

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

Executive Secretary

I.I.Trofimenko

Executive managing editor

A.I.Kulikova

Editorial advisory board

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), O.B.Kuzmin (Orenburg, Russia), S.V.Lapin (St.Petersburg, Russia), B.G.Lukichev (St.Petersburg, Russia), O.A.Nagibovich (St.Petersburg, Russia), Yu.V.Natochin (St.Petersburg, Russia), D.N.Paskalev (Varna, Bulgaria), N.N.Smirnova (St.Petersburg, Russia), 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), I.V.Zimin (St.Petersburg, Russia)

Director of enlightening non-commercial
independent organisation «Nephrology»

A.G.KUCHER

Volume 14 • № 3 • 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 (ответственный редактор рубрики «Актуальные проблемы урологии»), А.Л.Арьев (ответственный редактор рубрики «Гериатрическая нефрология»), М.М.Батюшин, В.М.Ермоленко, А.М.Есян, Я.Ф.Зверев, В.В.Леванович, Н.А.Мухин, А.В.Набоков, А.Ш.Румянцев, Н.Д.Савенкова (ответственный редактор рубрики «Вопросы педиатрической нефрологии»), Е.М.Шилов, А.Н.Шишкин, А.М.Шутов, В.Л.Эмануэль, О.Д.Ягмуров

Ответственный секретарь
И.И.Трофименко

Зав. редакцией
А.И.Куликова

Редакционный совет

А.И.Гоженко (Одесса, Украина), К.Я.Гуревич (Санкт-Петербург, Россия), М.Д.Дидур (Санкт-Петербург, Россия), Т.В.Жданова (Екатеринбург, Россия), И.В.Зимин (Санкт-Петербург, Россия), Д.Д.Иванов (Киев, Украина), А.Ж.Карабаева (Алма-Ата, Казахстан), Ф.Клим (Гановер-Мюнден, Германия), О.Б.Кузьмин (Оренбург, Россия), С.В.Лапин (Санкт-Петербург, Россия), Б.Г.Лукичев (Санкт-Петербург, Россия), О.А.Нагибович (Санкт-Петербург, Россия), Ю.В.Наточин (Санкт-Петербург, Россия), Д.Н.Паскалев (Варна, Болгария), Н.Н.Смирнова (Санкт-Петербург, Россия), 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 • № 3 • 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 27.08.2010. Подписан в печать 01.10.2010. Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 8. Тираж 650 экз.

Адрес редакции: 197022, 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.

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Уважаемые коллеги!

23 июня 2010 г. состоялось расширенное заседание Редколлегии нашего Журнала. На нем было рассмотрено несколько принципиальных вопросов, которые, как мы надеемся, существенно повлияют на дальнейшее развитие Журнала.

Во-первых, мы стали гораздо более строго относиться к отбору материалов, направленных к нам для публикации, усилив политику рецензирования. За прошедшее время мы были вынуждены отказать некоторым авторам.

Во-вторых, введена должность заведующего редакцией. Заведующий редакцией полностью посвящает свое время организационным вопросам.

В-третьих, несколько изменен состав Редсовета.

Самое главное, однако, не в этом. Принято решение серьезно реформировать раздел «Журнал в журнале».

Традиционно только этот раздел включал одну рубрику «Актуальные проблемы урологии». Ее редактором был заведующий кафедрой урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор С.Х. Аль-Шукри, известный не только всему урологическому сообществу России, но и многим нефрологам по



Профессор Сальман Хасунович Аль-Шукри

работам в смежных областях между урологией и нефрологией.

Хотя мы регулярно публиковали статьи по проблемам педиатрической нефрологии, структурированы они не были. Поэтому принято решение выделить эти проблемы в отдельный подраздел, ответственным редактором которого стала заведующая кафедрой факультетской педиатрии Санкт-



Профессор Надежда Дмитриевна Савенкова

Петербургской государственной медицинской педиатрической академии, доктор медицинских наук, профессор Н.Д. Савенкова. Создание такой рубрики представляется особо важным. Дело в том, что отечественные «детские» нефрологи до сих пор не имеют печатной трибуны, которая отража-



Профессор Александр Леонидович Арьев

ла бы те специфические моменты, которые возникают в их нелегком труде.

Также решено создать рубрику «Гериатрическая нефрология». Проблема в том, что так или ина-

че, население земного шара стареет. Это приводит к росту сосудистой патологии, в том числе к поражениям сосудов почек и, самое главное, к росту диабета типа 2. Пожилые больные с повреждениями почек требуют особых подходов, которые плохо разработаны во всем мире, а у нас им вообще не уделяется должного внимания. Ответственным редактором этой рубрики стал зав. кафедрой геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Александр Леонидович Арьев.

Еще одним важным моментом является то, что принято решение создать в журнале регулярную

рубрику KDIGO PAGE. В этой рубрике будут регулярно публиковаться Клинические Рекомендации (Guidelines) или их расширенные рефераты одной из наиболее авторитетных международных нефрологических организаций Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Первый подобный опыт публикуется в данном номере журнала. Эта идея полностью поддержана руководителями KDIGO и с их обращением к нашим читателям можно ознакомиться на следующей странице.



А.В. Смирнов



*ОТ СОПРЕДСЕДАТЕЛЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ
KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL
OUTCOMES (KDIGO)*

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой общемировую проблему для здравоохранения. ХБП характеризуется неблагоприятными исходами, растущей частотой новых случаев заболевания, что обуславливает высокие материальные затраты систем здравоохранения.

Медицинские работники, специализирующиеся в лечении больных с патологией почек, уже давно пришли к мысли о необходимости разработки единого подхода, основанного на принципах доказательной медицины с целью повышения качества лечения и улучшения исходов ХБП.

В декабре 2003 г. группа, включающая 30 нефрологов, из 20 стран шести континентов, собралась в Амстердаме для рассмотрения перспективных планов новой организации, задача которой предполагала разработку и согласование клинических рекомендаций (clinical guidelines) для лечения больных с патологией почек во всех регионах мира. После единогласного утверждения создана организация с аббревиатурой KDIGO. Основная задача KDIGO была сформулирована как: «улучшение качества лечения и исходов болезней почек у пациентов в любом регионе мира посредством координации, взаимодействия и интеграции новых инициатив для разработки и внедрения в практику клинических рекомендаций (clinical practice guidelines)».

В рамках этой амбициозной миссии, за первые пять лет KDIGO достигла многого, включая:

- адаптацию общей системы оценки и классификации ХБП;
- разработку нового определения и классификационных критериев почечной остеодистрофии и ассоциированных с ХБП нарушений минеральных и костных нарушений (CKD-MBD);
- создание всеобъемлющего Интернет-ресурса клинических рекомендаций для мирового нефрологического сообщества;



*FROM THE KDIGO
FOUNDING CO-CHAIRS*

Chronic kidney disease is a worldwide public health problem, with poor outcomes, high costs and increasing incidence. Health care providers specializing in the treatment of patients with kidney disease have long been aware of the need for a consistent, evidence-based approach to improving care and outcomes.

In December 2003, a group of 30 nephrologists, from 20 countries and six continents, met in Amsterdam to review the plans of a new organization, whose proposed mission was to develop and coordinate clinical practice guidelines for the care of kidney patients, on a global basis. The plans were unanimously approved, and the organization, christened KDIGO, was born.

The mission of KDIGO is to «improve the care and outcomes of kidney disease patients worldwide through promoting coordination, collaboration, and integration of initiatives to develop and implement clinical practice guidelines.» This is an ambitious mission, and in its first five years KDIGO has accomplished much, including:

- Adoption of a common evaluation and classification system for CKD;
- Development of new definition and classification systems for renal osteodystrophy and CKD-Related Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD);
- Establishment of a comprehensive, web-based clinical practice guideline resource for the global nephrology community;
- Creation of a Liaison Task Force to coordinate global guideline efforts among the five primary English-language development groups;
- Creation of an Implementation Task Force to increase the dissemination of KDIGO Guidelines around the world;
- Publication of three global clinical practice guidelines in nephrology: «Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease»; «Diagnosis, Evaluation, Prevention,

- формирование Координационной Рабочей Группы для согласования усилий между пятью первичными англоязычными группами экспертов по разработке глобальных клинических рекомендаций;

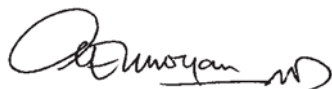
- учреждение Рабочей Группы по Внедрению для интенсификации процесса распространения клинических рекомендаций KDIGO по всему миру;

- публикацию трех глобальных клинических рекомендаций в нефрологии: «Профилактика, Диагностика, Оценка и Лечение Гепатита С при Хронической Болезни Почек»; «Диагностика, Оценка, Профилактика и Лечение Ассоциированных с ХБП Минеральных и Костных Нарушений»; «Ведение реципиентов почечного трансплантата».

Мы в высшей степени благодарны редакции журнала «Нефрология» за проявленный интерес к инициативам KDIGO, который выразился в публикации клинических рекомендаций по ведению нефрологических больных с гепатитом С впервые на русском языке. Мы также надеемся на дальнейший прогресс в борьбе с болезнями почек и благодарим за ваше участие.

and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)); «Care of Kidney Transplant Recipients».

We are grateful to Journal «Nephrology» for taking an active interest in KDIGO and providing the first publication of the Hepatitis C Guideline in Nephrology in Russian. We look forward to continued progress in the fight against kidney disease, and thank you for your interest.



Garabed Eknoyan
Founding Co-Chair



Norbert Lamiere
Founding Co-Chair

**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	Вид 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 – доцент **Васильев Александр Николаевич**

Тел.: 812-234-5736

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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ЕСАЯН А.М., ЗАРИПОВА И.В.
Эффективность и безопасность блокаторов рецепторов ангиотензина II у диализных пациентов

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

БРЮХАНОВ В.М., ЗВЕРЕВА А.Я.
Роль почки в регуляции суточных ритмов организма

ПЧЕЛИН И.Ю., ШИШКИН А.Н., КОРОБИЦЫН Л.П.
Проблема соотношения пользы и риска терапии средствами, стимулирующими эритропоэз, при диабетической нефропатии

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования**

ВОЛКОВ М.М., СМIRNOV А.В.
Рентгенологическая оценка кальцификации брюшной аорты у больных с хронической болезнью почек, получающих гемодиализ: частота выявления и ассоциированные факторы

ВАНЧАКОВА Н.П., СМIRNOV А.В.,
КРАСИЛЬНИКОВА Н.В.
Роль аудиотерапии в комплексном лечении больных с хронической болезнью почек хроническим гемодиализом

**ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ
Актуальные проблемы урологии**

ИВАНОВ-ТЮРИН В.Г., АЛЬ-ШУКРИ С.Х.
Лечение камней мочевого пузыря при помощи эндовидеохирургической уретеролитотомии

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., АМДИЙ Р.Э., КУЗЬМИН И.В.,
ДАРАГМА Г.И.
Нарушение сократимости детрузора у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Вопросы педиатрической нефрологии

АРУТЮНЯН С.С., САВЕНКОВА Н.Д., ЛАРИОНОВА В.И.
Аутосомно-доминантный поликистоз почек у взрослых и детей

Гериатрическая нефрология

АРЬЕВ А.Л., ОВСЯННИКОВА Н.А., АРЬЕВА Г.Т.,
ЖУЛЕВ Н.М.
Скорость клубочковой фильтрации у больных пожилого и старческого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда

LEADING ARTICLE

ESSAIAH A.M., ZARIPOVA I.V.
Efficacy and safety of angiotensin II receptor blockers in dialysis patients

REVIEWS AND LECTURES

BRYUKHANOV V. M., ZVEREVA A.J.
The kidney role in regulation of circadian rhythms of the organism

PCHELIN I.Yu., SHISHKIN A.N., KOROBITSYN L.P.
Problem of the therapy use and risk ratio of the medication which stimulate erythropoiesis in diabetic

**ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations**

VOLKOV M.M., SMIRNOVA A.V.
Radiological assessment of abdominal aortic calcification in patients with chronic kidney disease receiving hemodialysis: the frequency of detection and associated factors

VANCHAKOVA N.P., SMIRNOVA A.V.,
KRASILNIKOVA N.V.
The role of audiotape in complex treatment of patients with chronic renal disease and patients on long-term hemodialysis

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

IVANOV-TYURIN V.G., AL-SHUKRI S.Kh.
Treatment of urethral stones with endovideosurgical ureterolithotomy

AL-SHUKRI S.Kh., AMDIY R.E., KUZMIN I.V.,
DARAGMA G.I.
Detrusor contractility disorders in patients with benign prostatic hyperplasia

Questions of pediatric nephrology

ARUTYUNYAN S.S., SAVENKOVA N.D., LARIONOVA V.I.
autosomal dominant polycystic kidney disease in children and adults

Geriatric nephrology

ARIEV A.L., OVSIANNIKOVA N.A., ARIEVA G.T.,
GZULEV N.M.
Glomerular filtration rate in elderly and senile patients with discirculatory encephalopathy, survivors of the siege of Leningrad

KDIGO PAGE

Практическое руководство KDIGO по предотвращению, диагностике, обследованию и лечению гепатита С у больных ХБП

HCV-инфекция и трансплантация почки
(образовательное пособие)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

ЛЕВЫКИНА Е.Н., СПИРИДОНОВ В.Н., СУГЛОБОВА Е.Д., САВЧЕНКО М.А.

К вопросу об определении эффективности сеанса гемодиализа по ионному диализансу

НЕКРОЛОГ

Памяти Евгения Симоновича Рысса

KDIGO PAGE

KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease

HCV-infection and kidney transplantation
(Educational tool)

BRIEFLY REPORT

LEVYKINA E.N., SPIRIDONOV V.N., SUGLOBOVA E.D., SAVCHENKO M.A.

The problem of determining the effectiveness of hemodialysis by means of ion dialysis

OBITUARY

In memory of Eugene Simonovic Ryss

© А.М.Есаян, И.В.Зарипова, 2010
УДК 616.61-008.64-085-08.355

А.М. Есаян¹, И.В. Зарипова¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ

A.M. Essaian, I.V. Zaripova

EFFICACY AND SAFETY OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS IN DIALYSIS PATIENTS

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

РЕФЕРАТ

В настоящее время накопился достаточно обширный материал, основанный, в том числе, на плацебо контролируемых, многоцентровых исследованиях, который позволяет рекомендовать использование блокаторов рецепторов ангиотензина II для лечения диализных пациентов с целью нормализации АД, уменьшения ремоделирования миокарда и сосудов и, в конечном итоге, снижения смертности у данного контингента пациентов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

ABSTRACT

Currently, extensive amount of material was accumulated based, includingly, on the placebo-controlled, multicenter studies, which allows us to recommend the use of angiotensin II receptor blockers for the treatment of dialysis patients in order to normalize blood pressure, myocardial and vascular remodeling and, ultimately, reduce mortality in this group of patients.

Key words: chronic renal disease, hemodialysis, angiotensin II receptor blockers.

Ремоделирование миокарда представляет собой одну из серьезнейших кардиологических проблем у больных с хронической болезнью почек (ХБП), что во многом обусловлено его важной ролью в развитии сердечно-сосудистых осложнений, определении прогноза в отношении выживаемости больных [1, 2]. Это связано с тем, что структурные и функциональные изменения, возникающие в сердце при гемодинамических нарушениях, являются не столько компенсаторными, сколько самостоятельной причиной дальнейшего прогрессирования заболевания и независимым неблагоприятным прогностическим фактором [3], становясь предвестниками и одновременно предикторами декомпенсации сердечной деятельности, ишемической болезни сердца, аритмий, внезапной остановки сердца, инсульта [4].

Среди пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ГД), сердечно-сосудистая патология является важнейшей причиной смертности. По данным Почечного реестра США [5], Российского регистра хронической почечной

недостаточности [6], сердечно-сосудистые осложнения составляют от 30 до 52% в структуре общей смертности у данной категории пациентов. Сердечная недостаточность и/или ишемия миокарда – также важнейшие причины ежегодных госпитализаций 20% диализных пациентов [5].

При этом, к началу почечной заместительной терапии более половины пациентов с ХБП имеют признаки сердечно-сосудистой патологии, обусловленной действием совокупности таких факторов, как гиперпродукция ангиотензина II (Анг II) и альдостерона вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гипертензия, анемия, гиперлипидемия, атеросклероз, а также уремические токсины, средние молекулы, вторичный гиперпаратиреоз, обусловленный нарушениями фосфорно-кальциевого гомеостаза [7–9].

Показано, что среди пациентов на ГД в возрасте 45–55 лет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 65 раз выше, чем в общей популяции, а в возрасте 20–30 лет – в 500 раз [10], т.е. такая же, как среди лиц 70–80 лет [2, 11, 12].

Причиной такой высокой частоты патологии кардиоваскулярной системы у этой категории больных являются структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы (remo-

Есаян А.М., 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, корп. 54; Тел.: (812)-234-91-91, E-mail: esaian@spmu.rssi.ru

делирование сердца и сосудов), которые прогрессивно нарастают по мере ухудшения функции почек и достигают максимальной выраженности в стадии терминальной ХПН, требующей лечения программным ГД. Это определяет максимальный интерес к изучению механизмов ремоделирования сердца и сосудов именно у данных пациентов [13].

Важнейшее значение имеет, конечно же, нагрузка объемом, имеющая место у данного контингента больных. Однако не менее значимой причиной является неадекватная активация РААС.

РААС – это комплексная энзимно-гормональная система, контролирующая электролитный баланс, объем жидкостей организма и системное артериальное давление (АД) [14]. Юктагломерулярными клетками – модифицированными гладкомышечными клетками афферентных артериол – синтезируется презимоген (препроенин). Презимоген затем подвергается серии протеолитических расщеплений и гликолизированию, превращаясь в преренин и, в конечном итоге, в ренин. Последний расщепляет, образуемый в печени, субстрат ангиотензиноген в неактивный декапептид ангиотензин I, который при участии ангиотензин I превращающего фермента (АПФ) трансформируется в химически активный Анг II – один из наиболее мощных известных вазоконстрикторов. В свою очередь Анг II метаболизируется в ангиотензин III и различные неактивные пептиды.

Однако не только АПФ способен преобразовывать Анг I в Анг II. Такой переход может происходить также при участии катепсина G, эластазы, активатора тканевого плазминогена, химазы [14].

В частности, у человека только малая доля Анг II (около 10%) в левом желудочке образуется при участии АПФ, в то время как наибольшая часть (более 80%) активируется с помощью человеческой химазы [15]. Поэтому было предпринято достаточно большое число исследований для изучения возможной роли блокаторов рецепторов Анг II (БРА) в регрессии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

C. Cuspidi и соавт. [16] показали, что длительный прием БРА больными с артериальной гипертензией (АГ), получавшими до этого лечение другими антигипертензивными препаратами, приводил к обратному развитию ГЛЖ у 50% пациентов и практически полному регрессу наиболее опасного варианта ремоделирования сердца – концентрической ГЛЖ.

В многоцентровом исследовании REGAAL [17] после 36-недельного лечения пациентов с АГ лозартаном в большей степени уменьшалась выраженность ГЛЖ и снижались сывороточные концен-

трации кардиального и мозгового натрийуретических пептидов по сравнению с терапией атенололом. При этом, важно отметить, что в обеих группах были достигнуты сопоставимые цифры АД, указывая на самостоятельную роль блокады рецепторов Анг II первого типа на ремоделирование миокарда.

В крупном многоцентровом исследовании CATCH (Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy) [18] пожалуй впервые напрямую сравнивали эффекты ингибитора АПФ (иАПФ) эналаприла и БРА кандесартана на индекс массы левого желудочка. Было показано, что как эналаприл, так и кандесартан одинаково эффективно снижали систолическое и диастолическое АД, индекс массы левого желудочка у больных с АГ и ГЛЖ. Тем не менее, в группе кандесартана достигнута несколько большая частота нормализации индекса массы левого желудочка (36,3 vs 28,6%). Как и следовало ожидать, частота возникновения кашля была меньше в группе кандесартана ($P < 0,03$).

Известно, что Анг II является мощным медиатором воспаления, напрямую способствуя образованию атеросклеротических бляшек [19].

Действительно, кандесартан у гипертоников способствовал обратному развитию эндотелиальной дисфункции, оцененному по снижению цитокинов оксидативного стресса и воспаления, таких как белок-хемоаттрактант моноцитов (MCP-1), фактор некроза опухоли альфа и ингибитора активатора плазминогена типа 1 [20]. Таким образом, выявлен важнейший плеiotропный (негемодинамический) эффект БРА – предотвращение развития атеросклероза сосудов.

Очевидно, что у пациентов, находящихся на постоянной диализной терапии с их многократно высоким риском развития ГЛЖ и прогрессирования атеросклероза, можно было бы ожидать успеха от применения данной группы препаратов.

H. Suzuki и соавт. [21] обследовали 360 пациентов, получавших программный гемодиализ в университетских клиниках в Японии, которые были рандомизированы на 2 группы по 180 человек, одна из которых получала БРА (валсартан, кандесартан или лозартан), а вторая – не принимала препараты данного класса (группа контроля). В течение 5 лет наблюдения авторы обнаружили в группе БРА снижение по сравнению с контролем риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий на 49%.

A. Takahashi и соавт. [22] также показали, что прием кандесартана гемодиализными пациентами

в течение полутора лет приводит к существенно-му снижению кардиоваскулярных событий и смертности (45,9 vs 16,3% и 18,9 vs 0,0% соответственно) по сравнению с контрольной группой, не принимавшей БРА ($P < 0,01$). При этом обе группы были сопоставимы по всем клиническим характеристикам.

Опять же японские авторы [23] представили данные о том, что БРА имеют преимущество по сравнению с иАПФ и блокаторами кальциевых каналов в отношении уменьшения выраженности ГЛЖ у гемодиализных пациентов, несмотря на измеримое снижение АД во всех группах.

Y. Kanno и соавт. [24] в плацебо контролируемом исследовании в течение 12 мес наблюдали за больными с сахарным диабетом сразу после начала диализной терапии. Все пациенты исходно имели эхокардиографические признаки ГЛЖ. За это время четырежды выполняли эхокардиографическое исследование и показали, что в группе пациентов, принимавших БРА, отмечалось прогрессивное уменьшение индекса массы левого желудочка, толщины задней стенки миокарда и толщины межжелудочковой перегородки. Наибольшие изменения наблюдались в течение первых 6 мес наблюдения. Несмотря на одинаковую степень снижения АД, в группе контроля подобной динамики не наблюдалось.

Считается, что частота ГЛЖ у гемодиализных пациентов выше, чем среди больных, получающих перитонеальный диализ [25]. Тем не менее, БРА оказались эффективны так же и у последних. В частности, A. Shigenaga и соавт. [26] обследовали 45 пациентов с АГ на перитонеальном диализе, 15 из которых получали кандесартан, 15 – валсартан и 15 пациентов – антигипертензивную терапию, не включавшую БРА. Через 6 мес наблюдения было показано, что во всех группах был достигнут адекватный контроль АД по показателям суточного мониторирования АД. Однако терапия БРА имела преимущества в отношении улучшения показателей уровня натрийуретических пептидов, ЭхоКГ параметров и скорости пульсовой волны, а также снижения вариабельности АД.

H. Suzuki и соавт. [27], H. Wen-Hung Huang [28] также обнаружили значимое уменьшение выраженности ГЛЖ и жесткости стенки артерий у больных на перитонеальном диализе, принимавших БРА.

Учитывая разные механизмы действия иАПФ и БРА, логично было бы предположить, одновременное назначение этих двух классов препаратов могло бы привести к взаимному усилению эффектов каждого из них. Действительно, H. Suzuki и соавт. [29] у гемодиализных пациентов выявили

более значимое уменьшение выраженности ГЛЖ (на 28%) при назначении комбинированной терапии по сравнению с группами, получавшими только иАПФ или только БРА.

При назначении препаратов, воздействующих на РААС (иАПФ, БРА, блокаторы альдостероновых рецепторов), у больных с почечной недостаточностью всегда возникает вопрос о безопасности. Особенно при назначении комбинации этих препаратов, в первую очередь относительно развития гиперкалиемии [30]. Последняя возникает как следствие блокады рецепторов альдостерона напрямую (спиронолактон, эпелеренон) или через подавление эффектов Анг II.

Однако у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих диализную терапию, риск гиперкалиемии минимален вследствие отсутствия канальцевых эффектов альдостерона. Это убедительно доказала докторант нашей кафедры А.Ж. Карабаева [31], которая при назначении спиронолактона в течение 6 месяцев больным, находящимся на программном гемодиализе в дозе 25 мг, не получила ни одного эпизода гиперкалиемии. Отметим при этом, у всех пациентов, принимавших спиронолактон, существенно уменьшились гипертрофия задней стенки левого желудочка и масса миокарда.

Примечательно, что у пациентов на перитонеальном диализе, как правило, имеющих резидуальную почечную функцию, не отмечено повышение уровня калия сыворотки при терапии иАПФ или БРА в течение 6-летнего наблюдения [32].

Следует заметить, что БРА, в отличие от иАПФ, в основном элиминируются в печени, что также уменьшает риск развития гиперкалиемии, а также не требует коррекции дозы у больных с почечной недостаточностью [33].

Имеются ли какие-либо преимущества при применении того или иного препарата из класса БРА? По понятным причинам прямые сравнительные исследования крайне редко предпринимаются компаниями-производителями фармпрепаратов. В качестве примера можно привести работу A. Gradman, E. Michelson [34], которые показали, что у больных с АГ кандесартан цилексетил в начальной дозе 16 мг с последующим повышением ее при необходимости до 32 мг эффективнее снижал АД, чем лозартан в дозе 50–100 мг, показав при этом прекрасную переносимость.

Таким образом, в настоящее время накопился достаточно обширный материал, основанный, в том числе, на плацебо контролируемых, многоцентровых исследованиях, который позволяет рекомендовать использование БРА для лечения диализных

пациентов с целью нормализации АД, уменьшения ремоделирования миокарда и сосудов и, в конечном итоге, снижения смертности у данного контингента пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шутов АМ, Куликова ЕС, Ивашкина ТН и др. Диастолическая дисфункция и клинические проявления сердечной недостаточности у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 2001; 5 (4): 30-34
2. Folley RN, Parfrey PS, Sarnac MJ. Epidemiology of cardiovascular diseases in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (10): 16-23
3. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141 (2): 334-341
4. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML, Salvetti M. Evaluation of subclinical target organ damage for risk assessment and treatment in the hypertensive patients: left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (1): 104-108
5. U.S. Renal Data System: USRDS 2008 annual data report. The National Institutes of Health. 2008. *Am J Kidney Dis* 2009; 1(Suppl 1):S1
6. Томилина НА, Бикбов БТ. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек. *Тер арх* 2005; 77 (6): 87-92
7. Ringoir S. An update on uremic toxins. *Kidney Int* 1997; 52 (Suppl 62): 2-4
8. MacMahon AC, Greenwald SE, Dodd SM et al. Prolonged calcium transient and myocardial remodeling in early experimental uremia. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (5): 759-764
9. Yamamoto S, Kon V. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 2009; 18 (3): 181-188
10. Zocalli C. Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(11): 50-54
11. Волгина ГВ. Клиническая эпидемиология кардиоваскулярных нарушений при ХПН (Обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2000; 2 (1): 25-32
12. Goldsmith D, MacGinley R, Smith A, Covic A. How important and how treatable is vascular stiffness as a cardiovascular risk factor in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (6): 965-969
13. London GM, Marchais S, Guerin AP et al. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (10): 1713-1724
14. Schmieder R, Hilgers K, Schlaich M, Schmidt B. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *The Lancet* 2007; 369 (9568): 1208 – 1219
15. Sica D. Angiotensin receptor blockers: new considerations in their mechanism of action. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8 (5): 381–385
16. Cuspidi C, Meani S, Valerio C et al. Effects of angiotensin II receptor blockade-based therapy with losartan on left ventricular hypertrophy and geometry in previously treated hypertensive patients. *Blood Press* 2006; 15(2): 107-115
17. Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy (REGAAL Study Investigators). *J Hypertens* 2002; 20(9): 1855-1864
18. Cuspidi C, Muiesan L, Valagussa L et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *Journal of Hypertension* 2002; 20 (11): 2293–2300
19. Montecucco F, Pende A, Mach F. The renin-angiotensin system modulates inflammatory processes in atherosclerosis: evidence from basic research and clinical studies. *Mediators Inflamm* 2009; 2009: 752406
20. Koh K, Ahn JY, Han SH et al. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients *J Am Col Cardiol* 2003; 42(5): 905–910
21. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S et al. Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(3): 400-402
22. Takahashi A, Takase H, Toriyama T et al. Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis—a randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(9): 2507-2512
23. Shibasaki Y, Masaki H, Nishiue T, Nishikawa M, Matsubara H, Iwasaka T. Angiotensin II type 1 receptor antagonist, losartan, causes regression of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron* 2002; 90(3): 256-261
24. Kanno Y, Kaneko K, Kaneko M et al. Angiotensin receptor antagonist regresses left ventricular hypertrophy associated with diabetic nephropathy in dialysis patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43(3): 380-386
25. Tian Jun-Ping, Wang Tao, Wang Hong, The Prevalence of Left Ventricular Hypertrophy in Chinese Hemodialysis Patients Is Higher Than That in Peritoneal Dialysis Patients. *Renal Failure* 2008; 30(5): 391-400
26. Shigenaga A, Tamura K, Dejima T et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor blocker on blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertensive patients on chronic peritoneal dialysis. *Nephron Clin Pract* 2009; 112(1): 31-40
27. Suzuki H, Nakamoto H, Okada H et al. A Selective Angiotensin receptor antagonist, valsartan, produced regression of left ventricular hypertrophy associated with a reduction of arterial stiffness. *Advances in Peritoneal Dialysis* 2003; 19(1): 50-66
28. Wen-Hung Huang, Ching-Wei Hsu, Yung-Chang Chen. Angiotensin II Receptor Antagonists Supplementation is Associated with Arterial Stiffness: Insight from a Retrospective Study in 116 Peritoneal Dialysis Patients. *Renal Failure* 2007; 29(7): 843-848
29. Suzuki H, Kanno Y, Kaneko K. Comparison of the effects of angiotensin receptor antagonist, angiotensin converting enzyme inhibitor, and their combination on regression of left ventricular hypertrophy of diabetes type 2 patients on recent onset hemodialysis therapy. *Ther Apher Dial* 2004; 8(4): 320-327.
30. Fujii H, Nakahama H, Yoshihara F, et al. Life-threatening hyperkalemia during a combined therapy with the angiotensin receptor blocker candesartan and spironolactone. *Kobe J Med Sci* 2005; 51(1): 1-6
31. Карабаева АЖ. Альдостерон как фактор прогрессирования кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек. Автореф. дис. д-ра. мед. наук. СПб., 2009
32. W Fang, Oreopoulos D, Bargman J. Use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers and survival in patients on peritoneal dialysis. *Nephrology Dial Transplant* 2008; 23(11): 3704-3710
33. Sica D. Renal handling of angiotensin receptor blockers: Clinical relevance. *Current Hypertension Reports* 2003; 5(4): 337-339
34. Gradman A, Michelson E. Comparative effects of candesartan cilexetil and losartan in systemic hypertension. *AJH-APRIL* 1999; 12(4 part 2): 121A

Поступила в редакцию 19.07.2010 г.

Принята в печать 16.09.2010 г.

© В.М.Брюханов, А.Я.Зверева, 2010
УДК 611.611:612.76

В.М. Брюханов¹, А.Я. Зверева¹

РОЛЬ ПОЧКИ В РЕГУЛЯЦИИ СУТОЧНЫХ РИТМОВ ОРГАНИЗМА

V.M. Bryukhanov, A.J. Zvereva

THE KIDNEY ROLE IN REGULATION OF CIRCADE RITHMS OF THE ORGANISM

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

РЕФЕРАТ

Обзор литературы касается организации циркадианных ритмов организма и места почки в их регуляции. Приводится описание центрального пейсмекера (супрахиазматические ядра гипоталамуса) и его взаимодействия с периферическими осцилляторами, в том числе – с почкой. Рассматриваются суточные флюктуации экскреторной функции почек, скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции. Обсуждаются современные взгляды на обеспечение циркадианных ритмов почечной функции в контексте последних достижений молекулярной биологии и генетики.

Ключевые слова: циркадианные ритмы, функция почек.

ABSTRACT

Review of the literature concerns the organization of circadian rhythms and the place of kidney in their regulation. The description of the central pacemaker (the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus) and its interaction with the peripheral oscillators, including – the kidney is discussed. The daily fluctuations of excretory kidney function, the velocity of glomerular filtration and tubular reabsorption are viewed. The modern views on the provision of circadian rhythms of renal function in the context of recent achievements in molecular biology and genetics are discussed.

Key words: circadian rhythm, kidney function.

Одним из важнейших достижений эволюции является ритмичность жизненных процессов. На протяжении всей жизни организм существует в условиях ритмических колебаний, которые характеризуются различной периодичностью и частотой от нескольких секунд (ритмы мозга, сердца, дыхания) до недельных, месячных и многолетних, как это часто происходит с обменными и эндокринными процессами [1]. Однако наиболее ярко проявляющимися и обеспечивающими такие жизненно важные процессы, как цикл сон–бодрствование, ритмические колебания артериального давления, температуры тела, секреции гормонов, почечного кровотока, почечной экскреции электролитов, являются суточные или циркадианные (циркадные) ритмы. Термин «циркадианный» произошел от латинского «circa diem» и обозначает «около суток». Эти ритмы напрямую связаны с 24-часовым солнечным циклом, часть которого мы находимся в контакте с окружающим миром в течение дневного времени, а затем уходим от него во время ночного сна. По сути дела, в течение этого периода времени организм поочередно пребывает в катаболическом и анаболическом состояниях. А эти

глобальные изменения управляются суточными циклами различных эндокринных воздействий, обеспечиваемыми соответствующими временными программами деятельности сердечно-сосудистой системы, клеточного роста, почечной фильтрации, мобилизации питательных веществ, метаболизма ксенобиотиков и другими [2–4].

