе и гестационного диабета встречались достоверно реже среди беременных с нормальной ЭЗВД. Вышеизложенные данные представлены в табл. 2 и 3.

При выяснении акушерско-гинекологического анамнеза обследованных женщин было установлено, что более 40% беременных с патологической ЭЗВД имели в прошлом неразвивающиеся беременности, самопроизвольные выкидыши и бесплодие. Только у 13% беременных с нормальной ЭЗВД был отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Эти данные представлены в табл. 4.

При проведении корреляционного анализа зависимости показателей ЭЗВД от уровня других па-

Таблица 1

щин, из них нарушения углеводного обмена имели 28% беременных женщин, в том числе у 8,5% – сахарный диабет беременных и у 19,8% – нарушение толерантности к глюкозе. Более 20% женщин без нарушений

Таблица 2

Показатели углеводного обмена у беременных основной группы с различной динамикой ЭЗВД, %

Показатели ЭЗВД	Отсутствие нарушений углеводного обмена, %	Нарушение толерантности к глюкозе, %	Сахарный диабет беременных, %	χ^2	p
Нормальная ЭЗВД	40 (37,7)	8 (7,5)	3 (2,8)	12,1	<0,01
Сниженная ЭЗВД	25 (23,6)	21 (19,8)	9 (8,5)		

Таблица 3

Показатели углеводного обмена у беременных контрольной группы с различной динамикой ЭЗВД, %

Показатели ЭЗВД	Отсутствие нарушений углеводного обмена, %	Нарушение толерантности к глюкозе, %	Сахарный диабет беременных, %	χ^2	p
Нормальная ЭЗВД	21 (68)	3 (10)	0	0	>0,05
Сниженная ЭЗВД	6 (19)	1 (3)	0		

Таблица 4

Данные акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток с различной динамикой ЭЗВД, %

Динамика ЭЗВД	Анамнез				χ^2	p
	не отягощен, %	спонтанные аборт, %	неразвивающаяся беременность, %	бесплодие, %		
Нормальная ЭЗВД	66 (48,2)	6 (4,4)	2 (1,5)	1 (0,7)	19,2	<0,005
Сниженная ЭЗВД	36 (26,3)	8 (5,8)	11 (8)	7 (5,1)		

Таблица 5

**Показатели корреляционного анализа
зависимости ЭЗВД с другими
компонентами метаболического синдрома**

Компоненты метаболического синдрома	r	p
Срок беременности	-0,21	<0,05
Акушерско-гинекологический анамнез	-0,26	<0,01
Холестерин	0,003	>0,05
Триглицериды	-0,12	>0,05
ЛПВП	-0,06	>0,05
ЛПНП	0,03	>0,05
Тест с глюкозой	-0,31	<0,01
Микроальбуминурия	0,03	>0,05
ИММЛЖ	-0,05	>0,05

Таблица 6

**Показатели корреляционного анализа
зависимости микроальбумина мочи
с другими компонентами
метаболического синдрома**

Компоненты метаболического синдрома	r	p
Холестерин	0,19	<0,05
Мочевая кислота	0,19	<0,05
Инсулин	0,33	<0,01
ЛПНП	0,18	>0,05

раметров метаболического синдрома установлено, что достоверная прямая корреляция имела место между ЭЗВД и уровнем триглицеридов, нарушением углеводного обмена, паритетом беременности и показателем индекса массы миокарда левого желудочка. Также отмечено, что динамика показателей зависит от срока беременности: чем больше срок беременности, тем меньше процент прироста диаметра сосуда в пробе с реактивной гиперемией.

Отсутствовала достоверная зависимость между показателем ЭЗВД и других параметров метаболического синдрома. Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 5.

2) *Результаты исследования микроальбуминурии в группах обследованных беременных.*

При исследовании микроальбумина мочи в группе сравнения выявлено, что уровень микроальбумина мочи составил от 4 до 22 мг/л, в среднем $9,3 \pm 0,6$ мг/л.

В основной группе исследуемых женщин уровень микроальбумина мочи варьировал от 3,9 до 69 мг/л, в среднем $17,9 \pm 1,06$ мг/л. При анализе уровня микроальбумина мочи выявлено, что у 38,6% беременных женщин с метаболическим синдромом имеется микроальбуминурия. Из них в I триместре – у 33% беременных, во II триместре – у 37,5% и в III триместре – у 80% беременных.

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная связь между показателем

микроальбумина мочи, холестерина, мочевой кислоты, а также инсулином. Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

Беременность является стрессовой ситуацией, предъявляя повышенные требования ко всем органам и системам, в том числе и сердечно-сосудистой. Длительно существующая гемодинамическая перегрузка при артериальной гипертензии приводит к морфологическим изменениям эндотелия и трансформирует его функции. Происходит гиперплазия и гладкомышечной оболочки сосудов, и их эндотелиальной выстилки, которая травмируется все чаще, а восстанавливается все хуже.

В итоге любые факторы, повреждающие эндотелий, служат основой патологических спастических реакций и приводят к обструкции мелких артерий.

За последние 5 лет было проведено значительное количество исследований, направленных на оценку функции эндотелия при нормально протекающей беременности и при беременности, осложненной гестозом.

Полученные данные несколько отличаются, однако большинством исследователей было выявлено увеличение ЭЗВД у здоровых беременных женщин по сравнению со здоровыми небеременными до 13–30% и снижение ЭЗВД, вплоть до парадоксального вазоспазма у беременных с гестозом. В настоящее время именно с нарушением функции эндотелия ученые связывают такие осложнения беременности, как гестоз и плацентарная недостаточность. Исследование, проведенное И.В. Моисеевой и А.А. Красновой в 2006 г., продемонстрировало, что степень дисфункции эндотелия, оцененная ультразвуковым методом, пропорциональна степени тяжести гестоза [18].

А.Л. Верткин, О.Н. Ткачева, А.В. Барабашкин в 2004 г. показали, что микроальбуминурия является неблагоприятным фактором при артериальной гипертензии в период беременности как для ближайшего, так и для отдаленного прогноза [19]. Было отмечено, что при увеличении сроков гестации увеличивается частота встречаемости пациенток с микроальбуминурией. Авторы показали, что МАУ является предиктором развития преэклампсии. Через полгода после родов у большинства женщин, перенесших артериальную гипертензию беременных, признаки дисфункции эндотелия и МАУ сохраняются.

Результаты настоящего исследования показывают, что дисфункция эндотелия и микроальбуминурия выявляются уже с первых недель беремен-

ности. Это связано с тем, что эндотелиопатия у женщин с метаболическим синдромом имела место еще до беременности. С увеличением срока гестации у женщин с метаболическим синдромом происходит ухудшение функции эндотелия в результате нарушения кардиоваскулярной адаптации к состоянию беременности и дисрегуляции тонуса сосудов [20, 21].

Все вышеизложенное позволяет предположить, что при оценке состояния сердечно-сосудистой системы у беременных с метаболическим синдромом с самых ранних сроков беременности и даже ее планирования большое значение приобретает выявление дисфункции эндотелия как вероятного предиктора развития плацентарной недостаточности [22, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременные с метаболическим синдромом в большинстве своем имеют дисфункцию эндотелия и, следовательно, входят в группу риска по развитию гестоза и плацентарной недостаточности. Нарушение ЭЗВД, полученное в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии, и микроальбуминурия, выявленные в I триместре беременности у женщин с метаболическим синдромом, являются предикторами развития гестоза и плацентарной недостаточности во второй половине беременности. Определение микроальбумина мочи и проба с реактивной гиперемией плечевой артерии являются простыми, достоверными и безопасными методами оценки функции эндотелия у беременных женщин.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алмазов ВА, Благодосклонная ЯВ, Шляхто ЕВ, Красильникова ВИ. *Метаболический сердечно-сосудистый синдром*. СПб., 1999; 198
2. Алешин С. *Метаболический синдром X. Гипертония: ответный удар*. М., 2004; (6):51-58
3. Шишкин АН, Строев ЮИ, Чурилов ЛП, Левитина ЕВ, Лукина ЕВ, Кононова ЮА. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 3. Лечение и профилактика. *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11*. 2009;(3): 24-37
4. Dzau VJ, Gibbons GH. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. *Hypertension* 1991; (18):115-121
5. Петрищев НН. *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция*. СПб., 2003;4-38
6. Бувальцев ВИ, Спасская МБ, Небиридзе ДВ. Фармакологическая модуляция синтеза оксида азота у беременных с артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией. *Клин мед* 2003;(7):51-55
7. Williams DJ, Vallance PJ, Neild GH et al. Nitric oxide-mediated vasodilatation in human pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1997;272 (2):H748-H752
8. Моисеева ОМ, Александрова ЛА, Емельянов ВИ и др. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни. *Арт гипер* 2003;(6):202-205.
9. Голиков ПП. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М., 2004;180
10. Ванхутте ПМ. Эндотелийзависимые вазомоторные реакции и гормональная активность ангиотензинпревращающего фермента. *Кардиология* 1996;(11):71-79
11. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340 (8828):1111-1115
12. Охапкин МБ, Серов ВН, Лопухин ВО. Преэклампсия: гемодинамический адаптационный синдром. *АГ-инфо* 2002; (3): 9-12
13. Блощинская ИА. Вазорегуляторная функция эндотелия при физиологической беременности и гестозе. *Журнал акушерства и женских болезней* 2003; 52 (1):197-200
14. Uehata A, Gerhard MD, Mezerdith IT et al. Close relationship of endothelial dysfunction in coronary and brachial artery. *Circulation* 1993; (88): 611-616
15. Yoshida A, Nacao S, Kobayashi H et al. Noninvasive assessment of flow-mediated vasodilatation with 30-MHz transducer in pregnant women. *Hypertension* 1998; (31): 1200-1201
16. Иванова ОВ, Рогоза АН, Балахонова ТВ и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого напряжения у беременных с артериальной гипертензией. *Кардиология* 1998; (3): 37-41
17. Stehouwer CD, Fischer HR, Van Kuijk AW et al. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 1995;44(5):561-564
18. Моисеева ИВ, Краснова ИА. Ультразвуковой способ исследования функции эндотелия в диагностике позднего гестоза. *Вестник СамГУ, естественнонаучная серия* 2006;(6): 149-152
19. Верткин ФЛ, Мурашко ЛЕ, Ткачева ОН, Тумбаев ЕВ. Артериальная гипертензия беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению. *Рос кард журнал* 2003;(6): 59-65
20. Супряга О.М. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе гипертензивных состояний у беременных. *Акушерство и гинекология* 1995;(6):41-43
21. Мозговая ЕВ. *Эндотелиальная дисфункция при гестозе: Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика*. СПб., 2003; 58
22. Макацария АД, Пшеничникова ЕБ, Пшеничникова ТБ, Бицадзе ВО. *Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии*. М., 2006; 11-192
23. Ли ОА. Оценка эндотелийзависимой вазодилатации у беременных с метаболическим синдромом. *Вестн С.-Петерб ун-та Сер. 11*. 2009;(2): 183-192

Поступила в редакцию 12.01.2010 г.

Принята в печать 02.06.2010 г.

© Е.Р.Макеева, А.М.Шутов, В.А.Серов, О.В.Трошенкина, С.В.Хитева, 2010
УДК 616.61-036.12+616.12-008.46-039]-036.8-08

Е.Р. Макеева¹, А.М. Шутов¹, В.А. Серов¹, О.В. Трошенкина¹, С.В. Хитева¹

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК ВЛИЯЕТ НА ПРОГНОЗ И СТОИМОСТЬ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

E.R. Makeeva, A.M. Shutov, V.A. Serov, O.V. Troshenkina, S.V. Hiteva

CHRONIC KIDNEY DISEASE INFLUENCE ON PROGNOSIS AND READMISSION COST IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Медицинский факультет Ульяновского государственного университета, г.Ульяновск, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить влияние хронической болезни почек (ХБП) на прогноз, а также частоту, длительность госпитализаций и прямые медицинские затраты на стационарную помощь больным с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 308 больных с ХСН (мужчин – 167, женщин – 141, средний возраст – $57,8 \pm 10,8$ года), срок наблюдения составил 60 мес. Основной причиной ХСН было сочетание ИБС и артериальной гипертензии – у 193 (63%) больных. I ФК ХСН диагностирован у 86, II ФК – у 180, III ФК – у 37, IV ФК – у 5 пациентов. Сахарный диабет имели 47 (15,4%) больных. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** ХБП со СКФ < 60 мл/мин/1,73м² наблюдалась у 108 (35,1%) больных с ХСН. Наличие ХБП привело к увеличению смертности от всех причин (относительный риск 1,7), увеличению среднегодового числа госпитализаций на одного больного с ХСН по любым причинам (0,9 [ДИ 95% 0,2–4,2] против 0,7 [ДИ 95% 0,09–2,5], $p < 0,02$), и в связи с обострением сердечно-сосудистых заболеваний – (0,9 [ДИ 95% 0,6–5,2] против 0,6 [ДИ 95% 0,1–3,0], $p < 0,02$). При наличии ХБП со СКФ < 60 мл/мин/1,73м² расходы на стационарное лечение больных с ХСН увеличились на 21%. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Наличие у больных с ХСН хронической болезни почек ведет к увеличению смертности от всех причин, повышает число госпитализаций, длительность и стоимость госпитализаций по всем причинам и в связи с обострением сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: прогноз, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность.

ABSTRACT

THE AIM. To study the effects of chronic kidney disease (CKD) on prognosis, as well as the frequency, duration of hospitalization and direct medical costs on inpatient care for patients with chronic heart failure (CHF). **PATIENTS AND METHODS.** The study involved 308 patients with CHF (men – 167, women – 141, mean age – $57. \pm 10.8$ years) during observation period of 60 months. The main cause of CHF was the combination of ischemic heart disease and arterial hypertension – in 193 (63%) patients. The first functional class (FC) was diagnosed in 86.2 FC – at 180.3 FC – in 37, 4 FC – in 5 patients. 47 (15.4%) patients had diabetes. **RESULTS.** CKD with GFR < 60 ml/min/1.73m² was observed in 108 (35.1%) patients with CHF. The presence of CKD has led to an increase in mortality from all the reasons (relative risk 1.7), increase in average annual number of hospital-governmental organizations in one patient with chronic heart failure for any reason (0.9 [CI 95% 0.2-4.2] against 0.7 [CI 95% 0.09-2.5], $p < 0.02$), and in connection with the aggravation of cardiovascular disease - (0.9 [CI 95% 0.6-5.2] against 0.6 [CI 95% 0.1-3.0], $p < 0.02$). In the presence of CKD with GFR < 60 ml/min/1.73m² cost of hospital treatment of patients with CHF increased by 21%. **CONCLUSION.** The presence of CHF patients with chronic kidney disease leads to increased mortality from all causes, increases the number of hospitalizations, duration and cost of hospitalizations for all causes in connection with the escalation cardiovascular disease.

Key words: prognosis, chronic kidney disease, chronic heart failure.

ВВЕДЕНИЕ

По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в России составляет 8,9% [1]. Известно, что ряд развитых стран тратят от 1 до 2% средств здравоохранения на лечение ХСН [2], при этом до 75% расходов связаны с повторными

госпитализациями больных [3]. В России 62,5% расходов на лечение ХСН приходится на оплату стационарного лечения [4]. Оптимизация лечения ХСН с уменьшением числа повторных госпитализаций необходима как с медицинской, так и социальной точек зрения. В этой связи актуально изучение факторов, влияющих на частоту и длительность госпитализаций больных с ХСН. Одним из состояний, усугубляющих тяжесть сердечной недостаточности, является хроническая болезнь по-

Шутов А.М. Ульяновский государственный университет. 432063, г. Ульяновск - 63, а/я 4595. Тел.: (8422) 55-27-08 (раб.); Факс: (8422) 56-00-82; e-mail: amshu@mail.ru

Характеристика групп больных с ХСН с различной функцией почек

Показатели	Больные с ХСН без ХБП (n = 200)	Больные с ХСН с ХБП (n = 108)
Мужчины	128 (64%)	38 (35%)*
Женщины	72 (36%)	70 (65%)*
Средний возраст (лет)	54,5±11,0	61,1±10,7
Причина ХСН:		
ГБ	48 (25%)	21 (20%)
ИБС	37 (18%)	6 (6%)
ИБС и ГБ	115 (57%)	81 (76%)
Сахарный диабет	27 (14%)	20 (19%)
Перенесли инфаркт миокарда	44 (22%)	13 (12%)
Систолическое АД (мм рт. ст.)	151,4±26,6	160,7±28,4
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	90,9±12,6	93,9±11,8
Фракция выброса <50%	49 (25%)	23 (21%)
Анемия	21 (11%)	21 (19%)

* – $\chi^2=6,94$; $p=0,008$. Различие между другими показателями статистически недостоверно.

чек (ХБП). Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является предиктором неблагоприятного прогноза у больных с ХСН, даже более значимым, чем тяжесть ХСН и фракция выброса левого желудочка [5]. В то же время остается недостаточно изученным, в какой мере ХБП влияет на стоимость медицинской помощи больным с ХСН.

Целью исследования явилось изучение влияния ХБП на прогноз, частоту и длительность госпитализаций, а также на прямые медицинские затраты на стационарную помощь больным с ХСН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование случайным методом было включено 308 больных с ХСН (мужчин – 167, женщин – 141), получавших стационарное лечение в кардиологическом отделении Центральной городской клинической больницы г. Ульяновска с 12 февраля 2000 г. по 27 декабря 2001 г. Средний возраст больных составлял 57,8±10,8 года. Больных с гипертонической болезнью (ГБ) было 69, ишемическую болезнь сердца (ИБС) имели 42, у 193 наблюдалось сочетание ИБС и ГБ, у 3 больных диагностированы пороки сердца. Хроническая сердечная недостаточность I функционального класса (ФК) диагностирована у 86 больных, II ФК – у 180, III ФК – у 37, IV ФК – у 5 пациентов. Сахарный диабет имели 47 (15,4%) больных. Инфаркт миокарда был в анамнезе у 57 (18,1%) пациентов. Критериями исключения являлись онкологические заболевания, первичная почечная патология. Срок наблюдения составил 60 мес.

СКФ определялась по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), хроническую болезнь почек диагностировали согласно NKF K/DOQI, Guidelines, 2002. В последующем при ана-

лизе материала будут сравниваться две группы больных с ХСН: с ХБП (СКФ<60 мл/мин/1,73м² на протяжении 3 мес и более) и без ХБП (СКФ≥60 мл/мин/1,73м²).

Проведен анализ стоимости госпитализаций вследствие всех причин и по поводу обострений сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от наличия ХБП. В связи с отсутствием у некоторых больных достоверных данных о причине смерти анализ смертности от сердечно-сосудистой патологии не проводился. Стоимость госпитализации рассчитывали согласно тарифам 1 койко-дня для кардиологического стационара, утвержденным территориальной программой обязательного медицинского страхования на 2008 год.

Результаты обработаны с применением компьютерного пакета «Statistica v.6,0»: определялись средние значения показателей, стандартное отклонение, F-критерий Кокса для сопоставления времени до наступления смерти, статистическая значимость различий определялась по критерию Манна–Уитни для независимых выборок, рассчитывали критерий χ^2 , проводился многофакторный регрессионный анализ. Показатели представлены как $X \pm SD$. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя скорость клубочковой фильтрации составила 67,7±18,5 мл/мин/1,73м². ХБП со СКФ<60 мл/мин/1,73м² наблюдалась у 108 (35,1%) больных с ХСН. Сравнительная характеристика групп больных с ХСН с ХБП и без ХБП представлена в таблице.

За время 5-летнего наблюдения умерли 55 пациентов (17,8%), в том числе 30 – в группе больных без ХБП и 25 пациентов – в группе больных с ХБП. Относительный шанс смерти в течение 5 лет в группе больных с ХСН с ХБП был в 1,7 раза выше шанса смерти больных без ХБП (рис. 1). Выживаемость больных с ХСН была выше при отсутствии анемии (рис. 2) и при сохранной систолической функции левого желудочка (рис. 3).

При наличии ХБП среднегодовое количество госпитализаций на одного больного с ХСН по любым причинам составило 0,9 (ДИ 95% 0,2–4,2) против 0,7 (ДИ 95% 0,09–2,5) у больных с ХСН без ХБП ($p<0,02$); в связи с обострением сердечно-сосудистых заболеваний – 0,9 (ДИ 95% 0,6–5,2) при наличии ХБП, против 0,6 (ДИ 95% 0,1–3,0) без ХБП ($p<0,02$).

Среднегодовая длительность госпитализаций у больных с ХСН с ХБП по сравнению с больными

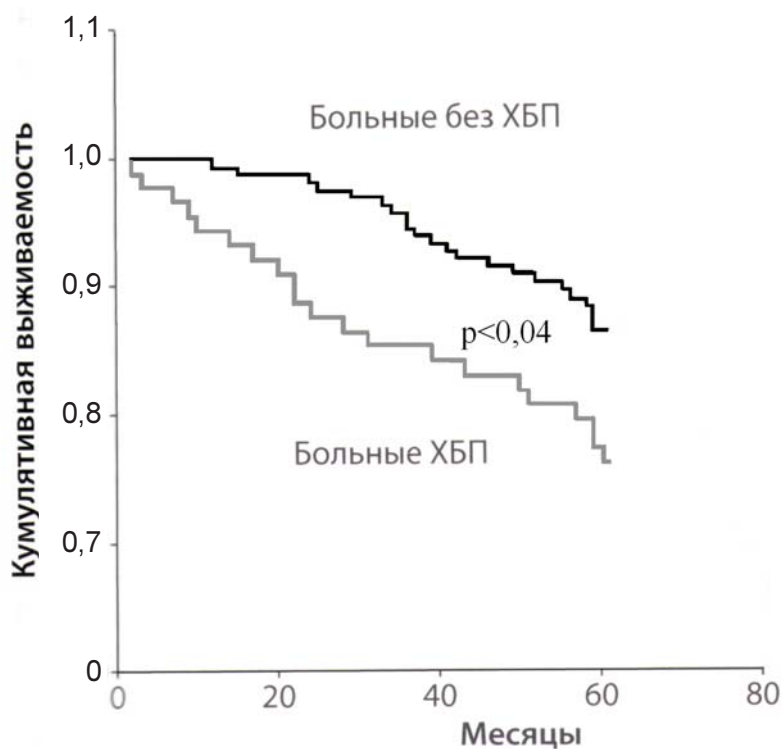


Рис. 1. Кумулятивная выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия хронической болезни почек.