История хронобиологических исследований насчитывает примерно 50 лет. И уже вскоре после начала экспериментального изучения проблемы организации циркадианных ритмов выяснилось, что они не являются простым отражением 24-часового вращения Земли вокруг своей оси. Ключевой находкой стало установление факта, что когда растения, экспериментальные животные или люди находятся в изоляции от прямого контакта с солнечным светом или социальной средой, суточные ритмы не дезорганизуются и не исчезают, а продолжают с достаточной точностью на протяжении недель и месяцев, сохраняясь даже в условиях клеточной культуры [5–7]. Второй характерной чертой циркадианных ритмов является то, что временные циклы поддерживаются с периодичностью близкой, но не абсолютно равной 24 ч. Если бы ритмы управлялись исключительно внешними стимулами, они должны были бы поддерживаться с периодичностью, равной величине суток. Однако

Брюханов В.М. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д.40; Алтайский медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3852) 36-61-13, E-mail: zver@asmu.ru

эта кажущаяся погрешность является важной чертой циркадианной ритмичности, поскольку позволяет внутренним часам организма иметь потенциальную возможность приспособиться к постоянно изменяющемуся циклу свет–темнота окружающей среды. И наконец, третьей особенностью циркадианнных ритмов является их способность синхронизироваться с нарушенными (измененными) временными факторами окружающей среды. Если, например, произошел сдвиг этих факторов во время хорошо всем знакомого перемещения через часовые пояса, суточные ритмы довольно быстро приспособляются к новым условиям [8]. Приведенные данные убедительно демонстрируют наличие внутренних циркадианнных часов, своеобразной самоподдерживающейся биологической системы. В обычных условиях эти биологические часы синхронизированы с окружающим миром в основном через световые циклы и социальные условия [4, 9, 10]. Биологический смысл этих часов заключается в их адаптационной роли, в том, что они позволяют предвидеть, а значит подготовиться к вызовам и испытаниям дня и ночи. Эта предварительная адаптация позволяет всему организму функционировать более эффективно [3, 11, 12].

Устройство центрального пейсмекера

Сегодня известно, что у млекопитающих главный пейсмекер, задающий циркадианную ритмичность, локализован в парных супрахиазматических ядрах (СХЯ), располагающихся в основании гипоталамуса над оптическим перекрестом с обеих сторон третьего желудочка мозга. Эти парные кластеры состоят из 10–16 тыс. ГАМК-ергических нейронов и подразделяются на вентролатеральный и дорсомедиальный регионы. Установлено, что нейроны вентролатерального региона экспрессируют вазоактивный кишечный пептид (VIP), а также гастрин-рилизинг пептид и получают прямую иннервацию из сетчатки глаза и ствола мозга. Дорсомедиальный регион СХЯ содержит клетки, позитивные в отношении аргинин вазопрессина и соматостатина [13–17]. Роль СХЯ как центрального водителя ритма была сформулирована благодаря следующим результатам. Во-первых, повреждение СХЯ приводило к нарушению и подавлению циркадианнных ритмов у грызунов [15, 18–20]. Во-вторых, трансплантация таким животным нейронов СХЯ здоровых особей или плодов обеспечивала восстановление некоторых нарушенных циркадианнных ритмов [21–23]. В-третьих, показано, что электрофизиологические свойства клеток СХЯ, их метаболизм и генная экспрессия проявляют спон-

танную циркадианную ритмичность как *in vivo*, так и в изолированной культуре. Примечательно, что даже отдельные нейроны СХЯ в рассеянной культуре сохраняют свойства эффективного осциллятора [6, 24–30].

Как работает центральный пейсмекер

Для нормального функционирования нейроны супрахиазматических ядер имеют ряд афферентных входов, благодаря чему получают информацию о состоянии окружающей среды, а через эфферентные выходы управляют физиологическими ритмами. Важнейшую роль при этом играет синхронизация функционального состояния организма с циклом день–ночь. И здесь основное значение имеет связь СХЯ с нейронами сетчатки глаза посредством ретиногипоталамического тракта. В последние годы установлено, что рецепторную функцию здесь выполняют не только (и не столько) известные фотопигменты, вырабатываемые в палочках и колбочках (хотя роль MW-опсина все же предполагается), сколько недавно идентифицированный новый фотопигмент меланопсин, вырабатываемый в ганглиозных клетках сетчатки, имеющих прямую проекцию в СХЯ [31–33]. При этом, по-видимому, экспрессия MW-опсина преобладает при воздействии света с длиной волны более 490 нм, а меланопсина – менее 490 нм [34–35]. Пришедшие афферентные импульсы запускают в нейронах СХЯ сигнальный каскад, который, воздействуя на генную экспрессию, стимулирует функциональную активность нейронов [36, 37]. Показано, что у мышей, лишенных палочек, колбочек и меланопсина, полностью теряется циркадианная ритмичность организма [38, 39]. Нейротрансмиттером при передаче возбуждения с аксонов ретиногипоталамического тракта на нейроны СХЯ является глутамат. Выделяясь на окончаниях ретинальных терминалей, он стимулирует NMDA-рецепторы, что обеспечивает запуск в нейронах кальций-зависимого сигнального каскада с активацией NO-синтетазы и MAP-киназ. Это, в свою очередь, обуславливает фосфорилирование протеина CREB, который активирует в клетках СХЯ транскрипцию часовых генов [4, 40–42]. По всей вероятности, описанный механизм в начале приводит к активации вентролатеральных нейронов, а затем благодаря высокому уровню синхронизации возбуждение волнообразно распространяется на дорсальные и медиальные ядра. Механизм этой синхронизации не ясен. Не исключено, что ведущая роль в процессе синхронизации клеток СХЯ принадлежит вазоактивному кишечному пеп-

тиду и другим пептидам, вырабатываемым вентролатеральными нейронами. По крайней мере, у мышей, лишенных VIP или рецепторов, чувствительных к этому нейропептиду, межнейрональная синхронизация теряется [43]. Существенное значение, вероятно, имеет и то, что большинство нейронов СХЯ независимо от их локализации являются ГАМК-ергическими, причем ГАМК идентифицирована в тех же клеточных элементах, что и пептиды [1, 44, 45].

Следует отметить, что описываемый механизм синхронизации центрального пейсмекера срабатывает лишь в ночное время, когда нейроны СХЯ находятся в состоянии покоя. В светлый же период, когда световые импульсы поступают на фоне высокой активности ядер, этот ответ не является эффективным [4, 10].

Важно подчеркнуть, что в процессе передачи светового сигнала к СХЯ принимают участие не только отмеченные выше трансммитеры. Установлено, что световой вход в клетки центрального пейсмекера модулируется рядом пептидов ретиногипоталамического тракта, в частности, субстанцией Р и гипоталамическим, активирующим аденилатциклазу пептидом, а также серотонином из восходящих аксонов нейронов шва среднего мозга. Отмечается и роль нейропептида Y в эфферентных волокнах геникуло-гипоталамического тракта [1, 46–49].

Кроме того, по-видимому, существуют механизмы синхронизации пейсмекера помимо описанного выше светового раздражителя. Они проявляются, как правило, в условиях длительной изоляции от воздействия природного света, в результате особых социальных условий, при длительном приеме некоторых медикаментов и пока практически не исследованы.

Эфферентные проекции супрахиазматических ядер весьма многочисленны, что обеспечивает многообразие выходов центрального пейсмекера и за счет этого – широкое воздействие на циркадианные ритмы многих функций организма. При этом выходы из СХЯ могут реализовываться посредством прямой связи с эффекторными клетками через синаптическую передачу и секрецию гормонов, а также не прямой – через ритмическую регуляцию поведения. Значительная часть эфферентов СХЯ проецируется на близлежащие отделы гипоталамуса: субпаравентрикулярную зону, паравентрикулярные ядра и дорсомедиальный гипоталамус. Это обеспечивает циркадианное влияние на процессы, управляемые данными образованиями [2, 50–52]. Так, через медиобазальное ядро индуцируется прямое воздействие на функционирование оси гипоталамус–гипофиз–надпочеч-

ники. Благодаря обширным связям с дорсомедиальным гипоталамусом осуществляется влияние СХЯ на центры сна и пробуждения, а также центры вегетативной нервной системы. Таким образом, подавляющее большинство внутренних органов получают зависимый от СХЯ контроль за суточными колебаниями через симпатическую и парасимпатическую иннервацию [52].

Особый интерес в контексте обеспечения синхронизации циркадианных ритмов представляет связь СХЯ с шишковидной железой (эпифизом) и выработкой мелатонина, важного регулятора разнообразных ритмов у многих живых организмов и эффективности сна у человека [53–56]. Анатомофизиологические связи СХЯ и эпифиза, этапы синтеза мелатонина, а также механизмы регуляции этого процесса исчерпывающе описаны в известной монографии Э.Б. Арушаняна [1] и детализированы в ряде последующих работ [57–60].

Молекулярная генетика циркадианных ритмов

Углубленное изучение функционирования циркадианных часов было основано на предположении о циклических изменениях экспрессии особых генов, как возможного механизма, лежащего в основе деятельности центрального пейсмекера. Эта гипотеза была подкреплена регистрацией факта, согласно которому у многих живых организмов экспрессия некоторых генов и продукция кодируемых ими протеинов были необходимы для нормальной функции биологических часов.

На рубеже 70-х годов XX столетия были получены первые свидетельства того, что суточные ритмы у плодовой мушки дрозофилы определяются наличием определенного гена, мутации которого нарушают функционирование циркадианных часов [61]. Через несколько лет этот ген был идентифицирован и получил название «Period» (Per), поскольку его дефект приводил к нарушению протяженности периода циркадианной ритмичности [62]. Впоследствии у дрозофилы были выявлены, клонированы и секвенированы и другие гены, мутации которых изменяют продолжительность указанного периода или обуславливают потерю суточной ритмичности. Они получили название генов циркадианных часов или часовых генов [63–67]. Одновременно началась работа по определению часовых генов млекопитающих (в основном мышей) и выяснению их роли. Были идентифицированы три гена семейства Period (mPer 1, mPer 2 и mPer 3), два гена семейства Cryptochrome (mCry 1 и mCry 2), а также гены Clock, Bmal1 и CKI. Кро-

ме того, ряд дополнительных часовых генов сегодня находятся в процессе изучения [8, 65, 68–73]. В основном отмеченные гены экспрессируются в нейронах супрахиазматических ядер. Функциональная роль кандидатных часовых генов исследуется, главным образом, с помощью точечных мутаций и делеций у мышей и хомяков. Потеря или мутация одного из генов приводит, как правило, к изменению продолжительности, замедлению или немедленному исчезновению циркадианной ритмичности [74]. Однако иногда мутация одного из часовых генов может и не вызвать существенных нарушений ритмичности, вероятно, из-за того, что каждый из них обладает своеобразным функциональным запасом (излишком) и взаимозаменяемостью, перекрывая недостаток другого. И лишь при наличии мутации двух часовых генов животное немедленно теряет ритмичность [73, 75–78].

Как же функционируют обозначенные часовые гены? Как они обеспечивают приспособление организма к циркадианным колебаниям? Вопросы эти до конца не выяснены. Однако экспрессионный анализ с использованием мутаций часовых генов позволил предложить модель сложной ауторегуляторной молекулярно-генетической системы, важная роль в которой отводится механизмам положительной и отрицательной обратной связи, благодаря чему белковые продукты часовых генов способны регулировать свою собственную транскрипцию [73, 79]. Согласно этой модели с началом циркадианных суток в нейронах СХЯ начинается процесс накопления генов семейств *Per* и *Cry*, который длится несколько часов и имеет несколько пиков. У позвоночных этот процесс индуцируется активирующим влиянием гетеродимерных комплексов протеинов *CLOCK* и *BMAL1* путем их воздействия на регуляторные E-box последовательности промоторных регионов вышеупомянутых мишеневых генов *Per* и *Cry*. Накопившиеся к концу циркадианного дня протеины *PER* и *CRY* взаимодействуют с гетеродимерами *CLOCK/BMAL1*, ингибируя их транскрипционную активность и затормаживая таким образом, вплоть до полного выключения, транскрипцию своих собственных генов. Этот действующий по принципу отрицательной обратной связи процесс модулируется рядом дополнительных механизмов, привносящих, по-видимому, стабильность и точность в обеспечение временных циклов. К таким добавочным механизмам относятся факторы, управляющие ритмичностью экспрессии гена *Bmal1*, в виде его активатора и репрессора, в качестве которых выступают протеины *RORA* и *REV-ERB β* соответственно. Эти протеины воздействуют на экспрессию гена *Bmal1*

через рецептор *RORE* регуляторной последовательности его промотора [3, 4, 80–85]. Кроме того, существует и посттрансляционная регуляция, которая обеспечивается способностью ряда киназ фосфорилировать часовые протеины, изменяя посредством этого их стабильность, ядерную локализацию или транскрипционную активность [86]. Так, казеиновая киназа I (*CKI*) фосфорилирует протеины *PER*, влияя на их стабильность, что отражается на количестве протеинов, транспортируемых в ядро [73]. А у хомяков мутация гена, кодирующего этот энзим, нарушает процесс фосфорилирования протеинов *PER*, что ведет к их повышенной протекосомальной деградации и исчезновению из клеток СХЯ. В результате этого у хомяков установился 20-часовой циркадианный ритм поведенческой и гормональной активности [87–89].

Осцилляторы периферических органов

Вскоре после определения супрахиазматических ядер как центрального пейсмекера и открытия часовых генов экспрессия последних была выявлена в большинстве тканей. Причем оказалось, что вплоть до 10% генов периферических органов следуют паттерну циркадианной экспрессии [90–92]. Первоначальная точка зрения, согласно которой суточные циклы периферических тканей пассивно управляются эфферентными сигналами из СХЯ, вскоре была опровергнута. Выяснилось, например, что фибробласты млекопитающих продолжают демонстрировать циркадианные циклы часовых генов в клеточной культуре [93, 94]. Было также показано, что культивируемые клетки печени, сердца, почки, скелетной мышцы, лишенные контроля со стороны СХЯ, некоторое время сохраняют суточные колебания [95]. А изменение экспрессии часового гена *Per* в периферических тканях нарушает циркадианный ритм секреции глюкокортикоидов надпочечниками без влияния центрального пейсмекера [96]. Установлено, что в печени, например, осцилляция около 90% генов, экспрессия которых подчиняется циркадианным ритмам, зависит от функционирования локальных периферических часов [97, 98].

Каковы же взаимоотношения центрального и периферических пейсмекеров и в чем состоит их биологическая целесообразность? К примеру, с одной стороны, показано, что специфическое разрушение печеночных часов полностью подавляет циркадианную транскрипцию большинства часовых генов печени, иллюстрируя важность периферического пейсмекера для регуляции суточных колебаний транскрипции [97]. Оказалось также, что

локальные часы надпочечников способны упразднить влияние СХЯ на эти органы, осуществляемое с помощью адренокортикотропного гормона гипоталамуса [99]. С другой стороны – удаление супрахиазматических ядер полностью прекращало печеночные циркадианные осцилляции [100]. Интересно, что клеточные культуры разных органов, полученные от одних и тех же животных с разрушенными СХЯ, проявляли ритмическую экспрессию часовых генов, абсолютно не синхронизированную друг с другом [101]. Исходя из вышеизложенного, точку зрения на взаимоотношения центральных и периферических циркадианных часов сегодня можно сформулировать следующим образом. Данные пейсмекеры образуют иерархическую ось, в которой автономные клеточные осцилляторы, распределенные между органами и тканями, синхронизируются благодаря зависимым от супрахиазматических ядер стимулам, и эта синхронизация обеспечивает слаженное функционирование различных метаболических систем организма [4].

Особую роль в описанном процессе синхронизации, по-видимому, играют гормоны коры надпочечников [85, 102, 103]. Свидетельства ритмической экспрессии часовых генов в коре надпочечников получены у мышей, крыс и обезьян [99, 104–109]. Кроме того, недавно была продемонстрирована экспрессия часовых генов в коре надпочечников *in vitro* [110]. Важно отметить, что локализованный здесь периферический пейсмейкер получает информацию из центральных биологических часов двумя путями: через гипоталамическую секрецию АКТГ, которая находится под контролем супрахиазматических ядер, и идентифицированный нейрональный путь между СХЯ и надпочечниками [111]. Свет быстро стимулирует в коре надпочечников стероидогенез и выделение глюко- и минералокортикоидов, которые, в свою очередь, транзитивно изменяют экспрессию часовых генов в печени, почках и сердце, а также влияют на суточные ритмы выделения серотонина из нейронов шва среднего мозга [96, 105, 112].

Почка как периферический пейсмейкер

Суточные колебания объема выделяемой мочи были замечены более 150 лет назад [113]. Клиницисты обнаружили, что у людей экскреция мочи достигает максимума с 6⁰⁰ до 12⁰⁰, постепенно снижается в послеобеденный период и становится наименьшей ночью с 24⁰⁰ до 6⁰⁰. Вскоре было установлено, что параллельно диурезу возникают суточные колебания экскреции ионов натрия, калия и хлора. Выраженные суточные флюктуации

оказались характерными также для выделения с мочой кальция, фосфатов, сульфатов, уратов, креатинина, мочевины, аммония, брадикинина, калликрейна, титруемой кислотности, осмолярности мочи с преобладанием дневных показателей над ночными [114–123].

Оказалось, что хотя суточные флюктуации почечной экскреции явно синхронизированы с циркадианными ритмами поведенческой активности, приема пищи и жидкости, они длительно сохранялись в экспериментальных условиях, при которых такие внешние факторы, как потребление пищи, положение тела или сон, поддерживались на постоянном уровне или искусственно изменялись не циркадианным способом [124]. Эти результаты показывают, что в дополнение к таким внешним для почки стимулам, каковыми являются выброс гормонов, локомоторная активность, потребление пищи и воды, суточные ритмы почечной экскреции контролируются с помощью «самозаводящихся» внутренних почечных часов.

Следует отметить, что интерес клиницистов к суточным колебаниям экскреторной функции почек далеко не случаен. Существуют предположения, согласно которым дисфункция ритмов почечной экскреции является вероятной причиной ряда серьезных заболеваний человека. Давно известна связь циркадианных ритмов мочеотделения и гипертонической болезни, а также других заболеваний сердечно-сосудистой системы [125–127].

У пациентов с нефротическим синдромом и с гипотиреозом часто наблюдаются нарушения суточного ритма экскреции натрия [128, 129]. Появились также сведения о том, что нарушения циркадианных ритмов почечного транспорта кальция и реабсорбции воды коррелируют с развитием остеопороза и ночной полиурии соответственно [98, 130–133].

Установление факта циркадианных колебаний функции почек обусловило, как это часто бывает, появление значительного количества экспериментальных исследований, направленных на выяснение механизмов наблюдаемых эффектов. Отметим, что наибольший вклад в понимание функционирования биологических часов в целом и почечных периферических пейсмекеров в частности внесли данные двух последних десятилетий, основные на достижениях молекулярной биологии.

Здесь следует подчеркнуть, что многие исследования в этом направлении проведены на грызунах (мыши, крысы, хомяки), ведущих активный образ жизни в ночное время, т.е. имеющих обратный суточный ритм в сравнении с человеком и так называемыми дневными животными, пик активно-

сти которых приходится на дневные часы. Естественно, что суточные осцилляции у этих двух групп млекопитающих существенно, а зачастую диаметрально отличаются, и эти различия в организации суточных биоритмов у «дневных» и «ночных» животных являются одной из самых интригующих и не до конца понятных проблем хронобиологии, которой посвящены специальные исследования [102, 134]. Нам же пока следует, по-видимому, принимать эти отличия в расчет при оценке и интерпретации рассматриваемых результатов.

В экспериментах на 50 крысах-самцах оказалось, что экскреторная функция почек в ночное время более чем на 40% превосходила таковую в дневные часы [135]. При этом фиксировался рост клиренсов креатинина и мочевины, что позволило связать обнаруженные циркадианные колебания с параллельными однонаправленными изменениями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и почечного кровотока [136–140]. В то же время, не было выявлено подобного параллелизма циркадианных ритмов потребления жидкости и пищи с суточными колебаниями экскреторной функции почек [141–145].

Следующий этап исследований касался проблемы регуляции циркадианных почечных ритмов. И здесь на первый план вышли вопросы стабильности экскреторной функции почек в условиях изменения нормального светового режима и способности почек адаптироваться к новым условиям существования. Оказалось, что изменение обычного режима освещенности (12 ч свет: 12 ч темнота) на длительное пребывание грызунов в условиях постоянной темноты не вызывало существенных изменений циркадианной ритмичности, хотя иногда несколько ослабляло амплитуду циркадианных колебаний [146–148]. В любом случае у ночных животных длительное пребывание в темноте не вызывает серьезных десинхронизирующих воздействий, и ритмическая деятельность организма быстро и полностью восстанавливается после возвращения в режим нормального светового режима [149, 150].

Принципиально иной десинхронизирующий эффект оказывает на ночных грызунов длительное нахождение в условиях постоянного светового режима. В продолжительном эксперименте с использованием большого количества животных показано, что пребывание крыс на свету, начиная с 25-го дня после рождения и вплоть до естественной смерти, существенно укорачивало продолжительность жизни, способствуя развитию метаболического синдрома и спонтанного туморогенеза, в сравне-

нии с крысами, находившимися в условиях нормального режима свет–темнота [151]. При этом возникает угроза десинхронизации многих суточных ритмов, вплоть до полного прекращения нормального функционирования пейсмекеров [143, 152]. Интересно, что восстановление нормальной ритмичности может происходить не только при возвращении нормального светового режима, но и при помещении таких животных в условия постоянной темноты [149].

Возвращаясь к функции почек, отметим, что у крыс, длительное время пребывавших на свету, развивался десинхроноз циркадианных ритмов экскреции [148, 153–155]. В наших экспериментах десинхроноз, возникший в результате 7-суточного непрерывного нахождения крыс в условиях постоянного освещения или в результате замены «субъективного дня» на «субъективную ночь», выразился в 10-кратном увеличении суточной экскреции ионов натрия [146]. По-видимому, этот достаточно неожиданный результат был обусловлен стрессовым влиянием постоянного освещения на организм ночных животных. И здесь, как нам представляется, определенное значение в развитии обнаруженной десинхронизации циркадианного ритма экскреции натрия играет ось гипоталамус–гипофиз–надпочечники. С одной стороны, хорошо известна роль этой оси в обеспечении реакции организма на стресс. С другой стороны – значимость оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники существенно возрастает в контексте описанного выше пейсмекерного механизма регулирования суточной ритмичности [85, 156, 157]. Повышение экскреции Na^+ при длительном воздействии света может иметь несколько объяснений. Во-первых, это может зависеть от уменьшения плазменной концентрации альдостерона, основного гормона, обеспечивающего реабсорбцию Na^+ в дистальном нефроне. Хорошо известно, что уровень альдостерона в крови подвергается суточным колебаниям с акрофазой у крыс в ночное время и минимальными значениями в дневные часы [158, 159]. Можно предположить, что длительное воздействие света обусловило супрессию плазменной концентрации альдостерона с последующим ослаблением канальцевой реабсорбции натрия. Во-вторых, повышение экскреции Na^+ могло быть обусловлено стрессовым воздействием света, которое реализовалось в натрийуретическом эффекте глюкокортикоидных гормонов. И для такого предположения имеются основания. Так, установлено, что различные стрессовые воздействия, в том числе гипокинезия в результате принудительного ограничения локомоторной активности, воздействие низкой тем-

пературы, условий космического полета вызывают у крыс выраженную натрийуретическую реакцию без изменений активности ренина и концентрации альдостерона в плазме крови [160–162]. В условиях же развившейся стрессовой реакции повышенная стимуляция глюкокортикоидных рецепторов, как было показано, обуславливает усиление экскреции натрия с мочой [163–166], а такие специфические агонисты глюкокортикоидов, как дексаметазон или RU 28362, увеличивают выделение Na^+ из организма [163, 167–169].

В то же время, имеются сведения о том, что адреналэктомия не смогла существенно изменить суточные ритмы экскреторной функции почек у крыс [170, 171]. Эти данные заставляют поддерживать предположение N. Marissal-Arvy и P. Mormede о том, что в этих условиях и при отсутствии надпочечников сохраняются пути кортикостероидной транслукции [172].

Не исключено, что определенную роль в регуляции циркадианных колебаний почечной функции играет гормон шишковидной железы мелатонин. Хорошо известно, что этот гормон, вырабатываемый в ночное время, имеет важное значение в обеспечении нормальных сезонных репродуктивных циклов, уровня пролактина, потребления пищи, активности иммунной системы у многих видов млекопитающих и птиц [57–60]. У человека и других дневных млекопитающих мелатонин обеспечивает индукцию нормального сна. Гораздо сложнее обстоит дело с физиологической функцией этого гормона у ночных млекопитающих. Дело в том, что паттерн его суточной активности у дневных и ночных животных сходен, а акрофаза достигается в ночное время. Как это совместить с пиком активности в этот период времени у ночных животных? Этот вопрос пока до конца не выяснен, хотя по предположению Э.Б. Арушаняна у ночных животных мелатонин способен проявлять активирующие свойства [1, 173].

Относительно почек отметим, что у хомяков под влиянием мелатонина было зафиксировано снижение мочевой концентрации ионов натрия, калия и осмолярности мочи, а у овец – регулирующее воздействие на скорость клубочковой фильтрации [174, 175]. В экспериментах на крысах уровень мелатонина в плазме крови четко коррелировал с суточными ритмами поведения, а также потребления пищи и воды. Инверсия же светового режима приводила к нарушению циркадианной ритмичности в условиях «субъективной ночи», что происходило параллельно с падением уровня мелатонина в плазме крови [150]. Применение в аналогичных условиях экзогенного мелатонина частично восста-

навливало синхронизацию циркадианных ритмов, увеличивая на фоне «субъективной ночи» уровень мочеотделения и скорость клубочковой фильтрации у крыс [176]. В других экспериментах этих же украинских исследователей из Черновицкого национального университета им. Ю. Федьковича, принимающих в последние годы значительные усилия по выяснению механизмов циркадианной регуляции функции почек, введение экзогенного мелатонина усиливало экскрецию у крыс, особенно при введении в ночное время [155]. Примечательно, что при этом экскреция с мочой эндогенного креатинина, служившего мерой клубочковой фильтрации, существенно возрастала. Однако на динамику суточных ритмов почечной функции экзогенный мелатонин в этих экспериментах не повлиял.

В поисках механизма воздействия мелатонина на почки были использованы монослои клеток почки собаки Madin-Darby (MDCK), транспортирующие воду, с определением микроворсинчатой организации клеток и уровня активности протеинкиназы C (PKC). Мелатонин в наномолярных концентрациях циклически увеличивал на 50% образование в клетках пузырьков с сопутствующим уменьшением трансэпителиального электрического сопротивления. Параллельно в клетках, окружающих пузырьки, наблюдалось увеличение и утолщение волокон цитоскелета. И лишь предварительное воздействие ингибиторов Na^+ , K^+ -АТФазы или PKC блокировало образование вышеупомянутых пузырьков [177]. Эти наблюдения позволили авторам сделать вывод, согласно которому мелатонин циклически модифицирует трансэпителиальную проницаемость в почечных клетках посредством активации протеинкиназы C и реорганизации микроворсинок, поддерживая гипотезу о том, что мелатонин синхронизирует суточные ритмы организма через циклическую перестройку цитоскелета.

Очевидно, такое влияние мелатонина реализуется через стимулирование специфических Mel_{1a} -рецепторов, аналогичных таковым, клонированным из мозга человека. Эти рецепторы с помощью специфических антител были обнаружены на базолатеральной мембране начальных отделов проксимальных канальцев коры почек морских свинок и в меньшей степени – в клубочках. Они представляют собой протеины 37 kDa, сцепленные с Gi-белками, и, по-видимому, играют значительную роль в реализации почечных эффектов мелатонина [178].

Определенный интерес представляют эксперименты по изучению возможной роли дофамина в обеспечении ритмичности почечной функции. Тем более, что появились сведения об угнетающем

влиянии дофамина на синтез и высвобождение мелатонина в клетках сетчатки [179, 180]. В опытах на крысах синемет, увеличивающий содержание дофамина в структурах мозга, четко ослаблял экскреторную функцию почек, а блокатор дофаминовых рецепторов амисульприд оказывал противоположное действие. Введение на этом фоне мелатонина нивелировало почечные эффекты дофамина, особенно в дневное время [155, 181]. Однако существенных изменений суточных осцилляций функции почек при этом выявлено не было, что заставляет искать иные пути их нейроэндокринной регуляции. Не удалось также повлиять на суточную ритмичность экскреторной функции почек, воздействуя на симпатическую иннервацию. Применение селективных блокаторов различных типов адренорецепторов, усиливая или ослабляя диурез и экскрецию эндогенного креатинина, тем не менее, не смогло изменить течение циркадианных почечных ритмов у крыс. И лишь с помощью хлорпромазина, известного тотального ингибитора ретикулярной формации, удалось нарушить характерный циркадианный ритм функции почек [182].

Как уже упоминалось, важным нейротрансмиттером, принимающим участие в функционировании циркадианной системы, является серотонин, модулирующий проведение поведенческих сигналов к СХЯ от нейронов шва среднего мозга [183]. Активация серотониновых рецепторов, индуцированная введением агонистов серотонина во время «субъективного дня», вызывает, как правило, фазовое ускорение циркадианных часов у ночных грызунов с более слабым эффектом при применении в период «субъективной ночи» [184, 185]. Введение экзогенного серотонина в середине «субъективного дня» крысам, длительно находившимся в темноте, вызывало депрессию, а в середине «субъективной ночи» – активацию экскреторной функции почек. При постоянном же освещении серотонин, будучи введенным как в дневные, так и в ночные часы, стимулировал функциональное состояние нефрона [148]. Столь неоднозначное действие серотонина, как и других вышеотмеченных трансмисмиттеров, в отношении почечной функции указывает на необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Циркадианные колебания клубочковых и канальцевых процессов в нефроне

Факт суточных колебаний скорости клубочковой фильтрации (СКФ) известен давно. Измерение с помощью инулина СКФ у здоровых людей в условиях постельного режима и стандартного ритма

приема пищи показало наличие у всех испытуемых четких циркадианных флюктуаций. Максимальная фильтрация при этом фиксировалась в дневное время, составляя в среднем 122 мл/мин, минимальная, на уровне 86 мл/мин – в ночные часы. Относительная амплитуда составила 33% [186]. Примечательно, что измеренный по клиренсу пара-аминогиппуровой кислоты эффективный почечный плазмоток колебался на протяжении суток со сходной относительной амплитудой, хотя и был несколько сдвинут по фазе. Циркадианные колебания объема мочи, экскреции Na^+ , альбумина и бета 2-микроглобулина, определенные в этом же исследовании, примерно соответствовали ритму СКФ, а канальцевая реабсорбция, рассчитанная как процент от фильтрационной нагрузки, имела обратные значения. Весьма интересные сведения были получены при обследовании пациентов с трансплантированной почкой, которую на протяжении 6 мес после пересадки можно рассматривать как орган, лишенный иннервации [187]. Оказалось, что у 6 из 7 пациентов через 4–7 мес после успешной трансплантации почки, как и у 10 здоровых добровольцев, наблюдались четкие суточные колебания СКФ с максимумом в дневное время (45–82 мл/мин), минимумом ночью (36–70 мл/мин) и средней относительной амплитудой 21% (10–41%). Заметим, что единственный пациент, у которого циркадианный ритм СКФ отсутствовал, имел наиболее низкую фильтрацию (39 мл/мин). Таким образом, циркадианные осцилляции СКФ наблюдались у пациентов с трансплантированной почкой, несмотря на отсутствие почечной иннервации.

Циркадианный ритм скорости клубочковой фильтрации присущ и животным, хотя его значения у ночных животных, как и ожидалось, имеют противоположную направленность. Так, у крыс Sprague-Dawley максимальная СКФ параллельно с величиной почечного плазматочка развивалась между 20⁰⁰ и 8⁰⁰ с акрофазой вблизи 23 час 35 мин [140, 188]. Примечательно, что такая же ритмичность выявлялась в отношении экскреции глюкозаминогликанов, мукополисахаридов, принимающих участие в построении базальной мембраны клубочка, которая, как известно, является ключевым компонентом в обеспечении процесса фильтрации.

Клиническое значение циркадианных колебаний скорости клубочковой фильтрации изучено крайне недостаточно, как и патогенетическая роль их нарушений. Показано, например, что дети с комбинированной патологией в виде десмопрессин-резистентного ночного энуреза и ночной полиурии демонстрировали отсутствие циркадианных флюктуаций СКФ, диуреза и экскреции натрия в отли-

чие от пациентов с моносимптоматическим ночным энурезом без полиурии [133]. Ранее было замечено, что у пациентов с нефротическим синдромом, в отличие от здоровых лиц, экскреция крупных протеинов (более 45А) на протяжении суток тесно связана с циркадианным ритмом СКФ с пиком в дневное время [189]. Созданная авторами математическая модель показала наличие у пациентов с нефротическим синдромом суточной вариабельности в транспорте через шунты и большие поры базальной мембраны клубочка.

Наконец, важное значение имеет разрешение проблемы возможной связи между суточными колебаниями артериального давления и сердечного выброса, с одной стороны, и циркадианными осцилляциями уровня СКФ – с другой. Имеющиеся единичные сведения говорят об отсутствии прямой связи. Так, у всех пациентов с нефротическим синдромом, имевших нормальный или обратный циркадианные ритмы СКФ, фиксировалось однонаправленное ночное снижение АД [190]. Кроме того, в условиях длительного постельного режима, когда суточные флюктуации АД сглаживались, циркадианные ритмы скорости клубочковой фильтрации сохранялись на прежнем уровне [186]. Подобные выводы можно сделать и из результатов экспериментов на животных. В опытах на трансгенных гипертензивных крысах нарушенный суточный ритм артериального давления протекал на фоне сохраненных циркадных осцилляций СКФ [113, 191, 192].

Значимый вклад в понимание организации почечных циркадианных ритмов вносят достижения последних лет в области молекулярной биологии и генетики. Результаты недавних исследований показывают, что в иерархии временной системы почечной функции, наряду с центральным пейсмейкером в СХЯ и поддерживающим ежедневным воздействием синхронизаторов окружающей среды, главным среди которых является цикл свет–темнота, важная роль принадлежит периферическим внутренним почечным часам. Дисфункция же этих часов, как уже отмечалось, вносит вклад в развитие ряда серьезных заболеваний, в том числе гипертонической болезни. Так, потеря нормального ритма канальцевой реабсорбции Na^+ , по-видимому, является одной из причин упразднения ночного снижения АД, что возникает примерно у 35% гипертоников, так называемых нон-дипперов [193–196]. Такой паттерн АД ведет, как известно, к значительному повышению риска инсульта, с одной стороны, и к почечному повреждению – с другой. Попутно заметим, что нормальный диппинг-паттерн может быть восстановлен после трансплан-

тации почки [197]. Поэтому понимание механизмов циркадианной осцилляции функции почечных канальцев приобретает важное практическое значение. При этом особый интерес вызывает организация циркадианных ритмов функционирования дистального нефрона, ответственного за конечное регулирование скорости тока и концентрирования мочи. Данные, полученные недавно, демонстрируют, что весьма значительное число генов, необходимых для обеспечения водного и солевого гомеостаза, следует отчетливым паттернам суточной экспрессии. Так, у нокаутных мышей, лишенных гена Clock, выявляются симптомы несахарного диабета, нарушенный ритм экскреции Na^+ и значительное снижение АД [124]. Проведенный цитируемыми авторами временной анализ генной экспрессии в клетках дистальных извитых и связующих канальцев, а также корковых собирательных трубок почек мышей показал, что для них характерны четкие осцилляции всех основных часовых генов. Животные же, лишенные в результате мутаций одного или нескольких этих генов, продемонстрировали нарушение почечной экспрессии таких ключевых регуляторов водно-солевого баланса, как вазопрессинового V_2 -рецепторы, аквапорин-2, аквапорин-4, α -субъединица натриевого канала (αENaC).

Недавние исследования показали, что секреция гормонов, модулирующих транспорт воды и солей в этом отделе нефрона, также подвержена циркадианным колебаниям. Выяснено, например, что синтез и секреция глюкокортикоидов и альдостерона надпочечниками, равно как и вазопрессина гипофизом, регулируются циркадианными механизмами [156, 198–200].

Таким образом, и внутренние циркадианные часы, и внепочечные факторы, зависимые от центрального пейсмейкера, в значительной степени определяют функцию канальцевого аппарата почки.

Важную роль в обеспечении функции почки и гомеостаза в целом играет Na^+/H^+ -обменник (NHE), являющийся универсальным трансмембранным протеином, который катализирует электронейтральный обмен одного внеклеточного Na^+ на один внутриклеточный H^+ в большинстве сегментов нефрона, где было идентифицировано 8 из форм этого обменника из известных 10 [201]. По результатам экспериментов на нокаутных крысах и мышях с мутацией гена Nhe было высказано предположение о том, что соответствующий протеин, локализованный на апикальной мембране проксимальных извитых канальцев, нисходящих и восходящих сегментов петли Генле, играет ведущую роль в осуществлении обменного транспорта

натрия на водород в почке [202–204]. Поскольку мыши с мутациями гена Nhe_3 имеют пониженное артериальное давление, а NHE_3 является одной из мишеней негеномного действия альдостерона, этот обменник, по-видимому, имеет ключевое значение в длительном контроле за уровнем АД [198, 203, 205, 206]. Кроме того, установлено, что активация почечного NHE_3 наблюдается при метаболическом ацидозе и гиповолемии [201, 207, 208].

Эксперименты, поставленные на гомогенатах цельных почек мышей и крыс с использованием Вестерн блоттинга, показали, что экспрессия мРНК NHE_3 и соответствующего протеина проявляет четкую циркадианную ритмичность [209]. В качестве доказательств того, что ген почечной изоформы этого обменника прямо регулируется биологическими часами, авторами приводятся следующие: 1) транскрипты NHE_3 проявили в почке выраженную суточную осцилляцию; 2) ритмическая экспрессия мРНК NHE_3 ослаблялась у мышей с мутацией часовых генов *Cry 1* и *Cry 2*; 3) исследование показало, что ген Nhe_3 активировался гетеродимером *CLOCK/BMAL1* и подавлялся протеинами часовых генов *PER 2* и *CRY 1*; 4) исследование показало, что гетеродимер *CLOCK/BMAL 1* активировал ген Nhe_3 путем прямого связывания с последовательностью E-box в промоторном регионе, что как мы обсуждали выше, характерно для активации часовых генов; 5) иммуногистохимический анализ показал колокализацию протеина NHE_3 и протеина *PER 2* в одних и тех же почечных клетках. Дальнейшие эксперименты упомянутой группы исследователей с применением гибридизации *in situ* и количественной оценки генной экспрессии позволили выяснить, что мРНК NHE_3 высоко экспрессирована во внутреннем слое наружной медуллы и слабо – в коре почек крыс. Данные ПЦР из клеток мозгового слоя почки продемонстрировали четкие циркадианные осцилляции в нисходящем и восходящем отделах петли Генле [210]. Таким образом, циркадианные изменения экспрессии гена Nhe_3 и соответствующего протеина могут вносить вклад в суточные осцилляции экскреции электролитов с мочой и, возможно, участвовать в циркадианных колебаниях уровня артериального давления.

Кроме Na^+/H^+ -обменника, важнейшая роль в почечном транспорте натрия принадлежит амilorид-чувствительным эпителиальным натриевым каналам *ENaC*. Располагаясь в зоне микроворсинок связующих канальцев и корковых собирательных трубок, *ENaC* обеспечивает электронейтральный транспорт Na^+ через апикальную мембрану. Главным регулятором функционирования этих на-

триевых каналов является альдостерон, взаимодействующий с альфа-субъединицей *ENaC* [211, 212]. Обеспечивая реабсорбцию Na^+ в канальцах почек, *ENaC* оказывает существенное влияние на натриевый гомеостаз и посредством этого – на уровень артериального давления. Активирующие мутации субъединиц *ENaC* обуславливают развитие аутосомного доминантного нарушения – синдрома Лиддла, сопровождающегося повышением АД. Противоположные же мутации субъединиц канала, ослабляющие его функцию, приводят к возникновению так называемого псевдоальдостеронизма I типа (*PHA I*), аутосомного рецессивного заболевания, характеризующегося гипотензией, а также солевым опустошением, дегидратацией, гиперкалиемией и метаболическим ацидозом [213].

Исходя из изложенного, изучение возможных циркадианных колебаний функционирования почечных натриевых каналов имеет важное значение. Проведенные эксперименты на клетках собирательных трубок внутренней медуллы почек мышей показали, что в условиях воздействия альдостерона наиболее индуцируемым оказался уже упоминавшийся нами транскрипт, часовой ген *Per 1* [214]. Дальнейшие исследования этих американских авторов показали, что, по-видимому, часовой ген *Per 1* обеспечивает связь между циркадианными колебаниями альдостерона и функционированием *ENaC*. Во-первых, удалось показать, что экспрессия мРНК *ENaC* проявляется в соответствии с циркадианным паттерном. Во-вторых, выявлялся четкий параллелизм между экспрессией мРНК *PER 1* и *ENaC* в почках мышей. В-третьих, у нокаутных мышей с мутациями гена *Per 1* предотвращалась индукция *ENaC*, запускаемая альдостероном [215]. Полученные результаты позволили авторам приведенных работ сделать вывод о новом механизме модулирования функции натриевого канала *ENaC* с помощью циркадианных часов. Это, в свою очередь, открывает новые пути к возможной регуляции суточных ритмов артериального давления.

Завершая обзор, возвратимся к биологической значимости циркадианных часов в целом и в почке в частности. В 1986 г. М.С. Moore-Ede предложил расширить концепцию гомеостаза, введя термин «предсказуемый гомеостаз» или предвидимая адаптация гомеостатических реакций на ожидаемые функциональные вызовы [216]. Открытие молекулярных часов дает основу для понимания такого предсказуемого механизма в виде циркадианной временной системы. В отношении почек появляется все больше свидетельств, что эта система, контролируя на протяжении суток клубоч-

ковую и канальцевую функции, на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, обеспечивает почку значительным функциональным потенциалом за счет предупреждения необходимости резких изменений процессов фильтрации, реабсорбции и секреции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Арушанян ЭБ. *Хронофармакология*. Изд-во СГМА, Ставрополь, 2000; 14-18
2. Buijs RM, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 521-526
3. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 649-661
4. Hastings M, O'Neill J, Maywood ES. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J Endocrinol* 2007; 195 (2): 187-198
5. Aschoff J. Circadian timing. *Ann N Y Acad Sci* 1984; 423: 442-468
6. Welsh DK, Logothetis DE, Meister M, Reppert SM. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron* 1995; 14: 697-706
7. Czeisler CA, Klerman EB. Circadian and sleep-dependent regulation of hormone release in humans. *Rec Progr Horm Res* 1999; 54: 97-130
8. Vitaterna MH, Takahashi JS, Turek FW. Overview of circadian rhythms. *Alcohol Res Health* 2001; 25 (2): 85-93
9. Mrosovsky N, Reeb SG, Honrado GI, Salmon PA. Behavioral entrainment of circadian rhythms. *Experientia* 1989; 45: 696-702
10. Pittendrigh CS. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annu Rev Physiol* 1993; 55: 16-54
11. Woelfe MA, Ouyang Y, Rhanvijhirsiri K, Johnson CH. The adaptive value of circadian clocks; an experimental assessment in cyanobacteria. *Curr Biol* 2004; 14: 1481-1486
12. Dodd AN, Salathia N, Hall A et al. Plant circadian clocks increase photosynthesis, growth, survival, and competitive advantage. *Science* 2005; 309: 630-633
13. Арушанян ЭБ, Батурич ВА, Попов АВ. Супрахиазматическое ядро гипоталамуса как регулятор циркадианной системы млекопитающих. *Успехи физиол наук* 1988; 19 (2): 67-86
14. Арушанян ЭБ. Водитель циркадианного ритма – супрахиазматические ядра гипоталамуса как возможная мишень для действия психотропных средств. *Экспер клин фармакол* 1998; 61 (3): 67-73
15. Klein DC, Moore RY, Reppert SM. *Suprachiasmatic nucleus: the mind's clock*. Univ Press, New York-Oxford, 1991; 46-57
16. Leak RK, Card JP, Moore RY. Suprachiasmatic pacemaker organization analyzed by viral transynaptic transport. *Brain Res* 1999; 819: 23-32
17. Hastings MH, Herzog ED. Clock genes, oscillators, and cellular networks in the suprachiasmatic nuclei. *J Biol Rhythms* 2004; 19: 400-413
18. Арушанян ЭБ, Бейер ЭВ, Попов АВ. Влияние повреждения супрахиазматических ядер гипоталамуса у крыс на перестройку динамики показателей кардиоинтервалограммы, вызываемую пропранололом. *Экспер клин фармакол* 1995; 58 (4): 29-32
19. Rusak B, Zucker I. Neural regulation of circadian rhythm. *Physiol Rev* 1979; 59: 449-526
20. Edgar DM, Dement WC, Fuller CF. Effects of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *J Neurosci* 1993; 13 (3): 1065-1079
21. Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science* 1990; 247: 975-978
22. Viswanathan N, Davis FC. Suprachiasmatic nucleus grafts restore circadian function in aged hamsters. *Brain Res* 1995; 686 (1): 10-16
23. Weaver DR. The suprachiasmatic nucleus: a 25-year retrospective. *J Biol Rhythms* 1998; 13: 100-112
24. Liu C, Weaver DR, Strogatz SH, Reppert SM. Cellular construction of a circadian clock: period determination in the suprachiasmatic nuclei. *Cell* 1997; 91: 855-860
25. Liu C, Reppert SM. GABA synchronizes clock cells within the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron* 2000; 25: 123-128
26. Liu AC, Welsh DK, Ko CH et al. Intercellular coupling confers robustness against mutations in the SCN circadian network. *Cell* 2007; 129: 605-616
27. Herzog ED, Takahashi JS, Block GD. Clock controls circadian period in isolated suprachiasmatic nucleus neurons. *Nat Neurosci* 1998; 1: 708-713
28. Honma S, Shirakawa T, Katsuno Y et al. Circadian periods of single suprachiasmatic neurons in rats. *Neurosci Lett* 1998; 250: 157-160
29. Abe M, Herzog ED, Block GD. Lithium lengthens the circadian period of individual suprachiasmatic nucleus neurons. *Neuroreport* 2000; 11: 3261-3264
30. Aton SJ, Colwell CS, Hattar AJ et al. Vasoactive intestinal polypeptide mediates circadian rhythmicity and synchrony in mammalian clock neurons. *Nat Neurosci* 2005; 8: 476-483
31. Qiu X, Kumbalasiri T, Carlson SM et al. Induction of photosensitivity by heterologous expression of melanopsin. *Nature* 2005; 433: 745-749
32. Berson DM. Phototransduction in ganglion-cell photoreceptors. *Pflügers Arch* 2007; 454: 849-855
33. Hankins MW, Peirson SN, Foster RG. Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends Neurosci* 2008; 31: 27-36
34. Dkhissi-Benyahya O, Gronfier C, De Vanssay W et al. Modeling the role of midwavelength cones in circadian responses to light. *Neuron* 2007; 53: 677-687
35. Panda S. Multiple photopigments entrain the mammalian circadian oscillator. *Neuron* 2007; 53: 619-621
36. Antle MC, Silver R. Orchestrating time: arrangements of the brain circadian clock. *Trends Neurosci* 2005; 28: 145-151
37. Maywood ES, O'Neill JS, Chesham JE, Hastings MH. Minireview: the circadian clockwork of the suprachiasmatic nuclei – analysis of a cellular oscillator that drives endocrine rhythms. *Endocrinology* 2007; 148: 5624-5634
38. Hattar S, Lucas RJ, Mrosovsky N et al. Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature* 2003; 424: 76-81
39. Panda S, Provencio I, Tu DC et al. Melanopsin is required for non-image-forming photic responses in blind mice. *Science* 2003; 301: 525-527
40. Gillette MU, Tischkau SA. Suprachiasmatic nucleus: the brain's circadian clock. *Recent Prog Horm Res* 1999; 54: 33-58
41. Yan L, Takekida S, Shigeyoshi Y, Okamura H. *Per 1* and *Per 2* gene expression in the rat suprachiasmatic nucleus: circadian profile and the compartment-specific response to light. *Neuroscience* 1999; 94: 141-150
42. Herzog ED, Schwartz WJ. Functional genomics of sleep and circadian rhythm. Invited review: a neural clockwork for encoding circadian time. *L Appl Physiol* 2002; 92 (1): 401-408
43. Maywood ES, Reddy AB, Wong GK et al. Synchronization and maintenance of timekeeping in suprachiasmatic circadian clock cells by neuropeptidergic signaling. *Current Biol* 2006; 16: 599-605
44. Moore RY, Speh JC. GABA is the principal neurotransmitter of the circadian system. *Neurosci Lett* 1993; 150: 112-116
45. Itri J, Michel S, Waschek JA, Colwell CS. Circadian rhythm in inhibitory synaptic transmission in the mouse suprachiasmatic nucleus. *J Neurophysiol* 2004; 92: 311-319
46. Hannibal J, Ding JM, Chen D et al. Pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) in the retinohypothalamic tract: a potential daytime regulator of the biological clock. *J Neurosci* 1997; 17: 2637-2644

47. Hamada T, Yamanouchi S, Watanabe A et al. Involvement of glutamate release in substance P-induced phase delays of suprachiasmatic neuron activity rhythm *in vitro*. *Brain Res* 1999; 836: 190-193
48. Pickard GE, Smith BN, Belenky M et al. 5-HT_{1B} receptor-mediated presynaptic inhibition of retinal input to the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci* 1999; 19: 4034-4045
49. Quintero JE, McMahon DG. Serotonin modulates glutamate responses in isolated suprachiasmatic nucleus neurons. *J Neurophysiol* 1999; 82: 533-539
50. Kalsbeek A, Buijs RM. Output pathways of the mammalian suprachiasmatic nucleus: coding circadian time by transmitter selection and specific targeting. *Cell Tissue Res* 2002; 309: 109-118
51. Saper CB, Lu J, Chou TC, Gooley J. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends Neurosci* 2005; 28: 152-157
52. Kalsbeek A, Palm IF, La Fleur SE et al. SCN outputs and the hypothalamic balance of life. *J Biol Rhythms* 2006; 21: 458-469
53. Hastings MH. Neuroendocrine rhythms. *Pharmacol Ther* 1991; 50: 35-71
54. Li XM, Liu XH, Filipiński E et al. Relationship of atypical melatonin rhythm with two circadian clock outputs in B₆D₃F(1) mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278 (4): R924-R930
55. Mutoh T, Shibata S, Korf H-W, Okamura H. Melatonin modulates the light-induced sympathoexcitation and vagal suppression with participation of the suprachiasmatic nucleus in mice. *J Physiol* 2003; 547 (Pt 1): 317-332
56. Wyatt JK, Dijk DJ, Ritz-de Cecco A et al. Sleep-facilitating effect of exogenous melatonin in healthy young men and women is circadian-phase dependent. *Sleep* 2006; 29: 609-618
57. Goldman BD. Mammalian photoperiodic system: formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement. *J Biol Rhythms* 2001; 16: 283-301
58. Malpaux B, Migaud M, Tricoire H, Chemineau P. Biology of mammalian photoperiodism and the critical role of the pineal gland and melatonin. *J Biol Rhythms* 2001; 16: 336-347
59. Iuvone PM, Tosini G, Pozdeyev N et al. Circadian clocks, clock networks, arylalkylamine N-acetyltransferase and melatonin in the retina. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24: 433-456
60. Zawilska JB, Lorenc A, Berezicka M et al. Photoperiod-dependent changes in melatonin synthesis in the turkey pineal gland and retina. *Poult Sci* 2007; 86: 1397-1405
61. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 2112-2116
62. Bargiello TA, Jackson FR, Young MW. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature* 1984; 312: 752-754
63. Myers MP, Wager-Smith K, Wesley CS et al. Positional cloning and sequence analysis of the *Drosophila* clock gene, timeless. *Science* 1995; 270: 805-808
64. Allada R, White NE, So WV et al. A mutant *Drosophila* homolog of mammalian Clock disrupts circadian rhythms and transcription of period and timeless. *Cell* 1998; 93: 791-804
65. Kloss B, Price JL, Saez L et al. The *Drosophila* clock gene double-time encodes a protein closely related to human casein kinase I ϵ . *Cell* 1998; 94: 97-107
66. Rutla JE, Suri V, Le M et al. CYCLE is a second bHLH-PAS clock protein essential for circadian rhythmicity and transcription of *Drosophila* period and timeless. *Cell* 1998; 93: 805-814
67. Blau J, Young MW. Cycling vrille expression is required for a functional *Drosophila* clock. *Cell* 1999; 99: 661-671
68. Albrecht U, Sun ZS, Eichele G, Lee CC. A differential response of two putative mammalian circadian regulators, mper1 and mper2, to light. *Cell* 1997; 91: 1055-1064
69. King DP, Zhao Y, Sangoram AM et al. Positional cloning of the mouse circadian Clock gene. *Cell* 1997; 89: 641-653
70. Sun ZS, Albrecht U, Zhuchenko O et al. Rigi: a putative mammalian ortholog of the *Drosophila* period gene. *Cell* 1997; 90: 1003-1011
71. Tei H, Okamura H, Shigeyoshi Y et al. Circadian oscillation of a mammalian homolog of the *Drosophila* period gene. *Nature* 1997; 389: 512-516
72. Zylka MJ, Shearman LP, Levine JD et al. Molecular analysis of mammalian timeless. *Neuron* 1998; 21: 1115-1122
73. Albrecht U. Functional genomics of sleep and circadian rhythm. Invited review: regulation of mammalian circadian clock genes. *J Applied Physiol* 2002; 92 (3): 1348-1355
74. Oishi K, Fukui H, Ishida N. Rhythmic expression of BMAL1 mRNA is altered in clock mutant mice: differential regulation in the suprachiasmatic nucleus and peripheral tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268 (1): 164-171
75. Van der Horst GTJ, Muijtjens M, Kobayashi K et al. Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms. *Nature* 1999; 398: 627-630
76. Vitaterna MH, Selby CP, Todo T et al. Differential regulation of mammalian Period genes and circadian rhythmicity by cryptochromes 1 and 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 12114-12119
77. Bae K, Jin X, Maywood ES et al. Differential functions of mPer1, mPer2, and mPer3 in the SCN circadian clock. *Neuron* 2001; 30: 525-536
78. Zheng B, Albrecht U, Kaasik K et al. Nonredundant roles of the mPer1 and mPer2 genes in the mammalian circadian clock. *Cell* 2001; 105: 683-694
79. Daan S, Albrecht U, van der Horst GTJ et al. Assembling a clock for all seasons: are there M and E oscillators in the genes? *J Biol Rhythms* 2001; 16: 105-116
80. Preitner N, Damiola F, Lopez-Molina L et al. The orphan nuclear receptor REV-ERB α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell* 2002; 110: 251-260
81. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; 418: 935-941
82. Ueda HR, Hayashi S, Chen W et al. System-level identification of transcriptional circuits underlying mammalian circadian clock. *Nat Genet* 2005; 37: 187-192
83. Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet* 2006; 15: R271-R277
84. Duez H, Staels B. The nuclear receptors Rev-erbs and RORs integrate circadian rhythms and metabolism. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5: 82-88
85. Dickmeis T. Glucocorticoids and the circadian clock. *J Endocrinol* 2009; 200 (1): 3-22
86. Gallego M, Virshup DM. Post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 139-148
87. Lucas RJ, Stirling JA, Darrow JM et al. Free running circadian rhythms of melatonin, luteinizing hormone, and cortisol in Syrian hamsters bearing the circadian tau mutation. *Endocrinology* 1999; 140: 758-764
88. Lowrey PL, Shimomura K, Antoch MP et al. Positional synthetic cloning and functional characterization of the mammalian circadian mutation tau. *Science* 2000; 288: 483-492
89. Dey J, Carr AJ, Cagampang FR et al. The tau mutation in the Syrian hamster differentially reprograms the circadian clock in the SCN and peripheral tissues. *J Biol Rhythms* 2005; 20: 99-110
90. Panda S, Antoch M, Miller B et al. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* 2002; 109: 307-320
91. Storch KF, Paz C, Signorvitch J et al. Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. *Nature* 2002; 417: 78-83
92. Yang S, Wang K, Valladares O et al. Genome-wide expression profiling and bioinformatics analysis of diurnally regulated genes in the mouse prefrontal cortex. *Genome Biol* 2007; 8 (11): R247
93. Balsalobre A, Damiola F, Schibler U. A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell* 1998; 93: 929-937
94. Yagita K, Tamanini F, van der Horst GT, Okamura H. Molecular mechanisms of the biological clock in cultured fibroblasts. *Science* 2001; 292: 278-281

95. Yamazaki S, Numano R, Abe M et al. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science* 2000; 288: 682-685
96. Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science* 2000; 289: 2344-2347
97. Kormann B, Schaad O, Bujard H et al. System-driven and oscillator-dependent circadian transcription in mice with a conditionally active liver clock. *PLoS Biol* 2007; 5 (2): e34
98. Lamia KA, Storch KF, Weitz CJ. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 15172-15177
99. Oster H, Damerow S, Kiessling S et al. The circadian rhythm of glucocorticoids is regulated by a gating mechanism residing in the adrenal cortical clock. *Cell Metab* 2006; 4 (2): 163-173
100. Akhtar RA, Reddy AB, Maywood ES et al. Circadian cycling of the mouse liver transcriptome, as revealed by cDNA microarray, is driven by the suprachiasmatic nucleus. *Current Biol* 2002; 12: 540-550
101. Yoo SH, Yamazaki S, Lowrey PL et al. PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *PNAS* 2004; 101: 5339-5346
102. Wilkinson CW. Circadian clocks: showtime for the adrenal cortex. *Endocrinology* 2008; 149 (4): 1451-1453
103. Girotti M, Weinberg MS, Spencer RL. Diurnal expression of functional and clock-related genes throughout the rat HPA axis: system-wide shifts in response to a restricted feeding schedule. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296 (4): E888-E897
104. Bittman EL, Doherty L, Huang L, Paroskie A. Period gene expression in mouse endocrine tissues. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: R561-R569
105. Ishida A, Mutoh T, Ueyama T et al. Light activates the adrenal gland: timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metab* 2005; 2: 297-307
106. Lemos DR, Downs JL, Urbanski HF. Twenty-four-hour rhythmic gene expression in the rhesus macaque adrenal gland. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 1164-1176
107. Torres-Farfan C, Rocco V, Monsy C et al. Maternal melatonin effects on clock gene expression in a nonhuman primate fetus. *Endocrinology* 2006; 147: 4618-4626
108. Torres-Farfan C, Seryn-Ferrñ M, Dinet V, Korf HW. Immunocytochemical demonstration of day/night changes of clock gene protein levels in the murine adrenal gland: differences between melatonin-proficient (C3H) and melatonin-deficient (C57BL) mice. *J Pineal Res* 2006; 40: 64-70
109. Fahrenkrug J, Hannibal J, Georg B. Diurnal rhythmicity of the canonical clock genes *Per1*, *Per2* and *Bmal1* in the rat adrenal gland is unaltered after hypophysectomy. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 323-329
110. Valenzuela FJ, Torres-Farfan C, Richter HG et al. Clock gene expression in adult primate suprachiasmatic nuclei and adrenal: is the adrenal a peripheral clock responsive to melatonin? *Endocrinology* 2008; 149: 1454-1461
111. Buijs RM, Wortel J, Van Heerikhuize JJ et al. Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 1535-1544
112. Malek ZS, Sage D, Pivvet P, Raison S. Daily rhythm of tryptophan hydroxylase-2 messenger ribonucleic acid within raphe neurons is induced by corticoid daily surge and modulated by enhanced locomotor activity. *Endocrinology* 2007; 148: 5165-5172
113. Pons M, Cambar J, Waterhouse JM. Renal hemodynamic mechanisms and blood pressure rhythms. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 783: 95-112
114. Manchester RC. The diurnal rhythm in water and mineral exchange. *J Clin Invest* 1933; 12 (6): 995-1008
115. Stanbury SW, Thomson AE. Diurnal variation in electrolyte excretion. *Clin Sci (Lond)* 1951; 10: 267-293
116. Wesson LG, Lauler DP. Diurnal cycle of glomerular filtration rate and sodium and chloride excretion during responses to altered salt and water balance in man. *J Clin Invest* 1961; 40: 1967-1977
117. Minors DS, Mills JN, Waterhouse JM. The circadian variations of the rates of the excretion of urinary electrolytes and of deep body temperature. *Int J Chronobiol* 1976; 4 (1): 1-28
118. Bowden RE, Ware JH, DeMets DL, Keiser HR. Urinary excretion of immunoreactive prostaglandin E: a circadian rhythm and the effect of posture. *Prostaglandins* 1977; 14 (1): 151-161
119. Abe K, Sato M, Kasai Y et al. A circadian variation in the excretion of urinary kinin, kallikrein and prostaglandin E in normal volunteers. *Jpn Circ J* 1981; 45 (9): 1098-1103
120. Minors DS, Waterhouse JM. Circadian rhythms of urinary excretion: the relationship between the amount excreted and the circadian changes. *J Physiol* 1982; 327: 39-51
121. Ueno M, Kawasaki T, Uezono K et al. Relationship of urinary kallikrein excretion to renal water and sodium excretion. *Metabolism* 1983; 32 (5): 433-437
122. Ballauff A, Rascher W, Tolle HG et al. Circadian rhythms of urine osmolality and renal excretion rates of solutes influencing water metabolism in 21 healthy children. *Miner Electrolyte Metab* 1991; 17 (6): 377-382
123. Steele A, deVeber H, Quaggin SE et al. What is responsible for the diurnal variation in potassium excretion? *Am J Physiol* 1994; 267 (Pt 2): R554-R560
124. Zuber AM, Centeno G, Pradervand S et al. Molecular clock is involved in predictive circadian adjustment of renal function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (38): 16523-16528
125. Goldman R. Studies in diurnal variation of water and electrolyte excretion; nocturnal diuresis of water and sodium in congestive cardiac failure and cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1951; 30: 1191-1199
126. Bultasova H, Veselkova A, Brodan V, Pinsker P. Circadian rhythms of urinary sodium, potassium and some agents influencing their excretion in young borderline hypertensives. *Endocrinol Exp* 1986; 20 (4): 359-369
127. Dyer AR, Martin GJ, Burton WN et al. Blood pressure and diurnal variation in sodium, potassium, and water excretion. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 363-371
128. Пишак ВП, Кривич НВ. Биологические ритмы экскреторной функции почек у больных гипотиреозом. *БЭБиМ* 1998; 125 (6): 684-687
129. Koopman MG, Koomen GC, van Acker BA, Arisz L. Urinary sodium excretion in patients with nephrotic syndrome, and its circadian variation. *Q J Med* 1994; 87 (2): 109-117
130. Eastell R, Calvo MS, Burritt MF et al. Abnormalities in circadian patterns of bone resorption and renal calcium conservation in type I osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74 (3): 487-494
131. Schmitt CP, Homme M, Schaefer F. Structural organization and biological relevance of oscillatory parathyroid hormone secretion. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 346-351
132. Raes A, Dehoorne J, Hoebeke P et al. Abnormal circadian rhythm of diuresis or nocturnal polyuria is related to increased sodium retention during daytime. *J Urol* 2006; 176: 1147-1151
133. De Guchtenaere A, Vande Walle C, Van Sintjan P et al. Nocturnal polyuria is related to absent circadian rhythm of glomerular filtration rate. *J Urol* 2007; 178 (6): 2626-2629
134. Challet E. Minireview: entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals. *Endocrinology* 2007; 148 (12): 5648-5655
135. Cambar J, Lemoigne F, Toussaint C, Dost C. Nycthemeral variations of blood and urine urea, creatinine and total proteins in rats. *C R Seances Soc Biol Fil* 1978; 172 (5): 894-901
136. Cambar J, Toussaint C, Nguen BaC. Circadian rhythm of the excretion of electrolytes and urinary proteins in rats. *C R Seances Soc Biol Fil* 1978; 172 (1): 103-109
137. Cambar J, Toussaint C, Le Moigne et al. Circadian rhythms in rat and mouse urinary electrolytes and nitrogen derivatives excretion. *J Physiol (Paris)* 1981; 77 (8): 887-890
138. Shirley DG, Walter SJ, Zewde T. Measurement of renal

function in unrestrained conscious rats. *J Physiol* 1989; 408: 67-76

139. Pons M, Tranchot J, L'Azou B, Cambar J. Circadian rhythms of renal hemodynamics in unanesthetized, unrestrained rats. *Chronobiol Int* 1994; 11 (5): 301-308

140. Pons M, Forpomes O, Espagnet S, Cambar J. Relationship between circadian changes in renal hemodynamics and circadian changes in urinary glycosaminoglycan excretion in normal rats. *Chronobiol Int* 1996; 13 (5): 349-358

141. Moore-Ede MC, Herd JA. Renal electrolyte circadian rhythms: independence from feeding and activity patterns. *Am J Physiol* 1977; 232 (2): F128-F135

142. Ikonov O, Stoynev A, Vrabchev N. Simultaneous study of the circadian rhythms of food intake, water intake and renal excretion and analysis of their interrelations in rats. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1981; 7 (1): 77-84

143. Stoynev AG, Ikonov OC. Effect of constant light and darkness on the circadian rhythms in rats: I. Food and water intake, urine output and electrolyte excretion. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1983; 9 (3): 58-64

144. Luke DR, Wasan KM, Vadiel K. Circadian variation in renal function of the obese rat. *Ren Physiol Biochem* 1991; 14 (1-2): 71-80

145. Velasco Plaza A, G-Granda T, Cachero MT. Circadian rhythms of food and water intake and urine excretion in diabetic rats. *Physiol Behav* 1993; 54 (4): 665-670

146. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. Влияние циркадных ритмов на выраженность диуретического эффекта фуросемида у крыс. *Нефрология* 2006; 10 (2): 77-80

147. Кокошук ГІ, Кушнір ІГ. Вплив постійно темряви на показники циркадіанного ритму екскреторної функції нирок білих щурів. *Фізіологічний журнал* 2005; 51 (1): 84-87

148. Кушнір ІГ. Вплив серотоніну на екскреторну функцію нирок за умов зміненої фотоперіодичності. *Клін експ патол* 2010; 9 (1): 27-29