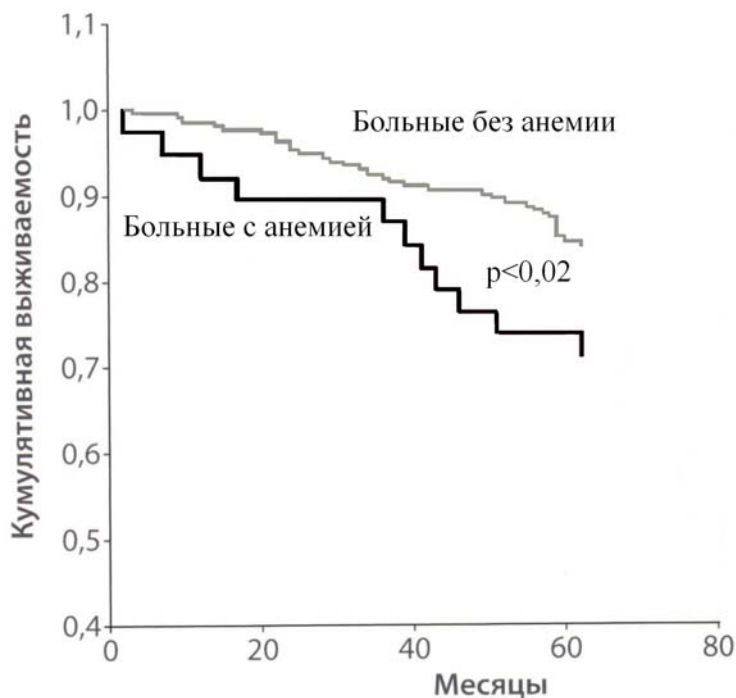


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия анемии.

без ХБП была выше, как по любым причинам: 13,3 (ДИ 95% 11,2–17,4) и 9,9 (ДИ 95% 8,9–12,0) дней соответственно ($p < 0,02$), так и в связи с обострением сердечно-сосудистых заболеваний: 12,9 (ДИ 95% 10,8–17,0) и 9,6 (ДИ 95% 8,6–11,7) дней соответственно ($p < 0,02$).

Наличие ХБП со СКФ < 60 мл/мин/1,73м² увеличивало расходы на стационарное лечение на 21% (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

ХБП диагностирована у 35,1% больных с ХСН. Распространенность ХБП при ХСН, по данным других авторов, колеблется от 25 до 60% [6–9]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о неблагоприятном влиянии ХБП на общую смертность больных с ХСН, что согласуется с данными других авторов [10]. Даже ранние субклинические нарушения функции почек являются независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [11–13]. Причины, по которым ХБП оказывает негативное воздействие на прогноз больных ХСН, до конца не ясны. Известно, что патология почек вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что, в свою очередь, приводит к задержке натрия и воды в организме и ухудшает течение ХСН [14]. Нарушение функции почек посредством ряда нейрогуморальных механизмов приводит к повышению активности симпатической нервной системы [15], на роль которой в прогрессировании ХСН указывают ряд авторов [16]. Другим возможным механизмом, посредством которого патология почек влияет на прогноз больных с ХСН, является анемия [17], в патогенезе которой при ХБП основную роль играют снижение продукции эритропоэтина, дефицит железа и воспаление [18]. Фрамингемское исследование показало, что анемия является независимым фактором риска смерти при ХСН [19],

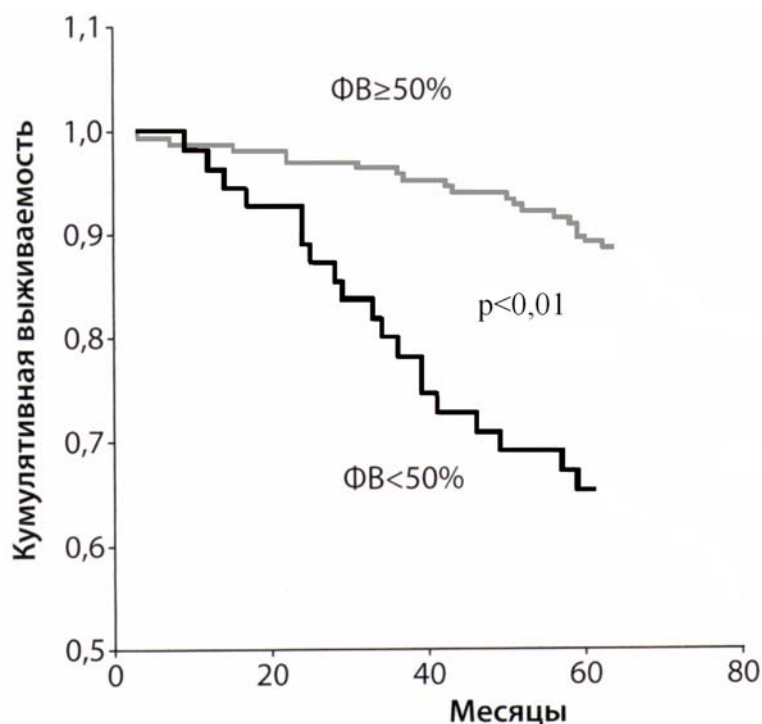


Рис. 3. Кумулятивная выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от величины фракции выброса.

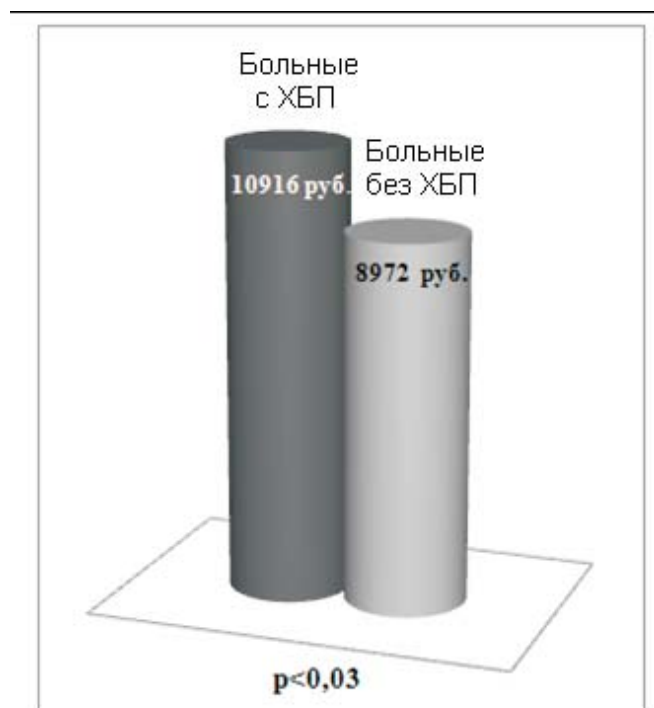


Рис. 4. Средние прямые затраты на стационарное лечение одного больного с ХСН (по тарифам территориальной программы обязательного медицинского страхования на 2008 г.).

в то же время в исследовании М. Petretta и соавт. [20] установлено, что риск смерти для больных с ХСН связан именно со снижением СКФ, а не с анемией. Возможно, дисфункция почек является более ранним предиктором неблагоприятного прогноза больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем анемия. В связи с отсутствием у некоторых больных достоверных данных о причине смерти отдельно анализ смертности от сердечно-сосудистой патологии не проводился.

В ряде зарубежных исследований [21–23] установлено, что затраты на лечение ХСН при снижении функции почек существенно выше. Наши данные свидетельствуют, что такая же закономерность характерна и для России – затраты на стационарное лечение выше у больных с ХСН при наличии ХБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие у больных с ХСН хронической болезни почек ведет к увеличению смертности от всех причин, повышает число госпитализаций, длительность и стоимость стационарного лечения по всем причинам и в связи с обострением сердечно-сосудистых заболеваний. Необходима разработка рациональных подходов к нефро- и кардиопротекции у больных с ХСН, в том числе и с целью уменьшения медицинских затрат.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Фомин ИВ, Беленков ЮН, Мареев ВЮ. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Журнал сердечная недостаточность* 2006; 7(1): 4-7
2. McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 1998;19 (Suppl P):P9-16
3. Jaarsma T, Halfens RJ, Huijter-Abu Saad H. Readmission of older heart failure patients. *Prog Cardiovasc Nurs* 1996;11(1):15-20
4. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Журнал сердечная недостаточность* 2009; 2 (52): 64-106
5. Hillege H, Girbes A, de Kam P et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203-210

6. Hamer RA, El Nahas AM. The burden of chronic kidney disease. *BMJ* 2006; 332:563-564
7. Barsoum RS. Chronic kidney disease in the developing world. *N Engl J Med* 2006; 354:997-999
8. Levey AS, Andreoli SP, DuBose T et al. Chronic kidney disease: common, harmful, and treatable—World Kidney Day 2007. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:374-378
9. Meguid EI, Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005; 365:331-340
10. Frank C, Thomas H, Mark M et al. Detection of Chronic Kidney Disease in Patients With or at Increased Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2006; 114:1083-1087
11. Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-1305
12. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K et al. Reduction in albuminuria translated to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 2005; 45 (2): 198-202
13. Карпов ЮА, Мареев ВЮ, Чазова ИЕ. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью. Проект ТРИ Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ). *Сердечная недостаточность* 2003; 4 (5): 261-265
14. Brewster UC, Setaro JF, Perazella MA. The rennin-angiotensin-aldosterone system: Cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states. *Am J Med Sci* 2003; 326 (1):15-24
15. Kotanko P. Cause and consequences of sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2006; 24(1): 95-99
16. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2007; 8(1): 4-41
17. Zakai NA, Katz R, Hirsch C et al. A Prospective Study of Anemia Status, Hemoglobin Concentration, and Mortality in an Elderly Cohort. The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165 (19): 2214-2220
18. Caramelo C, Justo S, Gil P. Anemia in heart failure: pathophysiology, pathogenesis, treatment, and incognitae. *Rev ESP Cardiol* 2007; 60(80): 848-860
19. Kannel W. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham Study insights. *EUR Heart J* 1987; 8 (Suppl F): 23-29
20. Petretta M, Scopacasa F, Fontanella L et al. Prognostic value of reduced kidney function and anemia in patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8(11): 909-916
21. Smith DH, Gullion CM, Nichols G et al. Cost of medical care for chronic kidney disease and comorbidity among enrollees in a large HMO population. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1300-1306
22. Gregory DD, Sarnak MJ, Konstam MA et al. Impact of chronic kidney disease and anemia on hospitalization expense in patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2003; 92:1300-1305
23. Selby JV, Ray GT, Zhang D et al. Excess costs of medical care for patients with diabetes in a managed care population. *Diabetes Care* 1997; 20:1396-1402

Поступила в редакцию 27.04.2010 г.

Принята в печать 02.06.2010 г.

© В.М.Брюханов, И.В.Смирнов, А.А.Бондарев, Я.Ф.Зверев, 2010
УДК 615.254+613.38]-092.4

В.М. Брюханов¹, И.В. Смирнов¹, А.А. Бондарев¹, Я.Ф. Зверев¹

ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФУРОСЕМИДА У КРЫС НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕЧЕБНО-СТОЛОВЫХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД С РАЗЛИЧНОЙ КИСЛОТНОСТЬЮ

V.M. Bryukhanov, I.V. Smirnov, A.A. Bondarev, Ya.F. Zverev

FUROSEMIDE DIURETIC ACTIVITY IN RATS ON THE BACKGROUND OF MEDICINAL DRINKING MINERAL WATERS WITH DIFFERENT ACIDITY INTAKE

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение влияния минеральных вод Эссентуки №17 и Эссентуки №20 на диуретическую активность фуросемида у крыс. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Исследования проведены на крысах-самцах Wistar, которых содержали на стандартной диете. На протяжении двух недель животные I группы в качестве питья получали водопроводную воду, II группы – щелочную минеральную воду Эссентуки №17, III группы – слабокислую минеральную воду Эссентуки №20. Однократно фуросемид вводили подкожно в дозе 10 мг/кг, длительно – 5 дней по 5 мг/кг. Производили измерения pH мочи, суточного диуреза, экскреции с мочой натрия и калия. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Данные pH-метрии до начала эксперимента во всех трех группах показали значение $7,2 \pm 0,2$. После указанного двухнедельного питьевого режима в I и III группах достоверных изменений в значении pH мочи не было обнаружено. Во II группе, получавшей минеральную воду Эссентуки №17, pH мочи повысился до 8,0. Различий в величине мочевого эффекта фуросемида у животных всех трех групп выявлено не было. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что диуретическая и салуретическая активность фуросемида не изменяется на фоне применения лечебно-столовых минеральных вод Эссентуки №17 и Эссентуки №20. По-видимому, вызываемые ими сдвиги кислотно-основного состава мочи крыс недостаточны для значимого изменения соотношения между ионной и молекулярной формами фуросемида, а значит – для соответствующего изменения активности диуретика.

Ключевые слова: минеральные воды, pH мочи, фуросемид.

ABSTRACT

THE AIM. To evaluate the influence of mineral water Essentuki №17 and Essentuki №20 on the diuretic activity of furosemide in rats. **MATERIALS AND METHODS.** Studies conducted on male rats Wistar, which were maintained on a standard diet. For two weeks, the animals in group I received as drinking tap water, II group – alkaline mineral water Essentuki №17, III group – slightly acid mineral water Essentuki №20. Once furosemide was administered subcutaneously at a dose of 10 mg / kg, for a duration of 5 days to 5 mg / kg. The measurement of pH of urine, daily diuresis, urinary excretion of sodium and potassium was performed. **RESULTS.** These pH-metry before the experiment in all three groups showed the value of $7,2 \pm 0,2$. After two-week drinking water treatment in groups I and III, significant changes in pH of urine were found. In Group II with mineral water Essentuki №17, urine pH increased to 8.0. Difference in magnitude of the diuretic effect of furosemide in animals of all three groups was not identified. **CONCLUSION.** These results suggest that diuretic and saluretic activity of furosemide does not change during treatment with therapeutic mineral waters Essentuki №17 and Essentuki №20. Apparently, they cause changes of acid-base composition of the urine of rats are not sufficient for significant changing balance between ionic and molecular forms of furosemide, and therefore – for the corresponding changes in activity of the diuretic.

Key words: mineral water, pH of urine, furosemide.

ВВЕДЕНИЕ

Ранее нами было показано, что диуретическая активность фуросемида существенно зависит от значения pH мочи в почечных канальцах [1]. Учитывая

это обстоятельство и то, что кислотно-основной состав мочи человека существенно зависит от характера питания и от функционального состояния почек, возникло предположение о том, что применение лечебно-столовых минеральных вод может повлиять на активность фуросемида, изменив величину pH первичной мочи в почечных канальцах.

Смирнов И.В. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40, Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакогнозии и ботаники, тел. (3852) 260829, e-mail: ivan.vl.smirnov@gmail.com

Поэтому было решено изучить влияние широко применяемых лечебно-столовых минеральных вод Эссентуки №17 и Эссентуки №20 на диуретическую активность фуросемида в эксперименте на крысах. Выбор был обусловлен тем, что, как известно, первая минеральная вода является щелочной, а вторая – слабокислой [2–4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены в осенний период на крысах-самцах Wistar массой 220–250 г, которых содержали на стандартной диете в естественном световом режиме. Животные находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи. В исходном периоде, который продолжался 14 дней, крысы I группы (n=12) в качестве питья получали водопроводную воду, II группы (n=12) – минеральную воду Эссентуки №17, III группы (n=12) – минеральную воду Эссентуки №20. До начала и по ходу эксперимента во всех группах измеряли pH мочи. Перед применением диуретика всем крысам подкожно вводили 1 мл физиологического раствора и измеряли суточные показатели мочеотделения, а также экскреции ионов натрия и калия. На следующий день животным всех трех групп вводили подкожно фуросемид в дозе 10 мг/кг, а затем на протяжении 5 дней ежедневно по 5 мг/кг. Ежедневно собирали мочу и исследовали показатели функции почек. Ионы натрия и калия определяли методом пламенной фотометрии на фотометре ПАЖ-3. Определение pH проводили с помощью иономера И-130. Исследования на животных проводили в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приказ МЗ

Мочегонная активность фуросемида на фоне применения минеральных вод

Показатели функции почек	Контрольное введение 1 мл 0,9% р-ра NaCl	Введение 10 мг/кг фуросемида однократно		Введение 5 мг/кг фуросемида		
		1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
I группа (водопроводная вода)						
Диурез, мл/сут	7,7±1,23	21,2±2,51	22,0±2,85	22,0±2,62	24,7±3,00	23,8±1,91
Экскреция натрия, мкмоль/сут	33±8,4	1072±148,6	316±34,1	303±32,2	377±57,9	381±43,1
Экскреция калия, мкмоль/сут	130±19,2	675±58,4	559±68,1	577±53,6	590±43,8	418±27,3
II группа (минеральная вода Эссентуки №17)						
Диурез, мл/сут	7,7±1,28	25,3±3,55	24,0±2,16	28,1±1,86	23,5±2,34	23,8±1,90
Экскреция натрия, мкмоль/сут	2073±424,5	3801±399,8	3565±279,3	5854±314,2	4129±290,5	3818±263,5
Экскреция калия, мкмоль/сут	95±22,7	504,8±107,37	723±48,5	459±46,0	389±28,3	456±50,2
III группа (минеральная вода Эссентуки №20)						
Диурез, мл/сут	5,3±1,23	20,8±1,93	18,9±1,34	17,7±2,10	19,4±1,79	20,3±1,64
Экскреция натрия, мкмоль/сут	97±16,7	1068±95,8	642±42,8	553±64,6	289±36,5	274±28,5
Экскреция калия, мкмоль/сут	100±15,7	482±34,0	680±44,9	689±55,7	672±45,7	488±28,3

Примечание. Все показатели после введения фуросемида достоверно превосходят результаты контрольного введения.

СССР №75 от 12.08.1987 г.) и Федеральным законом РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 года. Результаты обрабатывали методом вариационных рядов с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Анализ данных выполнен с использованием программы Biostat для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные рН-метрии до начала эксперимента во всех трех группах показали значение водородного показателя $7,2 \pm 0,2$. После двухнедельного применения водопроводной воды и минеральной воды Эссендуки №20 (группы I и III) достоверных изменений величины рН мочи не было обнаружено. Во II группе, получавшей минеральную воду Эссендуки №17, значение рН мочи увеличилось с 7,2 до 8,0.

Результаты исследования активности фуросемида во всех трех группах представлены в таблице (таблица).

Из таблицы видно, что у всех животных фуросемид вызывал мощный диуретический, натрийуретический и калийуретический эффект. Правда, абсолютные величины экскреции натрия в группе II, получавшей щелочную минеральную воду Эссендуки №17, были значительно выше, чем в других группах. Это не вызывает удивления, поскольку объясняется изначально высоким содержанием натрия в этой минеральной воде. Это обеспечило высокое насыщение организма крыс II группы натрием, что и обусловило его более значимую экскрецию в исходном периоде, как и более мощную натрийуретическую реакцию на введение фуросемида. Других отличий между группами в ответ на применение фуросемида зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что использование слабокислой минеральной воды Эссендуки №20 не изменило рН мочи и соответственно не повлияло на величину диуретического эффекта фуросемида. Применение же щелочной минеральной воды Эссендуки №17 также не изменило диуретическую активность фуросемида, хотя рН мочи несколько возрастал. Мы полагаем, что это отнюдь не противоречит данным, полученным нами ранее, относительно вклада рН первичной мочи в обеспечение эффекта изучаемого диуретика.

Проведенные нами эксперименты выявили значительное увеличение активности препарата при снижении рН мочи ниже 6,6. При этом диуретический эффект увеличивался более чем вдвое по

сравнению с таковым при контрольной величине рН 7,2. В то же время, в диапазоне рН между 6,6 и 8,0 эффект фуросемида не изменялся, а при дальнейшем повышении рН активность диуретика снижалась [5]. Дополнительные исследования позволили предположить, что эти различия связаны с изменением доли молекулярной формы фуросемида в просвете канальца при варьировании рН мочи. Так, показано, что активной формой диуретика, блокирующей транспорт ионов в просвете почечных канальцев, является молекулярная. Ее константа равновесия составляет $K=8,61 \cdot 10^8$ при температуре 37°C [6]. Ионизированная же часть фуросемида окружена сольватной оболочкой из молекул воды и не может образовывать прочные водородные связи с белками-мишенями, так что константа равновесия этого взаимодействия равна всего $K=5,1 \cdot 10^3$. Доля молекулярной формы препарата при рН 6,6 составляет 4,5 (т.е. в 4,5 раза больше, чем при контрольном значении рН 7,2) и существенно возрастает с повышением кислотности мочи. При значении рН 5,6 доля активной формы равна уже 25, тогда как при значении рН 8,7 эта доля составляет всего 0,4. В эксперименте с изменением водородного показателя мочи крыс было также показано, что между долей молекулярной формы препарата и его диуретической активностью существует прямая зависимость. Поэтому применение фуросемида на фоне приема веществ, подкисляющих мочу, сопровождается существенным увеличением его активности в эксперименте на крысах [7]. Учитывая вышеизложенное, не вызывает удивления то, что небольшое увеличение рН с 7,2 до 8,0, которое мы наблюдали при применении щелочной минеральной воды, не смогло повлиять на диуретическую активность фуросемида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что диуретическая и салуретическая активность фуросемида не изменяется на фоне применения лечебно-столовых минеральных вод Эссендуки №17 и Эссендуки №20. По-видимому, вызываемые ими сдвиги кислотно-основного состава мочи крыс недостаточны для значимого изменения соотношения между ионной и молекулярной формами фуросемида, а значит – для соответствующего изменения активности диуретика.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Брюханов ВМ, Смирнов ИВ, Бондарев АА, Бакало СА, Удут ВВ. Диуретическая активность фуросемида на фоне

применения аскорбиновой кислоты. Создание новых лекарственных препаратов: Материалы конференции. Под ред. Е.Д. Гольдберга. – Томск: Из-во Том. ун-та, 2007; 74-75

2. Джиоев ИГ. Экспериментально-клинический анализ механизмов действия минеральной воды «Тиб-2» на функции почек. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону, 2004; 24

3. Карпухин МВ, Ли АА, Гусев МЕ. *Восстановительная терапия урологических и андрологических больных на курортах Европы*. М., 2003; 144

4. Coen G, Sardella D, Barbera G et al. Urinary composition and lithogenic risk in normal subjects following oligomineral versus bicarbonate-alkaline high calcium mineral water intake. *J Urol Int* 2001; 67 (1): 49-53

5. Бондарев АА, Смирнов ИВ. Оценка энергии взаимодействия некоторых функциональных групп лекарственных веществ с белковыми молекулами в водной среде. *Известия ТПУ* 2006; 309 (4): 101-104

6. Смирнов ИВ, Брюханов ВМ, Бондарев АА и др. О роли карбоксильной группы в молекуле фуросемида. *Психофармакология и биологическая наркология* 2007; (7): 1876

7. Брюханов ВМ, Смирнов ИВ, Бондарев АА и др. Экспериментальное и теоретическое изучение механизма диуретической активности фуросемида. *Психофармакология и биологическая наркология* 2007; (7): 1953

Поступила в редакцию 12.01.2010 г.