149. Chen R, Seo D, Bell E et al. Strong resetting of the mammalian clock by constant light followed by constant darkness. *J Neurosci* 2008; 28 (46): 11839-11847

150. Wideman CH, Murphy HM. Constant light induces alterations in melatonin levels, food intake, feed efficiency, visceral adiposity, and circadian rhythms in rats. *Nutr Neurosci* 2009; 12 (5): 233-240

151. Vinogradova IA, Anisimov VN, Bukalev AV et al. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats. *Aging (Albany N Y)* 2009; 1 (10): 855-865

152. Richter CP. «Dark-active» rat transformed into «light-active» rat by destruction of 24-hr clock: function of 24-hr clock and synchronizers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75 (12): 6276-6280

153. Ikonov OC, Stoynev AG, Shisheva AC, Tarkolev NT. Effect of constant light and darkness on the circadian rhythms in rats. II. Plasma renin activity and insulin concentration. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1985; 11 (1): 55-61

154. Кушнір ІГ, Кокошук ГІ. Вплив постійного освітлення на циркадіанний ритм екскреторної діяльності нирки білих щурів. *Доповіді НАНУ* 2005; 3: 186-188

155. Кушнір ІГ, Кокошук ГІ. Вплив підвищеного рівня дофаміну на циркадіанний ритм екскреторної функції нирок у щурів. *Журн АМН України* 2009; 15 (3): 597-603

156. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. О функциональной роли центральных минералокортикоидных рецепторов и возможности их фармакологической регуляции. *Нефрология* 2006; 10 (1): 14-25

157. Hilfenhaus M, Herting T. The circadian rhythm of renal excretion in the rat: relationship between electrolyte and corticosteroid excretion. *Contrib Nephrol* 1980; 19: 56-62

158. Gomez-Sanchez C, Holland OB, Higgins JR et al. Circadian rhythms of serum renin activity and serum corticosterone, prolactin, and aldosterone concentrations in the male rat on normal and low-sodium diet. *Endocrinology* 1976; 99: 567-572

159. Shiga T, Fujimura A, Ebihara A. Administration time-dependent change in the effect of spironolactone in rats. *Jpn J Pharmacol* 1994; 65 (3): 179-181

160. Smith DF, de Jong W. Renal lithium, sodium, potassium and water excretion and plasma renin activity in rats in the cold. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1975; 8 (3): 132-135

161. Macho L, Fickova M, Lichardus B et al. Changes of hormones regulating electrolyte metabolism after space flight and hypokinesia. *Acta Astronaut* 1992; 27: 51-54

162. Wade CE, Morey-Holton E. Alteration of renal function of rats following spaceflight. *Am J Physiol* 1998; 275 (Pt 2): R1058-R1065

163. Campen TJ, Vaughn DA, Fanestil DD. Mineralo- and glucocorticoid effects on renal excretion of electrolytes. *Pflugers Arch* 1983; 399: 93-101

164. Kenyon CJ, Saccoccio NA, Morris DJ. Aldosterone effects on water and electrolyte metabolism. *J Endocrinol* 1984; 100: 93-100

165. Bonvalet JP. Regulation of sodium transport by steroid hormones. *Kidney Int* 1998; 65: 549-556

166. Кокошук ГІ, Кушнір ІГ. Вплив гідрокортизону на циркадіанний ритм екскреторної функції нирок білих щурів за умов тривалої темряви. *Фізіологічний журнал* 2006; 52 (4): 47-50

167. Teutsch G, Costerousse G, Deraedt R et al. 17 β -alkynyl-11 β ,17-dihydroxyandrostane derivatives: a new class of potent glucocorticoids. *Steroids* 1981; 38: 651-665

168. Stewart PM, Corrie JE, Shackleton CH, Edwards CR. Syndrome of high NaCl intake on Na⁺ and K⁺ transport in the rabbit distal convoluted tubule. *Pflugers Arch* 1989; 414: 500-508

169. Muller JG, Parnova RG, Centeno G et al. Mineralocorticoid effects in the kidney: correlation between alphaENaC, GILZ, and Sgk-1 mRNA expression and urinary excretion of Na⁺ and K⁺. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1107-1115

170. Ikonov OC, Stoynev AG, Vrabchev NC et al. Circadian rhythms of food and 1% NaCl intake, urine and electrolyte excretion, plasma renin activity and insulin concentration in adrenalectomized rats. *Acta Physiol Hung* 1985; 65 (2): 181-198

171. Кушнір ІГ, Кокошук ГІ. Параметри циркадіанного ритму екскреторної функції нирок адреналектомованих щурів. *Світ мед біол* 2009; 1: 64-66

172. Marissal-Arvy N, Mormide P. Excretion of electrolytes in Brown Norway and Fischer 344 rats: effects of adrenalectomy and mineralocorticoid and glucocorticoid receptor ligands. *Exp Physiol* 2004; 89 (6): 753-765

173. Арушанян ЭБ, Ботвев Орхий П. Неодинаковое влияние острого и хронического введения мелатонина на гипотензивное действие гексенала. *Фармакол и токсикол* 1991; 54 (5): 7-9

174. Richardson BA, Studier EH, Stallone JN, Kennedy CM. Effects of melatonin on water metabolism and renal function in male Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *J Pineal Res* 1992; 13: 49-59

175. Tsuda T, Ide M, Iigo M. Influences of season and temperature, photoperiod, and subcutaneous melatonin infusion on the glomerular filtration rate of ewes. *J Pineal Res* 1995; 19: 166-172

176. Кушнір ІГ, Кокошук ГІ. Вплив ципралексу та мелатоніну на циркадіанний ритм екскреторної функції нирок за умов тривалого постійного освітлення. *Експерим клін мед* 2009; 2: 35-38

177. Ramirez-Rodriguez G, Meza I, Hernandez ME et al. Melatonin induced cyclic modulation of vectorial water transport in kidney-derived MDCK cells. *Kidney Int* 2003; 63 (4): 1356-1364

178. Song Y, Chan CW, Brown GM et al. Studies of the renal action of melatonin: evidence that the effects are mediated by 37 kDa receptors of the Mel_{1a} subtype localized primarily to the basolateral membrane of the proximal tubule. *FASEB J* 1997; 11 (1): 93-100

179. Nguyen-Legros J, Chanut E, Versaux-Botteri C et al. Dopamine inhibits melatonin synthesis in photoreceptor cells through a D₂-like receptor subtype in the rat retina: biochemical and histochemical evidence. *J Neurochem* 1996; 67 (6): 2514-2520

180. Tosini G, Dirden JC. Dopamine inhibits melatonin release in the mammalian retina: *in vitro* evidence. *Neurosci Lett* 2000; 286 (2): 119-122
181. Кушнір ІГ, Кокошук ГІ. Циркадіанний ритм функціонально активності нирок під впливом сінемету та амісульприду – модуляторів рівня дофаміну в структурах мозку. *Нейронауки: теор клін асп* 2008; 4 (2): 44-47
182. Бойчук ТМ, Кушнір ІГ, Кокошук ГІ. Модулююча роль симпатично нервової системи в регуляції циркадного ритму функцій нирок. *Експерим клін мед* 2009; 3: 32-35
183. Meyer-Bernstein EL, Morin LP. Differential serotonergic innervation of the suprachiasmatic nucleus and the intergeniculate leaflet and its role in circadian rhythm modulation. *J Neurosci* 1996; 16: 2097-2111
184. Bobrzynska KJ, Godfrey MH, Mrosovsky N. Serotonergic stimulation and non-photic phase-shifting in hamsters. *Physiol Behav* 1996; 59: 221-230
185. Cutrera RA, Saboureaux M, Pevet P. Phase-shifting effect of 8-OH-DPAT, a 5-HT_{1A}/5-HT₇ receptor agonist, on locomotor activity in golden hamster in constant darkness. *Neurosci Lett* 1996; 210: 1-4
186. Koopman MG, Kooen GC, Krediet RT et al. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *Clin Sci (Lond)* 1989; 77 (1): 105-111
187. Buijsen JGM, van Acker BAC, Kooen GC et al. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in patients after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (9): 1330-1333
188. Pons M, Forpomes O, Espagnet S et al. Circadian changes in physiological urinary excretion of glycosaminoglycans in healthy rats. *Pathol Biol (Paris)* 1996; 44 (3): 189-195
189. Koopman MG, Kooen GC, van Acker BA, Arisz L. Circadian rhythm in glomerular transport of macromolecules through large pores and shunt pathway. *Kidney Int* 1996; 49 (5): 1242-1249
190. Vogel AJ, Koopman MG, Hart AAM et al. Circadian rhythm in systemic hemodynamics and renal function in healthy subjects and patients with nephritic syndrome. *Kidney Int* 2001; 59: 1873-1880
191. Pons M, Schnecko A, Witte K et al. Circadian rhythms in renal function in hypertensive TGR (mRen-2) 27 rats and their normotensive controls. *Am J Physiol* 1996; 271 (Pt 2): R1002-R1008
192. Witte K, Lemmer B. Development of inverse circadian blood pressure pattern in transgenic hypertensive rats. *Chronobiol Int* 1999; 16: 293-303
193. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1635-1638
194. Fukuda M, Goto N, Kimura G. Hypothesis on renal mechanism of non-dipper pattern of circadian blood pressure rhythm. *Med Hypothesis* 2006; 67: 802-806
195. Burnier M, Coltamai L, Maillard M, Bochud M. Renal sodium handling and nighttime blood pressure. *Semin Nephrol* 2007; 27: 565-571
196. Bankir L, Bochud M, Maillard M et al. Nighttime blood pressure and nocturnal dipping are associated with daytime urinary sodium excretion in African subjects. *Hypertension* 2008; 51: 891-898
197. Gatzka CD, Schobel HP, Klingbeil AU et al. Normalization of circadian blood pressure profiles after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 1270-1274
198. Брюханов ВМ, Зверев Я.Ф., Лампатов ВВ. *Альдостерон. Физиология, патофизиология, клиническое применение антагонистов*. Феникс, Ростов-на-Дону, 2007; 175-177
199. Forsling ML. Diurnal rhythms in neurohypophyseal function. *Exp Physiol* 2000; 85 (Spec №): 179S-186S
200. Son GH, Chung S, Choe HK et al. Adrenal peripheral clock controls the autonomous circadian rhythm of glucocorticoid by causing rhythmic steroid production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 (52): 20970-20975
201. Wu MS, Biemesderfer D, Giebisch G, Aronson PS. Role of NHE₃ in mediating renal brush border Na⁺-H⁺ exchange. *J Biol Chem* 1996; 271: 32749-32752
202. Amemiya M, Loffing J, Loetscher M et al. Expression of NHE₃ in the apical membrane of rat renal proximal tubule and thick ascending limb. *Kidney Int* 1995; 48: 1206-1215
203. Schultheis PJ, Clarke LL, Meneton P et al. Renal and intestinal absorptive defects in mice lacking the NHE₃ Na⁺/H⁺ exchanger. *Nat Genet* 1998; 19: 282-285
204. Schnermann J. Sodium transport deficiency and sodium balance in gene-targeted mice. *Acta Physiol Scand* 2001; 173: 59-66
205. Guyton AC. Blood pressure control-special role of the kidneys and body fluids. *Science* 1992; 252: 1813-1816
206. Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 1996; 272: 676-680
207. Амбьл ПМ, Амемия М, Данцкай М et al. Chronic metabolic acidosis increases NHE₃ protein abundance in rat kidney. *Am J Physiol* 1996; 271: F917-F925
208. Ma SK, Kang JS, Bae EH et al. Effects of volume depletion and NaHCO₃ loading on the expression of Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3, Na⁺: HCO₃⁻ cotransporter type 1 and nitric oxide synthase in rat kidney. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 262-267
209. Rohman MS, Emoto N, Nonaka H et al. Circadian clock genes directly regulate expression of the Na⁺/H⁺ exchanger NHE₃ in the kidney. *Kidney Int* 2005; 67: 1410-1419
210. Nishinaga H, Komatsu R, Doi M et al. Circadian expression of Na⁺/H⁺ exchanger NHE₃ in the mouse renal medulla. *Biomed Res* 2009; 30 (2): 87-93
211. Ведерникова ЕА, Максимов АВ, Негуляев ЮА. Функциональная характеристика и молекулярная топология потенциалнезависимых натриевых каналов. *Цитология* 1999; 41 (8): 658-666
212. Брюханов ВМ, Зверев ЯФ. *Побочные эффекты современных диуретиков. Метаболические и токсико-аллергические аспекты*. ЦЭРИС, Новосибирск, 2003; 77-79
213. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ. Заболевания и синдромы, обусловленные генетическими нарушениями почечного транспорта электролитов. *Нефрология* 2004; 8 (4): 11-24
214. Gumz ML, Popp MP, Wingo CS, Cain BD. Early transcriptional effects of aldosterone in a mouse inner medullary collecting duct cell line. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F664-F673
215. Gumz ML, Stow LR, Lynch IJ et al. The circadian clock protein Period 1 regulates expression of the renal epithelial sodium channel in mice. *J Clin Invest* 2009; 119 (8): 2423-2434
216. Moore-Ede MC. Physiology of the circadian timing system: predictive versus reactive homeostasis. *Am J Physiol* 1986; 250: R737-R752

Поступила в редакцию 05.08.2010 г.

Принята в печать 16.09.2010 г.

© И.Ю.Пчелин, А.Н.Шишкин, Л.П.Коробицын, 2010
УДК 616.379-088.64:616.61]:616.155.1-007.1-08

И.Ю. Пчелин¹, А.Н. Шишкин¹, Л.П. Коробицын²

ПРОБЛЕМА СООТНОШЕНИЯ ПОЛЬЗЫ И РИСКА ТЕРАПИИ СРЕДСТВАМИ, СТИМУЛИРУЮЩИМИ ЭРИТРОПОЭЗ, ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

I.Yu. Pchelin, A.N. Shishkin, L.P. Korobitsyn

PROBLEM OF THE THERAPY USE AND RISK RATIO OF THE MEDICATION WHICH STIMULATE ERYTHROPOESIS IN DIABETIC NEPHROPATHY

¹Кафедра факультетской терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, ² ООО "Протеиновый контур", Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Более 20 лет для коррекции анемии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) применяются средства, стимулирующие эритропоэз (ССЭ). В настоящее время в России доступно несколько препаратов из группы ССЭ: эпоэтин-α (эпокрин, эральфон, эпрекс), эпоэтин-β (рекормон), эпоэтин-ω (эпомакс), дарбэпоэтин-α (аранесп), пегилированный эпоэтин-β (мирцера). Несмотря на то, что изучению эффективности терапии ССЭ и её влияния на прогрессирование ХБП и сердечно-сосудистых осложнений было посвящено большое количество исследований, до сих пор отсутствует единое мнение относительно показаний к проведению терапии ССЭ, оптимальных терапевтических схем и целевых уровней гемоглобина.

Ключевые слова: анемия, хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, эритропоэтин, стимуляторы эритропоэза, побочные эффекты.

ABSTRACT

For more than 20 years to correct anemia in patients with chronic kidney disease (CKD) are used medications which stimulate erythropoiesis (MSE). Currently in Russia there are multiple preparations of the MSE group: epoetin-α (epokrin, eralfon, Eprex), epoetin-β (Recormon), epoetin-ω (epomaks), darbepoetin-α (Aranesp), pegylated epoetin-β (Mircera). Despite the fact that the study of the effectiveness of therapy MSE and its impact on the progression of CKD and cardiovascular disease was the subject of many studies, there is still no consensus regarding indications for treatment of MSE, the optimal therapeutic regimen and target hemoglobin levels.

Key words: anemia, chronic kidney disease, diabetic nephropathy, erythropoietin, erythropoiesis stimulants, side effects.

Более 20 лет для коррекции анемии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) применяются средства, стимулирующие эритропоэз (ССЭ) [1]. В настоящее время в России доступно несколько препаратов из группы ССЭ: эпоэтин-α (эпокрин, эральфон, эпрекс), эпоэтин-β (рекормон), эпоэтин-ω (эпомакс), дарбэпоэтин-α (аранесп), пегилированный эпоэтин-β (мирцера) [2]. Несмотря на то, что изучению эффективности терапии ССЭ и её влияния на прогрессирование ХБП и сердечно-сосудистых осложнений было посвящено большое количество исследований, до сих пор отсутствует единое мнение относительно показаний к проведению терапии ССЭ, оптимальных терапевтических схем и целевых уровней гемоглобина [3].

Особое значение эта проблема приобретает при лечении пациентов с диабетической нефропатией, поскольку для этой группы больных свойственны раннее развитие анемии [4–6], прогрессирующее течение ХБП [7, 8], наличие макрососудистых поражений и чрезвычайно высокий сердечно-сосудистый риск [9, 10].

На настоящий момент наиболее крупным исследованием по изучению влияния терапии ССЭ на риск сердечно-сосудистых событий и скорость прогрессирования ХБП у пациентов с диабетической нефропатией является исследование TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy), результаты которого были опубликованы в 2009 г. В исследовании принимали участие 4038 пациентов с сахарным диабетом типа 2, скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) от 20 до 60 мл/мин на 1,73 м² поверхности тела (рас-

Пчелин И.Ю. 197227, Санкт-Петербург, СПбГУ, медицинский факультет, пр. Испытателей, д. 6., к. 1, кв. 112; Тел.: +79213614700. E-mail: ewan2008@bk.ru

считанной по формуле MDRD-4) и анемией (уровнем гемоглобина не более 110 г/л) на додиализном этапе лечения. Больные были рандомизированы в одну из двух групп: пациенты из первой группы получали терапию дарбэпоэтином в дозе, необходимой для достижения целевого уровня гемоглобина 130 г/л, пациенты из второй группы – плацебо (в случае снижения гемоглобина ниже уровня 90 г/л эти больные также получали дарбэпоэтин в качестве «терапии спасения») [11]. Вопреки ожиданиям, результаты исследования TREAT свидетельствовали о том, что применение дарбэпоэтина у пациентов с диабетической нефропатией не оказывало статистически значимого влияния на риск смерти, сердечно-сосудистых событий и развития терминальной хронической почечной недостаточности, хотя и приводило к достоверному увеличению уровня гемоглобина, уменьшению потребности в гемотрансфузиях и умеренно выраженному улучшению качества жизни. В то же время пациенты, получавшие дарбэпоэтин, имели повышенный риск острых нарушений мозгового кровообращения и тромбоэмболических осложнений [12].

Некоторые особенности дизайна исследования TREAT представляются несоответствующими современным рекомендациям по ведению нефрологических больных и являются уязвимыми для критики. К ним относятся: высокий целевой уровень гемоглобина (130 г/л), отсутствие терапии препаратами железа в качестве обязательного компонента лечения и недоучёт факторов, способствующих развитию резистентности к ССЭ [13]. Кроме того, различия между группами больных, получавшими дарбэпоэтин и плацебо, были нивелированы использованием дарбэпоэтина в качестве «терапии спасения» при снижении гемоглобина ниже уровня 90 г/л у пациентов, получавших плацебо [14].

Проблема определения оптимального уровня гемоглобина для пациентов с ХБП, не получающих заместительной почечной терапии, рассматривалась также в многоцентровых исследованиях CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta) и CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency). В исследовании CREATE, включавшем около 20% пациентов с сахарным диабетом, было показано, что раннее применение эпоэтина-β с целью достижения нормального уровня гемоглобина (130–150 г/л) не снижает риска сердечно-сосудистых событий при ХБП по сравнению с частичной коррекцией анемии (целевой уровень гемоглобина – от 105 до 115 г/л) [15]. Результаты же исследования CHOIR, включавшего около 50% пациентов с сахарным диабетом, свидетельство-

вали о повышении риска сердечно-сосудистых событий при использовании высокого целевого уровня гемоглобина (135 г/л) по сравнению с относительно низким (113 г/л) [16].

Вышеприведённые данные входят в кажущееся противоречие с результатами других исследований, которые указывают на то, что наличие анемии у пациентов с ХБП ассоциировано с прогрессированием сердечно-сосудистых осложнений [17, 18]. Для разрешения этого противоречия необходимо рассмотреть возможные механизмы неблагоприятного влияния антианемической терапии с использованием ССЭ на сердечно-сосудистую систему.

В качестве факторов, способных приводить к увеличению риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП при использовании ССЭ в дозах, необходимых для достижения высоких целевых значений концентрации гемоглобина, в научной литературе предполагались: 1) собственно высокий уровень гемоглобина; 2) темпы роста концентрации гемоглобина, её колебания, превышение целевых значений; 3) негемопоэтические эффекты данной группы препаратов [19]. Однако при проведении вторичного анализа данных многоцентровых исследований подтвердить наличие непосредственной связи между высоким значением гемоглобина, достигнутым в ходе лечения ССЭ, и сердечно-сосудистым риском не удалось. Напротив, сердечно-сосудистые события более часто наблюдались у пациентов, резистентных к терапии ССЭ, т.е. не достигших высоких целевых уровней гемоглобина [20]. В связи с этим в настоящее время активно обсуждаются негемопоэтические эффекты ССЭ и их клиническое значение при проведении антианемической терапии у пациентов с диабетической нефропатией.

В ряде экспериментальных исследований было показано кардио-, нефро- и нейропротективное действие эритропоэтина и его аналогов, не связанное со стимуляцией эритропоэза и увеличением транспорта кислорода кровью [21, 22]. Одним из механизмов, лежащих в основе этих эффектов, как было установлено, является непосредственное торможение апоптоза различных типов клеток. Антиапоптотическое действие ССЭ способствует уменьшению повреждения клеток миокарда и коры головного мозга под действием ишемии-реперфузии [23, 24], эпителия канальцев почек под действием нефротоксических лекарственных препаратов [25, 26] и обструкции мочеточников [27], эндотелиальных клеток под действием гипергликемии [28]. Кроме того, ССЭ ингибируют экспрессию провоспалительных цитокинов (фактора некроза

опухолей- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6), что также опосредованно препятствует апоптозу кардиомиоцитов и клеток других типов [29]. Среди прочих благоприятных эффектов ССЭ можно отметить стимуляцию неоваскуляризации миокарда [30] и положительное влияние на регенерацию нервной ткани [31].

В то же время ССЭ имеют немало потенциально неблагоприятных эффектов, выраженность которых увеличивается при использовании высоких доз препаратов. К ним относятся: повышение артериального давления (что имеет особое значение при сахарном диабете), стимуляция пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, влияние на тромбоциты и систему свёртывания крови [20].

Повышение артериального давления на фоне лечения ССЭ, как было показано в экспериментальных исследованиях, может происходить как при наличии достаточных запасов железа в организме, так и при его дефиците (несмотря на персистирование анемии в последнем случае) [32]. Поэтому в настоящее время считается, что решающее значение в развитии этого побочного эффекта терапии имеют именно негемопозитивские эффекты ССЭ. Основными механизмами развития гипертонии под действием ССЭ являются: 1) активация ренин-ангиотензиновой системы за счёт стимуляции синтеза ренина и ангиотензиногена, экспрессии ангиотензиновых рецепторов [33]; 2) увеличение соотношения концентраций тромбосана и простациклина в плазме крови [34]; 3) повышение внутриклеточной концентрации ионизированного кальция в гладкомышечных клетках [35]; 4) повышение концентрации эндотелина-1 в плазме крови [36].

Стимуляция пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов под действием ССЭ может способствовать прогрессированию пролиферативной диабетической ретинопатии [37], развитию стеноза почечной артерии после трансплантации почки [38] и ремоделированию сердечно-сосудистой системы в результате увеличения продукции факторов роста и профибротических цитокинов [34].

Влияние ССЭ на систему гемостаза включает увеличение количества тромбоцитов в крови за счёт усиления эффекта тромбопоэтина, их активацию посредством повышения внутриклеточной концентрации ионизированного кальция и стимуляцию продукции фактора Виллебранда, Е-селектина и Р-селектина [39, 40].

Таким образом, применение ССЭ в неоправданно высоких дозах в результате действия вышеописанных факторов может приводить к ремоделированию сердечно-сосудистой системы, увеличению вероятности тромбоза коронарных артерий, микрососудистому поражению почек и прогрессированию нефросклероза, что повышает риск возникновения сердечно-сосудистых событий и развития терминальной хронической почечной недостаточности [20].

Необходимость применения высоких доз ССЭ в клинической практике, как правило, связана с резистентностью к проводимому лечению (персистированием анемии) [41]. У пациентов с диабетической нефропатией резистентность к ССЭ может быть обусловлена дефицитом железа, фолиевой кислоты и витамина В12, наличием инфекционного процесса и системного воспаления, побочными эффектами сахароснижающих препаратов, гемолизом и другими факторами [42]. Масштабы проблемы резистентности к антианемической терапии можно оценить по результатам вторичных анализов данных многоцентровых исследований. Установлено, что у больных из групп с высоким целевым уровнем гемоглобина ожидаемые показатели были достигнуты менее чем в половине случаев (21% в исследовании CHOIR и 38% в исследовании CREATE). При этом средняя доза ССЭ, которую получали пациенты в группе с высоким целевым уровнем гемоглобина, была в 2–3 раза выше той, которую получали пациенты с более низким целевым уровнем гемоглобина [20].

С учётом вышеприведённых фактов в научной литературе последних лет обсуждаются следующие вопросы: 1) Должна ли в принципе терапия ССЭ быть нацеленной на достижение определённого уровня гемоглобина? 2) Должны ли быть какие-то отличия в тактике применения ССЭ у пациентов с анемией при диабетической нефропатии и пациентов с анемией, развитие которой обусловлено ХБП другой этиологии или сердечной недостаточностью? 3) Как соотносятся эффекты ССЭ и препаратов железа при их совместном применении? [43–45].

Таким образом, в настоящее время очевидна необходимость проведения дополнительных исследований по изучению клинической эффективности и безопасности различных схем применения ССЭ у пациентов с диабетической нефропатией. Общим направлением этих исследований должен стать поиск возможностей оптимизации соотношения терапевтических и побочных эффектов ССЭ. Дальнейшего изучения требуют механизмы и клиническое значение тромбопоэтического действия и других потенциально неблагоприятных эффектов ССЭ.

Существующие рекомендации по проведению

антианемической терапии у пациентов с ХБП, возможно, требуют коррекции для пациентов с диабетической нефропатией, которые имеют наиболее высокий риск сердечно-сосудистых событий. До появления результатов новых исследований целевой уровень гемоглобина у пациентов с диабетической нефропатией, получающих ССЭ на додиализном этапе лечения, не должен превышать 120 г/л. К назначению ССЭ на ранних стадиях диабетического поражения почек необходимо подходить индивидуально, с учётом клинической картины и значимости анемии, зависящей от степени физической активности и выраженности сердечно-сосудистой патологии. С особой осторожностью следует применять ССЭ при артериальной гипертензии и наличии факторов риска тромбоэмболических осложнений. Для повышения эффективности терапии ССЭ при диабетической нефропатии необходимо своевременно выявлять и устранять факторы, способствующие возникновению резистентности к этой группе препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Elliott S, Pham E, Macdougall IC. Erythropoietins: A common mechanism of action. *Exp Hematol* 2008; 36: 1573-1584
2. Шестакова МВ, Дедов ИИ. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. ООО «Медицинское информационное агентство», М., 2009; 355-358
3. Kestenbaum B, Kimmel PL, Malozowski S et al. Reevaluating erythropoiesis-stimulating agents. *N Engl J Med* 2010; 362: 1742-1743
4. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT et al. Anaemia associated with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 495-499
5. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C et al. Unrecognized Anemia in Patients with Diabetes: A cross-sectional survey. *Diabetes Care* 2003; 26: 1164-1169
6. McGill JB, Bell DSH. Anemia and the role of erythropoietin in diabetes. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 262-272
7. McCullough PA, Bakris GL, Owen WF. Slowing the progression of diabetic nephropathy and its cardiovascular consequences. *Am Heart J* 2004; 48: 243-251
8. Najafian B, Mauer M. Progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: 1-8
9. Hahr AJ, Molitch ME. Diabetes, Cardiovascular Risk and Nephropathy. *Cardiol Clin* 2010. In press
10. Conti AA, Minelli M, Gensini GF. Global management of high risk patients: Integrated primary cardiovascular prevention in diabetics. *International Congress Series* 2007; 1303: 10-20
11. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al. Baseline characteristics in the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 59-69
12. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-2032
13. Wright RJ, Kanagasundaram NS, Quinton R et al. Darbepoetin alfa and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 653-654
14. Marsden PA. Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease — Strategies Based on Evidence. *N Engl J Med* 2009; 361: 2089-2090
15. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N et al. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-2084
16. Singh AK, Szczech L, Tang KL et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098
17. Zoppini G, Targher G, Chonchol M et al. Anaemia, independent of chronic kidney disease, predicts all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 2010; 210: 575-580
18. Joss N, Patel R, Paterson K et al. Anaemia is common and predicts mortality in diabetic nephropathy. *QJM* 2007; 100: 641-647
19. Unger EF, Thompson AM, Blank MJ. Erythropoiesis-Stimulating Agents – Time for a reevaluation. *N Engl J Med* 2010; 362: 189-192
20. Vaziri ND, Zhou XJ. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1082-1088
21. Konstantinopoulos PA, Karamouzis MV, Papavassiliou AG. Selective modulation of the erythropoietic and tissue-protective effects of erythropoietin: Time to reach the full therapeutic potential of erythropoietin. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1776: 1-9
22. Ruifrok WT, Boer RA, Westenbrink BD et al. Erythropoietin in cardiac disease: New features of an old drug. *Eur J Pharmacol* 2008; 585: 270-277
23. Miura T, Miki T, Nishihara M et al. Molecular mechanisms of cardiomyocyte protection against ischemia/reperfusion injury by erythropoietin (EPO) receptor activation. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41: 1043-1044
24. Cooij MA, Groenendaal F, Kavelaars A et al. Neuroprotective properties and mechanisms of erythropoietin in 'in vitro' and 'in vivo' experimental models for hypoxia/ischemia. *Brain Res Rev* 2008; 59: 22-33
25. Pallet N, Bouvier N, Legendre C et al. Antiapoptotic properties of recombinant human erythropoietin protects against tubular cyclosporine toxicity. *Pharmacol Res* 2010; 61: 71-75
26. Wang W, Zhang J. Protective effect of erythropoietin against aristolochic acid-induced apoptosis in renal tubular epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 2008; 588: 135-140
27. Chang YK, Choi DE, Na KR et al. Erythropoietin Attenuates Renal Injury in an Experimental Model of Rat Unilateral Ureteral Obstruction via Anti-Inflammatory and Anti-Apoptotic effects. *J Urol* 2009; 181: 1434-1443
28. Sekiguchi N, Inoguchi T, Kobayashi K et al. Erythropoietin attenuated high glucose-induced apoptosis in cultured human aortic endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 34: 218-222
29. Quin C, Xiao Y, Zhong Q et al. Anti-inflammatory effect of erythropoietin pretreatment on cardiomyocytes with hypoxia/reoxygenation injury and the possible mechanism. *Chin J Traumatol* 2008; 11: 352-358
30. Hirata A, Minamino T, Asanuma H et al. Erythropoietin Enhances Neovascularization of Ischemic Myocardium and Improves Left Ventricular Dysfunction After Myocardial Infarction in Dogs. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 176-184
31. Lykissas MG, Sakellariou E, Vekris MD et al. Axonal regeneration stimulated by erythropoietin: An experimental study in rats. *J Neurosci Methods* 2007; 164: 107-115
32. Vaziri ND. Cardiovascular effects of erythropoietin and anemia correction. *Curr Opin Nephrol and Hypertens* 2001; 10: 633-637
33. Zhang Z, Barrett JD, Jamgotchian N et al. Recombinant human erythropoietin (rhEPO) stimulates gene transcription of renin angiotensin system and growth factor mRNAs in rat vascular smooth muscle cells [abstract]. *J Investig Med* 1996; 44: 91
34. Vaziri ND. Mechanism of erythropoietin-induced hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 821-828
35. Akimoto T, Kuzano E, Fujita N et al. Erythropoietin modulates angiotensin II- or noradrenaline-induced Ca²⁺ mobilization in cultured rat vascular smooth-muscle cells.

Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 491-499

36. Vogel V, Kramer HJ, Вдcker A et al. Effects of Erythropoietin on Endothelin-1 Synthesis and the Cellular Calcium Messenger System in Vascular Endothelial Cells. *Am J Hypertens* 1997; 10: 289-296

37. Eckardt KU. Erythropoietin and microvascular diabetic complications. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 388-390

38. Nagarajan S, Mansfield E, Hsieh S et al. Transplant reno-vascular stenoses associated with early erythropoietin use. *Clin Transplant* 2007; 21: 597-608

39. Fuste B, Seradell M, Escobar G et al. Erythropoietin triggers a signaling pathway in endothelial cells and increases the thrombogenicity of their extracellular matrices in vitro. *Thromb Haemost* 2002; 88: 687-685

40. Kahraman S, Yilmaz R, Kirkpantur A et al. Impact of rhEPO therapy initiation on soluble adhesion molecule levels in haemodialysis patients. *Nephrology* 2005; 10: 64-69

41. Гуревич КЯ, ред. *Человеческий рекомбинантный*

эритропоэтин (Эпокрин) в лечении анемии (Практическое руководство). ИКФ «Фолиант», СПб., 2001; 45-46

42. Пчелин И. Ю, Шишкин А Н. *Механизмы развития и клиническое значение анемии у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа*. Вестн С.-Петерб ун-та Сер 11 2010; (2): 73-80

43. Kazory A, Ross EA. Anemia: The Point of Convergence or Divergence for Kidney Disease and Heart Failure? *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 639-647

44. Kleijn L, Boer RA, Voors AA. Should erythropoietin treatment in chronic heart failure be haemoglobin targeted? *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 215-216

45. Goldsmith D, Covic A. Time to Reconsider Evidence for Anaemia Treatment (TREAT) = Essential Safety Arguments (ESA). *Nephrol Dial Transplant* 2010. In press

Поступила в редакцию 09.06.2010 г.

Принята в печать 16.09.2010 г.

© М.М.Волков, А.В.Смирнов, 2010
УДК 616.61-036.12-008.64:616.136]-073.77

М.М. Волков¹, А.В. Смирнов^{1,2}

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЛЬЦИФИКАЦИИ БРЮШНОЙ АОРТЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕМОДИАЛИЗ: ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ И АССОЦИИРОВАННЫЕ ФАКТОРЫ

M.M. Volkov, A.V. Smirnov

RADIOLOGICAL ASSESSMENT OF ABDOMINAL AORTIC CALCIFICATION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE RECEIVING HEMODIALYSIS: THE FREQUENCY OF DETECTION AND ASSOCIATED FACTORS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить частоту кальциноза брюшной аорты (КБА) и факторы, с ним связанные, у пациентов, получающих хронический гемодиализ (ГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** У 65 пациентов (М/Ж – 34/31), 52,3±11,8 года, получавших лечение ГД в среднем 77,1±76,8 мес, помимо обычных клиничко-лабораторных показателей, были определены С-реактивный белок (СРБ), интактный паратиреоидный гормон (ПТГ), липидограмма, толщина комплекса интима–медиа сонных артерий (КИМ), выполнены мониторирование ЭКГ и АД, стандартная эхокардиография, определены минеральная плотность костей предплечья (МПК), выраженность КБА рентгенологически, а также длительность терапии активной формой витамина D (альфакальцитолом). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** КБА обнаружен у 58,5% обследованных и, по данным корреляционного анализа, был значительнее у пациентов с: большей длительностью ГД, более высокими значениями кальция крови, ПТГ, СРБ, меньшим индексом массы тела (ИМТ), низкой МПК, большей толщиной КИМ, наличием ишемии миокарда при кардиомониторировании, более частой желудочковой экстрасистолией, а также более значительными диаметром и толщиной стенки правого желудочка, относительной толщиной стенки левого желудочка, давлением в легочной артерии. По данным многофакторных методов, КБА чаще встречался у лиц с длительным ГД и меньшей продолжительностью терапии альфакальцитолом. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** КБА был выявлен у 58,5% пациентов, находящихся на ГД, и связан с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, гиперпаратиреозом, негативными изменениями внутрисердечной гемодинамики. Впервые обнаружена обратная зависимость тяжести КБА с МПК предплечья и с длительностью терапии альфакальцитолом.

Ключевые слова: кальциноз брюшной аорты, рентгенография, гемодиализ, гиперпаратиреоз, минеральная плотность костей, витамин D, альфакальцитол.

ABSTRACT

THE AIM. To determine the frequency of abdominal aorta calcification (AAC) and the associated factors in patients on chronic hemodialysis (HD). **Patients and Methods.** In 65 patients (male / female -34/31), 52,3 ± 11,8 years, treated with HD in average 77,1 ± 76,8 months, in addition to conventional clinical and laboratory parameters there were determined C-reactive protein (CRP), intact parathyroid hormone (PTH), lipid profile, the thickness of the intima-media of carotid arteries (IMT). Monitoring of ECG and blood pressure, standard echocardiography, forearm bone mineral density (BMD), X-ray evaluation of AAC severity were made. Duration of therapy with active form of vitamin D (alfacalcidol) was evaluated. **RESULTS.** AAC was found in 58.5% of the patients. Correlation analysis showed that AAC was more significant in patients with: greater duration of HD, higher levels of blood calcium, PTH, CRP, lower body mass index (BMI), low BMD, thicker IMT, myocardial ischemia, frequent ventricular premature beats at ECG monitoring, large diameter and wall thickness of the right ventricle, thick wall of the left ventricle, high pulmonary artery pressure. According to multivariate methods AAC was more common in people with long duration of HD and a shorter duration of alfacalcidol therapy. **CONCLUSION.** AAC was detected in 58,5% of patients on HD and was associated with disorders of phosphorus-calcium metabolism, hyperparathyroidism, adverse changes of intracardiac hemodynamics. For the first time there was found an inverse relationship of severity of AAC with forearm BMD of the duration of alfacalcidol therapy.

Key words: calcification of the abdominal aorta, X-ray, dialysis, hyperparathyroidism, bone mineral density, vitamin D, alfacalcidol.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая патология является ведущей причиной смерти пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), находящихся на гемодиализе (ГД) [1]. Значительную роль в неблагоприятном исходе играет сосудистая кальцификация, наличие и выраженность которой является предиктором общей и сердечно-сосудистой летальности [2–9], что и определяет важность раннего выявления кальциноза и оценку факторов риска его развития с целью их коррекции. Диагностика эктопической кальцификации осуществляется различными методами. Для выявления кальциноза миокарда и сердечных клапанов применяется эхокардиография, для исследования сонных, бедренных артерий и аорты – двухмерная сонография [10]. Электронно-лучевая и многослойная компьютерная томография являются «золотым стандартом» для количественной оценки сосудистого кальциноза [11], особенно коронарных артерий. Однако эти методы дорогостоящие и не всегда доступные. Поэтому широко используется обычное рентгенографическое исследование для определения кальциноза брюшной аорты (КБА) на боковой рентгенограмме поясничного отдела позвоночника. Несмотря на простоту, метод является весьма информативным, так как позволяет не только выявить кальциноз, развивающийся в этой локализации раньше, чем в других сосудистых областях, но также полуколичественно и даже количественно оценить его выраженность. Связь КБА с общей и кардиоваскулярной летальностью в общей популяции [12], а также с сердечно-сосудистой выживаемостью пациентов с ХБП, получающих ГД [13], подтверждает ценность данного метода. Выраженность КБА хорошо отражает тяжесть сосудистого кальциноза других локализаций, в частности, коронарных артерий [14, 15]. С целью оценки выраженности КБА используют несколько методов. По методике L.I. Kaupila [16] степень кальциноза передней и задней стенок брюшной аорты оценивают в баллах (от 0 до 3) для каждого из 4-х сегментов аорты, соответствующих поясничным позвонкам, и затем баллы суммируют. Другая методика оценки предполагает измерение суммарной длины всех кальцинатов аорты на уровне L1–L4 с оценкой в баллах [17, 18].

Факторы, влияющие на выраженность КБА, изучены недостаточно. В диализной популяции показана обратная связь с: возрастом пациентов [19, 20], наличием сахарного диабета [19], высокой артериальной гипертензией [19, 21], длительным диализным лечением [19], воспалением [20], фосфорно-кальциевым дисбалансом [19–22], дефицитом

ингибиторов кальцификации (фетуина А, Gla-протеина, пирофосфата) [20]. В настоящее время доказано, что сосудистая кальцификация является активным и регулируемым процессом, сходным с костеобразованием [23], что позволяет предполагать связь между этими явлениями. Однако сведений о подобной ассоциации у пациентов с ХБП в доступной литературе нет. Отсутствуют данные клинических исследований о влиянии терапии витамином D на развитие КБА при ХБП.

Поэтому целью работы являлось определение у гемодиализных пациентов частоты КБА и факторов, с ним связанных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы всего 65 пациентов, 34 мужчины и 31 женщина, получавших лечение ГД. У 66,2% больных почечная патология была представлена хроническим гломерулонефритом, у 9,2% – поликистозом почек, у 7,7% – гипертоническим нефросклерозом, у 4,6% – диабетической нефропатией, у 4,6% – тубулоинтерстициальными заболеваниями, у 7,8% – системными заболеваниями соединительной ткани и васкулитами. ИБС была выявлена у 56,9%, сердечная недостаточность II–III функционального класса (NYHA) – у 41,5% пациентов.

Помимо обычных клинико-лабораторных показателей, были определены: щелочная фосфатаза (ЩФ), липидограмма, фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), интактный паратиреоидный гормон (ПТГ), выполнены мониторинг ЭКГ и АД, эхокардиография, оценка минеральной плотности костей (МПК) трех отделов скелета методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии по T- и Z-критериям. Кроме того, для определения костной массы на рентгенограммах кистей были рассчитаны: толщина двух кортикальных слоев в середине диафиза 2-й пястной кости (диаметр кости минус диаметр костномозгового канала) и кортико-диафизарный индекс Barnett-Nordin [24] как отношение диаметра середины диафиза к толщине двух корковых слоев. На рентгенограммах поясничного отдела позвоночника в боковой проекции по методу, описанному А.Е. Нак и соавт. [18], была измерена суммарная длина кальцинатов брюшной аорты – линейных контрастных теней, расположенных параллельно и впереди от 1–4 поясничных позвонков, однако в отличие от методики цитируемых авторов суммарная протяженность кальцификации не переводилась в баллы. Кроме аорты, учитывалось наличие обызвествления сосудов других локализаций.

Доплер-эхокардиография проводилась на ульт-

Клинико-лабораторные показатели пациентов

Таблица 1

Показатели больных (n=65)	Средние значения (X±SD)	Колебания
Возраст, годы	52,3±11,8	20–79
Индекс массы тела, кг/м ²	24,1±4,9	17,2–42,6
Длительность гемодиализа, мес	77,1±76,8	3–295
АД систолическое, мм рт. ст.	143±27	91–194
АД диастолическое, мм рт. ст.	82±14	58–116
КТ/V по Daugirdas	1,38±0,33	0,65–2,66
Фосфат до ГД, ммоль/л	1,90±0,62	0,72–3,24
Кальций до ГД, ммоль/л	2,29±0,24	1,78–2,9
Кальций после ГД, ммоль/л	2,76±0,26	1,83–3,23
Кальций х фосфат, ммоль ² /л ²	4,55±1,49	1,74–7,59
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	130±119	36–705
Паратгормон, пг/мл	444±483	14–2880
С-реактивный белок, мг/л	17,2±19,0	5–74
Холестерин, ммоль/л	4,92±1,02	3,32–7,56
Альбумин, г/л	34,0±4,5	20–46
МПК предплечья, Т-критерий	-1,62±1,51	-5,25 – 0,61
МПК предплечья, Z-критерий	-0,89±1,59	-4,93 – 1,58
Суммарная длина кальцинов брюшной аорты, мм	48±73	0–395
Желудочковые экстрасистолы, ч ⁻¹	1,7±4,5	0–27
Наджелудочковые экстрасистолы, ч ⁻¹	37±142	0–866
Левое предсердие, мм	45,2±6,2	29–59
Правое предсердие, продольный размер, мм	52,6±6,7	41–69
Левый желудочек, диастолический размер, мм	49,3±6,1	35–67
Диаметр правого желудочка, мм	26,0±4,9	15–37
Передняя стенка правого желудочка, мм	4,37±0,76	3,0–6,0
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	30,5±12,2	15–79
Фракция выброса ЛЖ, %	66,2±9,3	35–85
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,52±0,12	0,29–0,84
ИММЛЖ, г/м ²	158±62	70–377
Относительная длительность приема альфакальцидола	0,39±0,40	0–1

Примечание. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка. Для статистической обработки материала применялись ранговые корреляции Спирмена, t-критерий Пирсона для сравнения показателей в 2-х группах, χ^2 -критерий Пирсона для сравнения частотных величин, множественный регрессионный анализ и дискриминантный анализ для определения независимого влияния нескольких факторов. Критический уровень достоверности принимался равным 0,05.

развуковом сканере Vivid7 Pro GE (США) по стандартной методике. Систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) оценивалась по фракции выброса методом Teihholz, диастолическая – по отношению трансмитральных скоростей в раннюю и позднюю диастолу (Е/А). Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывался по формуле Devereux. Полуколичественным методом определялись наличие и степень кальцификации створок, фиброзных колец аортального и митрального клапанов, наличие стенозов и выраженность клапанной регургитации. Толщина комплекса интима–медиа (КИМ) сонных артерий как показатель тяжести атеросклероза была измерена на 3 уровнях, учитывались средние значения.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Терапия вторичного гиперпаратиреоза активной формой витамина D (альфакальцидолом) проводилась у 76,6% пациентов в дозах от 0,75 до 3,5 мкг в неделю. Принимая

во внимание значительное различие длительности диализного лечения в обследованной группе, для характеристики интенсивности терапии альфакальцидолом был использован показатель относительной ее длительности как отношение продолжительности лечения препаратом к длительности гемодиализного лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

КБА был обнаружен у 58,5% пациентов. Кальцинированные участки аорты суммарной длиной менее 50 мм были выявлены у 19 больных (29,2%), от 50 до 100 мм – у 6 (9,2%), 100 мм и более – у 13 (20,0%) пациентов. Максимальная протяженность кальциноза достигала 395 мм, медиана составляла 25 мм. Следует отметить, что кальциноз дуги аорты на рентгенограммах грудной клетки был обнаружен с

той же частотой – у 56,1% пациентов, однако его выраженность в отличие от КБА нельзя было оценить количественно. Обызвествление сосудов различных локализаций, кроме аорты, по данным рентгенологического обследования, определялось реже – только у 31,3% пациентов ($\chi^2=8,42$, $p=0,0037$).

У больных с КБА значительно чаще, чем без него, встречалась кальцификация митрального, аортального или обоих клапанов сердца (66,7% против 5%, $\chi^2=12,9$; $p=0,0003$), наблюдалась тенденция более частого наличия ИБС (65,8% против 44,4%; $\chi^2=2,93$; $p=0,087$). С помощью корреляционного анализа было обнаружено (табл. 2), что более выраженный КБА присутствовал у пациентов: с большей длительностью гемодиализного лечения, с меньшим ИМТ, с большей толщиной КИМ, с более высокими значениями кальция, СРБ крови, с более низкой МПК предплечья, с наличием ишемии при кардиомониторировании, с частой желудочковой экстрасистолцией, а также у больных с

Показатели, связанные с выраженностью КБА

Показатели	Rs	t	p
Длительность ГД, мес	0,45	4,03	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	-0,26	2,10	0,04
Толщина комплекса интима-медиа, мм	0,41	2,45	0,021
Кальций крови до сеанса ГД, ммоль/л	0,39	3,36	0,001
С-реактивный белок, мг/л	0,38	2,45	0,019
МПК предплечья, Т-критерий	-0,37	2,46	0,019
МПК предплечья, Z-критерий	-0,35	2,29	0,028
Желудочковые экстрасистолы, ч ⁻¹	0,34	2,39	0,021
Ишемия при мониторировании ЭКГ (0–нет, 1–есть)	0,31	2,24	0,030
Левое предсердие, продольный размер, мм	0,27	2,08	0,042
Правый желудочек, диаметр, мм	0,32	2,59	0,012
Правый желудочек, передняя стенка, мм	0,56	3,19	0,004
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,26	2,05	0,045
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	0,29	2,32	0,024
Относительная длительность терапии альфакальцидолом	-0,36	2,92	0,005

Примечание. В таблице представлены только показатели, достоверно связанные с выраженностью КБА. МПК – минеральная плотность костей; ЛЖ – левый желудочек.

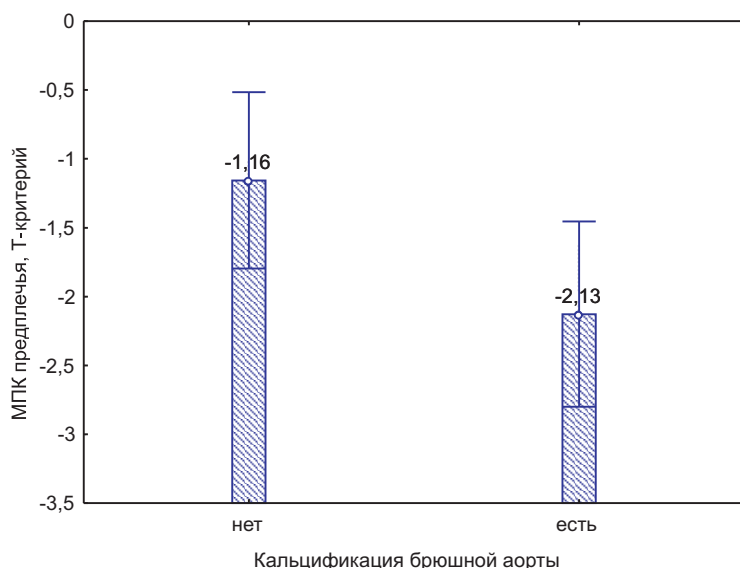


Рис. 1. Минеральная плотность костей предплечья в группах пациентов, различающихся по наличию кальциноза брюшной аорты ($t=2,12$; $p=0,041$).

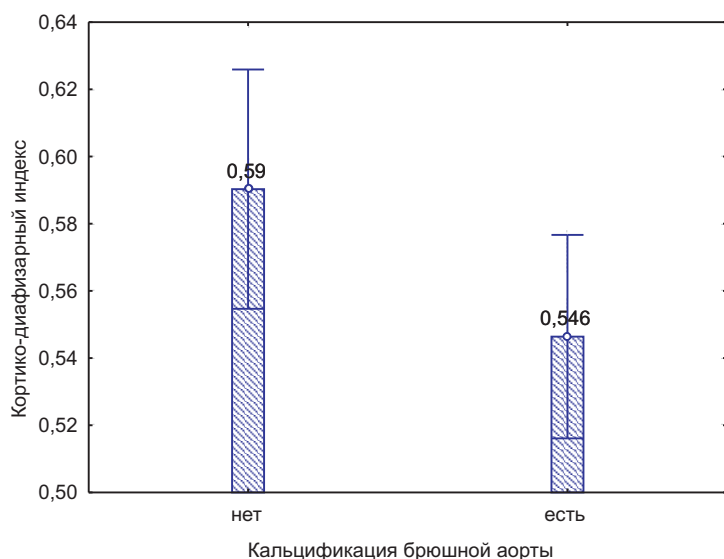


Рис. 2. Кортико-диафизарный индекс у больных с кальцинозом брюшной аорты и без него ($t=2,07$; $p=0,043$).

Таблица 2

более значительными диаметром и толщиной стенки правого желудочка, относительной толщиной стенки ЛЖ, с более высоким давлением в легочной артерии. Важно отметить, что у пациентов, длительно получавших альфакальцидол, КБА был выражен меньше.

Уровень ПТГ у пациентов с КБА имел тенденцию к более высоким значениям (522 ± 239) по сравнению с группой без кальциноза (318 ± 580 ; $p=0,090$). У пациентов с

КБА были ниже величины МПК предплечья (рис. 1), кортико-диафизарного индекса (рис. 2), выше уровень СРБ (рис. 3), меньше относительная длительность терапии альфакальцидолом (рис. 4).

По данным дискриминантного анализа, наличие КБА определяли следующие независимые факторы ($F=9,9$; $p<0,0002$): продолжительность ГД ($p=0,008$) и относительная длительность терапии альфакальцидолом ($p=0,0025$). Таким образом, длительная терапия альфакальцидолом сочетается с более редким развитием КБА, причем независимо от продолжительности ГД. У пациентов с длительным временем лечения ГД был ниже ИМТ ($Rs=-0,38$; $p=0,002$), выше уровни Са крови до сеанса ГД ($Rs=0,50$; $p<0,001$), произведения Са х Р ($Rs=0,26$; $p<0,038$), ЩФ ($Rs=0,29$; $p<0,021$) и ПТГ ($Rs=0,35$; $p<0,031$). Концентрация ЩФ крови тесно связана с уровнем ПТГ ($Rs=0,54$; $p<0,001$), следовательно, хорошо отражает выраженность гиперпаратиреоза. Таким образом, при длительной диализной терапии у пациентов были значительнее нарушения фосфорно-кальциевого обмена, гиперпаратиреоз и проявления недостаточности питания. По данным множественного регрессионного анализа, выраженность КБА оказалась больше ($R^2=0,19$; $F=6,94$; $p<0,001$) у больных с более высокими уровнями Са ($t=2,42$; $p=0,018$) и ЩФ сыворотки крови ($t=2,63$; $p=0,011$).

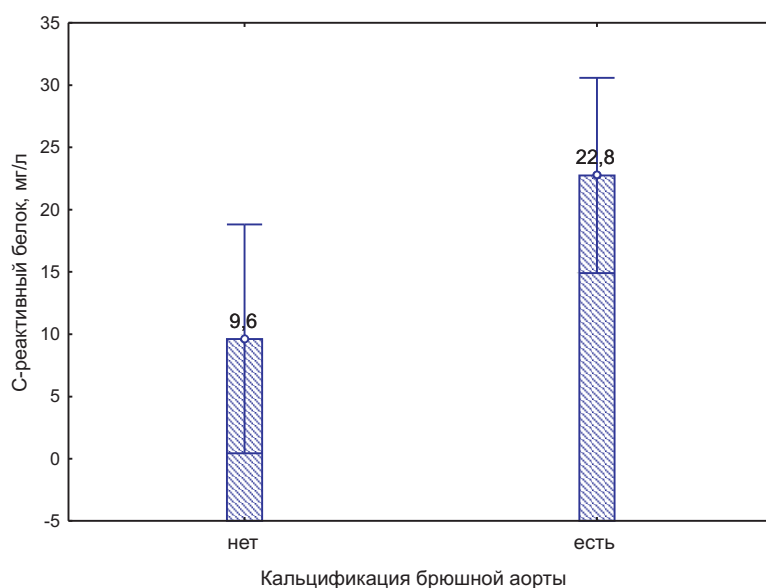


Рис.3. Уровень С-реактивного белка в группах пациентов с кальцинозом брюшной аорты и без кальциноза ($t=2,21$; $p=0,034$).

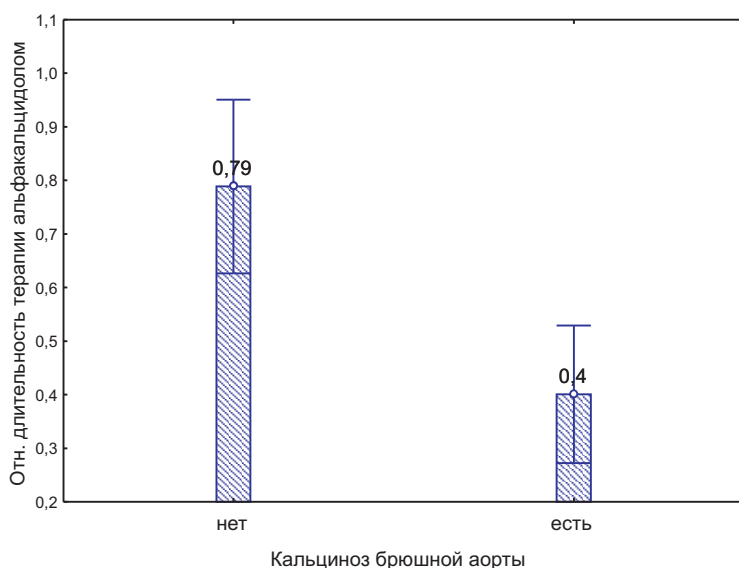


Рис. 4. Относительная длительность терапии альфакальцидолом в группах, различающихся по наличию кальцификации брюшной аорты ($t=3,76$; $p=0,002$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сосудистая кальцификация встречается значительно чаще у пациентов с ХБП по сравнению с общей популяцией, негативно влияет на выживаемость больных, что и определяет важность количественной оценки выраженности кальцификации и факторов риска ее развития. Брюшная аорта является одной из наиболее чувствительных сосудистых областей, причем возможна оценка степени кальциноза с помощью простого рентгенологического метода. В нашем исследовании была количественно определена выраженность КБА по суммарной длине видимых линейных кальцинатов на уровне 1–4 поясничных позвонков по модифи-

цированной методике, описанной А.Е. Нак и соавт. [18] у пациентов с ХБП 5 стадии, находящихся на ГД. КБА был обнаружен нами у 58,5% больных. Это соответствует данным других авторов, выявивших эту патологию рентгенологически у 56,5% [25] и у 48% пациентов [26], значительно чаще, чем в общей популяции, сопоставимой по возрасту (9%) [26]. В еще одном исследовании также было показано значительное преобладание кальциноза аорты у больных, находящихся на диализной терапии по сравнению с такой же по возрасту общей популяцией (77,9 и 37,5% соответственно) [27].

Длительность диализного лечения по нашим сведениям оказалась наиболее значимым фактором, связанным с выраженностью КБА, что подтверждают данные ряда исследований [19, 22, 27]. Проведенный регрессионный анализ в обследованной группе показал, что при длительной диализной терапии у пациентов были больше выражены гиперпаратиреоз, нарушения фосфорно-кальциевого обмена (высокий уровень Ca и произведения кальция $\text{Ca} \times \text{P}$ сыворотки крови), признаки недостаточности питания (более низкие значения ИМТ). Эти изменения, возможно, обусловлены неадекватной коррекцией вторичного гиперпаратиреоза и использованием диализата с высоким содержанием кальция (1,75 ммоль/л).

Мы обнаружили прямую связь между выраженностью КБА и атеросклероза, характеризуемого толщиной КИМ, однако не выявили ассоциации с факторами риска развития этой патологии.

Многие исследователи показали негативный эффект артериальной гипертензии на развитие кальциноза аорты как у пациентов с ХБП 5Д ст. [19, 21, 22], так и в общей популяции [28], в том числе и по данным метаанализа, включавшего 30 источников [29]. В обследованной группе эту связь обнаружить не удалось, вероятно, вследствие более значимого влияния других факторов.

В общей популяции была продемонстрирована прямая связь между уровнем холестерина и кальцинозом дуги аорты на большом материале (более 115 000 наблюдений) [28]. В нашей группе диализных пациентов этой зависимости выявлено не было, что не противоречит данным некоторых ис-

следователей [21]. Вероятно, этот факт объясняется тем, что не только высокие, но низкие значения холестерина ассоциированы с более низкой выживаемостью, так как отражают недостаточность питания пациентов [30, 31]. Важная роль нутриционного статуса была показана в крупном когортном исследовании в общей популяции (около 115 000 человек), позволившем обнаружить обратную зависимость между величиной ИМТ и наличием кальциноза дуги аорты [28]. Мы нашли аналогичную связь между ИМТ и выраженностью КБА. Эта зависимость подтверждается данными экспериментального исследования, показавшего, что снижение потребления белка у 5/6 нефрэктомизированных крыс приводило к значительному прогрессированию кальцификации меди артерий [32]. Кроме того, в нашей группе определялась прямая корреляционная зависимость между КБА и маркером системного воспаления – уровнем СРБ. В настоящее время доказана связь между неспецифическим системным воспалением, мальнутрицией и атеросклерозом у пациентов, находящихся на ГД. Играющие важную роль в патогенезе атеросклероза воспалительные цитокины, такие как IL-6 и TNF- α , воздействуют на центр насыщения, вызывают снижение аппетита, замедление моторики желудка, повышение катаболизма протеинов мышц, что приводит к недостаточности питания [33]. С другой стороны – диетические факторы могут прямо или косвенно влиять на выраженность воспалительной реакции: пища, содержащая конечные продукты гликирования, его усиливает, в то время как поступление натуральных антиоксидантов уменьшает воспаление.

Известно, что при сахарном диабете присутствуют несколько факторов риска прогрессирования атеросклероза и связанного с ним кальциноза: гипергликемия, дислипидемия, повышенное образование конечных продуктов гликирования, оксидативный стресс и генетические факторы [34]. Имеются литературные данные, свидетельствующие о более выраженном КБА у гемодиализных пациентов, страдающих сахарным диабетом [19, 35], правда, подтвержденные не всеми исследователями [22]. Мы не обнаружили этой связи, вероятно, из-за малого количества пациентов с сахарным диабетом в обследованной группе.

Пожилой возраст является другим важным фактором, ускоряющим развитие кальциноза аорты как у пациентов, находящихся на ГД [22, 26], так и в общей популяции [28]. В нашей группе не было выявлено влияние артериальной гипертензии и возраста пациентов на выраженность КБА, вероятно, вследствие особенностей данной группы и

преобладания влияния других важных факторов кальциноза, таких как фосфорно-кальциевый дисбаланс и гиперпаратиреоз.

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена (высокие уровни кальция, фосфора сыворотки и их производства) выступают как важная предпосылка развития и прогрессирования сосудистого кальциноза у пациентов с ХБП 5д стадии [19, 21, 22, 26]. На темп прогрессирования кальциноза аорты влияет не только концентрация Са крови до сеанса ГД, но и величина изменения его концентрации до и после сеансов ГД [31]. Высокий уровень Р крови также сочетается с более выраженным кальцинозом аорты у диализных пациентов, страдающих сахарным диабетом [19]. В настоящей работе также найдена зависимость между выраженностью КБА с концентрацией Са и Са $\times$ Р крови. По нашим сведениям нарушения фосфорно-кальциевого баланса и гиперпаратиреоз являются основными факторами прогрессирования КБА, причем эти изменения нарастают по мере увеличения длительности диализного лечения. Как и многие исследователи [19, 22], мы показали негативное влияние длительного диализного лечения, что обусловлено, очевидно, длительной экспозицией факторов риска сердечно-сосудистой патологии у пациентов. В обследованной группе продолжительная диализная терапия была ассоциирована с более выраженными нарушениями фосфорно-кальциевого баланса и гиперпаратиреозом.

Гиперпаратиреоз, как было показано в ряде работ, способствует прогрессированию кальциноза аорты в опытах на животных [36, 37] и эктопической кальцификации по данным метаанализа клинического материала [38]. В нашей работе в соответствии с данными этих авторов выявлена прямая зависимость между сывороточной концентрацией ЦФ, одного из маркеров гиперпаратиреоза, и тяжестью КБА. Механизм ускоренного прогрессирования кальциноза при гиперпаратиреозе не вполне ясен. Известно, что при этом состоянии ускоряется ремоделирование костей, усиливается резорбция из них Са и Р, что ведет к повышению их концентрации в сыворотке крови и способствует кальцификации сосудов и мягких тканей. Кроме того, в экспериментальных работах было показано, что ПТГ стимулирует эндотелиальную экспрессию атерогенных факторов [39]. В исследованиях на эндотелиальных клетках *in vitro* обнаружена способность ПТГ увеличивать экспрессию м-РНК конечных продуктов гликирования и провоспалительного цитокина IL-6. Эти вещества посредством протеинкиназ С и А ингибируют NO-синтазу, что может способствовать прогрессированию атеросклероза

и сосудистого кальциноза [39]. Кроме того, найдена прямая связь между уровнем ПТГ и артериального давления у пациентов с ХБП, находящихся на заместительной почечной терапии [40]. С другой стороны – гиперпаратиреоз при ХБП может быть связан с дефицитом витамина D, обладающего антиатеросклеротическим и, следовательно, тормозящим кальцификацию свойствами за счет противовоспалительного действия [41, 42], подавления активности ренин-ангиотензиновой системы [43]. Не случайно в общей популяции было показано, что гиперпаратиреоз и дефицит витамина D способствуют кальцификации аортального клапана [44].

Мы впервые выявили обратную зависимость между тяжестью КБА и выраженностью снижения МПК, оцениваемой как по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, так и рентгенологически по толщине кортикальных слоев II пястной кости. Эта связь может быть объяснена негативным влиянием ряда факторов, присутствующих у пациентов с ХБП, получающих ГД: гиперпаратиреозом, дефицитом кальцитриола, мальнутрицией, неспецифическим воспалением. Эти патологические состояния негативно влияют как на сердечно-сосудистую систему, так и на состояние костей, приводят к прогрессированию остеопении/остеопороза [45]. В исследовании на 5/6 нефрэктомизированных мышах было установлено, что инфузия ПТГ после паратиреоидэктомии вызывала тяжелую кальцификацию аорты и у части животных – коронарных артерий вне зависимости от уровней Са и Р крови [37]. В клиническом исследовании было продемонстрировано, что кальциноз коронарных артерий, по данным мультиспиральной компьютерной томографии, был значительнее у пациентов на ГД с высоким уровнем ПТГ, который, как известно, ассоциирован с повышенным обменом в костях. При низких значениях ПТГ (ниже оптимальных), обуславливающих пониженный костный обмен и адинамическую болезнь костей, выраженность кальцификации также была выше, чем в группе с оптимальным уровнем ПТГ, но значительно ниже, чем у пациентов с высоким ПТГ [46].

По нашим данным, КБА ассоциируется с негативными изменениями внутрисердечной гемодинамики. Так, в случае с выраженным КБА у пациентов были больше размеры предсердий, правого желудочка, относительная толщина стенки левого желудочка, выше давление в легочной артерии. Более значительное поражение миокарда у больных с КБА, вероятно, обусловлено как наличием общих факторов риска развития этих состояний, так

и нарушением внутрисердечной гемодинамики у пациентов с кальцинозом клапанов, тесно ассоциированным с сосудистым кальцинозом [47].