Принята в печать 02.06.2010 г.

© И.Я.Де Йонг, А.Й.Бреусма, С.Х.Аль-Шукри, С.Ю.Боровец, М.А.Рыбалов, 2010
УДК 616.65-006.6-08.849-002.193]-073.756.8

*И.Я. Де Йонг¹, А.Й. Бреусма¹, С.Х. Аль-Шукри², С.Ю. Боровец²,
М.А. Рыбалов²*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ¹¹C-ХОЛИН ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ РЕЦИДИВА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИОТЕРАПИИ

I.Ya. De Yong, A.Y. Breusma, S.H. Al-Shukri, S.Yu. Borovets, M.A. Rybalov

THE EFFECTIVENESS OF ¹¹C-CHOLINE POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER RECURRENCE AFTER RADIOTHERAPY

¹Кафедра урологии медицинского центра университета г. Гронинген, Нидерланды; ²кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ данного исследования является оценка эффективности и информативной значимости ¹¹C-холин позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в диагностике местного рецидива рака предстательной железы (РПЖ) у больных после радиотерапии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В основу исследования положены результаты обследования и лечения 52 больных, обследованных в клинике урологии медицинского центра университета г. Гронинген (Нидерланды) после проведенной им радиотерапии по поводу гистологически подтвержденного рака простаты. Производили сравнение клинико-морфологических параметров у пациентов с признаками местного рецидива РПЖ после радиотерапии, обнаруженного с помощью ПЭТ, с гистопатоморфологическими результатами биопсии предстательной железы. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** По данным ПЭТ, местный рецидив был диагностирован у 42 больных: у 15 (36%) пациентов – одиночный рецидивный очаг новообразования, у 27 (64%) – «рассеянные» очаги. При этом совпадение данных ПЭТ с результатами биопсии простаты в диагностике рецидива имело место у 32 (76%) больных. Из остальных 10 пациентов: у трех больных были обнаружены отдаленные метастазы по данным ПЭТ, подтвержденные результатами компьютерной томографии и сцинтиграфии костей, двоим больным назначали гормональную терапию в связи с быстро прогрессирующей болезнью, пяти больным проведена локальная криотерапия, на фоне которой было отмечено снижение уровня простатоспецифического антигена (ПСА) в плазме крови. В целом, с помощью ПЭТ морфологически подтвержденный местный рецидив рака простаты удалось обнаружить у 37 из 42 (88%) пациентов. Совпадение результатов ПЭТ с результатами биопсии в отношении локализации рецидива было отмечено у 7 из 15 (47%) больных, у которых выявляли односторонний (в одной доле простаты) рецидив РПЖ, и у 11 из 27 (41%) – при двустороннем опухолевом процессе (в обеих долях). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение ¹¹C-холин ПЭТ позволяет в большинстве случаев выявлять местный рецидив РПЖ у больных, перенесших радиотерапию. Однако точность данного метода в определении распространенности очагов рецидивных новообразований РПЖ недостаточна, достоверные данные могут быть получены только с использованием биопсии предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика, ¹¹C-холин позитронно-эмиссионная томография.

ABSTRACT

THE AIM of this study is to evaluate the effectiveness and informative value ¹¹C-choline positron emission tomography (PET) in diagnosis of local recurrence of prostate cancer (PC) in patients after radiotherapy. **PATIENTS AND METHODS.** The research is based on the results of the survey and treatment of 52 patients examined in the clinic Urology Medical Center, University of Groningen (Netherlands) following radiotherapy at the histologically confirmed prostate cancer. The comparison was made between the clinical and morphological parameters in patients with signs of local recurrence after radiotherapy of prostate cancer detected by PET, with histopatomorfoloogieskimi results of a biopsy of the prostate. **RESULTS.** According to PET, local recurrence was diagnosed in 42 patients: in 15 (36%) patients – a single focus of recurrent tumor, in 27 (64%) – «scattered» hot spots. This coincidence PET findings with the results of prostate biopsy in the diagnosis of recurrence occurred in 32 (76%) patients. Of the remaining 10 patients: three patients had distant metastases according to PET, confirmed by the results of computed tomography and bone scintigraphy, two of the patients had hormone therapy in connection with rapidly progressive disease, five patients underwent local cryotherapy, were was observed reduction in prostate antigen (PSA) in blood plasma. In general, using PET morphologically confirmed local recurrence of prostate cancer was detected in 37 out of 42 (88%) patients. The coincidence of the results of PET and biopsy results with regard to the localization of recurrence was noted in 7 of 15 (47%) patients who had revealed a unilateral (one share of the prostate), prostate cancer recurrence, and in 11 out of 27 (41%) – with bilateral neoplastic process (in both lobes). **CONCLUSION.** Application of ¹¹C-choline PET in most

cases to identify local recurrence of prostate cancer patients undergoing radiotherapy. However, the accuracy of this method in determining the prevalence of foci of recurrent tumors of prostate cancer is insufficient reliable data can be obtained only by using a biopsy of the prostate.

Key words: prostate cancer, diagnosis, ^{11}C -choline positron emission tomography.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) – это широко распространенное заболевание во всем мире. Он обнаруживается примерно в 25% случаев из всех впервые диагностированных злокачественных новообразований у мужчин в США и явился второй из десяти основных причин смерти от онкологических болезней в 2008 г. [1]. Несмотря на проведенные многочисленные исследования, одним из актуальных вопросов остается поиск новых оптимальных методов диагностики рецидивов РПЖ после радиотерапии.

Радиотерапия – один из методов лечения рака простаты. Она может быть использована на ранних стадиях болезни или после радикальной простатэктомии (РПЭ) в качестве адъювантной терапии. Повышение уровня простатоспецифического антигена (ПСА) в плазме крови после радиотерапии является ранним признаком возникновения рецидива рака простаты в среднем у 3/4 больных [2,3]. По данным G.K. Zagars [4], у 80% мужчин после радиотерапии по поводу локализованного РПЖ отмечается повышение уровня ПСА в среднем в течение 5 лет наблюдения.

При радиотерапии по поводу рака простаты лучевому воздействию, как правило, подвергается вся предстательная железа, поскольку рак данной локализации в большинстве случаев рассматривается как многоочаговый. Однако результаты многих исследований доказывают, что у значительного числа больных имеют место гистологически верифицированные очаги злокачественных новообразований лишь в одной доле предстательной железы или выявляют одиночный очаг. Среди мужчин, перенесших радиотерапию, у 10–40% больных злокачественный процесс выявляют только в одной доле простаты, а у 10–44% – в одном очаге [5]. Эти данные позволяют считать, что 10–50% больных, которым проводили лучевое лечение всей предстательной железы, могла быть выполнена радиотерапия одиночного очага новообразования или нескольких очагов одной доли простаты [5].

На данный момент не существует достаточно надежного неинвазивного метода диагностики рецидива рака простаты, определения локализации и распространенности очагов новообразования у

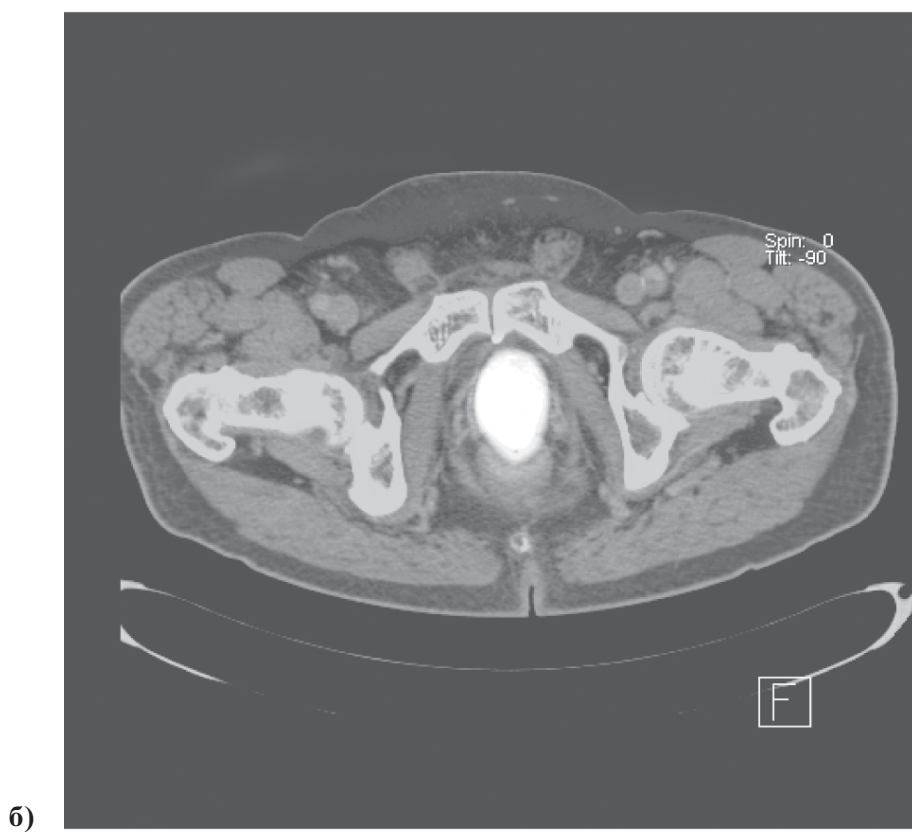
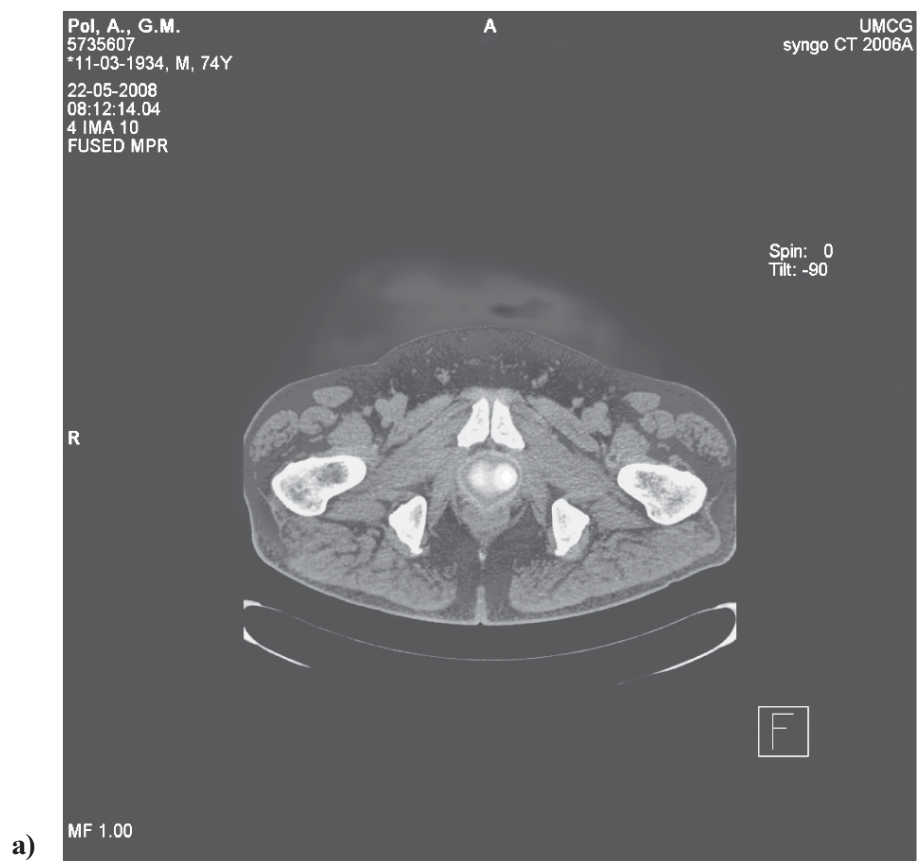
больных после лучевой терапии РПЖ. Компьютерная томография (КТ) и магнито-резонансная томография (МРТ) не достаточно информативны, но могут использоваться в обнаружении метастазов в лимфатических узлах, поскольку чувствительность данных методов исследования составляет 30–80% [6]. В настоящее время проводится поиск новых методов диагностики, позволяющих визуально определять рецидивные очаги РПЖ. Наиболее перспективными на данный момент являются вновь созданные модификации МРТ (диффузионная МРТ, магнито-резонансная спектроскопия, динамическая МРТ с контрастным веществом) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

По данным ранее выполненных исследований, ПЭТ уже зарекомендовала себя как одна из перспективных технологий диагностики рецидива РПЖ после курса радиотерапии [7–10]. ^{11}C -холин – один из наиболее часто применяемых радиофармпрепаратов для визуализации очагов новообразований данной локализации [11]. Одно из недавно проведенных нами исследований на большой группе больных с повышенным уровнем ПСА после сеансов радиотерапии подтверждает высокую чувствительность ^{11}C -холин ПЭТ в диагностике очагов рецидива РПЖ [12]. Все большую клиническую значимость приобретают новые методы локальной терапии рака простаты, такие как сфокусированное ультразвуковое излучение высокой интенсивности и локальная криотерапия предстательной железы. Отбор пациентов и эффективность лечения могут быть оптимизированы, если станет возможным точно определять локализацию очагов рецидивов и их границы, а также выполнять хирургические вмешательства с использованием средств визуализации очагов в режиме реального времени.

Целью данного исследования явилась оценка диагностической значимости ^{11}C -холин ПЭТ в диагностике и определении локализации очагов рецидива РПЖ у больных, перенесших радиотерапию предстательной железы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование были включены пациенты, которых наблюдали после проведенной им



Типичные случаи одиночных (а) и «рассеянных» (б) очагов по данным ПЭТ/КТ.

Таблица 1
Клинические характеристики пациентов (n = 42)

Признаки	Средний показатель/ диапазон		
Возраст при обследовании (годы)	70,4 / 50–81		
Первичный ПСА (нг/мл)	21,3 / 5–132		
ПСА при ПЭТ (нг/мл)	11,6 / 0,6–47		
Первичная стадия	T1	T2	T3
Количество больных	15	12	15
Значение суммы баллов по шкале Глисона	4–6	7	8–10
Число больных	12	23	7

радиотерапии по поводу гистологически подтвержденного РПЖ. Критерием включения в проводимое исследование был биохимический рецидив РПЖ после радиотерапии. Данный критерий был предложен Американским обществом лечебной радиологии и онкологии в 1997 г. Из этой группы больных мы выбрали пациентов с признаками локального рецидива РПЖ, определяемого по данным ПЭТ. В течение года перед ПЭТ никому из пациентов не проводили адъювантную гормональную терапию. Все пациенты дали свое письменное согласие на участие в исследовании и были информированы о возможных осложнениях, исследование было одобрено этическим комитетом.

Для определения стадии РПЖ пользовались классификацией TNM 1997 г. У пациентов с признаками биохимического рецидива и пальпируемой/видимой опухолью под контролем трансректального ультразвукового исследования выполняли мультифокальную биопсию простаты. Диагноз первичного РПЖ и рецидива подтверждали результатами патоморфологического исследования, проводили оценку степени злокачественности новообразования по шкале Глисона (гистологические препараты окрашивали гематоксилином – эозином).

¹¹C-холин получали, используя циклотрон по методу, описанному Т. Нара [13]. Перед ПЭТ-исследованием пациенты с вечера не должны были принимать пищу, разрешалось только пить воду и принимать необходимые лекарства. Обследование проводили, используя ECAT 951/31 (до 2004 г.) и ECAT Exact HR+PET camera (Siemens/CTI,

Knoxville, TN, USA). Трансмиссионное сканирование выполняли в 3 позициях (по 10 мин на каждую), исследуя органы таза непосредственно после внутривенного введения 400 МБк ¹¹C-холина. Через 5 мин после инъекции проводили эмиссионное сканирование этой же анатомической области (по 7 мин на каждую позицию). Компьютерное изображение ложа простаты соответствовало первой позиции. КТ проводили отдельно, и её изображение наслаивали на соответствующие области визуализации, полученные по результатам ПЭТ, что помогало уточнить локализацию новообразования (пользовались пакетом прикладных программ Standard Esoft Software).

При оценке результатов ПЭТ два независимых опытных рентгенолога анализировали результаты ПЭТ. Локальный рецидив предполагали при повышенном накоплении радиофармпрепарата внутри контура предстательной железы. Интенсивность накопления последнего оценивали по 4-балльной шкале (0 баллов – накопление радиофармпрепарата отсутствует, 1 балл – имеет место фоновое накопление радиофармпрепарата, 2 балла – накопление радиофармпрепарата выше фонового, 3 балла – высокая интенсивность накопления радиофармпрепарата). Очаги с уровнем накопления радиофармпрепарата, соответствующие 2 и 3 баллам, считали злокачественными. Очаг рецидива РПЖ классифицировали как одиночный, если определялся один ограниченный участок накопления радиофармпрепарата, и как «рассеянный» – в случае неоднородного накопления ¹¹C-холина в предстательной железе (рисунок). Также проводили измерение SUV (стандартизованный уровень накопления), используя 70% порог SUV от SUV max. Результаты ПЭТ сравнивали с клиническими и гистопатоморфологическими данными, полученными после биопсии предстательной железы.

У всех наблюдаемых пациентов раз в полгода определяли уровень ПСА в плазме крови с использованием автоматического хемилюминесцентного иммунологического анализа микрочастиц на

Таблица 2
Сравнение данных ПЭТ и результатов биопсий, SUV, ПСА

Клинико-морфологические данные	Результаты ПЭТ	
	Рассеянные очаги	Одиночные очаги
Результаты биопсии – отрицательные	2	3
изменения, вызванные воздействием радиотерапии	5	1
односторонние очаги	9	7
двусторонние очаги	11	4
Уровень ПСА во время ПЭТ (средний), нг/мл	12,98	10,70
SUV (стандартизованный уровень накопления)	3,44	3,28

Architect platform (Abbott Diagnostics Division, Abbott Park, Illinois, USA). Пациентам с признаками биохимического рецидива проводили пальцевое ректальное исследование и мультифокальную биопсию простаты под трансректальным ультразвуковым контролем. Диагноз рецидива РПЖ устанавливали после гистологического подтверждения

диагноза – выполнения биопсии простаты. По показаниям назначали КТ, МРТ и сцинтиграфию костей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее исследование были включены 42 пациента с признаками локального рецидива РПЖ по данным ПЭТ. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. По результатам ПЭТ из 42 пациентов: у 15 (36%) был выявлен одиночный рецидивный очаг РПЖ, у 27 (64%) – «рассеянные» очаги. Общее соответствие данных ПЭТ результатам биопсии в диагностике рецидива РПЖ составило 76% (у 32 из 42 пациентов результаты ПЭТ и биопсии были «положительными»). Из остальных 10 пациентов: у 3 были обнаружены отдаленные метастазы по данным ПЭТ, подтвержденные результатами КТ и сцинтиграфии костей, двое – получали гормональную терапию в связи с быстро прогрессирующим РПЖ, пяти больным была проведена криотерапия, приведшая к снижению уровня ПСА. В целом, мы подтвердили наличие локального рецидива, диагностированного с помощью ПЭТ, у 37 из 42 (88%) пациентов, используя результаты гистологического исследования и клинические данные, полученные в процессе наблюдения за больными после проведенной радиотерапии. Результаты ПЭТ и биопсии предстательной железы по выявлению локализации и распространенности рецидивных очагов РПЖ (одиночные или рассеянные, одно- или двусторонние), представлены в табл. 2. При этом совпадение результатов ПЭТ и биопсии предстательной железы отмечено у 7 из 15 (47%) больных – при одностороннем опухолевом процессе, и у 11 из 27 (41%) больных – при двустороннем. По результатам T-Test не было выявлено статистически значимых различий уровней ПСА в плазме крови ($p=0,509$) и показателей SUV – стандартизированных уровней накопления ($p=0,739$) в процессе выполнения ПЭТ в группах больных с односторонними и двусторонними рецидивными очагами новообразований РПЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что ^{11}C -холин ПЭТ имеет высокую общую чувствительность при диагностике локального рецидива РПЖ у пациентов, перенесших радиотерапию. Это соответствует результатам, опубликованным другими исследователями, использовавшими углерод-11- и фтор-18-холины [8,14,15]. Однако при сравнительной оценке эффективности ПЭТ и биопсии простаты в диагностике локализации и распространенности рецидивных очагов новообразо-

вания первая оказалось значительно менее точной. Полное совпадение результатов ПЭТ и биопсии предстательной железы имело место только в 47% случаев при одностороннем опухолевом процессе и в 41% – при двустороннем.