Важно отметить, что тяжесть КБА в нашей группе была связана с относительной длительностью терапии активной формой витамина D – альфакальцидолом. У пациентов с наличием КБА длительность терапии альфакальцидолом была в 2 раза больше, чем у больных, не получавших его. Эти данные подтверждены в недавно опубликованном клиническом исследовании [48]. Следует отметить, что эффект витамина D, по данным многофакторных методов, не зависел от такого значимого показателя, как продолжительность диализного лечения. Механизм влияния терапии витамином D на кальцификацию полностью не раскрыт. Известно, что его назначение в высоких (токсических) дозах ускоряет сосудистую кальцификацию вследствие повышения концентраций Са и Р в сыворотке крови. Вместе с тем, коррекция дефицита активной формы витамина D, который наблюдается у всех пациентов на ГД, может быть эффективной мерой в торможении прогрессирования кальциноза. Как известно, витамин D подавляет секрецию ПТГ, играющего важную роль в развитии кальцификации. Кроме того, витамин D оказывает ряд плейотропных кардиопротективных действий: противовоспалительный эффект [41], подавление активности ренин-ангиотензиновой системы [43], что в конечном итоге тормозит прогрессирование атеросклероза и тесно связанного с ним кальциноза. В ряде экспериментальных работ было изучено влияние терапии разными синтетическими аналогами кальцитриола или активаторами рецепторов витамина D (АРВД) на развитие сосудистой кальцификации. У мышей с ХБП и генетически обусловленным отсутствием рецепторов к липопротеинам низкой плотности, получавших высокожировую диету (и поэтому склонных к развитию атеросклероза), назначение АРВД приводило к снижению содержания Са в аорте и выраженности кальцификации [49]. Было показано, применение АРВД вызывало значительное снижение экспрессии генов таких факторов трансформации гладкомышечных клеток в остеобластоподобные (по сравнению с нелечеными животными), как *osterix*, *Msx2*, *Cbfa1* (*runx2*), а также остеокальцина – фенотипического маркера протеина остеобластов [49]. Не случайно в ряде исследований выявлено улучшение выживаемости пациентов на ГД, получавших терапию активными формами витамина D [42, 50, 51].

Данные многофакторных методов исследования позволили выявить параметры, независимо друг

от друга связанные с наличием у пациентов КБА: продолжительность ГД и длительность терапии альфакальциолом. Принимая во внимание данные корреляционного анализа, согласно которым у пациентов с длительной терапией гемодиализом были более выражены нарушения фосфорно-кальциевого баланса (гиперкальциемия, гиперпаратиреоз), можно сделать вывод, что эти нарушения играют основную роль в развитии и прогрессировании кальциноза у пациентов на ГД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КБА был выявлен у 58,5% пациентов на ГД, связан в основном с нарушением фосфорно-кальциевого обмена, гиперпаратиреозом и негативно влиял на внутрисердечную гемодинамику. Впервые обнаружена связь между снижением МПК предплечья и тяжестью КБА. Длительная терапия альфакальциолом сочетается с меньшей выраженностью КБА.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S112-119
2. Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38(4):938-942
3. London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(9):1731-1740
4. Adragao T, Pires A, Lucas C et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(6):1480-1488
5. Block GA, Raggi P, Bellasi A et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71(5):438-441
6. Schlieper G, Kruger T, Djuric Z et al. Vascular access calcification predicts mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008;74(12):1582-1587
7. Nitta K, Ogawa T. Aortic arch calcification and mortality in chronic hemodialysis patients. *Rev Recent Clin Trials*. 2010 May 11 [Epub ahead of print]
8. Iijima K, Hashimoto H, Hashimoto M et al. Aortic arch calcification detectable on chest X-ray is a strong independent predictor of cardiovascular events beyond traditional risk factors. *Atherosclerosis*. 2010; 210(1):137-144
9. Ogawa T, Ishida H, Akamatsu M et al. Progression of aortic arch calcification and all-cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2010; 42(1):187-194.
10. Bellasi A, Raggi P. Vascular calcification in patients with kidney disease. Techniques and technologies to assess vascular calcification. *Seminars in Dialysis* 2007; 20(2): 129-133
11. Adragao T, Frazao JM. Cardiovascular risk in dialysis patients: an X-ray vision on vascular calcifications. *Kidney Int* 2008;74(12):1505-1507
12. Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation* 2001; 103(11):1529-1534.
13. Kushiya F, Wada H, Sakakura M et al. Prognostic impact of aortic calcification index and ankle-arm blood pressure index in patients under hemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005;11(2):161-119
14. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70(9):1623-1628
15. Muntner P, Ferramosca E, Bellasi A et al. Development of a cardiovascular calcification index using simple imaging tools in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(2):508-514
16. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis* 1997;132(2):245-250
17. Witteman JC, Grobbee DE, Valkenburg HA et al. J-shaped relation between change in diastolic blood pressure and progression of aortic atherosclerosis. *Lancet* 1994; 343(8896):504-507
18. Hak AE, Pols HA, van Hemert AM et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(8):1926-1931
19. Taniwaki H, Ishimura E, Tabata T et al. Aortic calcification in haemodialysis patients with diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(11):2472-2478
20. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K et al. C-reactive protein is a significant predictor of vascular calcification of both aorta and hand arteries. *Semin Nephrol* 2004; 24(5):408-412
21. Kimura K, Saika Y, Otani H et al. Factors associated with calcification of the abdominal aorta in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1999; 71:S238-241
22. Fabbian F, Catalano C, Orlandi V et al. Evaluation of aortic arch calcification in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2005;18(3):289-293
23. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 2004; 95(6):560-567
24. Barnett E, Nordin BEC. The radiological diagnosis of osteoporosis. A new approach. *Clin Radiol* 1960; 11:166-174
25. Okuno S, Ishimura E, Kitatani K et al. Presence of abdominal aortic calcification is significantly associated with all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(3):417-425
26. Nakagawa K. A study of aortic calcification uremia. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1997; 39(2):135-143
27. Rodriguez Garcia M, Gomez Alonso C, Naves Diaz M et al. Prevalence of vertebral fractures and aortic calcifications in hemodialysis patients: comparison with a population of the same age and sex. *Nefrologia* 2003;23 Suppl 2:106-111
28. Iribarren C, Sidney S, Sternfeld B, Browner WS. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. *JAMA* 2000; 283(21):2810-2815
29. Jayalath RW, Mangan SH, Golledge J. Aortic calcification. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30(5):476-488
30. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63(3):793-808
31. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Inverse association between lipid levels and mortality in men with chronic kidney disease who are not yet on dialysis: effects of case mix and the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(1):304-311
32. Price PA, Roublick AM, Williamson MK. Artery calcification in uremic rats is increased by a low protein diet and prevented by treatment with ibandronate. *Kidney Int* 2006; 70(9):1577-1583
33. Kuhlmann MK, Levin NW. Potential interplay between nutrition and inflammation in dialysis patients. *Contrib Nephrol* 2008;161:76-82
34. Renard C, Van Obberghen E. Role of diabetes in atherosclerotic pathogenesis. What have we learned from animal models? *Diabetes Metab* 2006; 32(1):15-29
35. Yamada K, Fujimoto S, Nishiura R et al. Risk factors of the progression of abdominal aortic calcification in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(7): 2032-2037

36. Imanishi Y, Kawata T, Kobayashi K et al. Vascular calcification in advanced secondary hyperparathyroidism. *Clin Calcium* 2005; 15 Suppl 1:110-112
37. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int* 2007; 71(12):1262-1270
38. Joy MS, Karagiannis PC, Peyerl FW. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(5):397-411
39. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292(4):F1215-1218
40. Kostic S, Veljkovic S, Cekic S et al. The effect of parathormone on arterial blood pressure in patients on hemodialysis. *Srp Arh Celok Lek* 1996; 124 Suppl 1:115-116
41. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8(4):174-179
42. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73(12):1355-1363
43. Li YC, Kong J, Wei M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110:229-238
44. Linhartova K, Veselka J, Sterbakova G et al. Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis. *Circ J* 2008; 72(2):245-250
45. Добронравов ВА, Волков ММ, Мнускина ММ и др. Фосфорно-кальциевый баланс и минеральная плотность костей различных отделов скелета у больных на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2006; 10(4):31-36
46. Coen G, Manni M, Mantella D et al. Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(11):3262-3267
47. Волков ММ, Смирнов АВ, Добронравов ВА и др. Кальциноз сердечных клапанов у пациентов с хронической болезнью почек: связь с клинико-биохимическими показателями и влияние на внутрисердечную гемодинамику. *Клиническая медицина* 2009; 87(6): 31-35
48. Ogawa T, Ishida H, Akamatsu M et al. Relation of oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 to the progression of aortic arch calcification in hemodialysis patients. *Heart Vessels* 2010; 25(1):1-6.
49. Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR et al. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(8):1509-1519
50. Teng M, Wolf M, Lowrie E et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349(5):446-456
51. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D₃ users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(1):179-184

Поступила в редакцию 15.07.2010 г.
Принята в печать 16.09.2010 г.

© Н.П.Ванчакова, А.В.Смирнов, Н.В.Красильникова, 2010
УДК 616.61-036.12-008.64-08-072.7

Н.П. Ванчакова¹, А.В. Смирнов², Н.В. Красильникова¹

РОЛЬ АУДИОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

N.P. Vanchakova, A.V. Smirnov, N.V. Krasilnikova

THE ROLE OF AUDIO THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC RENAL DISEASE AND PATIENTS ON LONG-TERM HEMODIALYSIS

Кафедры ¹педагогической и психологической, ²пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить влияние аудиотерапии на общее и психическое состояние пациентов с ХБП и ГД. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Исследованы 14 больных с ХБП и ГД, из них 5 мужчин, 9 женщин, возраст от 20 до 60 лет. Использованы методы: структурированное интервью, визуально аналоговая шкала (ВАШ) для оценки выраженности хронической боли, хронического зуда, тревоги и депрессии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено, что у больных с ХБП и ГД музыкальные предпочтения не оказывают влияние на прослушивание аудиообъектов. Сеансы аудиотерапии снижали выраженность тревоги, депрессии, хронической боли и хронического зуда. Стойкое снижение показателей было отмечено только в отношении депрессии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Отчетливо выявилось выраженное симптоматическое действие сеансов аудиотерапии.

Ключевые слова: аудиотерапия, хроническая боль, хронический зуд, тревога, депрессия, аудиообъекты.

ABSTRACT

THE AIM. Research objective is to investigate the audiototherapy influence on general and psychic status of patients with chronic renal disease and patients on long-term hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** 14 patients (5 male, 9 female, 20-60 years) with chronic renal disease on long-term hemodialysis were studied. Structured interview and visual analogue scale were used to evaluate the intensity of chronic pain, chronic pruritus, anxiety and depression. **RESULTS.** The research showed that patient's music preferences didn't influence the audioobjects listening. The audiototherapy sessions lowered anxiety and depression intensity, chronic pruritus and chronic pain. Persistent diminution of indices was shown only in depression sphere. **CONCLUSION.** The findings show apparent symptomatic effect of audiototherapy sessions.

Key words: audiototherapy, chronic pain, chronic pruritus, anxiety, depression, audioobjects.

ВВЕДЕНИЕ

Анализ периодической литературы указывает на то, что аудиотерапия нашла своё место в программах комплексного лечения различных заболеваний [1–4]. Имеется опыт применения музыкотерапии при выполнении хирургических манипуляций, лечении желудочно-кишечных заболеваний, оказании медицинской помощи больным с хронической почечной недостаточностью [5, 6]. Сформировалось представление, что музыкотерапия улучшает состояние больных. Получены данные о том, что в формировании эмоций в большей степени участвуют лад и темп прослушиваемого му-

зыкального произведения [7, 8]. Но сохраняется большое число вопросов относительно выраженности и характера улучшения, устойчивости достигнутого эффекта. Особенно это важно для пациентов с ХБП, которые получают сложную медикаментозную терапию и, несмотря на это, имеют много вторичных психосоматических расстройств. Задача настоящего исследования заключалась в выявлении влияния аудиотерапии на общее и психическое состояние пациентов с ХБП и ГД для планирования следующего этапа – изучения динамики психосоматического состояния таких пациентов в процессе аудиотерапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего было обследовано 14 больных с ХБП и ГД, из них 5 мужчин, возраст от 20 до 60 лет. Все

Ванчакова Н.П. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6/8, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова, кафедра педагогики и психологии; Тел.: 346-15-79, E-mail: vanchakova@spb-gmu.ru

больные получали адекватный гемодиализ и не нарушали продолжительности и регулярности сеансов ГД. Длительность гемодиализа составила от 1 года до 15 лет. Использованы методы: структурированное интервью, визуально аналоговая шкала (ВАШ) для оценки выраженности хронической боли, хронического зуда, тревоги и депрессии. Сеанс аудиотерапии включал специально подобранную звуковую, музыкальную и литературную программу. Курс имел продолжительность 4 нед.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе результатов структурированного интервью установлено, что двое пациентов имели музыкальное образование, остальные больные имели обыденный опыт прослушивания музыки и аудиозаписей. Пять пациентов предпочитали классическую музыку, 6 – популярную музыку, 2 – джаз, 1 пациент – народную музыку. Таким образом, больные имели очень разные музыкальные интересы, что создавало трудности для подбора музыкальных произведений.

Большинство пациентов (11 человек) прослушивали аудиообъекты по радио в течение всего дня в зависимости от ситуации. Двое пациентов использовали плеер и наушники и прослушивали музыку эпизодически, по настроению. Только 2 пациента слушали музыку редко, от случая к случаю и не специально. Подавляющее большинство (8 пациентов) слушали музыку утром и днём, остальные – в любое время, даже ночью (3 пациентов) или от случая к случаю. Большинство (13 человек) были пассивными слушателями и прослушивали те произведения, которые передавались по радио или телевизору. Фактически их предпочтения и музыкальные вкусы мало отражались на репертуаре прослушиваемых ими аудиообъектов.

Большинство из обследованных (12 человек) предпочитали слушать музыку в хорошем настроении, но если прослушивали её в плохом настроении, то оно улучшалось. В целом все больные сообщили, что на прослушивание музыки реагировали положительно, состояние и настроение улучшались.

Динамика эмоционального состояния оценивалась по выраженности тревоги и депрессии до начала аудиотерапии, после каждого сеанса. Средний уровень тревоги до начала первого сеанса аудиотерапии составил $5,85 \pm 1,18$ условных баллов. После проведения первого сеанса составил $3,14 \pm 1,18$. Средний уровень депрессии до начала первого сеанса аудиотерапии составил $6,21 \pm 0,85$ баллов. После проведения первого сеанса аудиотерапии – составил $4,57 \pm 0,86$. После каждого сеанса терапии показатели отчетливо снижались. При

этом тревога снижалась на $2,29 - 2,71$ балла, а депрессия на $1,64 - 2,37$ балла. Отмечена следующая тенденция: показатели тревоги были более лабильны, а уровень депрессии неуклонно снижался от сеанса к сеансу. После проведения 4 сеансов терапии показатели тревоги составили $3,85 \pm 2,29$, а показатели депрессии – $3,29 \pm 2,38$.

Динамика выраженности зуда и боли тоже оценивались до и после каждого сеанса аудиотерапии. До начала первого сеанса уровень боли составил $3,14 \pm 1,2$, уровень зуда – $3,86 \pm 0,92$ условных баллов. После первого сеанса эти показатели снизились и составили: боль – $2,64 \pm 1,21$, зуд – $2,36 \pm 0,98$. После каждого сеанса аудиотерапии показатели боли снижались на $0,5 - 1,49$ балла, зуда – на $1,57 - 2,0$ балла. Динамика зуда до и после сеанса аудиотерапии была более выраженной. Однако к следующему сеансу аудиотерапии возвращалась к начальному уровню.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее проведенные исследования установили, что минорные тональности смещают настроение в сторону доминирования депрессивных компонент, быстрые пульсирующие ритмы усиливают тревогу и могут пробуждать тревожные переживания. Возбуждающе действуют диссонансы. Сформировалось представление, что положительным, успокаивающим, улучшающим настроение свойствами обладают «мягкие» ритмы и консонансы. Таким образом, между музыкальными предпочтениями части больных и вариантами музыкальных произведений, оказывающих психотерапевтическое действие, имелось противоречие. В связи с этим можно сформулировать первую задачу аудиотерапии – волонтирование больных к прослушиванию психотерапевтической аудиопрограммы. Второй задачей стало: исследовать особенности поведения больных с ХБП относительно прослушивания аудиообъектов. Как правило, наблюдается достаточно пассивное поведение больных с ХБП и ГД. Следовательно, на психотерапевта должны возлагаться дополнительная задача и большая активность по формированию психотерапевтической аудиопрограммы.

Анализ выраженности исходных показателей тревоги, депрессии, боли и зуда позволяет оценить состояние пациентов как тревожно-депрессивное со средними показателями хронических изнурительных синдромов зуда и боли. В процессе всего курса аудиотерапии отчетливо снижался уровень депрессии, и подвергались выраженным колебаниям показатели тревоги, зуда и боли. Важно отметить, что каждый сеанс аудиотерапии оказывал вы-

раженное симптоматическое действие, что отчетливо улучшало состояние пациентов. Но эти эффекты в рамках короткого курса терапии ослабевали к началу нового сеанса терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведения подготовительного этапа пилотного исследования было выявлено, что пациенты с ХПН и ГД нуждаются в формировании потребности и готовности к проведению аудиотерапии. Независимо от уровня музыкального образования и музыкальных пристрастий больные положительно реагировали на сеансы аудиотерапии. Это было обусловлено тем, что программа базировалась на комплексе психотерапевтических характеристик, сформированной аудиопрограммы. Проведенное исследование установило, что уровень тревоги, депрессии, зуда, боли подвергается выраженной редукции во время сеанса аудиотерапии. Более долгосрочный эффект был отмечен в показателях депрессии. Отчетливо выявилось выраженное симптоматическое действие сеансов аудиотерапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Брусиловский ЛС. Использование музыки при групповом аутотренинге в комплексном восстановительном лечении психических больных. *Труды Ленингр. психоневрологического института*. 1975; 76: 97-101
2. Гринева ИМ. *Изучение особенностей музыкального восприятия у больных с начальными проявлениями неполноценности кровоснабжения мозга*. Дис. ... канд. мед. наук. Л., 1989; 14-16
3. Hasches H. Music and medicine. *Wien med Wochschr* 1978; 128 (1): 1-9
4. Nordorff P. Music als Therapie fur behindene Kinder. Klett-Cotta, 1983; 222-224
5. Pothoulaki M. An investigation of the effects of music on anxiety and pain perception in patients undergoing hemodialysis treatment. *J Health Psychol* 2008; 13: 912-920
6. Kim YO. Effect of music's Therapy on stress and quality of life in patients undergoing hemodialysis. *J Korean Acad Nurs* 1993; 23(3): 431-452
7. Курешева ИВ. Психотерапевтические возможности восприятия «живой» классической музыки. *Ученые записки* 2009; 16(4): 71-73
8. Zhao HH, Chen CAN, Andreew CN. Both happy and melodies modulate tonic human heat pain. *J Pain* 2009; 10 (9): 953-960

Поступила в редакцию 24.06.2010 г.
Принята в печать 16.09.2010 г.

© В.Г.Иванов-Тюрин, С.Х.Аль-Шукри, 2010
УДК 616.617-073.43-089

В.Г. Иванов-Тюрин¹, С.Х. Аль-Шукри¹

ЛЕЧЕНИЕ КАМНЕЙ МОЧЕТОЧНИКА ПРИ ПОМОЩИ ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЧЕСКОЙ УРЕТЕРОЛИТОТОМИИ

V.G. Ivanov-Tyurin, S.Kh. Al-Shukri

TREATMENT OF URETHRAL STONES WITH ENDOVIDEOSURGICAL URETEROLITHOTOMY

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение эффективности эндовидеохирургической уретеролитотомии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Исследованы результаты эндовидеохирургической уретеролитотомии у 63 больных уретеролитиазом. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Из 63 больных уретеролитиазом у 61 (96,8%) оказалась эффективной. У 1 (1,6%) больного вследствие интенсивного артериального кровотечения из троакарного канала была выполнена люмботомия. У 1 (1,6%) больного из-за большого дефекта брюшины, образовавшегося при выделении мочеточника, после удаления камня был выполнен открытый доступ для более надежной герметизации брюшины, чтобы исключить попадания туда мочи в послеоперационном периоде. Таким образом, эндовидеохирургическая уретеролитотомия была эффективной у 61 (96,9%) больного. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Эндовидеохирургическая уретеролитотомия является эффективным методом лечения больных, с наличием камней в мочеточниках, и должна найти широкое применение.

Ключевые слова: камни мочеточника, эндовидеохирургическая уретеролитотомия.

ABSTRACT

THE AIM. To study of the effectiveness of endovideosurgical urethrolithotomy. **PATIENTS AND METHODS.** The results endovideosurgical urethrolithotomy were studied in 63 patients suffering from urethrolithiasis. **RESULTS.** Of the 63 patients with urethrolithiasis in 61 (96.8%) the method was effective. Lumbotomy was performed in 1 (1,6%) patient due to intense arterial bleeding from Trocar canal. In 1 (1,6%) patient due to the large defect of peritoneum, which was formed in the allocation of the urethra, after removing the stone was used open access for more reliable sealing of the peritoneum, to avoid falling back urine in the postoperative period. Thus, endovideosurgical urethrolithotomy was effective in 61 (96.9%) patients. **CONCLUSION.** Endovideosurgical urethrolithotomy is an effective treatment for patients with urethral stones, and should find wide application.

Key words: urethral stones, endovideosurgical urethrolithotomy.

ВВЕДЕНИЕ

Применение эндовидеохирургических технологий при операциях на органах забрюшинного пространства является весьма перспективным. Это связано с тем, что данный оперативный прием минимален по уровню инвазивности, а травматичность операций на органах забрюшинного пространства объясняется в основном хирургическим доступом [1, 2].

В настоящее время эндовидеохирургическим доступом выполняют уретеролитотомию многие авторы [3–9]. Показаниями к применению эндовидеохирургического способа вмешательства являются классические показания к открытому оперативному лечению камней мочеточников при уве-

ренности хирурга в возможности выполнения операции предложенным способом. При этом, чем проще предлагаемая операция, тем предпочтительнее использование эндовидеохирургической методики [10, 11].

Противопоказаниями к применению эндовидеохирургического доступа на сегодняшний день, с учетом хирургического опыта оперирующей бригады и инструментальной базы, являются факторы, затрудняющие и удлиняющие операцию: ожирение, рубцовый процесс, вследствие перенесенных ранее операций в этой области. При проведении эндовидеохирургической операции в сложных условиях и в течение длительного времени, во-первых, повышается риск возникновения осложнений, во-вторых, сомнительной становится малоинвазивность. При невозможности достичь цели операции

Иванов-Тюрин В.Г. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54: Тел.: +79117855453.

или ликвидировать возникшее во время операции осложнение эндовидеохирургическим методом хирург должен быть всегда готов вернуться к традиционному доступу [12, 13].

Эндовидеохирургические технологии обладают рядом неоспоримых преимуществ в связи со снижением травматичности операции. Боль в послеоперационном периоде меньше, чем при традиционных вмешательствах, значительно сокращается интраоперационная кровопотеря, снижаются частота и тяжесть осложнений, продолжительность нахождения в стационаре сокращается, период нетрудоспособности уменьшается в 3–4 раза по сравнению с обычными вмешательствами, на 20–25% снижается стоимость лечения, уменьшается потребность в медикаментах [14, 15].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На кафедре урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова в 2007–2009 гг. 63 больным была выполнена эндовидеохирургическая уретеролитотомия, в том числе 29 мужчинам и 34 женщинам.

Показаниями к эндоскопической уретеролитотомии являлось нахождение камней в верхней или средней трети мочеточника размерами 8 мм, не поддающихся дистанционной ударно-волновой литотрипсии, и камни, находящиеся в средней трети мочеточника, которые по техническим соображениям было невозможно разрушить методом трансуретральной контактной литотрипсии.

Средний возраст больных составлял $38,1 \pm 2,5$ лет. Среди 63 больных, которым была выполнена эндовидеохирургическая уретеролитотомия, у 49 (77,8%) больных камни находились в верхней трети мочеточника, у 14 (22,2%) – в средней трети мочеточника.

У больных, которым выполняли эндовидеохирургическую уретеролитотомию, размеры камня были не менее 8 мм, при этом у 25 (39,7%) больных камни были 8–9 мм, у 32 (50,8%) больных – 10–11 мм и у 6 (7,3%) – ≥ 12 мм.

Плотность камней по шкале Хоунсфильда составила от 501 до 800 ед. у 14 больных, от 801 до 1000 ед. – у 13 больных, от 1001 до 1200 ед. – у 27 больных, свыше 1200 ед. – у 9 больных.

Всем больным перед эндовидеохирургической уретеролитотомией проводили стандартное урологическое обследование: общий анализ мочи, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование, обзорную и экскреторную урографию, динамическую сцинтиграфию почек.

При выполнении эндовидеохирургической уретеролитотомии всем больным проводился стандартный эндотрахеальный наркоз. Для выделения мочеточника и выполнения его разреза мы не пользовались электрокоагуляцией, ибо при ее использовании часть стенки мочеточника некротизируется, что впоследствии может вызвать стриктуру.

Конкремент из мочеточника извлекали зажимом, погружали в палец от резиновой перчатки и удаляли через одно из операционных отверстий вместе с троакарном в конце операции. Проподимость мочеточника вверх и вниз проверяли катетером, введенным через рабочий троакар. С помощью этого катетера можно промыть мочеточник для удаления из него кристаллов солей, слизи, застойной мочи. Подобную манипуляцию мы не выполняли, если в предоперационном периоде был установлен катетер или стент.

Если камень был крупным, вызывал изменения стенки мочеточника и окружающих тканей, потребовал большого разреза, в который пролабирала слизистая оболочка, мы ушивали мочеточник 1–2 швами из рассасывающихся нитей, сводя адвентицию, при этом стараясь не сузить просвета органа. В том случае, когда края раны мочеточника соприкасаются, швы мы не накладывали.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 63 больных этой группы у 61 (96,8%) эндовидеохирургическая уретеролитотомия оказалась эффективной. У 1 (1,6%) больного вследствие интенсивного артериального кровотечения из троакарного канала мы вынуждены были выполнить люмботомию. У 1 (1,6%) больного из-за большого дефекта брюшины, образовавшегося при выделении мочеточника, мы после удаления камня перешли на открытый доступ для более надежной герметизации брюшины, чтобы исключить попадания туда мочи в послеоперационном периоде. Таким образом, эндовидеохирургическая уретеролитотомия была эффективной у 61 (96,8%) больного.

К интраоперационным и послеоперационным осложнениям эндовидеохирургической уретеролитотомии мы отнесли интенсивное артериальное кровотечение из троакарного канала, которое возникло у 1 (1,6%) больного. Мы, даже не пытаясь остановить его эндоскопически, прибегли к конверсии и выполнили люмботомию. Кровотечение из сосудов, находящихся в непосредственной зоне операционного поля, не встретилось ни разу. Повреждение париетальной брюшины было выявлено у 4 (6,3%) пациентов. В трех из четырех наблюдений при повреждении париетальной брюшины

нам удалось герметизировать полость брюшины эндоскопически. У одного больного из-за большого дефекта брюшины, образовавшегося при выделении мочеточника, мы после удаления камня перешли на открытый доступ для более надежной герметизации брюшины, чтобы исключить попадания туда мочи в послеоперационном периоде.

Подкожные эмфиземы мы наблюдали у 6 (9,5%) больных. Они распространялись в пределах живота и грудной клетки на стороне операции, никогда не заходили на шею и конечности, не требовали специальной терапии и проходили самостоятельно через 1–2 дня.

У 5 (7,9%) больных в области троакарных ран в послеоперационном периоде были выявлены гематомы, но они не флюктуировали, признаков нагноения не было, и преждевременного снятия швов с кожи не потребовалось.

Как уже было отмечено выше, за весь период наблюдений все троакарные раны зажили первичным натяжением. Мы связываем это, прежде всего, с минимальной травматизацией тканей в области разрезов. Немаловажную роль играет и удаление из этой зоны рук хирурга.

Таких серьезных осложнений, как газовая эмболия и мочевого свищ, мы не встретили ни разу у наблюдаемых нами пациентов.

Таким образом, у 2 (3,2%) больных нам пришлось прибегнуть к конверсии – переводению эндовидеохирургической уретеролитотомии в открытую.

Из 63 больных, которым была выполнена люмбоскопическая уретеролитотомия, 50 (79,4%) были выписаны на 3-и сутки, 11 (17,5%) больных – на 5-е сутки (больные, у которых в послеоперационном периоде возникла подкожная эмфизема и гематомы в области послеоперационных ран) и 2 (3,2%) пациента – на 8-е сутки после операции (больные, у которых эндовидеохирургическая уретеролитотомия была переведена в открытую).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные указывают на то, что эндовидеохирургическая уретеролитотомия является малоинвазивным, наименее травматичным и высокоэффективным методом лечения больных, имеющих камни мочеточников, не поддающихся дистанционной ударно-волновой литотрипсии, а

также камни, находящиеся в средней трети мочеточника, которые по техническим причинам невозможно дезинтегрировать при помощи трансуретральной контактной уретеролитотрипсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндовидеохирургическая уретеролитотомия является эффективным методом лечения больных, страдающих наличием камней в мочеточниках, и должна найти широкое применение.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зильберман МН. Возможности ретроперитонеоскопии как нового способа эндоскопии в урологии и нефрологии. XI конфер. науч. общ-ва урологов Грузии. Тезисы докл. Тбилиси, 1982; 47-48
2. Matsuda T, Uchida J, Muguruma K et al. Complications in urological laparoscopic surgery. *Hinyokika Kiyo* 1993; 39(4): 337-343
3. Борисов АЕ, Земляной ВВ, Кащенко ВА и др. *Эндовидеохирургия органов брюшинного пространства*. СПб., 2000; 379-414
4. Борисов АЕ. *Видеоэндоскопические вмешательства на органах живота, груди и брюшинного пространства*. Предприятие ЭФА «Янус», СПб., 2002; 416
5. Аль-Шукри СХ, Антонов АВ, Новиков ПБ. Новые возможности в лечении мочекаменной болезни. *Нефрология* 2004; 8(1): 77-80
6. Антонов АВ. Эндовидеохирургия при заболеваниях почек и мочеточников. Сборник научных трудов «Современные технологии в хирургии». СПб., 2006; 31-35
7. Holman E, Salah MA, Toth C. Endoscopic clip-knot suturing technique: preliminary report of application in retroperitoneal ureterolithotomies. *J Laparoendosc Surg* 1995; Vol. 5(3): 177-180
8. Raboy A, Ferzli GS, Loffreda R et al. Laparoscopic ureterolithotomy. *Urology* 1992; 39(3): 223-225
9. Rioja Sanz C, Mingues Peman J, Blas Marin M et al. Ureterolithotomy laparoscopica: un Nuevo recurso. *Actas Urol Esp* 1992; 16(4): 280-283
10. Антонов АВ. *Эндовидеохирургические операции на почках и мочеточниках ретроперитонеальным доступом*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999; 20
11. Escovar Diaz P, Rey Pacheco M, Lopez Escalante JR et al. Ureterolithotomy laparoscopica. *Arch Esp Urol* 1993; 46(7): 633-637
12. Антонов АВ. Эндовидеохирургия при заболеваниях почек и мочеточников. Сборник научных трудов «Современные технологии в хирургии». СПб., 2006; 31-35
13. Gangal HT, Gangal PH, Gangal MH. An attempt at a percutaneous retroperitoneoscopic approach to ureterolithotomy. *Surg Endosc* 1993; 7(5): 455-458
14. Coptcoat MJ. The future of laparoscopy in urology. *Ann Urol (Paris)* 1995; 29(2): 117-121
15. Gaur DD. Laparoscopic operative retroperitoneoscopy: use of new device. *J Urol* 1992; 148(14): 1137-1139

Поступила в редакцию 29.07.2010 г.
Принята в печать 16.09.2010 г.

© С.Х.Аль-Шукри, Р.Э.Амдий, И.В.Кузьмин, Г.И.Дарагма, 2010
УДК 616.65-007.61:616.61-008.22

С.Х. Аль-Шукри¹, Р.Э. Амдий¹, И.В. Кузьмин¹, Г.И. Дарагма¹

НАРУШЕНИЕ СОКРАТИМОСТИ ДЕТРУЗОРА У БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

S.Kh. Al-Shukri, R.E. Amdiy, I.V. Kuzmin, G.I. Daragma

DETRUSOR CONTRACTILITY DISORDERS IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценка нарушений сократимости детрузора у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Для определения сократимости детрузора 146 больным с ДГПЖ, средний возраст 62,1±0,8 года, было проведено комплексное урологическое обследование, включавшее уродинамическое исследование с выполнением урофлоуметрии и микционной цистометрии (исследование «давление–поток»). Интерпретацию результатов микционной цистометрии проводили по номограмме W. Shafer, также был определен индекс опорожнения мочевого пузыря как процентное отношение объема мочеиспускания к максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Снижение сократимости детрузора было выявлено у 56,2% обследованных больных с ДГПЖ. Результаты определения сократимости мочевого пузыря по номограмме Шафера зависят от степени инфравезикальной обструкции (ИВО). Индекс опорожнения мочевого пузыря не зависит от наличия и степени ИВО и характеризует как степень опорожнения мочевого пузыря, так и длительность сокращения. Наличие такой сопутствующей патологии, как остеохондроз поясничного отдела позвоночника и сахарный диабет, ухудшает опорожнение мочевого мочевого пузыря. Оценка сократимости достоверно может быть проведена только на основе уродинамического исследования, так как при оценке сократимости детрузора результаты общепринятого обследования больных с ДГПЖ малоинформативны. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У значительного количества больных с ДГПЖ нарушение функции нижних мочевых путей обусловлено не наличием инфравезикальной обструкции, а снижением сократимости мочевого пузыря, что следует учитывать при определении тактики лечения.

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

ABSTRACT

THE GOAL of the study was evaluation of detrusor contractility disorders in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). **PATIENTS AND METHODS.** 146 patients were undergone urodynamic investigations including urofluometry and miction cystometry (pressure-flow testing). Miction cystometry data obtained was further interpreted by W.Shafer nomogram. Bladder emptying index as ratio of urine voiding volume to maximal bladder volume by cystometry was determined as well. **RESULTS.** Decrease of detrusor contractility has been found in 56,2% of patients with BPH. Bladder contractility data, as determined by W.Shafer nomogram, depends on degree of infravesical obstruction (IVO). Bladder emptying index characterizing both degree of bladder emptying and duration of contraction does not depend on the presence and degree of IVO. Presence of lumbar osteoarthritis and diabetes mellitus aggravate bladder emptying. **CONCLUSION.** In a significant proportion of patients with BPH disorders of lower urinary tract function are stipulated by the decrease of bladder contractility, but not by IVO, that should be considered in a treatment decision.

Keywords: Benign prostatic hyperplasia, urodynamic study of detrusor contractility.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частой причиной инфравезикальной обструкции (ИВО) у мужчин является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), хотя далеко не всегда при этом заболевании имеется инфравезикальная обструкция. Дру-

гими причинами появления симптоматики, характерной для ДГПЖ, помимо инфравезикальной обструкции, могут быть нарушения сократительной активности детрузора. При выборе тактики лечения достаточно часто показатели сократимости детрузора не принимаются во внимание [1]. A.W. Thomas и соавт. [1] обнаружили, что у пациентов со сниженной сократимостью детрузора после трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРП) не наблюдалось улучшения симп-

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

томатики, показателей урофлоуметрии, снижения количества остаточной мочи.

В то же время, на настоящий момент нет общепризнанных методик определения сократимости детрузора. В своем последнем докладе по стандартизации терминологии функции нижних мочевых путей, опубликованном в 2002 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 [2].

В отличие от диагностики ИВО, Комитетом по стандартизации ICS не предложено никаких, даже вспомогательных, методик для определения сократимости детрузора.

В настоящее время сократимость детрузора наиболее часто определяют с помощью номограммы Шафера [3], индекса сократимости и индекса опорожнения мочевого пузыря [4].

Целью настоящей работы является оценка сократимости детрузора у больных с ДГПЖ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для уточнения особенностей изменения функции НМП, в том числе и сократимости детрузора, 146 больным с ДГПЖ, средний возраст $62,1 \pm 0,8$ 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 (P_{ves}), объем введенной в него жидкости (V), давление в брюшной полости (P_{abd}) через ректальный катетер. В момент максимально возможного для данного больного наполнения мочевого пузыря (достижения максимальной цистометрической емкости, МСС) больному предлагали помочиться. В фазу опорожнения мочевого пузыря, помимо P_{ves} , P_{abd} и P_{det} , также измерялась скорость тока мочи (Q). Терминология,

оборудование и методы проведения уродинамических исследований, используемые в нашей работе, соответствуют рекомендациям ICS [2, 5].

Интерпретацию результатов микционной цистометрии для определения сократимости детрузора и ИВО проводили по методике W. Shafer (1990) с использованием предложенной автором номограммы. Номограмма Шафера позволяет, наряду с определением степени ИВО, определять 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) [4]. 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 [4].

Также нами был определен индекс опорожнения мочевого пузыря по методу P. Abrams как процентное отношение объема мочеиспускания к максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря [4].

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

При определении сократимости детрузора по номограмме Шафера у 10 (6,8%) больных с ДГПЖ

Симптоматика заболевания согласно шкале IPSS у больных с ДГПЖ с различной сократимостью детрузора

Таблица 1

Пациенты с очень слабой или слабой сократимостью детрузора чаще по сравнению с больными с нормальной и сильной сократимостью страдали сахарным диабетом ($rs=-0,22$; $t=-2,3$; $p=0,02$).

Показатели	Сократимость детрузора по номограмме Шафера			
	Очень слабая (WV), n=10	Слабая (W), n=72	Нормальная (N), n=53	Сильная (ST), n=11
Сумма обструктивных симптомов, баллы	10,1±2,2	11,2±2,3	8,5±2,3	8,7±3,1
Сумма ирритативных симптомов, баллы	8,4±2,4	9,2±2,1	9,0±1,9	11,0±2,8
Сумма баллов по шкале IPSS, баллы	18,5±2,1	20,4±1,9	17,5±1,9	19,7±2,9
Индекс качества жизни, баллы	3,6±0,9	4,1±0,4	3,9±1,5	4,3±1,8

была диагностирована очень слабая сократимость детрузора (WV), у 72 (49,4%) больных – слабая, у 53 (36,3%) – нормальная (N) и у 11 (7,5%) – сильная (ST).

Группы больных с разной сократимостью детрузора не различались по возрасту ($p>0,1$; t-критерий Стьюдента). Так, средний возраст больных с очень слабой сократимостью мочевого пузыря составил 63,2±4,1 года, со слабой – 64,3±1,8 года, нормальной – 63,5±1,1 года и сильной – 65,8±3,1 года.

Длительность заболевания у этих групп пациентов также не различалась ($p>0,1$; t-критерий Стьюдента). Так у больных с очень слабой сократимостью длительность заболевания составила 36,2±11,8 мес, со слабой – 61,3±9,3 мес, нормальной – 42,2±8,9 мес и сильной – 69,6±19,2 мес.

Так, сахарный диабет был у 4 (40,0%) пациентов с очень слабой сократимостью, у 9 (12,5%) больных со слабой сократимостью, у 2 (3,7%) пациентов с нормальной сократимостью детрузора. Пациенты с сильной сократимостью детрузора сахарным диабетом не страдали.

У больных с ДГПЖ не было обнаружено различий в симптоматике заболевания и качестве жизни, которые оценивались по анкете IPSS. Причем также не было различий как в сумме обструктивных, так и ирритативных симптомов этой анкеты (табл. 1).

При анализе результатов обследования больных с ДГПЖ с различной сократимостью детрузора нами не было обнаружено достоверных различий по такому клиническому показателю, как объем остаточной мочи (табл. 2).

Основные клинические показатели у больных с ДГПЖ

Таблица 2

Клинический показатель	Сократимость детрузора по номограмме Шафера			
	Очень слабая (WV), n=10	Слабая (V), n=72	Нормальная (N), n=53	Сильная (ST), n=11
Объем предстательной железы, мл	26,4±3,9*	42,6±1,8	48,7±3,1	62,6±8,3*
Максимальный размер предстательной железы, см	4,0±0,2**	4,8±0,1	4,9±0,9	5,2±0,2
Минимальный размер предстательной железы, см	3,3±0,1*	3,8±0,1	4,0±0,1	4,5±0,2**
Средний размер предстательной железы, см	3,6±0,2**	4,2±0,1	4,5±0,1	4,9±0,2*
Объем остаточной мочи, мл	128,6±54,1	65,6±12,8	62,2±15,1	114,4±32,6

* – Достоверные различия по сравнению с больными с ДГПЖ со слабой сократимостью детрузора ($p<0,05$).

** – Достоверные различия по сравнению с больными с ДГПЖ со слабой сократимостью детрузора ($p<0,01$).

Основные показатели урофлоуметрии у больных с ДГПЖ с различной сократимостью детрузора

Таблица 3

Показатель урофлоуметрии	Сократимость детрузора по номограмме Шафера			
	Очень слабая (WV), n=10	Слабая (V), n=72	Нормальная (N), n=53	Сильная (ST), n=11
Максимальная скорость мочеиспускания, мл/с	14,4±3,5	13,5±1,9	14,9±2,4	13,6±2,9
Средняя скорость мочеиспускания, мл/с	8,8±2,4	7,8±1,4	7,3±1,6	6,4±1,7
Объем мочеиспускания, мл	315,8±134,1*	194,9±11,5	240,3±25,9*	215,4±47,8
Время задержки перед началом мочеиспускания, с	4,6±2,0	4,1±1,2	4,1±1,8	5,4±2,6
Время мочеиспускания, с	34,4±8,3	34,7±2,9	36,6±3,3	36,9±7,0
Время мочеотделения	34,1±6,9	29,5±2,6	33,0±3,3	34,1±7,5
Время достижения максим. скорости мочеиспускания, с	7,0±2,1	10,7±1,6	7,8±1,3**	8,0±2,2

* – Достоверные различия по сравнению с больными с ДГПЖ со слабой сократимостью детрузора ($p<0,05$).

** – Достоверные различия по сравнению с больными с ДГПЖ со слабой сократимостью детрузора ($p<0,01$).

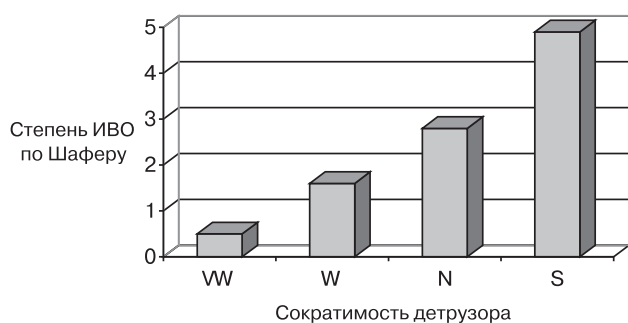


Рис. 1. Степень инфравезикальной обструкции и сократимость детрузора по номограмме Шафера у больных с ДГПЖ.

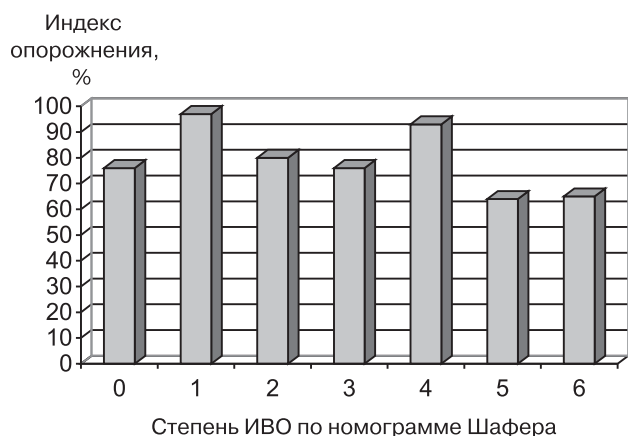


Рис. 2. Индекс опорожнения мочевого пузыря и степень ИВО по номограмме Шафера.

Достоверные различия были обнаружены по размерам и объему предстательной железы при сравнении пациентов со слабой сократимостью с группами больных с очень слабой и сильной сократимостью детрузора (см. табл. 2).

Следует принимать во внимание, что основными причинами нарушения функции нижних мочевых путей является ИВО или нарушение сократимости детрузора. При небольших размерах предстательной железы наличие ИВО маловероятно, и в этом случае причиной нарушения функции нижних мочевых путей будет являться нарушение сократимости детрузора.

Обращает на себя внимание, что не обнаружено различий по таким важным показателям урофлоуметрии, как максимальная и средняя скорость мочеиспускания у больных с ДГПЖ со слабой и нормальной сократимостью детрузора, что весьма важно в клинической практике (табл. 3).

При использовании номограммы Шафера как наличие и степень ИВО, так и сократимость детрузора определяется по одним и тем же показателям: детрузорному давлению при максимальной скорости и максимальной скорости мочеиспускания. В связи с этим при таком подходе к определению сократимости весьма выражена взаимосвязь

между степенью ИВО и сократимостью детрузора ($r_s=0,47$; $p<0,01$; $n=146$), что иллюстрирует рис. 1.

Таким образом, при отсутствии или невыраженной ИВО сильное сокращение детрузора не может развиваться, так как для опорожнения мочевого пузыря достаточно несильного сокращения детрузора.

Полагаем, что определение у 72 (49,4%) больных слабого сокращения детрузора по номограмме Шафера обусловлено не только патологией детрузора, а отсутствием или слабой ИВО. 0 и I степень ИВО была диагностирована у 35 (24,0%) обследованных больных с ДГПЖ, а II степень – у 46 (31,5)%, что сопоставимо с частотой обнаружения слабой сократимости детрузора.

При анализе другого показателя сократимости мочевого пузыря, индекса опорожнения, нами было обнаружено, что этот показатель не зависит от наличия и степени ИВО ($r=-0,052$; $p=0,8$; $n=146$). (рис. 2).

На индекс опорожнения мочевого пузыря влияют сопутствующие заболевания: неврологическая патология ($r=-0,19$; $p=0,04$;) и, прежде всего, остеохондроз поясничного отдела позвоночника ($r=-0,17$; $p=0,04$), сахарный диабет ($r_s=-0,16$; $p=0,09$).

Не обнаружено зависимости индекса опорожнения мочевого пузыря от размеров и объема предстательной железы. Следует отметить, что при использовании номограммы Шафера обнаружена выраженная взаимосвязь между размерами предстательной железы и сократимостью мочевого пузыря. Это обусловлено зависимостью степени ИВО от размеров предстательной железы.

Индекс опорожнения мочевого пузыря весьма выраженно зависит от количества остаточной мочи ($r=-0,39$; $p=0,01$) и в меньшей степени от таких показателей урофлоуметрии, как максимальная и средняя скорость мочеиспускания ($r=0,15$; $p=0,03$; $r=0,18$; $p=0,01$), время мочеиспускания ($r=-0,16$; $p=0,03$) и достижения максимальной скорости мочеиспускания.

Весьма интересным представляется факт, что существует выраженная взаимосвязь между индексом опорожнения мочевого пузыря и средней скоростью мочеиспускания при цистометрии ($r=0,46$; $p=0,001$; $r=0,47$; $p=0,001$). Средняя скорость мочеиспускания при цистометрии характеризует длительность сокращения мочевого пузыря в зависимости от объема выделенной жидкости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование выявило снижение сократимости детрузора у 56,2% обследованных больных с ДГПЖ. Результаты нашего исследования показали, что нарушение функции

нижних мочевых путей у больных с ДГПЖ обусловлено не только ИВО, но и снижением сократимости детрузора.

Наличие такой сопутствующей патологии, как остеохондроз поясничного отдела позвоночника и сахарный диабет, ухудшает опорожнение мочевого мочевого пузыря. Влияние сахарного диабета и неврологической патологии на сократимость детрузора отмечали S.A. Kaplan и соавт. [6] и T. Yamamoto и соавт. [7]. В то же время этими авторами не выявлено влияния остеохондроза поясничного отдела позвоночника на сократимость детрузора.

При нарушении сократимости детрузора возникают симптомы расстройств мочеиспускания, однако они не специфичны для пациентов с различной сократимостью мочевого пузыря и на основе их оценки невозможно определить сократимость мочевого пузыря. Результаты нашей работы схожи с таковыми M.B. Chancellor и соавт. [11], не обнаружившими взаимосвязи между симптоматикой ДГПЖ и функциональным состоянием нижних мочевых путей.

При оперативном лечении больных с ДГПЖ со сниженной сократимостью детрузора существует намного больший риск развития такого осложнения как стрессовое недержание мочи.

R.G. Hindley и соавт. [9] полагают, что при нарушении сократимости мочевого пузыря объем остаточной мочи всегда более 300 мл. Однако, согласно нашим результатам, у больных с очень слабой и слабой сократимостью детрузора по номограмме Шафера средний объем остаточной мочи был от 13 до 350 мл и в среднем составил 95,6 мл. По нашему мнению, это связано с развитием механизмов компенсации, так и с погрешностью определения больших количеств остаточной мочи по данным ультразвукового обследования.

Весьма интересным представляется факт, что у больных с небольшими размерами предстательной железы (объем простаты менее 30 мл) чаще наблюдалось снижение сократимости детрузора. Мы полагаем, что данные различия обусловлены наличием взаимосвязи между размерами простаты и степенью ИВО [10]. В свою очередь, сократимость детрузора при определении по номограмме Шафера также зависит от наличия и степени ИВО. Сильное сокращение детрузора развивается при наличии ИВО, в отсутствие ИВО же достаточно не сильного сокращения для опорожнения мочевого пузыря.

Основными причинами нарушения функции нижних мочевых путей являются ИВО или нарушение сократимости детрузора. При небольших

размерах предстательной железы наличие ИВО маловероятно, и в этом случае причиной нарушения функции нижних мочевых путей будет являться нарушение сократимости детрузора.

Обращает на себя внимание, что не обнаружено различий по таким важным показателям урофлоуметрии, как максимальная и средняя скорость мочеиспускания у больных с ДГПЖ со слабой и нормальной сократимостью детрузора. Мы, как и M.B. Chancellor и соавт. (1991) и G.E. Van Venrooij и соавт. (2002), не обнаружили различий по этим показателям урофлоуметрии у больных с ДГПЖ со сниженной и нормальной сократимостью.

Таким образом, по показателям урофлоуметрии невозможно определить наличие нарушений сократимости детрузора.

Индекс опорожнения мочевого пузыря не зависит от наличия и степени ИВО (в отличие от определения сократимости по номограмме Шафера) и характеризует как степень опорожнения мочевого пузыря, так и длительность сокращения. Учитывая, что результаты определения сократимости мочевого пузыря по номограмме Шафера зависят от степени ИВО и характеризуют только один из аспектов сократимости детрузора – силу сокращения, использование индекса опорожнения мочевого пузыря во многих случаях предпочтительней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение сократимости детрузора весьма часто встречается у больных с ДГПЖ. Во многих случаях нарушение функции нижних мочевых путей обусловлено не наличием инфравезикальной обструкции, а снижением сократимости мочевого пузыря. Оценка сократимости достоверно может быть проведена на основе уродинамического исследования, так как результаты общепринятого обследования больных с ДГПЖ малоинформативны при оценке сократимости детрузора.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 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 International* 2004; 93:745-750
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function : report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodynam* 2002; 21 (2): 167-178
3. Shafer W. Basic principles and clinical application of advanced analysis of bladder voiding function. *Urol Clin North Am* 1990; 17 (2): 553-566
4. Abrams P. Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: three simple indices to define bladder voiding function. *BJU International* 1999; 84: 745-750

5. 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

6. Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG. Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy. *J Urol* 1995; 153: 342-344

7. Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T et al. Neurological diseases that cause detrusor hyperactivity with impaired contractile function. *Neurourol Urodyn* 2006; 25 (2): 119-123

8. Chancellor MB, Rivas DA, Keeley F et al. Similarity of the American Urological Association symptom index among men with benign prostatic hyperplasia, urethral obstruction not due to BPH and detrusor instability without bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1994; 74 (2): 200-203

9. Hindley RG, Brierly RD, McLarty E et al. A qualitative ultrastructural study of the hypocontractile detrusor. *J Urol* 2002;168(1): 126-131

10. Steele GS, Sullivan MP, Sleep DJ, Yalla SV. Combination of symptom score, flow rate and prostate volume for predicting bladder outflow obstruction in men with lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2000; 164 (2): 344-348

11. Chancellor MB, Blaivas JG, Kaplan SA, Axelrod S. Bladder outlet obstruction versus impaired detrusor contractility: the role of outflow. *J Urol* 1991; 145(4): 810-812

12. Van Venrooij GE, Eckhardt MD, Boon TA. Data from frequency-volume charts versus maximum free flow rate, residual volume, and voiding cystometric estimated urethral obstruction grade and detrusor contractility grade in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* 2002; 21(5): 450-456

Поступила в редакцию 12.07.2010 г.

Принята в печать 16.09.2010 г.

© С.С.Арутюнян, Н.Д.Савенкова, В.И.Ларионова, 2010
УДК 616.61-006.2

С.С. Арутюнян¹, Н.Д. Савенкова¹, В.И. Ларионова²

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ ПОЛИКИСТОЗ ПОЧЕК У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

S.S. Arutyunyan, N.D. Savenkova, V.I. Larionova

AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN AND ADULTS

¹Кафедра факультетской педиатрии, ²лаборатория молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике Научно-исследовательского центра Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

Данный обзор является обобщением современных представлений о генетике, механизмах развития, клинике, диагностике аутосомно-доминантного поликистоза почек (АДПП). Представлены количественная и качественная характеристика мутаций в генах, ответственных за развитие заболевания, новейшие критерии УЗИ-диагностики АДПП, препараты для патогенетической терапии АДПП, которые проходят III фазу контролируемых клинических исследований.

Ключевые слова: аутосомно-доминантный поликистоз почек, полицистин 1, полицистин 2.

ABSTRACT

This review is a conclusion of up-to-date conceptions about genetics, mechanisms of development, clinical features and diagnostics of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). The quantitative and qualitative description of mutations in causative genes, novel criteria for ultrasound diagnostics of ADPKD and agents for pathogenetic therapy of ADPKD, which are under phase III controlled clinical trials are presented.

Key words: autosomal dominant polycystic kidney disease, polycystin 1, polycystin 2.

Целью данного обзора является обобщение имеющихся в литературе сведений о клинико-генетических особенностях аутосомно-доминантного поликистоза почек.

Поликистозная болезнь почек (Polycystic kidney disease) включает в себя все случаи образования множественных кист в паренхиме обеих почек. По типу наследования различают аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПП-ОММ 601313 и 613095) и аутосомно-рецессивный поликистоз почек (АРПП-ОММ 263200) [1–3]. АДПП – одно из самых распространенных наследственных заболеваний почек, характеризующееся возраст-зависимым развитием множественных кист в обеих почках, приводящим к нефромегалии и почечной недостаточности. Частота встречаемости колеблется в пределах 1:400–1:1000 живорожденных [4], что составляет примерно 12,5 миллионов больных во всем мире.

Генетика АДПП. АДПП генетически гетерогенен, в 85% случаев он обусловлен мутацией гена PKD1 (ММ 601313), в 15% – гена PKD2 (ММ

173910). Предполагалось также существование третьего гена АДПП, но, согласно последним исследованиям, это маловероятно [5]. Описаны случаи транс-гетерозиготного наследования с мутациями в обоих генах, которые протекают тяжелее, и все же больные достигают зрелого возраста, но гомозиготные мутации, как PKD1, так и PKD2, не совместимы с жизнью [6].

PKD1 – довольно большой по размеру (52 Kb) ген, состоящий из 46 экзонов, длина кодируемой транскрипты ≈14 Kb, расположение – 16p13,3. Известно, что три четверти 5' конца гена (экзоны 1–33) повторяются приблизительно 6 раз на той же хромосоме 16, в виде высокомолекулярных (с идентичностью в ≈95%) псевдогенов, что усложняет генетическое тестирование PKD1 [7]. PKD2 (≈68 Kb) ген расположен на хромосоме 4 (4q21–q23). Он состоит из 15 экзонов, у него нет высокомолекулярных псевдогенов, длина кодируемой транскрипты – 5,4 Kb.

Продуктами генов PKD1 и PKD2 являются белки полицистин 1 (ПЦ1) и полицистин 2 (ПЦ2) соответственно. ПЦ1 и ПЦ2 являются представителями семейства TRP (transient receptor potential) ионных каналов, поэтому также называются TRPP1

Савенкова Н.Д. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии; E-mail: h.s.s@mail.ru

(Transient Receptor Potential Polycystic1) и TRPP2 (Transient Receptor Potential Polycystic2). ПЦ2 – более типичный представитель этого семейства ионных каналов, а ПЦ1 – далекий гомолог TRP [8]. ПЦ1 – мембранный гликопротеин, который состоит из 4303 аминокислот (АК), имеет структуру рецептора или молекулы адгезии и содержит: внеклеточный NH_2 -концевой домен (~ 3074 АК), цитоплазматический COOH -концевой домен (~197АК) и 11 трансмембранных доменов (1032АК). В С-концевом домене находится биспиральный участок, с помощью которого он взаимодействует с С-концевым участком ПЦ2. Предполагают, что ПЦ1 и ПЦ2 представляют из себя сигнальный комплекс рецептора и ионного канала [9]. ПЦ1 представлен в почках, мозге, сердце, костях, мышцах и бронхах [10]. Его экспрессия в почках, по-видимому, имеет возраст-зависимый характер, с максимальной концентрацией в позднем фетальном и раннем неонатальном периодах; после рождения экспрессия ПЦ1 резко снижается. Основной синтез в почках ПЦ1 происходит в эпителии дистальных канальцев и собирательной системы. Следует заметить, что кисты при АДПП в большинстве случаев развиваются именно из собирательной системы. В основном ПЦ1 обнаруживается на латеральных мембранах клеток – в местах межклеточных соединений, в первичных ворсинках и в десмосомах [11].

ПЦ2 (968АК) – неселективный катионный канал, проницаемый для Ca^{2+} . Он состоит из цитоплазматических N- и С-концевых участков и 6 трансмембранных сегментов. Между пятым и шестым сегментами находится предполагаемая щель для прохода ионов [12]. ПЦ2 представлен в почках, сердце, яичниках, яичках, гладкой мускулатуре сосудов и в тонкой кишке. В почках выявляется во всех отделах нефрона, за исключением тонкой части петли Генле и клубочка, более выражен в дистальных отделах. В основном ПЦ2 локализован в первичных ворсинках почечной ткани, в мембране эндоплазматического ретикулума. В отличие от ПЦ1, экспрессия ПЦ2 относительно устойчива на протяжении жизни [13].

Примечательно, что кисты при АДПП развиваются фокально, в этот процесс вовлекается только 5% нефронов. Для объяснения этого факта предложена гипотеза «двойного поражения» («two-hit hypothesis») [14]. Согласно этой гипотезе, «первым поражением» является генеративная мутация в одной из двух копий (аллелей) PKD1 или PKD2. Этого недостаточно, чтобы данная клетка превратилась в кистозную, так как второй аллель функционирует нормально. Киста образуется, только

когда в данной клетке возникает соматическая мутация второй «нормальной» аллели – «второе поражение». Это подтверждается обнаружением соматических мутаций в генах PKD1 и PKD2 в тканях почки и печени больных с АДПП. Этот феномен называется также «потеря гетерозиготности» (loss of heterozygosity-LOH). Доказано, что при таком механизме развития кист необязательно полное отсутствие белка полицистина. Описано развитие кист как при низкой, так и чрезмерной экспрессии полицистина [15,16]. В последнее время появилось много данных, которые не позволяют объяснять фокальное развитие кист только «two hit»-механизмом. Возможно, существует добавочный пусковой фактор. Предполагают, что таковым может являться высокий пролиферативный потенциал отдельных участков почки в различные периоды развития [17].

Генное воздействие на фенотип АДПП. АДПП1 (мутация в гене PKD1) протекает тяжелее, чем АДПП2 (мутация в гене PKD2). Все публикации о случаях АДПП с ранним началом, для которых известен причинный ген, связаны с PKD1. Распространённость гипертензии в 4 раза больше в популяции с АДПП1, инфекции мочевыводящих путей и гематурия также чаще обнаруживаются при этом типе. Больные с АДПП1 достигают терминальной почечной недостаточности на 20 лет раньше – в 53 года при АДПП1 и в 69,1 года – при АДПП2 (оба значительно отличаются от популяции – 78 лет) [18]. В связи с этой разницей процентное соотношение АДПП2 с годами растёт: 39,1% больных, достигших терминальной стадии ХБП после 63 лет, имеют PKD2-мутацию [19]. По мнению М. Баруа и соавт. (2009) по тяжести заболевания можно предсказать, какой ген вовлечен в развитие заболевания: если в семье есть больной с АДПП, у которого развилась терминальная почечная недостаточность до 55 лет, то высока вероятность наличия мутации в PKD1-гене, если же – после 70 лет, то – в PKD2-гене [20]. Частота внутривенных аневризм (ВЧА) и тяжелого поликистозного поражения печени приблизительно равна при АДПП1 и АДПП2. Доказано, что в одном и том же возрасте при АДПП1 размер почек намного больше, чем при АДПП2, а большой объем почек сопряжен с быстрым прогрессированием заболевания. Тяжесть АДПП1 объясняется тем, что больше кист возникает на более раннем этапе развития болезни, а не потому, что уже существующие кисты быстрее увеличиваются в размере. Следовательно, процесс цистогенеза состоит из ген-зависимого этапа развития кист и ген-независимого этапа увеличения кист. Выявлено также,

Таблица 1

Количественное соотношение разных видов патогенных мутаций в генах PKD1 и PKD2 [составлено по данным ADPKD Mutation Database [<http://pkdb.mayo.edu>] (2007)]

Ген	PKD1		PKD2	
Общее количество патогенных мутаций	436		115	
Тип мутаций	Явно патогенные 308	Вероятно патогенные 128	Явно патогенные 97	Вероятно патогенные 18
frameshift	134	-	50	-
nonsense	110	-	30	-
splice	32	13	14	3
deletions and large deletions	27	20	2	4
insertions	3	2	1	1
substitutions	2	93	-	11
large duplication	1	-	-	-

что при АДПП2 есть половые различия в сроках достижения терминальной стадии ПН: у мужчин – в среднем 68,1 года, у женщин – 76, а при АДПП1 различия не отмечены [21]. На сегодняшний день известно 836 мутаций гена PKD1 и 139 мутаций гена PKD2, из которых патогенны 436 и 115 соответственно (табл. 1).

Количественное распределение мутаций по длине генов неравномерно – больше всего мутаций зарегистрировано в экзонах 5, 15, 44, 45 и 46 в PKD1 и в экзонах 1 и 6 в PKD2 (табл. 2 и 3).

Известно, что от позиции мутации в гене PKD1 зависит тяжесть заболевания: 5'-локализация мутаций приводит к развитию терминальной стадии почечной недостаточности на 3 года ранее, чем 3'-локализация (53 и 56 лет, соответственно), однако прямая зависимость от типа мутации не установлена. Известно также, что пациенты с 5'-концевыми мутациями более склонны к внутречерепным аневризмам (ВЧА), в особенности те, у кого отмечались геморрагические инсульты до 40-летнего возраста или семейная отягощенность по данной патологии [22].

Модифицирующие факторы. При АДПП наблюдается значительная внутрисемейная вариабельность симптомов заболевания. Терминальная стадия ХПН у детей может развиваться как на 26,3 года ранее, так и на 27,2 года позже по сравнению со своими родителями. Возраст достижения терминальной стадии ХПН у родных братьев и сестер значительно варьирует по сравнению с аналогичными данными у монозиготных близнецов, что говорит в пользу генетической обусловленности. Описан случай с дизиготными близнецами, когда у одного из них отмечено раннее начало заболевания, а у другого – более типичное для АДПП течение [23]. Есть много исследований, ка-

сающихся воздействия генов-кандидатов. Тазон-Вега и соавт. (2007) опубликовали результаты исследования, целью которого являлось выявление ассоциации полиморфизма семи генов-кандидатов (NOS3-синтаза эндотелиального оксида азота, АСЕ-ангиотензин-превращающий фермент, TGFβ-фактор роста опухоли β1, BDKRB1 и BDKRB2- рецепторы брадикинина 1 и 2, EGFR-рецептор фактора эпидермального роста и PKD2) с возрастом развития терминальной стадии

ХПН у 355 пациентов из 131 семьи с АДПП1. Не установлена значительная связь прогрессирования заболевания с каким-либо из них [24].

Роль негенетических факторов. Очевидно, что на проявления АДПП воздействуют и негенетические факторы. Об этом свидетельствует, например, тот факт, что кистозное поражение печени тяжелее протекает у женщин, особенно у тех, кто принимал гормональные контрацептивы, замещающую эстрогенную терапию, и у кого в анамнезе многократные беременности. Считают, что у мужчин при АДПП скорость увеличения размера кист выше, чем у женщин, и терминальная стадия ХПН при АДПП2 возникает раньше у мужчин, что говорит о роли половых гормонов, способных изменить течение болезни. Доказано, что кофеин может повышать продукцию cAMP в кистобразующих клетках, тем самым стимулируя пролиферацию и секрецию жидкости [25]. Курение также является фактором риска более быстрого прогрессирования почечного поражения и развития ХПН, особенно у мужчин.

Патогенез развития кист. В патогенезе развития кист ключевую роль играют [40]:

- нарушение экспрессии и функции РЭФР (рецептор эпидермального фактора роста);
- снижение количества внутриклеточного Ca^{2+} с отклонениями во внутриклеточной cAMF сигнальной системе;
- нарушение структуры и/или функции первичных ресничек;
- изменения во взаимодействиях клетка–клетка и клетка–матрикс.