Поскольку настоящее исследование – одно из первых, где произведена попытка определения локализации и распространенности рецидива РПЖ с использованием ПЭТ, на данный момент не с чем сравнить полученные нами результаты. Недавно были опубликованы данные об эффективности МРТ в диагностике рецидива РПЖ в сопоставимых группах больных, однако наличие рецидива не подтверждали результатами морфологического исследования (биопсию простаты не выполняли) [16]. В нашей работе биопсию предстательной железы и гистологическую верификацию диагноза производили 12 из 33 пациентов, подвергшихся радиотерапии. Кроме того, точность вышеупомянутых результатов исследования, несомненно, ниже, поскольку средний уровень ПСА у обследованных нами больных – выше, составляет 11,6 нг/мл против 2,1 нг/мл. По данным других авторов [16], локальный рецидив был определен у 58% больных с помощью МРТ и у всех больных, если использовали МРТ с контрастным веществом. Однако сравнения полученных данных с результатами биопсии предстательной железы не проводили, что не дает объективной информации о наличии рецидивных очагов.

Неполное соответствие результатов мультифокальной биопсии и данных ПЭТ при выявлении опухолевых очагов описали М. Farsad и соавт. [17], которые обследовали пациентов по поводу первичного РПЖ. Авторы использовали ^{11}C -холин ПЭТ/КТ и выполняли секстантную биопсию простаты. С помощью ПЭТ было определено повышение накопления ^{11}C -холина у 108 больных, из которых у 94 пациентов рецидив РПЖ был подтвержден морфологически. По результатам КТ отсутствие повышенного накопления радиофармпрепарата было отмечено у 108 больных, из которых только у 49 пациентов имел место морфологически подтвержденный рецидив РПЖ. Чувствительность, специфичность, точность, положительная прогностическая оценка и отрицательная прогностическая оценка ПЭТ/КТ были соответственно 66, 81, 71, 87 и 55%.

В настоящее время изучаются также новые методики биопсии предстательной железы и патоморфологической интерпретации ее результатов, направленные на повышение точности диагностики РПЖ и его рецидивов [18,19].

К сожалению, доступно относительно небольшое число работ, где сравнивается эффективность

различных методов диагностики рецидивов РПЖ и проводится патоморфологическая верификация диагноза. Опубликованы результаты гистологических исследований препаратов предстательной железы 50 больных, перенесших РПЭ после курсов неoadъювантной радиотерапии [20]. Одиночные очаги новообразования были выявлены в 66% случаев, злокачественные клетки определялись в обеих долях предстательной железы у 37 из 50 (74%) больных. Это означает, что довольно часто новообразование может быть одновременно одноочаговым и двусторонним, т.е. имеет место один рецидивный опухолевый очаг, который распространяется на обе доли предстательной железы. Наши данные не противоречат этим результатам, так как у 27 из 42 (63 %) обследованных нами пациентов был выявлен рецидив РПЖ в обеих долях простаты.

Выполненное нами исследование имеет и некоторые недостатки. Во-первых, ПЭТ и КТ проводились отдельно, а результаты сопоставлялись и суммировались с помощью специальных компьютерных программ, что может снижать точность определения локализации очагов рецидива. Во-вторых, мы признаём, что даже выполнение мультифокальной биопсии недостаточно для объективной оценки распространенности опухолевого процесса, для чего требуется гистологическое исследование всей предстательной железы. Однако РПЭ спасения, после которой гистологическому исследованию подвергается вся ткань предстательной железы, проводится не так уж часто, и число описанных в литературе случаев не достигает 600 [23]. По этой причине мы не приводим сведений о чувствительности, специфичности и прогностической значимости ПЭТ, а сравниваем частоту выявления рецидива РПЖ с результатами биопсии простаты.

Некоторые авторы полагают, что у 2/3 больных с рецидивом РПЖ после радиотерапии местный рецидив является одноочаговым. Актуальность использования методов локальной терапии, несомненно, возрастет, если существующие методы визуализации рецидивных очагов РПЖ будут усовершенствованы. С нашей точки зрения, дальнейшей технической модернизации следует подвергнуть ^{11}C -холин ПЭТ/КТ и динамическую МРТ с контрастным веществом. Во всех случаях целесообразно производить сопоставление и сочетанный анализ данных, получаемых с помощью вышеобозначенных методов диагностики с результатами биопсии предстательной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Использование ^{11}C -холин ПЭТ у больных с РПЖ, перенесших радиотерапию, оправдано,

однако эффективность метода недостаточно высока.

2. Эффективность ^{11}C -холин ПЭТ в диагностике рецидива РПЖ, его локализации и распространенности повышается при сочетанном использовании данного метода с биопсией предстательной железы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71-96
2. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma. Analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. *Cancer* 1997; 79:1370-1380
3. Zietman AL, Coen JJ, Dallow KC, Shipley WU. The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: an analysis of long-term outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:287-292
4. Zagars GK. Prostate specific antigen as an outcome variable for T1 and T2 prostate cancer treated by radiation therapy. *J Urol* 1994; 152 (5 Pt 2):1786-1791
5. Ahmed HU, Pendse D, Illing R, Allen C, van der Meulen JH, Emberton M. Will focal therapy become a standard of care for men with localized prostate cancer? *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4(11):632-642
6. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, Pak N, Lance RS, Thrasher JB, Foley JP, Riffenburgh RH, Moul JW. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003; 61:607-611
7. Picchio M, Messa C, Landoni C et al. Value of ^{11}C choline-positron emission tomography for restaging prostate cancer: a comparison with ^{18}F fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol* 2003; 169: 1337-1340
8. De Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. ^{11}C -choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44:32-38
9. Rinnab L, Mottaghy FM, Blumstein NM, Reske SN, Hautmann RE, Hohl K et al. Evaluation of [^{11}C]-choline positron-emission/computed tomography in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer. *BJU Int* 2007; 100(4):786-793
10. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, Herrmann K, Buck AK, Praus C et al. The detection rate of [^{11}C] choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(1):18-23
11. Farsad M, Schiavina R, Franceschelli A, Sanguedolce F, Castellucci P, Bertaccini A, Brunocilla E, Manferrari F, Concetti S, Garofalo M, Rocca C, Borghesi M, Franchi R, Fanti S, Nanni C, Martorana G. Positron-emission tomography in imaging and staging prostate cancer. *Cancer Biomark* 2008; 4(4-5):277-284
12. Breeuwsma AJ, Leliveld AM, Pruim J, Van Den Bergh ACM, Dierckx RA, Nijman JM, De Jong IJ. Detection of local, regional and distant recurrence in patients with PSA relapse after external beam radiotherapy using ^{11}C -choline positron emission tomography (PET). *Eur Urol* 2009 Mar; 8(4, Suppl):322
13. Hara T. ^{11}C -choline and 2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glucose in tumor imaging with positron emission tomography. *Mol Imaging Biol* 2002; 4: 267-273
14. Schilling D, Schlemmer HP, Wagner PH, Buttcher P, Merseburger AS, Aschoff P, Bares R, Pfannenberger C, Ganswindt U, Corvin S, Stenzl A. Histological verification of ^{11}C -choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. *BJU Int* 2008; 102(4):446-451
15. Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, Canzonieri V, Garboglio A, Baresic T, Borsatti E, Drigo A, Trovati MG. [^{18}F]

fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(12):1387-1398

16. Haider MA, Chung P, Sweet J, Toi A, Jhaveri K, Menard C, Warde P, Trachtenberg J, Lockwood G, Milosevic M. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for localization of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(2):425-430

17. Farsad M, Schiavina R, Castellucci P. Detection and localization of Prostate cancer: correlation of ^{11}C -choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. *J Nucl Med* 2005; 46(10):1642-1649

18. Crawford ED, Wilson SS, Torkko KC, et al. Clinical staging of prostate cancer: A computer-simulated study of transperineal prostate biopsy. *BJU Int* 2005; 96(7): 999-1004

19. Onik G, Barzell W. Transperineal 3D mapping biopsy of the prostate: an essential tool in selecting patients for focal prostate cancer therapy. *Urol Onco* 2008; 26(5):506-1010

20. Chiong E, Andino L, Guo CC, Prokhorova IN, Goh JJK, Pisters LL, Troncoso P. Pathologic features of salvage radical prostatectomy specimens following radiotherapy: implications for focal therapeutic options. *J Urol* 2009; 181(4) [Suppl 1]:458

21. Heidenreich A, Semrau R, Thuer D, Pfister D. Radical salvage prostatectomy: Treatment of local recurrence of prostate cancer after radiotherapy. *Urology* 2008; 47(11):1441-1446

22. Ohlmann C, Pfister D, Thuer D et al. ^{11}C -choline Positron Emission Tomography/Compute-rized Tomography for tumor localization of locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *Eur Urol* 2007; 6(2): 229

23. Hautmann RE. Salvage radical prostatectomy. *Urology* 2006; 45(10):1260-1265

Поступила в редакцию 10.02.2010 г.

Принята в печать 02.06.2010 г.

© А.С.Аль-Шукри, В.Н.Ткачук, М.В.Дубина, 2010
УДК 616.62-006.6-036.8:575

А.С. Аль-Шукри¹, В.Н. Ткачук¹, М.В. Дубина

ВОЗМОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

A.S. Al-Shukri, V.N. Tkachuk, M.V. Dubina

POSSIBILITIES OF MOLECULAR-GENETIC RESEARCH FOR PREDICTION OF BLADDER CANCER

¹Кафедра урологии и ²отдел молекулярно-генетических исследований Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – изучить мутацию гена FGFR3 и экспрессию гена p53 для определения прогноза у больных раком мочевого пузыря. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 25 больных раком мочевого пузыря. Материалом для молекулярно-генетических исследований послужил операционный материал. Геномную ДНК из опухоли и крови получали с использованием набора GenElute (США), а мутационные повреждения определяли в генах FGFR3 (экзон 7) и p53 (экзоны 5, 6, 7). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Согласно полученным данным, мутации экзона 7 гена FGFR3 характеризуют благоприятное течение заболевания, а мутации в экзонах 5, 6, 7 гена p53 наблюдается при неблагоприятном течении рака мочевого пузыря. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Для определения прогноза рака мочевого пузыря целесообразно определять мутации генов FGFR3 и p53.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, прогноз заболевания, мутации генов FGFR3 и p53.

ABSTRACT

THE AIM – to examine FGFR3 gene mutation and expression of p53 gene to determine the prognosis of patients with bladder cancer. **PATIENTS AND METHODS.** A total of 25 patients with bladder cancer were investigated. Materials for molecular genetic studies were surgical specimens. Genomic DNA from tumor and blood were obtained using a set GenElute (USA), and mutational damage was determined in the genes FGFR3 (exon 7) and p53 (exons 5, 6, 7). **RESULTS.** According to our data, mutations of exon 7 gene FGFR3 characterizes the favorable course of disease, and mutations in exons 5, 6, 7 p53 gene is observed in the poor course of bladder cancer. **CONCLUSION.** To determine the prognosis of bladder cancer is useful to determine the FGFR3 gene mutations and p53.

Key words: bladder cancer, prognosis, FGFR3 gene mutations and p53.

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря является самым частым новообразованием мочевых путей [1, 2]. По данным И.О. Аполихина и соавт. [3], в Российской Федерации с 1995 по 2005 г. заболеваемость раком мочевого пузыря увеличилась на 58,6%.

В последние годы основным методом лечения поверхностного рака мочевого пузыря стала трансуретральная резекция (ТУР), однако прогноз заболевания у многих больных после оперативного лечения является неблагоприятным, а частота возникновения рецидивов после ТУР крайне высока и составляет от 50 до 90% [4]. По данным литературы [5, 6], при первичном диагнозе в настоящее время поверхностные формы рака мочевого пузыря выявляют у 70–75% больных.

Известно, что как среди поверхностных, так и среди мышечно-инвазивных опухолей мочевого пузыря, существует биологическая неоднородность, которая определяется не только морфологической формой и степенью инвазии опухоли, но и молекулярно-генетическими изменениями [6, 7]. Поэтому стали развиваться прикладные аспекты применения молекулярно-генетической диагностики в уроонкологии. Было доказано, что наиболее информативными факторами прогноза у больных с поверхностным раком мочевого пузыря являются мутации гена FGFR3 и экспрессия гена p53 [8, 9]. Однако опубликованы лишь единичные исследования, посвященные молекулярно-генетическим факторам прогноза у больных раком мочевого пузыря. Дальнейшие исследования в этом направлении помогут значительно улучшить определение прогноза заболевания у больных раком мочевого пузыря, что имеет существенное практическое значение.

Аль-Шукри А.С. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 17, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, кафедра урологии, тел. (812) 234-91-96.

Целью настоящего исследования явилось изучение мутации гена FGFR3 и экспрессии гена p53 для определения прогноза у больных раком мочевого пузыря.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа основана на обследовании 25 больных, страдающих раком мочевого пузыря. Материалом для молекулярно-генетических исследований у этих больных послужил операционный материал (у 7 – цистэктомия, у 18 – ТУР опухоли). Всем больным оперативное лечение было выполнено на базе кафедры и клиники урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова. По данным гистологического исследования удаленных опухолей мочевого пузыря, у 23 (92%) больных был выявлен переходно-клеточный рак с различной степенью дифференцировки, а у 2 (8%) – аденокарцинома с умеренной и низкой степенью дифференцировки.

Среди обследованных пациентов были 4 (16%) женщины и 21 (84%) мужчина в возрасте от 46 до 85 лет (средний возраст $64,9 \pm 9,3$ года). Стадия заболевания T1 установлена у 4 (16%) больных, T2a – у 8 (32%), T2b – у 6 (24%), T3a – у 4 (16%), T3b – у 2 (8%) и T4a – у 1 (4%) больного.

Материал из первичных опухолей, а также цельную кровь объемом 5 мл в растворе ЭДТА получали после операции для дальнейших молекулярно-генетических исследований. Образцы опухолевой ткани помещали в специальные кассеты, замораживали при температуре -20°C и транспортировали в лабораторию для последующего хранения и исследований. Весь материал хранили в термоконтейнерах при температуре -80°C . Последующие генетические исследования с образцами опухолей проводили при температуре от -20°C до -4°C (на льду). Для верификации ранее установленного гистологического диагноза, предварительной оценки наличия опухолевых клеток в исследуемых препаратах, изучения стромы и окружающей опухоли делали 2–3 криосреза толщиной 6–7 мкм. Один из криотомных срезов опухолевой ткани обязательно окрашивали гематоксилином – эозином.

Геномную ДНК из образцов крови и опухолей мочевого пузыря получали с использованием коммерческого набора GenElute™ Mammalian Genomic DNA Kit (Sigma, США). Кровь объемом 1 мл размораживали до температуры -20°C и использовали в дальнейшем без дополнительной подготовки. Для полной гомогенизации ткани и лизиса клеточных мембран в каждую пробирку объемом 2,0 мл с исследуемыми индивидуальными образцами тка-

ни или крови добавляли по 180 мкл солевого «литического раствора» (№6678, каталог Sigma, США) и по 20 мкл протеиназы К, которую предварительно разводили из расчёта 20 мг/мл. Пробирки инкубировали на водяной бане при постоянной температуре 55°C в течение 2–4 ч (до полного лизиса тканевых элементов), после чего добавляли в раствор по 200 мкл литического раствора и инкубировали образцы при температуре 70°C в течение 10 мин.

Для оптимизации последующей экстракции ДНК от лизированных клеточных элементов и ингибирования протеиназы в полученную смесь добавляли 200 мкл 95–100% этанола. Затем пробирки центрифугировали при 6500 об/мин в течение 1 мин. Для фильтрации полученного раствора и очистки ДНК через колонку с силиконовой мембраной, специфически связывающей нуклеиновые кислоты, в пробирки дважды добавляли по 500 мкл «моющего раствора» (№6553, каталог Sigma, США) и проводили центрифугирование (6500 об/мин в течение 1 мин и 12.000 об/мин в течение 3 мин). Очищенную геномную ДНК, прикрепленную к силиконовой мембране, получали после добавления 200 мкл вымывающего раствора Elution Solution (Трис-НСI в концентрации 10 ммоль, ЭДТА в концентрации 0,5 ммоль, pH 9,0) и центрифугирования при 6500 об/мин в течение 1 мин. В окончательном растворе методом спектрофотометрии измеряли концентрацию очищенной ДНК. Соотношение длин волн 260 нм/280 нм в пределах 1,7–1,9 свидетельствовало о наличии и примерной концентрации двуцепочечной ДНК 50 мкг/мл окончательного раствора. При условии соблюдения исходных условий экстракции и очистки ДНК в последующем при амплификации генов методом ПЦР использовали по 0,5 мкл окончательного раствора ДНК на отдельную реакцию.

Генетический анализ ДНК опухолей проводили на наличие мутационных повреждений в генах FGFR3 и p53. Для поиска возможных мутаций генов в опухолях мочевого пузыря использовали метод секвенирования нуклеотидных последовательностей по Сэнгеру с использованием фермента ДНК-полимеразы Taq, описанного Р.М. Green и соавт. в 1994 г. [10]. Метод основан на технологии полимеразной цепной реакции, с помощью которого А.А. Bakkar и соавт. [8] в 2003 г. были обнаружены мутации в генах FGFR3 и p53 при раке мочевого пузыря. Данный метод состоит из следующих основных этапов: амплификация избранных участков ДНК методом ПЦР, денатурация, медленная ренатурация и последующее электрофоретическое разделение амплифицированных генов в

Олигонуклеотидные праймеры для амплификации генов FGFR3 и p53

Ген	Фрагмент гена	Праймеры
PCPK3	Экзон 7 размер: 116 п.н.	Прямой: 5'-ACTCCCCCTCCTCTCACC6AC-3' Обратный: 5'-CACCACCCCCCTCTCCTTCC-3'
p53	Экзон 5 размер: 310 п.н. Экзон 6 размер: 331 п.н. Экзон 7 размер: 214 п.н.	Прямой: 5'-T6TTTCTTTCTTTCCCTCCCTCT-3' Обратный: 5'-CAACCACCCCTCTCCTCTCT-3' Прямой: 5'-TCCCCCCCCATCCCCATCTAC-3' Обратный: 5'-AACCACCCCTTAACCCCTCCT-3' Прямой: 5'-AACCACCCCTTAACCCCTCCT-3' Обратный: 5'-CCCCACTCCCCTCATCTTC-3'

Примечание. п.н. – пара нуклеотидов.

полиакриламидном геле. Идентификацию продуктов ПЦР проводили в каждом из 2 одонитевых фрагментов ДНК. Затем с помощью генетического банка нуклеотидных последовательностей (GeneBank), приведенного в сети интернет на странице Национального центра биотехнологической информации и Национальных институтов здоровья США (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), определяли нуклеотидные последовательности кодирующих регионов экзона 7 гена FGFR3 и экзонов 5, 6 и 7 гена p53.

Поиск и тестирование праймеров на совместимость проводили с использованием специальных программ, доступных в сети интернет по адресу: www-genome.wi.mit.edu/cgi-bin/primer. Для амплификации кодирующей части генов FGFR3 и p53 использовали несколько пар олигонуклеотидных праймеров (затравок), захватывающих всю исследуемую часть гена. В табл. 1 представлены олигонуклеотиды, рассчитанные в результате компьютерного поиска для амплификации исследуемых экзонов.

Раствор для ПЦР готовили *ex tempore* из расчета 15 мкл раствора на 1 образец исследуемой ДНК. В работе использовали следующие компоненты и объемы, исходя из расчетного объема раствора для ПЦР:

- 1) 10^x Буфер для ПЦР (200 мМ Tris-HCl, 500 мМ KCl, pH=8,4) – 5 мкл.
- 2) Праймеры, 0,2 мМоль, разведенные в двойном дистилляте стерильной H₂O (для прямого и обратного праймера) – по 1 мкл.
- 3) Смесь четырем дезоксинуклеотидтрифосфатов (dNTP) по 0,2 мМоль каждого (Sigma, США) – 1 мкл.
- 4) Раствор MgCl₂, 25 мМоль (Sigma, США) – 1,5 мкл.
- 5) Полимераза ДНК Taq Platinum 5 ед./мкл (Sigma, США) – 0,5 мкл.
- 6) Геномная ДНК – по 0,5 мкл.
- 7) Двойной дистиллят стерильной H₂O – до 50 мкл.

Сначала проводили полимеразную цепную реакцию с образцами ДНК, выделенными из опухо-

Таблица 1	лей мочевого пузыря в присутствии всех четырех типов dNTP и того же набора праймеров. Итоговые реакционные смеси ПЦР (5 мкл), содержащие продукты амплификации, подвергали электрофорезу в 0,9% агарозном геле, содержащем 1X TBE (44,5 ммоль трис-гидроксиметиламинометан, 44,5 mM борной кислоты, 1 ммоль ЭДТА, pH 8,3) для контроля реакции. Затем гели окрашивали бромистым этидием и визуализировали в УФ-свете, что позволяло выявить конечный продукт реакции.
CC6AC-3'	
CTTCC-3'	
CTCT-3'	
CTCT-3'	
CTAC-3'	
CTCT-3'	
CT-3'	
CTTC-3'	

После этого реакционные смеси ПЦР очищали от несвязавшихся дезоксинуклеозидтрифосфатов с использованием коммерческого набора для очистки ПЦР продуктов по прилагаемой в наборе методике.

На заключительном этапе проводили повторную полимеразную цепную реакцию с исходными очищенными продуктами и в режиме секвенирования. В реакционную смесь для секвенирования объемом 20 мкл входили следующие компоненты: 9 мкг очищенного продукта ПЦР, 3,2 пмоль соответствующего праймера и готовая реакционная смесь из набора Big Dye Terminator Kit v. 3.0 (Perkin Elmer), включающая в себя фермент Taq ДНК полимеразу и смесь четырех 2',3'-дидезоксинуклеозидтрифосфатов (ddATP, ddTTP, ddCTP или ddGTP). Данная комбинация реактивов позволяет в одной реакции «прочитать» до 500 нуклеотидов в цепочке ДНК. Маркированные индивидуальным цветом 2',3'-дидезоксинуклеозидтрифосфаты (ddATP, ddTTP, ddCTP или ddGTP) обеспечивали специфический обрыв синтеза за счет способности включаться в растущую цепь ДНК и блокировать дальнейший синтез новой цепочки ДНК из-за отсутствия 3'-ОН группы, необходимой для присоединения следующего дезоксинуклеозидтрифосфата.

Для секвенирования использовали метод ПЦР из 25 циклов, включавших в себя денатурацию при температуре 96°C (30 с), отжиг при температуре 50°C (15 с) и синтез при температуре 60°C (4 мин). В результате данной реакции получали набор продуктов неполного копирования матричных фрагментов ДНК.

После этого полученные продукты вносили в автоматический секвенатор ABI Prism 3700. Затем с помощью специальных компьютерных программ по расположению цветовых полос, создаваемых группами отдельных нуклеотидов в месте обрыва синтеза, определяли их последовательность в структуре исследуемых генов. Полученные дан-

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от патогистологической характеристики опухоли

Гистологический диагноз (степень дифференцировки)	Количество образцов опухолей	
	Абс. число	%
Переходно-клеточный рак высокой степени дифференцировки	13	52,0
Переходно-клеточный рак умеренной степени дифференцировки	5	20,0
Переходно-клеточный рак низкой степени дифференцировки	5	20,0
Аденокарцинома разной степени дифференцировки и недифференцированные опухоли	2	8,0
Всего	25	100,0

ные сравнивали с нуклеотидными последовательностями изучаемых экзонов генов, доступных в генетической базе данных «Genbank». Для этого использовали семейство программ поиска похожих участков сравниваемых нуклеотидных последовательностей «BLAST 2». Принцип работы данных программ основан на том, что пользователь вводит в программу найденную опытным путем нуклеотидную последовательность и исследуемую последовательность из базы данных. Затем программа производит поиск и выводит на экран компьютера список похожих последовательностей с указанием степени их гомологичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам предварительного гистологического исследования все образцы злокачественных опухолей мочевого пузыря, полученные от пациентов при хирургических операциях, были разделены на 4 группы в зависимости от степени дифференцировки опухолевых клеток в исследуемых тканях (табл. 2).

Как видно из таблицы, наибольший процент исследуемых образцов представляли опухоли с высокой степенью дифференцировки (52% от общего числа исследуемых случаев).

При исследовании нуклеотидной последовательности методом прямого секвенирования в образцах опухолей мочевого пузыря были установлены следующие характеристики генетических нарушений в последовательности нуклеотидных оснований.

В результате прямого секвенирования экзона 7 гена FGFR3 у 9 из 25 больных, что составило 36%, была обнаружена нуклеотидная замена цитозина (C) на гуанин (G) в кодоне 746 с соответствующей заменой аминокислоты серина (Ser) на цистин (Cys) в 249-й позиции белка. Исходя из гистологической классификации, обнаруженные мутационные изменения гена FGFR3 соответствовали определённой форме и стадии злокачественного процесса, а именно: все образцы опухолей мочевого пузыря, в которых была обнаружена данная мутация, характеризовались высокой степенью дифференцировки и

составляли 69,2% от всех опухолей этой группы. Кроме того, данные опухоли были локализованы в поверхностном слое мочевого пузыря и были обнаружены у пациентов на стадии T1 (2 случая) и T2a (3 случая) рака мочевого пузыря.

В результате прямого секвенирования экзонов 5, 6 и 7 гена p53 при исследовании опухолей мочевого пузыря были обнаружены три вида мутаций. В частности, при секвенировании экзона 5 в одном случае была выявлена делеция (выпадение) цитозина в кодоне 13085 нуклеотидной последовательности, которая приводила к остановке считывания белка в соответствующей позиции. Данная мутация была ассоциирована с переходно-клеточным раком мочевого пузыря в стадии T2, который характеризовался низкой степенью дифференцировки и инвазией в слизистую оболочку. В экзоне 6 была выявлена замена аденина (A) на гуанин (G) в кодоне 13419 с соответствующей заменой аминокислоты тирозина (Tyr) на цистин (Cys) в 220-й позиции белка. Данная мутация была ассоциирована с переходно-клеточным раком в стадии T2, характеризующимся низкой степенью дифференцировки и прорастанием всех слоев стенки мочевого пузыря. В экзоне 7 была выявлена замена гуанина (G) на аденин (A) в кодоне 14070 с соответствующей заменой аминокислоты аргинина (Arg) на глютамин (Gln) в 248-й позиции белка. Данная мутация была ассоциирована с образцами переходно-клеточного рака в стадии T3 (2 случая) низкой степени дифференцировки, прорастанием опухоли в мышечный слой и T3b (1 случай) – недифференцированная опухоль с прорастанием в предстательную железу, мышечную оболочку, стенку, инвазией по сосудам. Взятые вместе мутации гена p53 наблюдались в 62,5% злокачественных опухолей в двух группах, характеризующих рак низкой степени дифференцировки, недифференцированные опухоли и аденокарциномы (5/8).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного нами молекулярно-генетического исследования генов FGFR3 и p53 у пациентов с гистологически

верифицированным диагнозом «рак мочевого пузыря» был установлен факт преобладания мутаций различных генов, характеризующих разные стадии прогрессии, что может служить важным фактором прогноза заболевания. Согласно нашим данным, мутации, выявленные в наиболее часто мутируемом экзоне 7 гена FGFR3, характеризовали относительно благоприятное течение заболевания у больных с опухолью мочевого пузыря на стадии T1 – T2, с высокой степенью клеточной дифференцировки, а мутации в экзонах 5,6 и 7 гена p53 наблюдались при неблагоприятном течении заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали возможности молекулярно-генетических исследований для прогнозирования рака мочевого пузыря. При этом основной задачей молекулярно-генетических исследований опухолей мочевого пузыря является проведение правильно спланированных работ, позволяющих выявить значимые молекулярные маркеры для прогноза заболевания и эффективности избранного метода лечения у каждого больного, страдающего раком мочевого пузыря.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочеполовых органов: Руководство для врачей*. «Питер», СПб., 2000; 320
2. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2007. *Cancer Clin* 2007; 57:43-66
3. Аполихин ОИ, Какорина ЕП, Сивков АВ и др. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. *Урология* 2008; (3): 3-9
4. Павлов ВН, Казихинуров АА, Крупин ВН и др. Изменение ультраструктуры и микроциркуляции стенки мочевого пузыря у пациентов с неинвазивными формами рака. *Онкоурология* 2008; (4): 57-60
5. Kaufman D. Challenges in the treatment of bladder cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 106-112
6. Knowels M. Molecular subtypes of bladder cancer. *Carcinogenesis* 2006; 27(3): 361-373
7. Аль-Шукри АС, Ткачук ВН, Дубина МВ. Прогностические молекулярно-генетические маркеры рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2009; 2: 78-82
8. Bakkar A, Wallerand H, Radvanyi F et al. FGFR3 and p53 characterize alternative genetic pathways in the pathogenesis of urothelial cell carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63(8): 8108-8112
9. Hernandez S, Lopez-Knowels E, Lloreta J et al. FGFR3 and Tp53 mutation in T1G3 transitional bladder carcinomas: independent distribution and lack of association with prognosis. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5444-5450
10. Green PM, Giannelli F. direct sequencing of PCR-amplified DNA. *Molecular Biotechnology* 1994; 2: 117-124

Поступила в редакцию 11.02.2010 г.

Принята в печать 02.06.2010 г.

© Г.И.Дарагма, Р.Э.Амдий, 2010
УДК 616.65-007.61-06:616.63]-07

Г.И. Дарагма¹, Р.Э. Амдий¹

ДИАГНОСТИКА СНИЖЕНИЯ СОКРАТИМОСТИ ДЕТРУЗОРА У БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

G.I. Daraghma, R.E. Amdy

DIAGNOSIS OF LOWER DETRUSOR CONTRACTILITY IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Разработка способа определения снижения сократимости детрузора по данным уродинамических исследований у больных с ДГПЖ. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** 138 больным с ДГПЖ, средний возраст $63,1 \pm 1,4$ года, было проведено комплексное урологическое обследование, включавшее и уродинамическое исследование с выполнением урофлоуметрии и микционной цистометрии (исследование «давление–поток»). Интерпретацию результатов микционной цистометрии для определения сократимости детрузора и ИВО проводили по методикам W. Shafer и P. Abrams. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Для анализа были выделены две группы больных с очень слабым и слабым сокращением детрузора по номограмме Шафера. В первую подгруппу вошел 21 больной с ДГПЖ с низким индексом опорожнения (менее 60%), во вторую – 36 пациентов со значением индекса опорожнения более 60%. Была проведена оценка надежности показателей микционной цистометрии при диагностике снижения сократимости детрузора у больных с ДГПЖ. На основе наиболее надежных уродинамических показателей нами была разработана формула для диагностики снижения сократимости детрузора на основе комплексной оценки показателей микционной цистометрии. Диагностика нарушения сократимости детрузора, согласно предложенной нами формуле, производится на основе комплексной оценки наиболее информативных показателей цистометрии. В связи с этим надежность диагностики нарушения сократимости детрузора с использованием формулы выше, чем при определении на основе оценки единичного параметра цистометрии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** На основе оценки уродинамических показателей нами была разработана формула для диагностики снижения сократимости детрузора на основе комплексной оценки параметров микционной цистометрии с учетом как силы сокращения детрузора, так и индекса опорожнения.

Ключевые слова: снижение сократимости детрузора, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, уродинамические исследования.

ABSTRACT

THE AIM. To develop a method for determining reduced detrusor contractility according to urodynamic studies in patients with benign prostate hyperplasia (BPH). **PATIENTS AND METHODS.** 138 patients with BPH, the average age of 63 ± 1.4 years old, had full urological examination including urodynamic investigation, which included uroflowmetry and micturating cystometry (the study of «pressure-flow»). Interpretation of the results of cystometry for determination of detrusor contractility and IVO was performed by W. Shafer and P. Abrams method. **RESULTS.** For the analysis were identified two groups of patients with very weak and the weak contractility of detrusor with Schafer nomogram. In the first group was 21 patient with BPH and low index discharge (less than 60%), the second – 36 patients with an index value discharge more than 60%. We assessed the reliability of indicators micturating cystometry in the diagnosis of lower detrusor contractility in patients with BPH. Based on the most reliable urodynamic parameters, we developed a formula for the diagnosis of lower detrusor contractility on the basis of a comprehensive performance assessment micturating cystometry. Diagnosis of detrusor contractility according to our proposed formula is based on a comprehensive assessment of the most informative indicators cystometry. In this regard, the reliability of diagnosis of detrusor contractility using the formula is higher, than in determining on the basis of evaluation of a single parameter cystometry. **CONCLUSION.** Based on the evaluation of urodynamic parameters, we developed a formula for the diagnosis to reduce detrusor contractility on the basis of a comprehensive evaluation of the parameters of micturating cystometry with detrusor contraction force, and the index discharge.

Key words: reduced detrusor contractility, benign prostate hyperplasia, urodynamic studies.

Амдий Р.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. Тел. (812) 234-19-54, факс (812) 234-01-25, e-mail: R.E.Amdiy@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Сниженная сократительная способность детрузора при отсутствии инфравезикальной обструкции (ИВО) может быть причиной дизурии, уменьшения $Q_{\max}$ и наличия остаточной мочи у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) [1–3]. У пациентов со сниженной сократимостью детрузора после трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРП) не наблюдается улучшения симптоматики, показателей урофлоуметрии, снижения количества остаточной мочи [4, 5].

В то же время, на настоящий момент нет общепризнанных методик определения сократимости детрузора. В своих докладах по стандартизации терминологии функции нижних мочевых путей, опубликованных в 2002 и 2010 г., Комитет по стандартизации Международного общества по недержанию мочи (ICS) определил снижение сократительной активности детрузора как сокращение сниженной силы и/или длительности, приводящее к удлинению времени опорожнения мочевого пузыря и/или невозможности полного опорожнения мочевого пузыря в течение нормального промежутка времени [6–8].

В настоящее время сократимость детрузора наиболее часто определяют с помощью номограммы Шафера [9], индекса сократимости и индекса опорожнения мочевого пузыря [10].

Целью настоящей работы является разработка способа определения снижения сократимости детрузора по данным уродинамических исследований у больных с ДГПЖ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для уточнения особенностей изменения функции НМП, в том числе и сократимости детрузора, 138 больным с ДГПЖ, средний возраст $63,1 \pm 1,4$ года, было проведено комплексное урологическое обследование, включавшее оценку жалоб по шкале IPSS, ультразвуковое исследование мочевого пузыря и предстательной железы с определением количества остаточной мочи и уродинамическое исследование с выполнением урофлоуметрии и микционной цистометрии (исследование «давление–поток»).

Микционная цистометрия проводилась на уродинамической установке DANTEC «MENUET» (Дания). При выполнении исследования P/F в положении больного стоя мочевой пузырь наполняли стерильной жидкостью со скоростью 50 мл/с через двухходовой трансуретральный катетер № 7 по шкале Шарьера, при этом автоматически измерялось давление в мочевом пузыре (Pves),

объем введенной в него жидкости (V), давление в брюшной полости (Pabd) через ректальный катетер. Детрузорное давление (Pdet) рассчитывалось автоматически как разность между внутрипузырным и абдоминальным давлением. В момент максимально возможного для данного больного наполнения мочевого пузыря (достижения максимальной цистометрической емкости, МСС) больному предлагали помочиться. В фазу опорожнения мочевого пузыря, помимо Pves, Pabd и Pdet, также измерялась скорость тока мочи (Q). Терминология, оборудование и методы проведения уродинамических исследований, используемые в нашей работе, соответствуют рекомендациям ICS [6–8].

Интерпретацию результатов микционной цистометрии для определения сократимости детрузора и ИВО проводили по методике W. Shafer с использованием предложенной автором номограммы [9]. Номограмма Шафера позволяет, наряду с определением степени ИВО, оценивать и сократимость детрузора. В зависимости от силы сокращения номограмма разделена на 4 области. Сила сокращения детрузора определяется по положению точки, соответствующей детрузорному давлению при максимальном потоке мочи в одной из этих областей. Область VW соответствует очень слабому сокращению детрузора, область W – слабому сокращению, область N – нормальному и область ST – сильному. Также определялся индекс сократимости мочевого пузыря по формуле: индекс сократимости мочевого пузыря = детрузорное давление при максимальной скорости мочеиспускания (см. вод. ст.) + $5 \times$ максимальная скорость мочеиспускания (мл/с) [10]. При сильной сократимости этот индекс – более 150, при нормальной сократимости он находится в промежутке от 100 до 150 и при слабой сократимости значение индекса – менее 100.

Следует отметить, что линии номограммы Абрамса, разделяющие области сильной, нормальной и слабой сократимости, полностью совпадают с линиями номограммы Шафера, ограничивающие аналогичные зоны. Вследствие этого при использовании индекса сократимости P. Abrams заключение о сильной и нормальной сократимости полностью совпадает с таковым при применении номограммы Шафера, а о слабой – слабой или очень слабой номограммы Шафера [9].

Также нами был определен индекс опорожнения мочевого пузыря по методу P. Abrams как процентное отношение объема мочеиспускания к максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря [10].

При статистической обработке для анализа

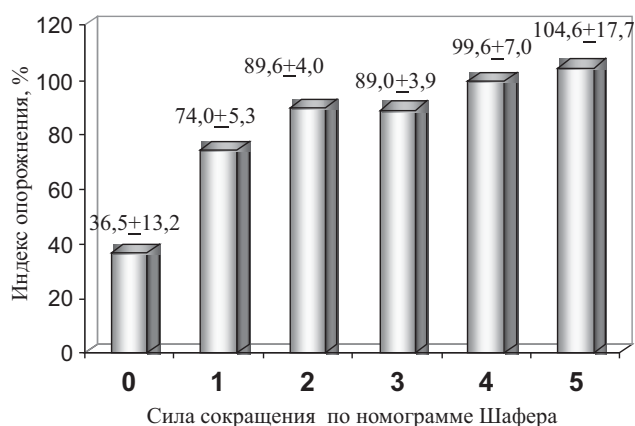


Рис. 1. Индекс опорожнения мочевого пузыря и сила сокращения детрузора по номограмме Шафера.

межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента. Для оценки взаимозависимости признаков пользовались методами корреляционного анализа и использовали ранговый критерий корреляции Спирмена (r_s). При сравнении относительных величин пользовались биномиальным тестом, сложных таблиц распределения – χ^2 критерием Пирсона (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами обнаружена слабая взаимосвязь между сократимостью детрузора по номограмме Шафера и индексом опорожнения мочевого пузыря ($R_s=0,27$; $t=4,49$; $p<0,001$; $n=136$).

Средние значения индекса опорожнения мочевого пузыря у больных с ДГПЖ наиболее выражено меняются при очень слабом и слабом сокращении детрузора – от $36,5\pm13,2\%$ при силе сокращения 0 по номограмме Шафера до $89,6\pm4,0\%$ при силе сокращения 2 ($p<0,001$; $n=136$; t-критерий Стьюдента) (рис. 1). В то же время, при нормальном и сильном сокращении (сила сокращения от 3 до 5 по номограмме Шафера) достоверного изменения индекса опорожнения не обнаружено ($p>0,5$; $n=136$; t-критерий Стьюдента).

Комитет по стандартизации ICS определил снижение сократительной активности детрузора не

только как сокращение сниженной силы, но и как процесс, при котором невозможно адекватное опорожнение мочевого пузыря. Исходя из этого определения, диагностировать снижение сократимости детрузора следует при слабом сокращении детрузора (сила сокращения 0,1,2 по номограмме Шафера) и низком значении индекса опорожнения мочевого пузыря (менее 60%), т.е. неадекватном опорожнении мочевого пузыря.

Для дальнейшего анализа нами были выделены две группы больных с очень слабым и слабым сокращением детрузора по номограмме Шафера. В первую подгруппу вошел 21 больной с ДГПЖ с низким индексом опорожнения (менее 60%), во вторую – 36 пациентов с значением индекса опорожнения более 60%.

Как следует из табл. 1, эти группы больных достоверно не различались по возрасту, длительности заболевания и основным клиническим показателям.

Обращает на себя внимание достаточно высокая максимальная скорость мочеиспускания у больных этих подгрупп: в 1-й группе максимальная скорость мочеиспускания составила $12,3\pm1,4$ мл/с, во 2-й группе – $12,2\pm0,7$ мл/с. Объем остаточной мочи был также относительно невелик $55,0\pm18,9$ и $74,7\pm15,9$ мл соответственно.

Таким образом, при обследовании больных с ДГПЖ, на основе стандартных урологических методов, при указанных значениях максимальной скорости мочеиспускания и объемов остаточной мочи весьма трудно заподозрить нарушение сократимости детрузора.

Следует отметить, что при определении объема остаточной мочи катетеризацией перед исследованием «давление–поток» нами были получены другие результаты. Объем остаточной мочи у пациентов 1-й группы составил $175,0\pm87,5$ мл, а у пациентов 2-й группы – $26,6\pm5,4$ мл ($p<0,01$; $n=57$; t-критерий Стьюдента). Мы полагаем, что это связано как с более точным определением объема остаточной мочи при катетеризации, так и с нарушением механизмов компенсации, возникающих из-за нефизиологического наполнения и опорожнения мочевого пузыря при цистометрии.

В то же время, у пациентов 1-й и 2-й группы были статистически достоверные различия по уродинамическим показателям, что свидетельствует о различном функциональном состоянии нижних мочевых путей (табл. 2).

Мы провели оценку надежности показателей микционной цистометрии

Основные клинические показатели у больных с ДГПЖ с нарушением сократимости детрузора

Клинический показатель	1-я группа, n=21	2-я группа, n=36
Возраст, годы	65,9±1,3	64,4±0,9
Длительность заболевания, мес	53,6±16,2	49,7±8,9
Сумма баллов по шкале IPSS, баллы	20,4±1,9	17,6±2,3
Индекс качества жизни, баллы	4,1±0,3	4,3±0,4
Объем предстательной железы, мл	38,5±2,5	41,7±2,0
Максимальная скорость мочеиспускания, мл/с	12,3±1,4	12,2±0,7
Объем остаточной мочи, мл	55,0±18,9	74,7±15,9

Таблица 1

Таблица 2

Основные уродинамические показатели у больных с ДГПЖ с нарушенной сократимостью детрузора

Уродинамический показатель	1-я группа, n=21	2-я группа, n=36
Максимальная скорость мочеиспускания, мл/с	5,2±0,6	8,6±0,3*
Средняя скорость мочеиспускания, мл/с	2,6±0,3	4,3±0,3*
Детрузорное давление при максимальной скорости, мл/с	39,3±3,4	38,4±1,7
Объем мочеиспускания при цистометрии, мл	68,8±11,6	230,7±12,6*
Детрузорное давление открытия, см вод. ст.	46,9±4,6	41,4±3,0
Минимальное детрузорное давление, см вод. ст.	31,9±2,8	29,7±1,7
Время мочеиспускания, с	26,2±3,8	61,6±4,6*
Скорость мочеиспускания при максимальном сокращении детрузора, мл/с	2,6±0,5	4,3±0,3*
Объем выделенной жидкости к моменту достижения максимальной скорости мочеиспускания, мл/с	42,9±10,9	100,0±9,1*
Гиперактивность детрузора, чел., %	27 (39,1%)	42 (60,9%)
Степень ИВО по номограмме Шафера, баллы	1,8±0,2	1,4±0,2
Сила сокращения детрузора по номограмме Шафера, баллы	1,1±0,1	1,5±0,1*
Индекс опорожнения, %	27,9±3,3	97,5±3,8*

* – $p < 0,01$ по сравнению с больными с ДГПЖ 1-й группы, достоверные различия (t-критерий Стьюдента).

при диагностике снижения сократимости детрузора у больных с ДГПЖ. При этом рассматривали показатели, по которым наблюдались максимальные различия между пациентами 1-й и 2-й группы (объем остаточной мочи и значения максимальной и средней скорости мочеиспускания при цистометрии, объем выделенной жидкости, время мочеиспускания, скорость мочеиспускания при максимальном сокращении детрузора, объем выделенной жидкости к моменту достижения максимальной скорости мочеиспускания). Было выявлено, что наиболее надежными уродинамическими показателями при диагностике снижения сократимости детрузора являются максимальная и средняя скорость мочеиспускания, объем выделенной жидкости и время мочеиспускания. Значения кри-

терия F и p, характеризующие надежность каждого из перечисленных выше параметров в диагностике нарушения сократимости детрузора, представлены в табл. 3.

На основе наиболее надежных уродинамических показателей (табл. 3) нами была разработана формула (1) для диагностики снижения сократимости детрузора на основе комплексной оценки показателей микционной цистометрии:

$$D_1 = 0,272 \times cQ_{\text{aver}} + 0,003 \times c\text{Volume} + 0,019 \times cT\text{flow} + 0,184 \times cQ_{\text{max}}, \text{ где}$$

D_1 – дискриминантная функция;

cQ_{aver} – средняя скорость мочеиспускания, мл/с;

$c\text{Volume}$ – объем мочеиспускания, мл;

$cT\text{flow}$ – время мочеиспускания, с;

cQ_{max} – максимальная объемная скорость мочеиспускания, мл/с.

Таблица 3

Надежность уродинамических показателей при диагностике ИВО

Уродинамический показатель	Значения показателя F	Значения показателя p
Максимальная скорость мочеиспускания, мл/с	26,54	<0,001
Средняя скорость мочеиспускания, мл/с	18,42	0,012
Объем мочеиспускания при цистометрии, мл	49,14	<0,001
Время мочеиспускания, с	20,00	0,009

Таблица 4

Сравнение оценки сократимости на основании формулы, номограммы Шафера и индекса опорожнения

Оценка сократимости согласно формуле 1	Определение сократимости детрузора на основании номограммы Шафера и индекса опорожнения	
	Слабая (n=21)	Нормальная (n=36)
Слабая (n=23)	19 (33,3 %)	4 (7,0 %)
Нормальная (n=34)	2 (3,5 %)	32 (56,2 %)

$\chi^2 = 35,0$; $p < 0,001$; $R_s = 0,51$; $t = 8,3$; $p < 0,001$.

Если значение дискриминантной функции $D_1 \leq 2,85$, то у данного больного сократимость детрузора снижена, при значении дискриминантной функции D_1 более 2,85 снижения сократимости детрузора нет.

В табл. 4 представлены результаты сравнения оценки сократимости детрузора на основании предложенной формулы 1, номограммы Шафера и индекса опорожнения мочевого пузыря. Результаты оценки совпали у 89,5% больных, и только у 10,5% пациентов было несоответствие между определением сократимости детрузора по предложенной формуле 1 по сравнению с оценкой на основании номограммы Шафера

Таблица 5

Уродинамические показатели у больных с ДГПЖ

Уродинамический показатель	1-я подгруппа, n=21	2-я подгруппа, n=72	p	t
Максимальная скорость мочеиспускания, мл/с	5,2±0,6	8,6±0,3	<0,01	-3,67
Средняя скорость мочеиспускания, мл/с	2,6±0,3	4,3±0,3	<0,01	-3,21
Объем мочеиспускания при цистометрии, мл	68,8±11,6	230,7±12,6	<0,01	-4,33
Время мочеиспускания, с	26,2±3,8	61,6±4,6	<0,01	-3,47
Сила сокращения детрузора по номограмме Шафера, баллы	1,1±0,1	1,5±0,1	<0,01	-3,49
Значения дискриминантной функции 1	2,5±0,2	4,4±0,1	<0,001	-6,86

Примечание. При сравнении групп использован t-критерий Стьюдента.

и индекса опорожнения мочевого пузыря.

Диагностика нарушения сократимости детрузора, согласно предложенной нами формуле, производится на основе комплексной оценки наиболее информативных показателей цистометрии. В связи с этим надежность диагностики нарушения сократимости детрузора с использованием формулы и дискриминантной функции D выше, чем при определении на основе оценки единичного параметра цистометрии.

Достоверность различий между наиболее надежными уродинамическими показателями у больных 1-й и 2-й группы составила $p < 0,01$, а между значениями дискриминантной функции – $p < 0,001$. Максимальное значение t-критерия Стьюдента при определении различий между уродинамическими показателями указанных подгрупп было 4,33, а значение t-критерия Стьюдента при определении различий между подгруппами на основе дискриминантной функции – 6,86 (табл. 5).

Таким образом, использование формулы 1 позволяет увеличить надежность и точность диагностики снижения сократимости детрузора у больных с ДГПЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В своих последних докладах (2002, 2010) Комитет по стандартизации ICS определил снижение сократительной активности детрузора (detrusor underactivity) как сокращение сниженной силы и/или длительности, приводящее к удлинению времени опорожнения мочевого пузыря и/или невозможности полного опорожнения мочевого пузыря в течение нормального промежутка времени [6,7].

Обращает на себя внимание, что, исходя из определения снижения сократительной способности детрузора, необходимо оценивать несколько показателей:

1. Силу сокращения.
2. Длительность сокращения.
3. Опорожнение мочевого пузыря.

Однако в подавляющем большинстве методик определения сократимости детрузора не все ука-

занные выше показатели учитываются.

Наиболее часто сократимость детрузора оценивают по номограмме Шафера и методу Абрамса [9, 10].

По мнению M. De Gennaro, критериями снижения сократимости детрузора являются снижение максимального детрузорного давления при мочеиспускании менее 50 см вод. ст. или максимальной скорости мочеиспускания ниже 5 мл/с [11].

A.W. Thomas диагностирует снижение сократимости при детрузорном давлении при максимальной скорости мочеиспускания менее 40 см вод. ст. и значении максимальной скорости мочеиспускания менее 15 мл/с [12].

Результаты определения сократимости мочевого пузыря в большинстве методов зависят от степени ИВО и характеризуют только один из аспектов сократимости детрузора – силу сокращения, в то же время при оценке сократимости необходимо использовать и индекс опорожнения мочевого пузыря для оценки других показателей сократимости – опорожнения и длительности сокращения детрузора. Индекс опорожнения не зависит от наличия и степени ИВО и характеризует как степень опорожнения мочевого пузыря, так силу и длительность сокращения детрузора. Нами предложен способ определения снижения сократимости детрузора, учитывающий как силу, время сокращения детрузора, так и степень его опорожнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом наиболее надежных уродинамических показателей, нами была разработана формула (1) для диагностики снижения сократимости детрузора на основе комплексной оценки параметров микционной цистометрии с учетом как силы сокращения детрузора, так и индекса опорожнения.

Диагностика нарушения сократимости детрузора, согласно предложенной нами формуле (1), производится на основе комплексной оценки наиболее надежных показателей цистометрии. В связи с этим надежность диагностики нарушения сократимос-

ти детрузора с использованием формулы 1 выше, чем при определении на основе оценки единичного параметра цистометрии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пушкарь ДЮ, Раснер ПИ. Алгоритм обследования и лечения больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Рус мед журн* 2002; 10 (26): 3-6
2. Hindley RG, Brierly RD, Thomas PJ. Prostaglandin E2 and bethanechol in combination for treating detrusor underactivity. *BJU Int* 2004; 93 (1): 191-192
3. Griffiths DJ, McCracen PN, Harriison GM et al. Urge incontinence and impaired detrusor contractility in the elderly. *Neurourol Urodyn* 2008; 21: 126-131
4. Monoski MA, Gonzalez RR, Sandhu JS et al. Urodynamic predictors of outcomes with photoselective laser vaporization prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia and preoperative retention. *Urology* 2006; 68(2): 312-317
5. Gomes CM, Nunes RV, Araujo RM et al. Urodynamic evaluation of patients with lower urinary tract symptoms and small prostate volume. *Urol Int* 2008; 81(2): 129-134
6. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21 (2): 167-178
7. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010; 29(1): 4-20
8. Schafer W, Abrams P, Liao L et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn* 2002; 21(3): 261-274
9. Shafer W. Basic principles and clinical application of advanced analysis of bladder voiding function. *Urol Clin North Am* 1990; 17 (2): 553-566
10. Abrams P. Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: three simple indices to define bladder voiding function. *BJU Int* 1999; 84: 745-750
11. De Gennaro M, Capitanucci ML, Mostello G et al. The changing urodynamic pattern from infancy to adolescence in boys with posterior urethral valves. *BJU Int* 2000; 85 (9): 1104-1108
12. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E et al. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: the influence of detrusor underactivity on the outcome after transurethral resection of the prostate with minimum 10-year urodynamic follow-up. *BJU Int* 2004; 93(6): 745-750

Поступила в редакцию 20.01.2010 г.

Принята в печать 02.06.2010 г.

© А.В.Смирнов, Т.В.Виноградова, Е.В.Воронкова, И.Г.Каюков, Г.М.Нутфуллина, И.И.Трофименко, А.А.Шумилина, 2010
УДК 616.424

*А.В. Смирнов^{1,2}, Т.В. Виноградова¹, Е.В. Воронкова¹, И.Г. Каюков^{2,3},
Г.М. Нутфуллина⁴, И.И. Трофименко¹, А.А. Шумилина¹*

ПЕРВИЧНАЯ ИНТЕСТИНАЛЬНАЯ ЛИМФАНГИЭКТАЗИЯ (болезнь Вальдманна)

*A.V. Smirnov, T.V. Vinogradova, E.V. Voronkova, I.G. Kayukov, G.M. Nutfullina,
I.I. Trofimenko, A.A. Shumilina*

PRIMARY INTESTINAL LYMPHANGIECTASIA (Waldmann disease)

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ² Научно-исследовательский институт нефрологии, ³ кафедра нефрологии и диализа, ⁴ кафедра патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Приводится описание редкого заболевания первичной интестинальной лимфангиоэктазии – болезни Вальдманна. Клиника заболевания представлена выраженными отеками нижних конечностей, сочетающимися с дилатацией лимфатических сосудов тонкого кишечника и развитием на этом фоне энтеропатии с полидефицитным состоянием (гипопротеинемия, гипоглобулинемия, снижение уровня жирорастворимых витаминов 25(ОН)D₃, фолиевой кислоты). Этиология и патогенез заболевания в настоящее время не изучены.

Ключевые слова: интестинальная лимфангиоэктазия, болезнь Вальдманна, лимфедема, полидефицитное состояние.

ABSTRACT

The description of a rare disease of primary intestinal lymphangiectasia – Waldmann disease is discussed. The clinic of disease is presented by edema of the lower course limbs combined with dilatation of lymphatic vessels of small intestine and development on this background of enteropathy with polideficiency state (hypoproteinemia, hypoglobulinemia, reduction of fat-soluble vitamins 25 (OH)D₃, folic acid). Etiology and pathogenesis of the disease is not currently understood.

Key words: enteric lymphangiectasia, Waldmann disease, limphedema, polideficiency state.

Первичная интестинальная лимфангиэктазия – редкое заболевание, характеризующееся дилатацией лимфатических сосудов тонкого кишечника, приводящее к развитию энтеропатии с гипопротеинемией, гипоальбуминемией и гипогаммаглобулинемией, вследствие пропитывания лимфы в просвет кишки [1].

История

В 1961 году Вальдманн и его коллеги впервые описали 18 случаев «идиопатической гиперкатаболической гипопротеинемии». У этих больных отёк нижних конечностей сочетался с гипопротеинемией, низким уровнем плазменного альбумина и гамма-глобулина, также был низким и общий пул альбумина, оцененный с помощью радиоизотопа ¹³¹I.

Суточная экскреция альбумина, меченного ¹³¹I с фекалиями, была в 2 раза выше нормы. Микроскопическое исследование ткани тонкого кишечника продемонстрировало в различной степени дилатированные лимфатические сосуды слизистого и подслизистого слоя. Авторы обозначили выявленные изменения как «первичная кишечная лимфангиэктазия» [1, 2].

Эпидемиология

Распространенность заболевания неизвестна. Как правило, данная патология диагностируется в раннем возрасте, но известны случаи её выявления и у пожилых пациентов [1, 3].

Этиология и патогенез

До настоящего времени этиология первичной интестинальной лимфангиэктазии остается неизвестной. У пациентов с болезнью Вальдманна [4]

Виноградова Т.В. 197022, Санкт-Петербург, ул. Толстого, д.17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, нефрокорпус, тел. (812) 234-91-94, E-mail: kaukov@nephrolog.ru

имеются данные об изменениях в экспрессии некоторых регуляторных факторов лимфангиогенеза слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. В основе патогенеза лежит повышенная потеря белка (главным образом альбуминов и гамма-глобулинов) через эктазированные лимфатические сосуды слизистой оболочки тонкой кишки. В связи с этим значительное количество плазменного белка теряется с фекалиями, что, в свою очередь, приводит к возникновению полидефицитного состояния, проявляющегося гипопроотеинемией, гипоальбуминемией и лимфопенией.

Кишечная лимфангиэктазия также ведет к нарушению всасывания жира, вследствие чего плохо усваиваются жирорастворимые витамины и ионы кальция [5].

Генез отекающего синдрома, в первую очередь, связан с низким онкотическим давлением плазмы крови, вследствие гипоальбуминемии.

Клиническая картина

1. Отеки

Для заболевания характерны периферические отеки разной степени выраженности, обычно симметричные, плотные, не склонные к регрессу. Как правило, данный симптом встречается при манифестации заболевания у 95% пациентов. Довольно часто встречаются и выпоты в серозные оболочки (в плевральную, перикардальную, брюшную полости), в редких случаях возможно развитие анасарки [2, 5].

2. Синдром мальабсорбции

Как правило, проявляется нарушением всасывания жирорастворимых витаминов вследствие дисфункции лимфатической системы тонкого кишечника. Так дефицит витамина D₃ может привести к гипокальциемии и, как следствие, к судорогам. Клинически мальабсорбция обычно сочетается с диарейным синдромом [5, 6].

3. Особенности у детей

У детей первичная интестинальная лимфангиэктазия может проявляться повышенной утомляемостью, слабостью, абдоминальными болями, тошнотой, рвотой, потерей массы тела, задержкой развития. Возможно также сочетание с целиакией [1, 5].

4. Обтурационная кишечная непроходимость тонкого кишечника может возникнуть вследствие локального отека, приводящего к утолщению кишечной стенки и сокращению диаметра просвета кишки [7].

5. Остеопороз и остеомалация вследствие дефицита витамина D₃ [8].

6. Рецидивирующие гастроинтестинальные кро-

воотечения – возможное, но довольно редкое осложнение болезни Вальдманна.

7. Лимфедема

Редкая патология, которая в некоторых случаях сочетается с болезнью Вальдманна. Лимфедема, как правило, локализуется на нижних конечностях, но возможно так же и поражение верхних конечностей, грудной стенки, наружных половых органов. Поражение обычно двустороннее, отек плотный, не склонный к регрессу [1, 9].

Диагностика

1. Гистологическое исследование

Диагностика болезни Вальдманна базируется на выявленной лимфангиоэктазии в ходе эндоскопического исследования и подтверждается по данным гистологического исследования ткани тонкого кишечника.

Макроскопические изменения, как правило, представлены отёчными, бледно-жёлтыми ворсинками тонкой кишки. Ворсинки разбухают и за счет эктазированного лимфатического сосуда утолщаются, часть из них в области верхушек приобретают грушевидную форму [5].

Гистологическая картина участков двенадцатипёрстной, тощей или подвздошной кишки представлена расширенными лимфатическими сосудами слизистой и подслизистой оболочки с нормальными поликлональными плазматическими клетками. Стенка мезентериальных лимфатических сосудов утолщена, их мышечный слой гипертрофирован. Лимфатические сосуды могут быть дилатированы во всех ворсинках либо только в некоторых. Ни признаков атрофии, ни микроорганизмов обычно не выявляется. В расширенных лимфатических сосудах слизистой и серозной оболочек, подслизистого слоя, брыжейки и в синусах мезентериальных лимфатических узлов встречаются пенные клетки [5, 10, 11].

2. Вспомогательные методы

А. Лабораторные данные

Дополнительными диагностическими критериями являются гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, гипогаммаглобулинемия, лимфопения, дефицит жирорастворимых витаминов [1].

Б. Сцинтиграфия с меченым альбумином

Может выявлять ускоренное выделение меченого белка в просвет кишечника, что подтвердит быструю потерю протеинов через ЖКТ [12].

В. Лимфосцинтиграфия

Эффективный метод идентификации аномалий лимфатического дерева. В процессе исследования возможно выявление облитерации периферических

лимфатических сосудов, их несостоятельность в транспортировке лимфы [1, 13].

Г. Ультразвуковое исследование

В ходе исследования могут быть выявлены дилатация петель тонкой кишки, постоянное диффузное утолщение её стенки, гипертрофированные участки, выраженный отёк и в некоторых случаях асцит [14].

Д. Компьютерная томография

По данным КТ выявляются диффузный отёк и узловое утолщение стенки тонкой кишки [15].

Лечение.

1. Диета

Низкожировая диета в сочетании со среднепечечными триглицеридами – основа терапии первичной лимфоангиэктазии кишечника. Значительное содержание жира в потребляемой пище приводит к переполнению лимфатических сосудов тонкого кишечника, в результате чего происходит их разрыв с потерей белка и Т-клеток.

Среднепечечные триглицериды абсорбируются непосредственно в воротную вену, вследствие чего становится возможным избежать перегрузки лимфатических сосудов кишечника и воспрепятствовать их перерастяжению и разрыву [1,16]. При соблюдении диетических рекомендаций возможен частичный регресс клинических и биохимических показателей.

2. Другие подходы к терапии

А. Октреотид

Синтетический аналог соматостатина, обладает способностью к коротковременной вазоконстрикции сосудов внутренних органов и подавлению абсорбции триглицеридов [1,17].

Б. Хирургические методы лечения

Применим при локальной форме лимфангиэктазии, заключается в резекции части измененной кишки, применим для локализованных форм [18].

В. Заместительная терапия

Заключается в коррекции полидефицитных состояний.

Описание клинического случая

Больная М., 44 лет, поступила в клинику пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с жалобами на постоянные, плотные, не регрессирующие отеки нижних конечностей, нижней трети брюшной стенки, подмышечных впадин, подкожно-жировой клетчатки головы. Кроме того, пациентка предъявляла жалобы на периодически возникающие диффузные боли в животе тянущего характера, как правило, не связанные с приемом пищи, длительностью от

нескольких часов до суток, купирующиеся самостоятельно.

Из анамнеза известно, что впервые отеки появились около 24 лет назад. Тогда, после первой беременности, возник отек правой нижней конечности до уровня средней трети бедра, спустя год, после вторых родов, присоединился отек левой нижней конечности. Других данных, на основании которых можно было бы предположить наличие у больной позднего гестоза (артериальной гипертензии, протеинурии), на тот момент не было.

На протяжении 20 лет пациентка многократно консультировалась у врачей различных специальностей, трактовалась как больная с хронической венозной недостаточностью, вследствие флеботромбоза глубоких вен, подтвержденного по данным дуплексного сканирования вен нижних конечностей; первичной лимфедемой и лимфостазом II–III степени. Также на амбулаторном этапе, при доплерографическом исследовании сосудов головного мозга выявлена гипоплазия правой позвоночной артерии и передней соединительной артерии, диагностировано хроническое нарушение мозгового кровообращения смешанного генеза вследствие гипоплазии вышеуказанных артерий и дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника.

В 2000 г. больная находилась на лечении в хирургическом стационаре, где, по данным лимфосцинтиграфии, у пациентки была выявлена аплазия лимфатической системы нижних конечностей, в связи с чем выполнено наложение лимфонодального анастомоза в левой паховой области и было рекомендовано использование компрессионного трикотажа с максимальной степенью компрессии, ангиопротективных средств, дезагрегантов и диуретиков. По субъективным данным был отмечен положительный эффект от проведенного лечения, но на довольно короткий срок. Кроме того, в ходе госпитализации были выявлены изменения в биохимическом анализе крови: определены низкие уровни общего белка, альбумина, общего кальция сыворотки (табл. 1).

В связи с наличием выраженных изменений в лабораторных данных возникла необходимость установления причины дефицитного состояния, но

Таблица 1

Данные биохимических исследований в 2000 г.

Показатель	Величина	Норма
Общий белок	39 г/л	65–85 г/л
Альбумин	19 г/л	35–50 г/л
Общий кальций сыворотки	1,89 ммоль/л	2,10–2,55 ммоль/л

Биохимические исследования при госпитализации в 2008 г.

Показатель	Величина	Норма
Общий белок	41 г/л	65–85 г/л
Альбумин	21,2 г/л	35–50 г/л
Общий кальций сыворотки	1,97 ммоль/л	2,10–2,5 ммоль/л
Фосфор неорганический	0,74 ммоль/л	0,83–1,48 ммоль/л
25(OH)D ₃	9 нг/мл	30–100 нг/мл
Фолиевая кислота	9,4 нмоль/л	>11,8 нмоль/л
B ₁₂	128 пмоль/л	133–675 пмоль/л
Железо сыворотки крови	4,9 мкмоль/л	5,0–30,4 мкмоль/л
Паратгормон	304 нг/л	12,0–88,0

Таблица 2

ции почек исключена возможность потери белка вследствие патологии этого органа (табл. 3).

Кроме того, наряду с выявленными ранее биохимическими феноменами, у пациентки определен высокий уровень паратгормона (307,4 пг/мл), при этом данных за гормонпродуцирующую опухоль паращитовидных желез не получено.

Также анамнестически обращала на себя внимание повышенная склонность к

кистообразованию: на протяжении 10 лет у больной выявлялись кисты различных локализаций – неэхинококковая киста печени, удалена в 1999 г.; киста правого яичника, резецирована в 2001 г.; кистозно-слипчивый процесс в оболочках головного мозга, по данным КТ, с 2005 г.; кистозно-фиброзная мастопатия, по данным маммографии, УЗИ и биопсии с 2006 года; кисты синусов обеих почек с 2008 г. по данным УЗИ.

Таким образом, у данной больной были выявлены значимые нарушения белкового обмена

Основные показатели функции почек

Показатель	В сыворотке, моль/л	В моче, моль/л	Суточная экскреция моль/24 ч	Клиренс, мл/мин
Cr	0,066	14,64	13,19	133,66
Ur	3,300	424,10	381,69	77,44
K	4,200	86,70	78,03	12,44
Na	142,800	231,0	207,9	0,97
Ca общий	1,89	4,8	4,32	1,53
Cl	108,0	246,0	221,4	1,34
P неорг.	1,08	36,23	32,16	20,21
Суточная потеря белка	следовая	-	-	-
Альбумин сыворотки	20 г/л	-	-	-
Общий белок	40 г/л	-	-	-
СКФ по MDRD	76,20	-	-	-

Таблица 3

в промежуток с 2001 по 2007 г. пациентка к врачам не обращалась.

В 2008 г. больная планово госпитализируется в клинику пропедевтики внутренних болезней. При поступлении клиническая картина заболевания была по-прежнему представлена отеками нижних конечностей, нижней трети передней брюшной стенки, подкожно-жировой клетчатки головы и полидефицитным состоянием в виде гипопроteinемии, гипоальбуминемии, гипокальциемии, гипофосфоремии, сниженного уровня 25(OH) D₃ и дефицита фолиевой кислоты, витамина B₁₂, железа сыворотки крови (табл. 2).

Также беспокоили периодические диффузные боли в животе, не связанные с приемом пищи, купирующиеся самостоятельно. В ходе госпитализации по клинико-лабораторным и инструментальным данным была исключена печеночная и почечная патология. Объективно: печень у края реберной дуги, край слегка заострен, мягкий, безболезненный, маркеры гепатитов (HBsAg и HCVAb) отрицательные, АЛТ, АСТ, холестерин, щелочная фосфатаза, общий билирубин, протромбиновый индекс, фибриноген в пределах нормы, по данным УЗИ выявлены лишь умеренные диффузные изменения структуры печени. При комплексной оценке функ-

на без почечно-печеночной патологии, подтверждена характерная клиническая картина с отечным синдромом и полидефицитным состоянием. Все вышеизложенное позволило предположить наличие гастроинтестинального генеза данной патологии, возникшего вследствие морфологически измененных лимфатических сосудов кишечника. В качестве наиболее вероятного диагноза у данной пациентки обсуждалась системная врожденная патология лимфатической системы – первичная интестинальная лимфангиоэктазия, болезнь Вальдмана.

В 2009 г. пациентка повторно госпитализируется в клинику пропедевтики внутренних болезней в связи с необходимостью подтверждения диагноза при морфологическом исследовании биоптата ткани двенадцатиперстной кишки. При поступлении на фоне соблюдения рекомендаций по ограничению потребления жиров с пищей отмечается некоторое уменьшение выраженности клинической симптоматики. На момент осмотра отеки ограничивались только нижними конечностями, отмечался выраженный фиброз кожи ног, также больная отмечала уменьшение выраженности абдоминального болевого синдрома. В ходе обследования сохранялся низкий уровень общего белка, альбумина, ионизи-

**Биохимические показатели
при госпитализации в 2009 г.**

Показатель	Величина	Норма
Общий белок	40 г/л	65–85 г/л
Альбумин	20 г/л	35–50 г/л
Общий кальций сыворотки	1,96 ммоль/л	2,10–2,5 ммоль/л
Фосфор неорганический	0,79 ммоль/л	0,83–1,48 ммоль/л
25(OH)D ₃	11 нг/мл	30–100 нг/мл
Паратгормон	114,7 нг/л	12,0–88,0 нг/л
Ионизированный кальций	0,96 ммоль/л	2,06–1,33 ммоль/л
B ₁₂	128 пмоль/л	133–675 пмоль/л
Фолиевая кислота	9,4 нмоль/л	>11,8 нмоль/л
Трансферрин	2,00 г/л	2,00–3,36 г/л
Железо сыворотки крови	5,0 мкмоль/л	5,0–30,4 мкмоль/л

рованного кальция, витамина B₁₂, фолиевой кислоты, лимфоцитов; уровни железа сыворотки крови, трансферрина на нижней границе нормы; высокий уровень паратгормона (табл. 4).

При комплексном функциональном обследовании почек отмечались гипокальциемия, гипопротейнемия и гипоальбуминемия. Клиренсы и концентрационный индекс креатинина были в норме. Регистрировалась следовая протеинурия (проверена дважды). Кислотно-выделительная функция была не нарушена. СКФ по MDRD на уровне 79,25 мл/мин/1,73 м², по формуле Коккрофта–Гальта 108,56 мл/мин/1,73 м². При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек выявлялись умеренные диффузные изменения структура печени и поджелудочной железы, деформация желчного пузыря. Почки обычных размеров и положения, паренхима достаточна. Кисты синусов обеих почек. В ходе фиброзофагогастродуоденоскопии на слизистой оболочке постбульбарных отделов двенадцатипёрстной кишки выявлены множественные белесые пятна до 0,1 см диагностирована лимфангиэктазия 12-пёрстной кишки.

При морфологическом исследовании биоптата слизистой оболочки кишки обнаружены дилатированные, лимфатические сосуды слизистого и подслизистого слоев двенадцатипёрстной кишки, на фоне хронического отёка.

БИОПСИЯ:

Гистологическое исследование биопсии тонкой кишки выявило признаки острого и хронического лимфостаза. На рис. 1 отражены признаки острого лимфостаза в виде расширения ворсин за счет больших полостей, заполненных жидкостью, большим количеством лимфатических сосудов с кистозным перерождением и расширением их просвета, умеренной инфильтрацией стромы слизистой оболочки тонкой кишки лимфоцитами и макрофа-

Таблица 4

гами. Признаки хронического лимфостаза представлены на рис. 2. В слизистой оболочке имеются выраженный склероз стромы, значительная диффузная инфильтрация её лимфоцитами и макрофагами, определяются резко расширенные лимфатические сосуды и полости, заполненные жидкостью.

В ходе госпитализации была проведена заместительная терапия препаратами, влияющими на белковый обмен (раствор Аминоплазмы 15%, Кетостерил 1 таб./кг массы тела 3 раза в день), произведена коррекция гиповитаминоза (растворы жирорастворимых

витаминов и витаминов группы В, препараты фолиевой кислоты и кальция), даны рекомендации касательно низкожировой диеты.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии на фоне положительной динамики с диагнозом:

- врожденная дисплазия лимфатической системы;
- первичная лимфангиэктазия кишечника (болезнь Вальдманна);
- аплазия лимфатических сосудов обеих нижних конечностей;
- первичная лимфедема нижних конечностей II–III степени; состояние после наложения лимфонодовонозного анастомоза в левой паховой области;
- полидефицитное состояние (гипопротейнемия, гипоальбуминемия, гипополивитаминоз);
- вторичный гиперпаратиреоз;
- кистозно-фиброзная мастопатия;
- кисты синусов обеих почек.

Таким образом, столь длительный диагностический поиск привел в конечном итоге к установлению наиболее вероятной причины отёчного синдрома и полидефицитного состояния у данной пациентки в виде первичной лимфангиэктазии кишечника – болезни Вальдманна. Кроме того, особенностью данного клинического случая является редкое сочетание первичной лимфедемы сосудов нижних конечностей, подтвержденной по данным лимфосцинтиграфии и первичной лимфангиэктазии кишечника.

Обращало на себя внимание наличие множественных кист различной локализации. Наиболее вероятно их появление связано со значительным расширением лимфатических сосудов и дальнейшим формированием кистозных образований. Множественность повреждений, наличие фиброзов в коже и слизистых оболочках, выраженная инфильтрация макрофагами и лимфоцитами, перестройка

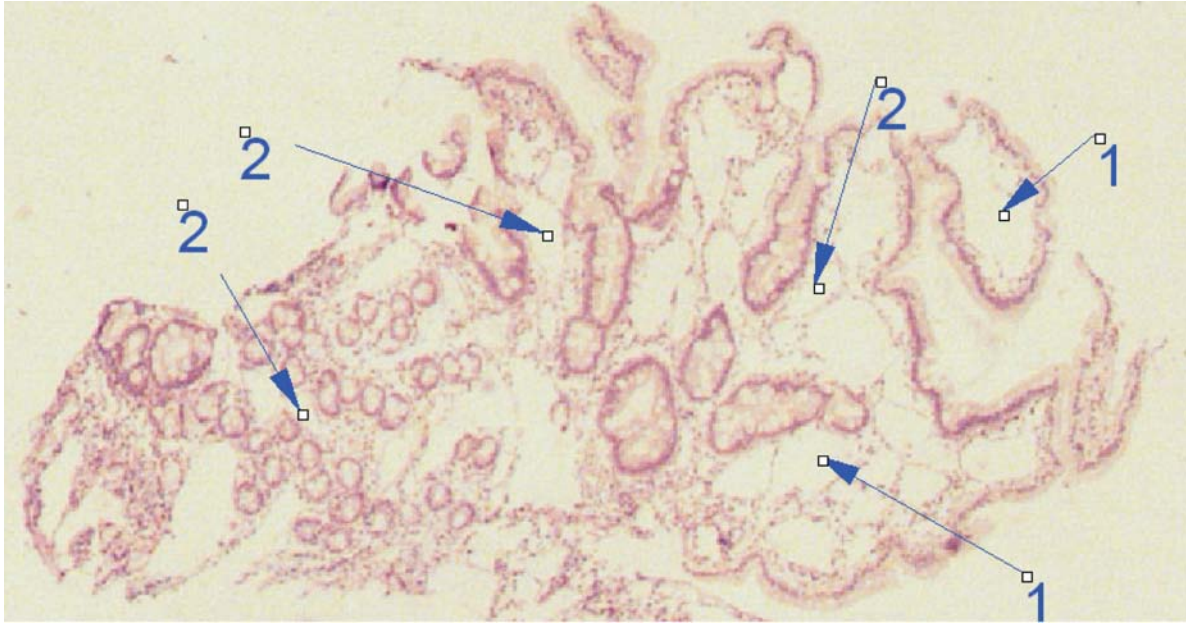


Рис. 1. Признаки острого лимфостаза при биопсии тонкой кишки. 1 – расширенные полости, заполненные жидкостью; 2 – лимфатические сосуды с кистозным перерождением и расширением их просвета. Ван-Гизон, ув. $\times 440$.

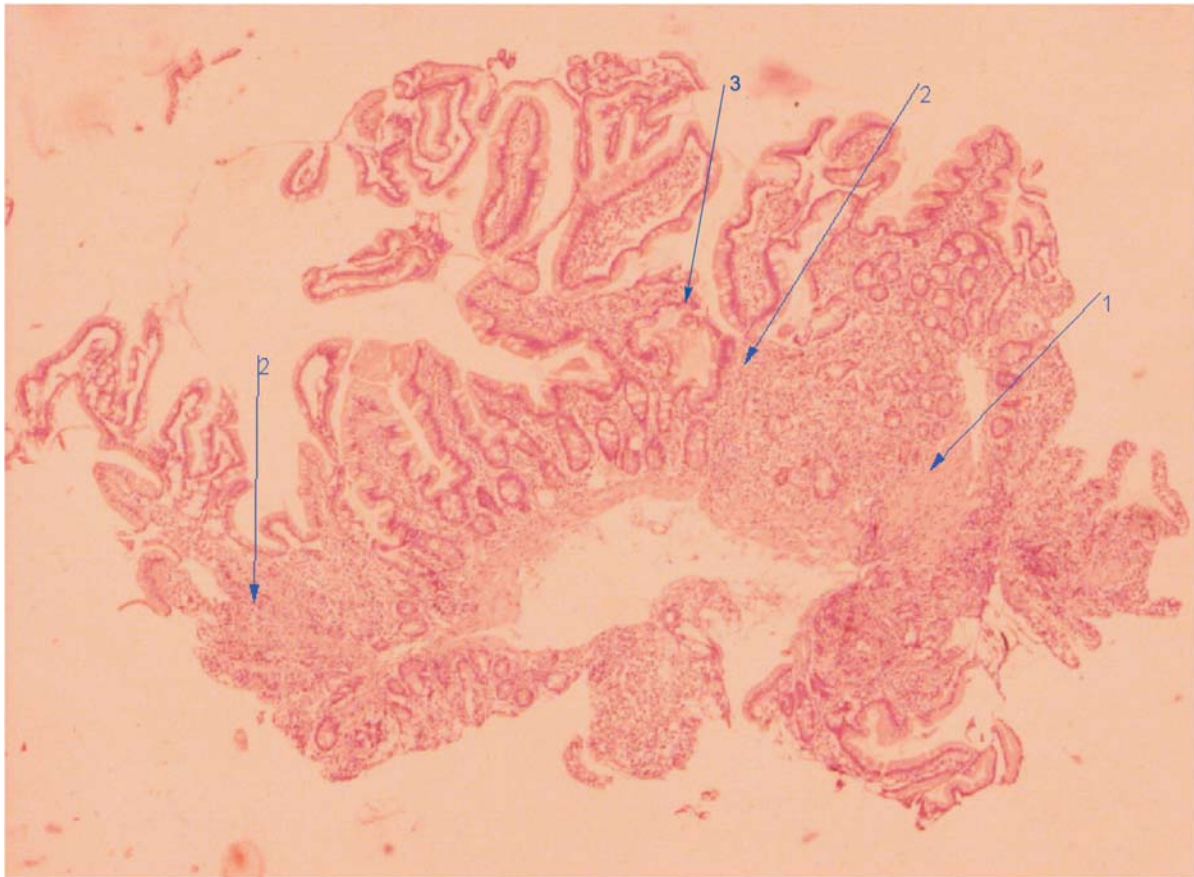


Рис. 2. Признаки хронического лимфостаза при биопсии тонкой кишки. 1 – склероз стромы; 2 – выраженная диффузная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами; 3 – расширенные лимфатические сосуды и полости, заполненные жидкостью. Гематоксилин-Эозин, ув.

лимфатических сосудов свидетельствуют о хроническом течении заболевания с частыми обострениями. Данные морфологического исследования подтверждают длительное хроническое течение болезни с одновременно представленными признаками острого повреждения лимфатических сосудов и хронизации процесса в его исходе.

Тем не менее, в настоящее время остается неясным этиология и патогенез данного заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008; 1750-1772
2. Waldmann TA, Steinfeld TF, Davidson JD, Gordon RS. The role of the gastrointestinal system in «idiopathic hypoproteinemia». *Gastroenterology* 1961; 4: 197-207
3. Tift WL, Lloyd JK. Intestinal lymphangiectasia long-term results with MCT diet. *Arch Dis Child* 1975; 50:269-276
4. Horaki R, Kitagawa N, Watanabe C, Komoto S, Kurihara C, Okada Y, Nagao S, Hibi T, Miura S. Changes in regulatory molecules for lymphangiogenesis in intestinal lymphangiectasia with enteric protein loss. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; Nov.17
5. Панчев Г, Радивенска А. *Детская гастроэнтерология. Медицина и физкультура, София, 1986; 226-235*
6. Vardy PA, Lebenthal E, Shwachmann H. Intestinal lymphangiectasia: a reappraisal. *Pediatrics* 1975; 55:842-850
7. Lenzhofer R, Lindner M, Moser A, Berger J, Thurner J. Acute jejunal ileus in intestinal lymphangiectasia. *Clin Invest* 1993; 71:568-571
8. Sahli H, Ben Mbarek R, Elleuch M, Azzouz D, Meddeb N, Cheour E, Azzouz MM, Sellami S. Osteomalacia in a patient with primary intestinal lymphangiectasia. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 73-75
9. Goktan C, Pekindil G, Orguc S, Coskun T, Serter S. Bilateral breast edema in intestinal lymphangiectasia. *Breast J* 2005; 11:360
10. Chamouard P, Nehme-Schuster H, Simpler JM, Finck G, Baumann R. Videocapsule endoscopy is useful for the diagnosis of intestinal lymphangiectasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; Nov.17
11. Fang YH, Zhang BL, Wu JG, Chen CX. A primary intestinal lymphangiectasia patient diagnosed by videocapsule endoscopy and confirmed at surgery. *World J Gastroenterol* 2007; 13:2263-2265
12. Chiu NT, Lee BF, Chang JM, Liu GC, Yu HS. Protein-losing enteropathy: diagnosis with 99mTc-labeled human serum albumin scintigraphy. *Radiology* 2001; 219:86-90
13. So Y, Chung JK, Ko JS, Kim JY, Lee DS, Lee MS. Different patterns of lymphoscintigraphic findings in patients with intestinal lymphangiectasia. *Nud Med Commun* 2001; 22:1249-1254
14. Dorne HL, Jequer S. Sonography of intestinal lymphangiectasia. *J. Ultrasound Med* 1986; 5:13-16
15. Fakhri A, Fishman EK, Jones B, Siegelman SS. Primary intestinal lymphangiectasia: clinical and CT findings. *J Comruret Assist* 1985; 9:767-770
16. Jeffries GH, Champan A, Sleisenger MH. Low fat diet in intestinal lymphangiectasia. *New England Med J* 1964; 270:761-766
17. Ballinger AB, Farthing MJ. Octreotide in the treatment of intestinal lymphangiectasia. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:699-702
18. Chen CP, Chao Y, Li CP, Lo WC, Wu CW, Tsay SH, Lee RC. Surgical resection of duodenal lymphangiectasia. *World J Gastroenterol* 2003; 9:2880-2882

Поступила в редакцию 18.02.2010 г.

Принята в печать 02.06.2010 г.

© Д.Паскалев, Д.Петкова, Д.Бойчева, 2010
УДК 616+830]:Шиллер

Д. Паскалев¹, Д. Петкова¹, Д. Бойчева¹

ФРИДРИХ ШИЛЛЕР: ВРАЧ И ПОЭТ (250 лет со дня рождения)

D. Paskalev, D. Petkova, D. Boicheva

F. SCHILLER: THE DOCTOR AND THE POET (250 years from the date of a birth)

¹Медицинский университет «Проф. д-р П.Стоянов», г. Варна, Болгария

Ключевые слова: Шиллер, биография, история медицины.

Key words: Schiller, biography, the history of medicine.

«Дарующий счастье гений».

Т. Манн

Иоганн Кристоф Фридрих Шиллер (рис. 1) родился 10 ноября 1759 г. в г. Марбах-на-Неккаре, находившегося тогда на территории Вюртембергского герцогства. Кроме него, в семье Иоганна Каспара Шиллера и его жены Элизабет Доротеи (урожденной Кодвайс) были три дочери, к которыми Фридрих был очень привязан. Отец принимал участие в Семилетней войне (1756–1763), что помогло ему сделать карьеру от полкового фельдшера до звания капитана. Карьеру военного медика он прочил и сыну. 16 января 1773 г. молодой Шиллер поступил в только что основанную герцогом Вюртембергским Карлом Евгением (1728–1793) Академию (Карлова школа). Герцог переустроил «Дом солдатских сирот» в учебное заведение со строгим внутренним порядком: воспитанники не имели права на отпуск, свидания с родными, а «склонность к писанию поэзии оскорбляет институцию...». Ректором Академии являлся сам герцог и в ней готовили будущих юристов, офицеров, врачей, архитекторов и художников. Шиллер мечтал стать пастором, но отсутствие духовного факультета предопределило его будущее, пришлось заниматься юриспруденцией. В 1776 г. в Академии был открыт медицинский факультет, и Шиллер перешел на него. На этот выбор, вероятно, оказали влияние и другие факторы. В частности, обучение медицине допускало проявление либеральности и гуманности, при-

влекало внимание к личности человека и целому ряду философских вопросов, т.е. ко всему, что так интересовало будущего драматурга и поэта [1–3]. Поэтому неслучайно, что идеалом для молодого Шиллера стал энциклопедист Альбрехт фон Галлер (1708–1777) (рис. 2). Швейцарский ученый – ботаник, философ, полиглот, поэт и известный врач, автор книги «Основы физиологии человеческого тела», где излагались механизмы нервно-мышечной раздражимости [4, 5]. Под влиянием Галлера в 1779 г. Шиллер написал свою первую диссертацию: «*Philosophia Physiologiae*» (Философия физиологии), которая включала пять разделов: «Духовное начало», «Питание живого существа», «Воспроизводство», «Связь между этими тремя началами», «Сон и естественная смерть» [6]. Работа, однако, была написана языком, трудным для понимания, в ней предлагались новые теории и выдвигались новые философские категории, такие как «промежуточная сила» (*Mittelkraft*), которая выступала в качестве связующего звена между материей и духом. Вероятно, в связи с этим экзаменационная комиссия отвергла диссертацию. Смысл отказа, скорее всего, заключался в том, что слишком молодому человеку не пристало умничать. Однако Шиллер не упал духом и написал новый труд, практической направленности – «*De discrimine februm inflammatoriarum et putridarum*» («Разница между воспалительной и гнилостной лихорадкой») [7]. Автор сделал обзор медицинских знаний о воспалении со времени Гиппократов до XVII в., ссылаясь на такие авторитетные имена, как Сиденгам и Галлер. В работе были представлены типичные кли-



Рис. 1. Фридрих Шиллер.



Рис. 2. Альбрехт фон Галлер (1708–1777).

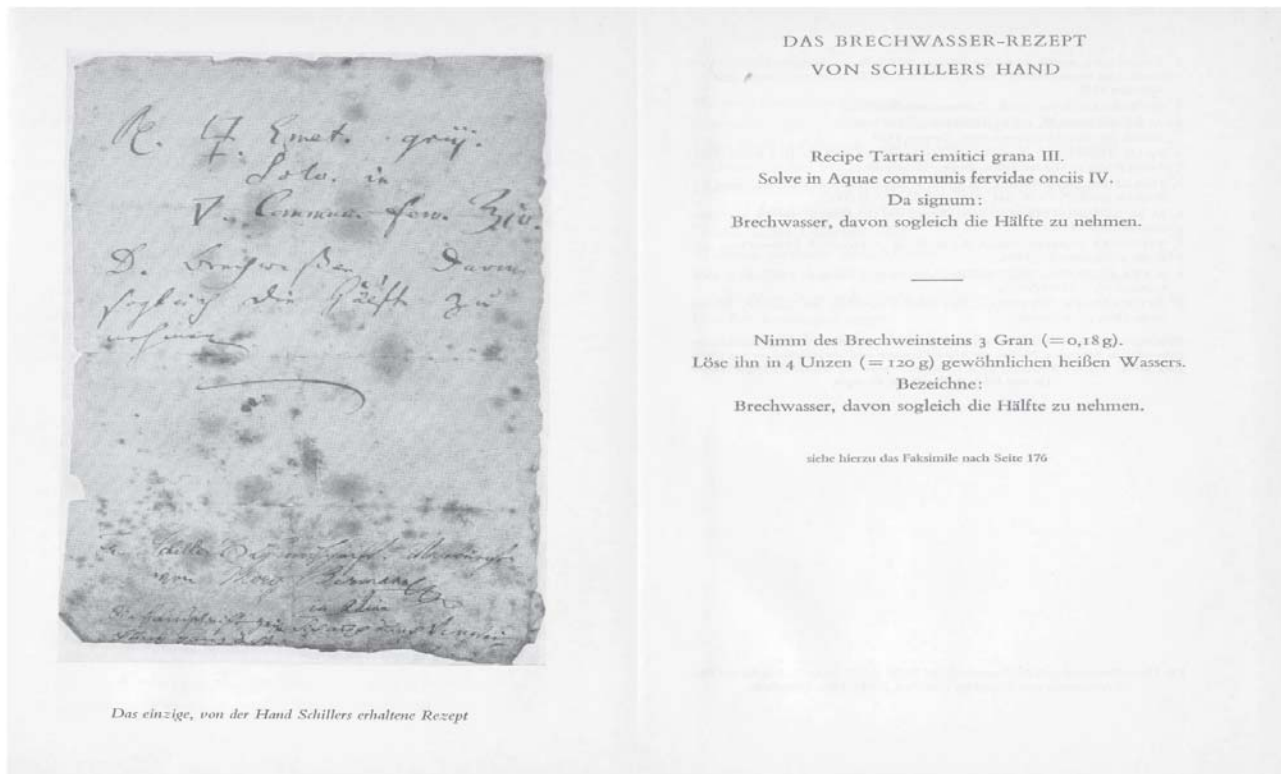


Рис. 3. Рецепт, выписанный Шиллером.

нические симптомы болезни – повышенная температура, ускоренный пульс, боль и функциональные нарушения, которые достигают своего максимума к 4-му дню заболевания. Из сопутствующих признаков были отмечены общая и местная плевора («Allgemeine und lokale Blutueberfuelle»), сгущение крови («zu trockenes Blut») и обильный пот. Для облегчения этих проявлений болезни предлагались характерные для той эпохи терапевтические средства: кровопускание (включая использование пиявок) и «разрежение крови» нейтральными солями, такими как селитра (!) и вегетарианская пища, а также охлаждение тела для снятия высокой температуры. Автор отмечал, что благоприятный выход из лихорадки начинается кризисом, в ходе которого задача врача – не мешать естественному ходу развития заболевания.

О так называемой «гнилостной лихорадке» Шиллер писал, что у нее рекуррентный характер, она сопровождается рвотой, поносом, истощением, болями в грудной клетке, а пульс – малый и трудно прощупывается. Он отмечал, что наиболее часто заболевание возникало во время эпидемии и редко вызывалось факторами окружающей среды. Патогенез заболевания был объяснен накоплением гнилостных веществ в организме, которые было необходимо удалить с помощью

медикаментов, вызывающих рвоту, слабительных средств и клизм [7]. К сожалению, до нас дошел только один рецепт, выписанный самим Шиллером (рис. 3) – о калиево-аммониевом тартрате, популярном рвотном средстве в то время. Известным осталось имя самого пациента, но, вероятно, он страдал «гнилостной лихорадкой».

Трактат о лихорадках был снова возвращен экспертами. Тем не менее, Шиллер начал работать над третьей диссертацией – «Versuch ueber den Zusammenhang der tierischen Natur des Menschen mit seiner Geistigen» («Опыт исследования вопроса о связи между животной и духовной природой человека») [8], которую успешно защитил в ноябре 1780 г. 15 декабря 1780 г. Шиллер был назначен полковым врачом без портупеи в Штутгарте, с ежемесячной зарплатой в 15 гульденов, без права на частную практику, а также с запретом на выезд из гарнизона! [1–3].

Еще в Академии, раздраженный казарменным режимом [9], Шиллер начинал работу над своей первой пьесой «Разбойники». Для эпиграфа драмы автор выбрал мысль Гиппократата: «Чего не лечат лекарства, излечивает железо; чего не врачует железо, исцеляет огонь». Премьера состоялась в январе 1782 г. в Мангейме, чей театр являлся одним из самых значимых в Германии в

то время. Автор приходит тайно на представление и, скрытый в ложе директоров, был потрясен спонтанным восторгом публики.

Наказанный вюртембергским герцогом арестом за «самовольную отлучку с поста» (т.е. самовольный выезд из гарнизона), Шиллер принял судьбоносное решение отдаться литературной работе, покинул службу и уехал из Штутгарта в Мангейм [1, 2, 9]. Здесь он получил должность драматурга и организатора репертуара местного театра. Для сцены в Мангейме он написал «Заговор Фиеско в Генуе» (1783) и драму «Луиза Миллер» (1784), которая остается в истории мирового театра под названием «Коварство и любовь». Это первая немецкая пьеса с политическим зарядом, бичующая «интриги, пороки и влияние фавориток в одном типичном владетельском дворе восемнадцатого века» [9].

Работая над «Дон Карлосом, испанским инфантом», Шиллер написал «Историю отпадения Нидерландов от испанского правления» (1788). Первоначально написанный в прозе, после усиленной переработки «Дон Карлос» превратился в драматическую поэму, написанную пятистопным ямбом в более чем 5000 стихов. Идея автора заключалась в том, чтобы, «представляя ужасы инквизиции отомстить за поруганное человечество и приковать к позорному столбу ее отвратительные злодеяния» [9]. Почти восемь десятилетий спустя гений Джузеппе Верди создал бессмертную музыку оперы «Дон Карлоса», которая подняла на ноги парижскую «Гранд Оперу» в мае 1867 г., чтобы навсегда остаться на мировой сцене [2].

В 1875 г., попавший в серьезные финансовые затруднения Шиллер спасен друзьями, в частности, адвокатом Кернером. Вдохновленный истинной человеческой дружбой он написал оду «К радости». Спустя приблизительно 40 лет, 7 мая 1824 г. в императорском театре в Вене прозвучала Девятая симфония Бетховена, включающая в финале хор, который исполнял бессмертную оду Шиллера. Это был один из самых больших публичных успехов Бетховена в тот тяжелый период его жизни, когда он почти лишился слуха [10]. И полтора века спустя финал Девятой симфонии Бетховена и ода «К радости» Шиллера, навсегда связанные воедино, стали гимном Объединенной Европы! [2].

В 1787 г. Шиллер прибыл в Веймар, где пост министра княжества занимал И.В.Гете. Он помог

своему молодому коллеге по перу поступить на работу в качестве профессора истории в Йене. Позднее их знакомство пререшло в удивительную человеческую и творческую дружбу. В благородном соревновании с Гете были созданы знаменитые баллады Шиллера – «Поручительство», «Журавли Ибика», «Перстень Поликрата» и др. Автор «Фауста» предложил ему сюжет для «Вильгельм Телля». И эту драму Шиллер написал всего за 9 месяцев в 1804 г. Работая только по картам, даже не посетив Швейцарию, Шиллер создал свой шедевр, превратившийся для поэта в крик лебедя, умирающего за свободу и справедливость между людьми [1, 2, 9].

Фридрих Шиллер умер 9 мая 1805 г. от генерализованной формы туберкулеза, которым он страдал с 1791 г. При аутопсии, сделанной врачом Хушке, были выявлены многочисленные поражения внутренних органов: двустороннее воспаление легких с эмпиемой справа; организованный надпеченочный абсцесс справа, хроническая кишечная непроходимость из-за спаечной болезни в результате специфического перитонита, хронический миокардит, спленомегалия, хронический гнойный пансинуит [11]. Результаты этого исследования поставили под сомнение гипотезу о том, что смерть наступила в результате отравления Aconitum Napellus [11]. Шиллер был похоронен на старом кладбище при церкви Святого Якова в Веймаре.

В память поэту на высокой 28-метровой скале, возвышающейся над Фиервальдштетерском озером возле Брунена, высечена надпись: *«Певцу Телля Ф. Шиллеру. Кантон Ури»*. Надпись была сделана в 1859 году по поводу 100-летия со дня рождения поэта. С тех пор скала носит его имя – Schillerstein, т.е. скала Шиллера.

Фридрих Шиллер

ОДА К РАДОСТИ

/Перевод И. Миримского/

*Радость, пламя неземное,
Райский дух, слетевший к нам,
Опьяненные тобою,
Мы вошли в твой светлый храм.
Ты сближаешь без усилия*

Всех разрозненных враждой,
 Там, где ты раскинешь крылья,
 Люди – братья меж собой.
 Хор
 Обнимитесь, миллионы!
 Слейтесь в радости одной!
 Там, над звёздной страной, –
 Бог, в любви пресуществлённый!
 Кто сберёг в житейской выюге
 Дружбу друга своего,
 Верен был своей подруге, –
 Влейся в наше торжество!
 Кто презрел в земной юдоли
 Тепло душевных уз,
 Тот в слезах, по доброй воле,
 Пусть покинет наш союз!
 Хор
 Всё, что в мире обитает,
 Вечной дружбе присягай!
 Путь её в надзвездный край,
 Где Неведомый витает.
 Мать-природа всё живое
 Соком радости поит,
 Всем даёт своей рукою
 Долю счастья без обид.
 Нам лозу и взор любимой,
 Друга верного в бою,
 Видеть Бога херувиму,
 Сладострастие червю.
 Хор
 Ниц простерлись вы в смирение?
 Мир! Ты видишь Божество?
 Выше звёзд ищи Его;
 В небесах Его селенья.
 Радость двигает колёса
 Вечных мировых часов.
 Свет рождает из хаоса,
 Плод рождает из цветов.
 С мировым круговоротом
 Состязаясь в быстроте,
 Видит солнца в звездочётам
 Недоступной высоте.
 Хори я
 Как светила по орбите,
 Как герой на смертный бой,
 Братья, в путь идите свой,
 Смело, с радостью идите!
 С ней мудрец читает сферы,
 Пишет правды письма,
 На крутых высотах веры
 Страстотерпца ждёт она.

Там пряят её знамёна
 Среди сияющих светил,
 Здесь стоит она склонённой
 У разверзшихся могил.
 Хор
 Выше огненных созвездий,
 Братья, есть блаженный мир,
 Претерпи, кто слаб и сир, –
 Там награда и возмездье!
 Не нужны богам рыдания!
 Будем равны им в одном:
 К общей чаше ликованья
 Всех скорбящих созовём.
 Прочь и распри и угрозы!
 Не считай врагу обид!
 Пусть его не душат слёзы
 И печаль не тяготит.
 Хор
 В пламя, книга долговая!
 Мир и радость – путь из тьмы.
 Братья, как судили мы,
 Судит Бог в надзвёздном крае.
 Радость льётся по бокалам,
 Золотая кровь лозы,
 Дарит кротость каннибалам,
 Робким силу в час грозы.
 Братья, встаньте, – пусть, играя,
 Брызжет пена выше звёзд!
 Выше, чаша круговая!
 Духу света этот тост!
 Хор
 Вознесём Ему хваленья
 С хором ангелов и звёзд.
 Духу света этот тост!
 Ввысь, в надзвездные селенья!
 Стойкость в муке нестерпимой,
 Помощь тем, кто угнетён,
 Сила клятвы нерушимой –
 Вот священный наш закон!
 Гордость пред лицом тирана
 (Пусть то жизни стоит нам),
 Смерть служителям обмана,
 Слава праведным делам!
 Хор
 Братья, в тесный круг сомкнитесь
 И над чашею с вином
 Слово соблюдать во всём
 Звёздным Судией клянитесь!

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Велмонт НН. Фридрих Шилер (передговор). В: Фридрих Шилер, *Избрани произведения*, Народна култура, София, 1955;5-53
2. Паскалев ДН. Между коварството и любовта. Вестник (Газета) «Черноморие», Варна; брой 132; 08.06.2000
3. Versuch einer Einfuehrung. In : Schiller F. Medizinische Schriften, W.Friedr. Mayer, Miesbach/ Obb, 1959; 5-18
4. Симънс Д. 100-те най-велики учени от древността до наши дни; Репортер; София 1998; 174-177.
5. Karger –Decker B. *Die Geschichte der Medizin*. Albatros; Duesseldorf; 2001; 138-139.
6. Schiller F., Philosophie der Physiologie In : Schiller F. Medizinische Schriften, W.Friedr. Mayer, Miesbach/ Obb, 1959; 37-62
7. Schiller F. De discrimine februm inflammatoriarum et putridarum, In : Schiller F. Medizinische Schriften, W.Friedr. Mayer, Miesbach/ Obb, 1959; 63-134
8. Schiller F. Versuch ueber den Zusammenhand der tierischen Natur des Menschen mit seiner Geistigen. In : Schiller F. Medizinische Schriften, W.Friedr. Mayer, Miesbach/ Obb, 1959; 135-180
9. Ман Т. Опит върху Шилер, В: Ман Т; *Литература и есеистика*; Наука и изкуство; София; 1976; т.2; 614-689
10. Ерио Е. Животът на Бетховен ; Музика,София 1979; 268-281
11. Ланге-Айхбаум В, Курт В. Гении, лудост, слава: Поети и писатели, том 5; Кибеа, София; 2008; 141-149

Поступила в редакцию 19.02.2010 г.

Принята в печать 02.06.2010 г.

РЕЦЕНЗИЯ НА РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

А.В. Папаяна, Н.Д. Савенковой «Клиническая нефрология детского возраста». СПб.: «Левша. Санкт-Петербург», 2008. – 600 с.

Рецензируемое руководство «Клиническая нефрология детского возраста» подготовлено известными учеными – коллегами и учениками проф. А.В. Папаяна. Оно вышло в свет в 2008 году как дополненное и переработанное издание такого же руководства, выпущенного в 1997 г. В предисловии редактор руководства проф. Н.Д. Савенкова отметила, что издание посвящается памяти заслуженного деятеля науки РФ, академика РАЕН, проф. А.В. Папаяна (1936–2002). Учёные петербургской педиатрической нефрологической школы профессора А.В. Папаяна представили в книге современную научно-практическую информацию по актуальным проблемам педиатрической нефрологии и урологии, клинической физиологии, обобщая опыт отечественных и зарубежных школ.

Руководство состоит из 19 глав.

1-я глава, написанная В.В. Левановичем и Н.Д. Савенковой, посвящена заслуженному деятелю науки РФ, академику РАЕН, проф. А.В. Папаяну, крупнейшему российскому педиатру, сформировавшему одну из ведущих научных педиатрических, нефрологических школ страны, внесшему большой вклад в развитие как отечественной педиатрической, так и мировой науки и практики.

Во 2-й главе известный физиолог страны с мировым именем, академик РАН Ю.В. Наточин представил клиническую физиологию почек у детей. Приведены данные об анатомо-физиологических особенностях почек у детей, патофизиологических состояниях, возникающих у детей при заболеваниях почек. Удивительно просто рассмотрены трудные вопросы функциональной нефрологии с представлением новых современных данных.

3-я глава посвящена семиотике и диагностике заболеваний органов мочевой системы. Подробно представлены симптомы и синдромы заболеваний почек у детей, методы лабораторного и ультразвукового исследования, особое внимание уделено биопсии почки.

В 4-й главе авторами представлена существующая система государственной специализированной педиатрической нефрологической помощи в нашей стране и специализированная педиатричес-

кая нефрологическая помощь в европейских странах (по данным Европейского общества педиатров-нефрологов – ESPN).

5-я глава представляет врожденные и наследственные заболевания органов мочевой системы. Обращает на себя внимание логичное изложение материала: вначале описывается эмбриональное развитие почек, далее – врожденных пороков развития органов мочевой системы, поликистоза почек. Очень интересной и информативной является таблица с подробным описанием синдромов сочетанного поражения почек и других систем.

В главе 6 авторы обстоятельно и полно излагают современные знания о тубулопатиях. Всё описано настолько просто и подробно, что несомненно будет помогать практическим педиатрам и педиатрам-нефрологам в диагностике и лечении наследственных тубулопатий с ведущим синдромом почечного канальцевого ацидоза, почечного канальцевого алкалоза, рахита, гипокалиемии, гиперкалиемии, гипомагниемии, нефрокальциноза/нефроуролитиаза, полиурии, артериальной гипертензии.

Глава 7 посвящена нефротическому синдрому, наиболее тяжёлому заболеванию в детской нефрологии. Известно, что петербургская школа обладает приоритетными знаниями по этому вопросу. В главе обобщаются новейшие данные литературы и многолетний личный опыт авторов по проблеме первичного и вторичного, врожденного и инфантильного нефротического синдрома. Особый интерес представляет подробное изложение нефротического синдрома с минимальными изменениями, преобладающего в структуре нефротического синдрома в детском возрасте.

В 8-й главе с учетом новейших сведений рассмотрены гломерулонефриты и гломерулопатии в детском возрасте.

В 9-й главе всесторонне представлены микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы, являющиеся наиболее частой патологией в детском возрасте и в связи с этим серьёзной проблемой современной педиатрической нефрологии.

Глава 10 посвящена обструктивной уро- и нефропатии. Эти заболевания недостаточно представлены в отечественной литературе, и авторы руководства достойно сумели занять эту нишу, по-новому раскрывая тему.

В главе 11 подробно излагаются вопросы особенностей тубулоинтерстициального нефрита в детском возрасте.

В главе 12 освещены пузырно-мочеточниковый рефлюкс и рефлюкс-нефропатия в детском возрасте со знанием представляемой информации.

В 13-й главе представлена нейрогенная дисфункция мочевого пузыря у детей в разных её проявлениях.

Глава 14 с позиции клинициста и физиолога содержательно раскрывает проблему гетерогенного энуреза у детей.

Глава 15 «Гемостаз и почки» включает изложение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, нарушений в системе гемостаза у детей с нефротическим синдромом, что является приоритетным для школы проф. А.В. Папаяна.

Главы 16 и 18 рассматривают сложные вопросы острой и хронической почечной недостаточности у детей.

Глава 17 обсуждает вопросы гемолитико-уремического синдрома, являющимся серьёзной проблемой детей раннего возраста.

19-я глава содержательно представляет новейшие знания по мало освещённому вопросу в нефрологии и урологии гетерогенной мочекаменной болезни.

Как и в первом издании, каждая глава рецензируемого руководства заканчивается списком литературы. В конце руководства дано оглавление.

Итогом прочтения и анализа руководства могут быть только удовлетворение и гордость за высокий профессионализм авторов. Авторы книги смогли доступно изложить новейшие собственные данные и результаты исследований других учёных по самым сложным разделам педиатрической нефрологии. Издание руководства, безусловно, является существенным вкладом в российскую науку.

Книга хорошо оформлена, иллюстрирована чётко составленными таблицами и рисунками, написана ясным, живым, научным языком. Изложение важнейших теоретических позиций и особенно практических рекомендаций по различным проблемам педиатрической нефрологии позволяет считать, что дополненное и переработанное издание «Клиническая нефрология детского возраста» под редакцией А.В. Папаяна, Н.Д.Савенковой, выпущенное в 2008 г. издательством «Левша.Санкт-Петербург», является ценным и необходимым руководством для нефрологов, урологов, педиатров, терапевтов, врачей общей практики, физиологов, студентов старших курсов медицинских высших учебных заведений.

*Заведующая кафедрой педиатрии
№2 ГОУ ВПО «Владивостокский
государственный медицинский
университет Министерства
здравоохранения и социального развития РФ»,
доктор медицинских наук,
профессор В.Н. Лучанинова*

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях, методы эфферентной терапии и т.д.). Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)

– Материалы для последипломного образования по нефрологии

– Реклама.

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210х295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Текст и таблицы должны быть продублированы на диске, 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 должны 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 упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах.

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например, «Результаты и обсуждение») недопустимо!

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте 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 официального журнала (для иностранных журналов – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из иностранных журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно.

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в рекомендованных Index Medicus.

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления.* Медицина, М., 1998; 5-17
2. Ноздрачев АД. *Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы.* В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения.* Медицина, М., 1997; 8-89
3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44-50
4. Phillips SY, Whisnart 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, д. 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  на журнал 45861 индекс издания количество комплектов: НЕФРОЛОГИЯ наименование издания <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													Абонемент на  на журнал 45860 индекс издания количество комплектов: НЕФРОЛОГИЯ наименование издания <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
Доставочная карточка на  на журнал 45861 индекс издания количество комплектов: НЕФРОЛОГИЯ наименование издания Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов на 200 год по месяцам <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы Телефон:		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													Доставочная карточка на  на журнал 45860 индекс издания количество комплектов: НЕФРОЛОГИЯ наименование издания Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов на 200 год по месяцам <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы Телефон:		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								

	Абонемент на газету журнал		индекс издания										
			47959										
	НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:										
	наименование издания												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Куда		почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы											
	Доставочная карточка на газету журнал		индекс издания										
			47959										
	НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов										
	наименование издания												
	Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов										
на 200 год по месяцам													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Куда		почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы											
		Телефон:											