Эти патогенные процессы лежат в основе трех фундаментальных причин развития и прогрессирующего расширения кист, каковыми являются:

- 1) гиперплазия канальцевых клеток;

Таблица 2

**Количественная и качественная характеристика явно
патогенных мутаций гена PKD1 по локализации** [составлено по данным ADPKD Mutation Database
[http://pkdb.mayo.edu] (2007)]

Участок	Общее количество мутаций	Количество мутаций по типам	Участок	Общее количество мутаций	Количество мутаций по типам
EX1	6	Frameshift -5 Deletion -1	EX 33	2	Nonsense-2
EX 2	1	Nonsense -1	EX 34	3	Frameshift-1 Nonsense-2
EX 3	1	Frameshift -1	EX 35	2	Nonsense-2
EX 4	2	Frameshift -1 Nonsense -1	EX 36	4	Frameshift-3 Nonsense-1
EX 5	11	Frameshift -4 Deletion -1 Nonsense -6	EX 37	2	Frameshift-2
EX 6	1	Frameshift -1	EX 38	5	Frameshift-3 Nonsense-2
EX 7	3	Frameshift -2 Nonsense -1	EX 39	4	Frameshift-1 Nonsense-1 Deletion-2
EX 8	5	Frameshift -3 Nonsense -2	EX 40	7	Frameshift-5 Nonsense-2
EX 10	5	Frameshift -5	EX 41	6	Frameshift-2 Nonsense-4
EX 11	8	Frameshift -4 Nonsense -3 Large deletion (EX11-15) 1	EX 42	5	Frameshift-3 Nonsense-2
EX 13	3	Frameshift 2 Nonsense 1	EX 43	4	Frameshift-1 Nonsense-3
EX 14	2	Nonsense 2	EX 44	11	Frameshift-3 Nonsense-8
EX 15	72	Frameshift 35 Deletion 3 Insertion 1 Nonsense 30 Large deletion (EX15; 5'(E4F1) -EX15; EX 15_IVS21) - 3	EX 45	18	Frameshift-10 Nonsense-7 Deletion-1
EX 16	7	Frameshift - 4 Nonsense - 3	EX 46	13	Frameshift-9 Nonsense- 3 Insertion -1
EX 17	5	Frameshift 2 Nonsense 3	IVS 1	3	Large deletion (5'-IVS 1; IVS1-EX18; IVS1-EX5)-3
EX 18	5	Frameshift 2 Nonsense 1 Deletion 1 Large deletion(EX18-EX21) 1	IVS 2	1	Splice-1
EX 19	4	Frameshift-1 Nonsense -3	IVS 4	1	Splice-1
EX 20	2	Frameshift-2	IVS 7	1	Splice-1
EX 21	5	Frameshift-3 Nonsense-1 Large deletion(5'(RAB26)-EX21) -1	IVS 9	1	Splice-1
EX 22	3	Frameshift-1 Nonsense-2	IVS 10	1	Splice-1
EX 23	8	Frameshift -4 Nonsense-2 Insertion-1 Substitution-1	IVS 11	1	Large deletion (IVS11- IVS34)-1
EX 24	2	Frameshift-1 Nonsense-1	IVS 13	2	Splice-2
EX 25	6	Frameshift-1 Nonsense-3 Deletion -2	IVS 14	3	Splice-3
EX 26	2	Frameshift-2	IVS 15	2	Splice-2
EX 27	2	Frameshift -1 Nonsense-1	IVS 16	3	Splice-2 Large deletion (IVS16-IVS21)-1
EX 28	5	Frameshift-2 Nonsense-2 Substitution (EX28-EX32)-1	IVS 17	1	Large duplication (IVS 17-EX18)-1
EX 30	2	Frameshift-2	IVS 18	1	Splice-1
EX 31	1	Nonsense-1	IVS 19	1	Splice-1
EX 32	1	Nonsense-1	IVS 21	2	Splice-2
			IVS 23	1	Splice-1
			IVS 24	1	Large deletion(IVS24-IVS30) -1
			IVS 26	1	Large deletion(IVS26- IVS38)-1
			IVS 29	1	Splice-1
			IVS 30	1	Large deletion(IVS30- IVS34)-1
			IVS 32	1	Splice-1
			IVS 34	1	Large deletion(IVS34- IVS46)-1
			IVS 35	1	Splice-1
			IVS 36	1	Splice-1
			IVS 37	1	Splice-1
			IVS 39	2	Splice (IVS39; IVS39-EX40)-2
			IVS 40	1	Splice-1
			IVS 43	1	Splice-1
			IVS 44	3	Splice-3
			IVS 45	1	Splice-1

Примечание. Здесь и в табл. 3: EX – экзон; IVS – интрон.

Таблица 3

Количественная и качественная характеристика явно патогенных мутаций гена PKD2 по локализации [составлено по данным ADPKD Mutation Database [http://pkdb.mayo.edu] (2007)]

Участок	Общее количество мутаций	Количество мутаций по типам
EX 1	15	Frameshift-9Frameshift (EX1-EX13)-1
EX 2	5	Nonsense-5
EX 3	4	Frameshift-3
EX 4	9	Nonsense-2
EX 5	6	Frameshift-3
EX 6	11	Nonsense-1
EX 7	3	Frameshift-5
EX 8	2	Nonsense-4
EX 9	3	Frameshift-2
EX 10	4	Nonsense-4
EX 11	7	Frameshift-7
EX 12	3	Nonsense-3
EX 13	8	Insertion -1
EX 14	3	Frameshift-1
IVS 1	2	Nonsense-2
IVS 2	2	Frameshift-1
IVS 4	3	Nonsense-1
IVS 5	1	Frameshift-3
IVS 7	1	Frameshift-4
IVS 8	1	Nonsense-4
IVS 11	3	Frameshift-1
IVS 12	1	Nonsense-2
IVS 14	1	Splice-2
		Splice-2
		Splice-2
		Large deletion (IVS4- IVS5)-1
		Splice-1
		Splice-1
		Splice-1
		Splice-3
		Splice-1
		Splice-1

2) преобладание процессов секреции над процессом абсорбции;

3) нарушение структуры и/или функции экстрацеллюлярного матрикса канальцев.

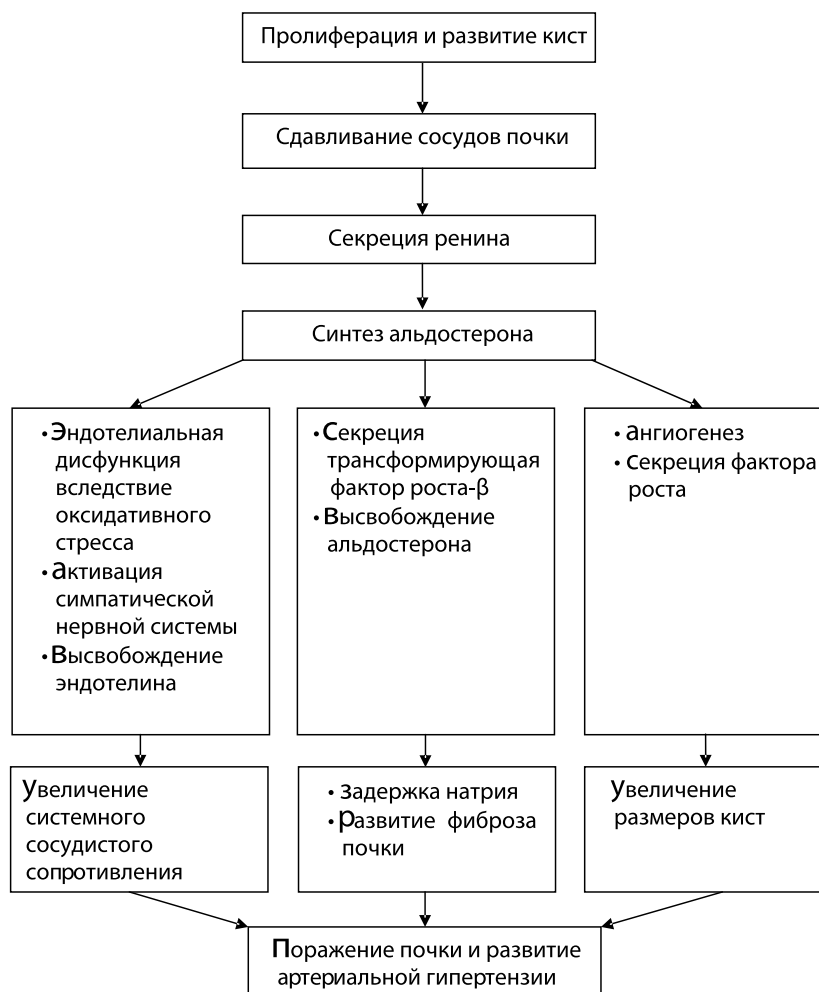
Гиперплазия канальцевых клеток с расширением участка стенки канальца – важнейший фактор развития и расширения кист. В стимуляции процессов пролиферации эпителиальных клеток канальцев важную роль играют ЭФР (эпидермальный фактор роста) и РЭФР. Обнаружена чрезмерная экспрессия РЭФР в тканях и большое количество ЭФР в кистозной жидкости. Доказана роль апоптоза в образования кист: ключевое значение имеет дисбаланс между процессами апоптоза и пролиферации [27].

Кистозная жидкость состоит из клубочкового

фильтрата только на ранних стадиях АДПП, пока киста соединена с канальцем. Когда киста достигает ~ 0,2 мм в диаметре, она изолируется от канальца, и дальнейшее увеличение в размере происходит за счет механизма трансэпителиальной секреции хлоридов опосредованного сАМФ. Хлориды проникают в клетку при помощи базолатерального $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^{2-}$ -котранспортера и накапливаются в цитоплазме. Хлоридовый канал (CFTR-cystic fibrosis transmembrane receptor) на апикальной мембране клетки обеспечивает переход хлоридов в полость кисты, далее происходит накопление натрия в полости, что, в свою очередь, обеспечивает ток воды через аквапорины [28]. Во многих *in vivo* и *in vitro* исследованиях показана роль количественных и качественных изменений активности $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ в развитии и расширении кист. Предполагается, что при АДПП повышение активности $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ в проксимальных канальцах посредством усиления вторично-активного транспорта (например: секреции органических анионов) приводит к осмотически-обусловленному накоплению жидкости. Есть сообщения о том, что в собирательных трубках $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФаза}$ располагается не на базолатеральной поверхности, как в нормальных клетках, а апикально, что может привести к изменению направления транспорта Na^+ , а значит – и воды и спровоцировать накопление жидкости в полости кисты. Однако, по мнению других авторов, поляризация $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ вторична по отношению к хронической ишемии. Вследствие расширения кист, происходит сдавливание кровеносных сосудов, и возникают участки гипоперфузии, что приводит развитию фиброза [2].

Третьей важной причиной развития и расширения кист являются нарушения во внеклеточном матриксе канальцев. Описаны диффузные ультраструктурные и биохимические нарушения в базальной мембране канальцев. Выявлены специфические дефекты биосинтеза и транспорта протеогликанов, экспрессии ламинина- α , коллагенов I и IV типа, металлопротеиназ в матриксе и их ингибиторов в ткани [29]. Вероятно, нарушенное взаимодействие клетки с матриксом усиливает процессы гиперплазии эпителиальных клеток и секреции внутрикистозной жидкости.

Показаны признаки повышенной васкуляризации вокруг кист и непрерывный процесс новообразования сосудов. Предполагается, что ангиогенез также участвует в патогенезе увеличения кист при АДПП: обеспечивает увеличивающиеся с ростом потребности кистозных клеток в питательных веществах, отвечает за повышенную проницаемость сосудов, способствуя секреции жидкости внутрь



Возможный патогенез развития АГ при АДПП (Eccer T., Schrier R. [36]).

кисты. Доказано, что полицистины локализованы в специальных структурах, которые воспринимают сигналы внеклеточного окружения, таких как: первичные реснички, адгезиновые комплексы. Их функция очень важна в регуляции внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} , и нарушения в этом гомеостазе и в сигнальной системе сАМФ играют центральную роль в патогенезе АДПП. В последнее время большое внимание уделяется роли первичных ресничек. Они представляют из себя тонкие, длинные, неподвижные выпячивания апикальной части мембраны эпителиальных клеток и выявлены во всех частях нефрона. В норме в канальцах реснички выступают в просвет и выполняют сенсорную функцию. В этом главная роль принадлежит комплексу ПЦ1–ПЦ2, который воспринимает механические и химические стимулы и преобразует их в ток Ca^{2+} через ПЦ2-канал. Это, в свою очередь, приводит к высвобождению Ca^{2+} из внутриклеточных резервов. При АДПП кистозные клетки теряют сигнальную систему, в них истощены резервы Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулу-

ме, что, в отличие от нормальных клеток, здесь не вызывает ответный приток Ca^{2+} и соответственно снижается также внутриклеточная концентрация Ca^{2+} . Нарушение внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} приводит к накоплению сАМФ, что, в свою очередь, способствует развитию и росту кист за счет активации клеточной пролиферации и стимуляции CFTR-опосредованной секреции хлоридов и жидкости. Несмотря на то, что в нормальных условиях сАМФ подавляет клеточную пролиферацию, при недостатке Ca^{2+} он усиливает этот процесс [30]. В дальнейшем пролиферация клеток может поддерживаться ЭФР-подобными факторами, присутствующими в кистозной жидкости, инсулин-подобным фактором роста-1, выявляемом в кистозной ткани и посредством активации mTOR (mammalian target of rapamycin). Протеин mTOR – киназа, активация которой приводит к гиперплазии клеток. Показано, что mTOR участвует в патогенезе АДПП [31].

Клинические проявления АДПП. Признаками почечного поражения при АДПП являются: снижение

концентрационной способности, снижение экскреции аммония и цитратов, нефролитиаз, артериальная гипертензия, болевой синдром и почечная недостаточность. Все эти проявления напрямую связаны с развитием и увеличением в размере кист в почках [32]. Снижение концентрационной способности встречается как у взрослых, так и у детей. Предполагается, что сниженная концентрационная способность и повышенный уровень вазопрессина в крови могут способствовать развитию кист, развитию гипертензии и прогрессированию ХБП, а также иметь вклад в развитии клубочковой гиперfiltrации, свойственной детям и молодым. Снижение экскреции аммония и цитратов также свойственны для АДПП и в купе с низким уровнем pH мочи приводят к образованию уратных и оксалатных камней в почках. Однако выявление камней и кальцификатов в паренхиме почек и стенках кист эффективнее при КТ-сканировании, так как УЗИ, в большинстве случаев, пропускает их. Выявлена также прямая корреляция между объемом почек и предрасположенностью

к камнеобразованию у больных с АДПП [33]. Артериальная гипертензия (АГ) – один из самых частых и ранних признаков АДПП, в основном она развивается до того, как обнаружится снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). АГ встречается у 60% взрослых больных с нормальной функцией почек и у 20–30% больных детей [34,35]. Средний возраст диагностики АГ составляет 32 года у мужчин, 34 года – у женщин и 13 лет – у детей. Наличие АГ у родителя с АДПП намного раз увеличивает риск ее развития у ребенка. Возможный патогенез развития АГ при АДПП представлен рисунке.

Неконтролируемая АГ является фактором риска для развития протеинурии, гематурии, быстрого снижения функции почек; повышенной заболеваемости и смертности от клапанных пороков сердца и аневризм; развития осложнений для плода и матери во время беременности [37]. Боль – самый частый симптом у взрослых больных с АДПП (≈60%). У детей болевой синдром, как единственный клинический признак, встречается в 24–25% случаев [35]. Острая боль связана с кровоизлиянием кисты, отхождением камней, инфицированием кисты, ретроперитонеальным кровотечением. Хроническая боль в боку и пояснице может не иметь никакой причины, кроме кисты

Почечная недостаточность. Несмотря на непрерывный рост кист, у большинства больных СКФ остается в пределах нормы, вплоть до 60 лет. К тому времени, когда СКФ начинает снижаться, почки, как правило, бывают значительно увеличены и деформированы. В среднем снижение СКФ происходит со скоростью 4,4–5,9 мл/мин/год. Факторами риска для прогрессирования заболевания являются мутация в PKD1-гене, мужской пол, развитие гематурии до 30 лет и гипертензии – до 35 лет, размер и особенно объем почек [39]. Доказано, что общий объем почек и объем кист растут экспоненциально (в геометрической прогрессии), и средний прирост составляет 5,3% в год. Увеличение объема коррелирует с нарушением функции почек: чем быстрее рост объема, тем стремительнее снижение функции [21].

Внепочечные проявления

Поликистозное поражение печени – самое распространенное внепочечное проявление АДПП, встречается и при PKD1- и при PKD2-мутациях. Развитию кист способствуют эстрогены, а также – факторы роста и цитокины, секретируемые в кистозную жидкость. У детей кисты в печени развиваются очень редко, частота встречаемости увеличивается с годами – в группе с больными от 15–24 лет – 58%, 25–38 лет – 85%, 35–46 лет –

94% [39]. Кисты в печени развиваются в среднем на десять лет позднее, чем кисты в почках. У женщин поликистозное поражение печени развивается в более раннем возрасте и протекает тяжелее, чем у мужчин [3]. Печеночные кисты при АДПП практически асимптомны и никогда не приводят к печеночной недостаточности. Кисты поджелудочной железы встречаются примерно в 10% случаев, течение их в основном бессимптомное, в редких случаях они могут сопровождаться рецидивирующим панкреатитом. Поэтому при диффдиагностике болей в животе у больных с АДПП панкреатит должен учитываться. Дивертикулы в толстой и двенадциперстной кишке встречаются довольно часто при АДПП [40]. Кисты в семенных пузырьках встречаются в 40–60% случаев, что иногда приводит к бесплодию. Другой причиной бесплодия у мужчин с АДПП является нарушенная подвижность сперматозоидов [41]. Кисты яичников не ассоциированы с АДПП. Кисты паутинной оболочки мозга встречаются примерно в 8% случаев, в основном имеют асимптомное течение, однако есть мнение, что они увеличивают риск развития субдуральных гематом [42]. Бронхоэктазы, выявляемые при КТ, встречаются чаще у больных с АДПП, чем у пациентов с другими хроническими заболеваниями почек (37 и 13% соответственно, $p=0,002$). Это связано с нарушением синтеза белка ПЦ1 в двигательных ресничках эпителия дыхательных путей [10]. При АДПП описано развитие нефротического синдрома с морфологической картиной мезангиопролиферативного, мембранозно-пролиферативного, мембранозного гломерулонефритов, минимальных изменений, фокального гломерулосклероза, IgA-нефропатии [43]. АДПП может сочетаться также с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, нефроптозом, с пузырно-мочеточниковым рефлюксом [44]. Сердечно-сосудистые поражения являются самыми важными некистозными проявлениями АДПП. В их число входят: аневризмы внутричерепных и коронарных артерий, реже – расширение корня аорты, расслоение грудной аорты и артерий шеи и головы, патологии клапанного аппарата сердца. Внутричерепные аневризмы (ВЧА) встречаются в среднем в 8–10% случаев АДПП. Есть четкая зависимость частоты ВЧА от семейного анамнеза. Не установлено зависимости от возраста, пола, наличия гипертензии, нарушения функции почек. Большинство ВЧА при АДПП бессимптомны, фокальные признаки, такие как паралич нервов или судороги, возникают из-за сдавливания конкретных структур увеличенной аневризмой. Возможны также транзиторные ишемические приступы в связи с эмболией аневризмы или сдавливани-

ем близлежащих сосудов [45]. Клапанные аномалии сердца часто диагностируют у больных с АДПП, особенно во взрослой популяции – пролапс митрального клапана (25–26%), митральная недостаточность (30–31%), трикуспитальная недостаточность (15%), недостаточность аортального клапана (8%), пролапс трикуспитального клапана (6%). Исследование, проведенное среди детей, показало, что у больных с АДПП пролапс митрального клапана встречается в 4 раза чаще, чем у их здоровых сибсов (12 и 3% соответственно) [46]. У больных с АДПП иногда выявляется перикардиальный выпот, который в большинстве случаев клинически не проявляется и хорошо переносится больными. Ввиду разнообразия и частоты поражений сердечно-сосудистой системы, показано эхокардиографическое исследование больных с поликистозом почек, особенно – при наличии шума при аускультации.

Особенности АДПП у детей. Спектр клинических проявлений у детей с АДПП очень широк, начиная с пренатальной ультразвуковой диагностики массивно увеличенных почек и олиго/ангидрамниона с возможной перинатальной смертью из-за дыхательной недостаточности, заканчивая случайными находками кист у детей, не имеющих каких-либо симптомов. Примерно 2–5% всех случаев АДПП приходится на возраст до 15 лет [1]. Это трактуется как раннее начало заболевания. Существует также определение «очень раннее начало» (VEO-very early onset) – когда заболевание проявляется до 18-месячного возраста [34]. Отдельные случаи заболеваемости и смертности в пери-, неонатальном периоде практически не отличаются от тяжелых форм АРПП. В случаях раннего развития заболевания существует повышенный риск такого же течения заболевания у сибсов больного, вследствие общности модифицирующих факторов в семье [1]. Факторами риска прогрессирования у детей являются раннее увеличение в размере почек, большое количество кист (10 и более до 12 лет), артериальная гипертензия выше 75 перцентили (учитывая рост, массу тела, пол) [47]. У детей вовлечение почек в патологический процесс может быть неравномерным, а иногда даже – односторонним. При АДПП1 кисты выявляются в 60% случаев до 5-летнего возраста, в 75–85% случаев – в возрасте 5–18 лет. У детей с 50% вероятностью АДПП (наличие болезни у родственников I и/или II степеней родства) обнаружение даже одной кисты в почке или увеличенной, гиперэхогенной почки имеет диагностическую значимость [1]. Так как заболевание наследуется аутосомно-доминантно, в случае обнаружения у ре-

бенка кист неизвестной этиологии для уточнения диагноза необходимо проведения УЗИ у родителей. При отсутствии кист на УЗИ у родителей моложе 30 лет необходимо обследовать также дедушку с бабушкой. В случаях, когда можно исключить наличие АДПП у родителей (одна киста или отсутствие кист у лиц в возрасте 40 лет и более) и отцовство не вызывает сомнения, нужно подумать о вероятности *de novo* мутации (8–10% всех случаев АДПП). В этом случае риск развития АДПП у сибсов минимален [48]. Показано, что функция канальцев у детей страдает намного раньше клубочков: признаки снижения концентрационной способности возникают задолго до изменения клубочковой фильтрации. Снижение клубочковой фильтрации детям, главным образом, не свойственно, за исключением редких 4–5% случаев развития терминальной стадии ХПН до совершеннолетнего возраста (у детей с очень ранним началом заболевания) [34,35]. Более типично возникновение клубочковой гиперфильтрации, которая может развиваться в среднем к 10 годам и достигать $142 \pm 33,2$ мл/мин/1,73 м² [49]. АГ встречается у 20–30% больных детей в среднем в возрасте 13 лет [34,35]. Болевой синдром у детей менее распространен и, как единственный клинический признак, встречается в 24–25% случаев [35]. Частота мочевого синдрома (в виде протеинурии и/или макрогематурии) варьирует в пределах от 10 до 38%, в зависимости от тяжести поражения почек [35,47]. Кисты в других органах у детей встречаются не столь часто как у взрослых, но могут обнаруживаться даже на первом году жизни [35,39].

Диагностика АДПП. Диагностика заболевания в большинстве случаев основывается на данных анализа родословной и визуализации почек с помощью УЗИ, КТ или МРТ. При необходимости используется молекулярная диагностика.

Ультразвуковое исследование почек является самым распространенным методом диагностики АДПП, в связи с его высокой диагностической точностью, безопасностью, общедоступностью. До недавнего времени широко использовались диагностические критерии Равина [50], для лиц с 50% риском АДПП, однако ввиду гетерогенности заболевания, чувствительность этих критериев существенно снижалась в случаях мутации в PKD2-гене. В связи с этим в 2009 году были разработаны новые, унифицированные критерии УЗИ – диагностики АДПП для лиц с 50% риском [48]. В табл. 4. представлены критерии Равина и унифицированные критерии УЗИ-диагностики АДПП.

В случаях необходимости оценки лиц с 50% риском, как потенциальных доноров почек, крайне

Таблица 4

Критерии УЗИ-диагностики АДПП для лиц с 50% риском
[Ravine D. et al. (1994), Pei Y. et al. (2009)]

Возраст (в годах)	Критерии	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР ¹	ПЦОР ²
Критерии Равина					
15–29	≥2 кист*	84,8	99,4	99,2	87,7
30–39	≥2 кист в каждой почке	82,8	100	100	87,5
40–59	≥2 кист в каждой почке	90	100	100	94,8
≥60	≥4 кист в каждой почке	100	100	100	100
Унифицированные критерии					
15–29	≥3 кист*	81,7	100	100	85,5
30–39	≥3 кист*	95,5	100	100	96,4
40–59	≥2 кист в каждой почке	90,0	100	100	94,8
≥60	≥4 кист в каждой почке	100	100	100	100

* – Односторонние или двусторонние.

¹ ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата.² ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

важны критерии исключения этого диагноза. В группе лиц старше 40 лет таким критерием является отсутствие кист в почках или наличие только одной кисты (ПЦОР 100%). В группе от 30 до 39 лет – отсутствие кист в почках имеет очень высокую прогностическую значимость, но полностью не исключает диагноз (ПЦОР 99,3%). В группе лиц моложе 30 лет для исключения диагноза необходимо проведение генетического тестирования [48]. Важно подчеркнуть, что вышеуказанные критерии разработаны только для УЗИ-диагностики АДПП. Для КТ или МРТ, разрешающая способность которых в несколько раз выше, чем у УЗИ, эти критерии не применимы.

**Молекулярно-генетическая
диагностика АДПП**

PKD-мутаций представляют из себя missense варианты, патогенность некоторых изменений трудно доказать. *Делеционно-дупликационный анализ.* Для выявления делеций/дупликаций могут быть использованы такие методы, как качественный ПЦР, ПЦР длинных фрагментов (long-range PCR), метод мультиплексной амплификации (multiplex ligation dependent probe amplification-MLPA), матричная геномная гибридизация (array genomic hybridization). Частота выявления делеций/дупликаций составляет ≈4% при PKD1 и ≈1% – при PKD2 [52].

Лечение АДПП в основном симптоматическое, ограничивается: контролем артериального давления и строгой коррекцией артериальной гипертензии; нивелированием боли, с помощью препаратов или, при необходимости, хирургическим

вмешательством – аспирация кисты, склерозирование кисты, хирургическая декомпрессия и нефрэктомия (используется только у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, при наличии сильных болей); лечением возникших осложнений (инфицирование кисты, разрывы кисты) [2]. Как отмечают К.К. Бадани и соавт. (2004), хирургическая декомпрессия не влияет на прогрессирование заболевания и не улучшает функцию почек, поэтому нельзя проводить ее с этой целью [53]. При

**Препараты для патогенетической терапии АДПП, которые
проходят III фазу контролируемых клинических исследований**
[составлено по данным Torres VE, Harris PC (2009), Belibi FA, Edelstein CL (2010)]

Таблица 5

Препарат	Фармакологическая группа	Мишень	Ссылки
Октреотид Ланреотид	Соматостатины длительного действия	Снижение количества сАМФ	[54, 55]
Толваптан Сиролимус (Рапамицин) Эверолимус	Антагонист V ₂ -рецептора Иммунодепрессанты	Снижение количества сАМФ Ингибция mTOR	[56] [57]
Правастатин	Статины	Антипролиферативное воздействие	[58]
Лизиноприл/ Телмисартан	АПФ-ингибитор/блокатор ангиотензиновых рецепторов	Антипролиферативное воздействие	[30,31]

развитии ХПН используются стандартные методы заместительной почечной терапии – перитонеальный диализ, гемодиализ, трансплантация почки. Возможно, в ближайшем будущем будет внедрена патогенетически обоснованная терапия АДПП, которая позволит предотвратить развитие и рост кист, улучшить функцию почек. На сегодняшний день большое количество препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза АДПП (аналоги соматостатина, ингибиторы вазопрессинных V_2 -рецепторов, ингибиторы РЭФР – тирозинкиназы, ингибиторы mTOR, ингибиторы циклин-зависимых киназ, ингибиторы TNF- α , препараты, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов, статины), проходят испытания на животных, а часть из них (табл. 5) – III фазу контролируемых клинических исследований [31].

С внедрением новых методов лечения АДПП, эффективность которых будет тем выше, чем раньше они будут назначены, возникнет необходимость в максимально ранней постановке диагноза – еще до развития кист в почках. В связи с этим особую важность приобретет молекулярно-генетическая диагностика АДПП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bergmann C, Zerres K. Polycystic Kidney Disease: ADPKD and ARPKD. In: Comprehensive *Pediatric Nephrology*. Geary DF, Schaefer-Mosby F. eds. Elsevier, 2008;155-178
2. Dell K, Sweeney WE. Polycystic Kidney Disease. In: *Pediatric Nephrology-Sixth edition* Avner E.D., Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. eds. Springer, 2009; 849-887
3. Somlo S, Guay-Woodford LM. Polycystic Kidney Disease. In: *Genetic Diseases of the Kidney*. Lifton R, Somlo S, Giebisch G, Donald W. et al. Elsevier 2009; 393-424
4. Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004; 350:151-164
5. Paterson A, Pei Y. A third gene for autosomal dominant polycystic kidney disease? *Kidney Int* 1998; 54: 1759-1761
6. Paterson AD, Wang KR, Lupea D, St George-Hyslop P et al. Recurrent fetal loss associated with bilineal inheritance of type 1 autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(1):16-20
7. Martin J, Han C, Gordon LA et al. The sequence and analysis of duplication-rich human chromosome 16. *Nature* 2004; 432: 988-994
8. Nilius B, Owsianik G, Voets T, Peters JA. Transient receptor potential cation channels in disease. *Physiol Rev* 2007; 87: 165-217
9. Huang AL, Chen X, Hoon MA et al. The cells and logic for mammalian sour detection. *Nature* 2006; 442: 934-938
10. Driscoll JA, Bhalla S, Liapis H, Ibricevic A et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease is associated with an increased prevalence of radiographic bronchiectasis. *Chest* 2008;133(5):1181-1198
11. Scheffers MS, van der BP, Prins F et al. Polycystin-1, the product of the polycystic kidney disease 1 gene, co-localizes with desmosomes in MDCK cells. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2743-2750
12. Li A, Tian X, Sung SW, Somlo S. Identification of two novel polycystic kidney disease 1-like genes in human and mouse genomes. *Genomics* 2003; 82: 498-500
13. Hidaka S, Konecke V, Osten L et al. PIGA-14, a novel coiled-coil protein affecting the intracellular distribution of polycystin-2. *J Biol Chem* 2004; 279:35009-35016
14. Reiders ST. Multilocus polycystic disease. *Nat Genet* 1992;1:235-237
15. Jiang ST, Chiou YY et al. Defining a link with ADPKD in mice with congenitally low expression of Pkd1. *Am J Pathol* 2006;8: 205-220
16. Thivierge C, Kurbegovic A, Couillard M, Guillaume R et al. Overexpression of PKD1 causes polycystic kidney disease. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 1538
17. Shibasaki S, Yu Z, Nishio S et al. Cyst formation and activation of the extracellular regulated kinase pathway after kidney specific inactivation of Pkd1. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 1505-1516
18. Hateboer N, van Dijk MA, Bogdanova N, Coto E et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. *Lancet* 1999;353: 103-107
19. Torra R, Badenas C, Perez-Oiler L et al. Increased prevalence of polycystic kidney disease type 2 among elderly polycystic patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 728-734
20. Barua M, Cil O, Paterson AD, Wang K et al. Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(8):1833-1838
21. Harris PC, Bae K, Rossetti S et al. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 3013-3019
22. Rossetti S, Chauveau D, Kubly V, Slezak J et al. Association of mutation position in polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene and development of a vascular phenotype. *Lancet* 2003; 361:2196-2201
23. Peral B, Ong A, San Millan JL et al. A stable, nonsense mutation associated with a case of infantile onset polycystic kidney disease 1. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 539-542
24. Tazon-Vega B, Vilardell M, Perez-Oiler L et al. Study of candidate genes affecting the progression of renal disease in auto-somal dominant polycystic kidney disease type 1. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1567-1577
25. Belibi FA, Wallace DP, Yamaguchi T, Christensen M et al. The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2723-2729
26. Wilson PD. Polycystic kidney disease: new understanding in the pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36:1868-1873
27. Ostrom L, Tang M, Gruss P, Dressler G. Reduced Pax2 gene dosage increases apoptosis and slows the progression of renal cystic disease. *Dev Biol* 2000; 219(2): 250-258
28. Grantham JJ. Mechanisms of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1997; 63: 93-97
29. Nakamura T, Ushiyama C et al. Elevation of serum levels of metalloproteinase-1, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and type IV collagen, and plasma levels of metalloproteinase-9 in polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2000; 20(1):32-36
30. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* 2009;76:149-168
31. Belibi FA, Edelstein CL. Novel targets for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19(3):315-328
32. Harris PC, Torres VE. Autosomal dominant polycystic kidney disease in GeneClinics: Clinical Genetic Information Resource [database online]. Copyright. University of Washington, Seattle. Available at <http://www.geneclinics.org>. Initial Posting: January 10, 2002. Last Revision: June 2, 2009
33. Nishiura JL, Neves RF, Eloi SR, Cintra SM et al. Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; (4), 838-844
34. Shamshirsaz A, Bekheirnia M et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease in infancy and childhood: progression and outcome. *Kidney Int* 2005; 68, 2218-2224
35. Андреева ЭФ. Клинико-генетическое исследование детей и подростков с поликистозом почек: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПбГПМА. СПб., 2008;18
36. Ecker T, Schrier R. Cardiovascular abnormalities in

autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 221-222

37. Qian Q, Hunter LW, Du H, Ren Q, Han Y, Sieck GC. Pkd2+/- vascular smooth muscles develop exaggerated vasocontraction in response to phenylephrine stimulation. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(2):485-493

38. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 369:1287-1301

39. Bae KT, Zhu F, Chapman AB, Torres VE et al. CRISP Consortium; Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal dominant polycystic kidney disease: the consortium for radiologic imaging studies of polycystic kidney disease cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 64-69

40. Kumar S, Adeva M, King BF, Kamath PS et al. Duodenal diverticulosis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3576-3588

41. Torra R, Sarquella J, Calabia J, Marti J et al. Prevalence of cysts in seminal tract and abnormal semen parameters in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(3):790-793

42. Leung GK, Fan YW. Chronic subdural haematoma and arachnoid cyst in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *J Clin Neurosci* 2005; 12(7):817-819

43. Савенкова НД. Нефротический синдром при наследственных заболеваниях. В: Савенкова НД, Папаян АВ, ред. *Нефротический синдром в практике педиатра*. Эскулап, СПб., 1999; 149-150

44. Осипов ИБ, Колесникова ИФ. Поликистоз почек у детей (классификация, этиопатогенез, клиника, диагностика, лечебная тактика). Методические рекомендации. ГПМА, СПб., 2000; 22 с

45. Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 269-276

46. Lumiaho A, Ikdheimo R, Miettinen R, Niemitukia L et al. Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(6):1208-1216

47. Godela M, Fick-Brosnhan, Zung V et al. Progression of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *Kidney Int* 2001; 59: 1654-1662

48. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson A. Unified Criteria for Ultrasonographic Diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 205-212

49. Wong H, Vivian L, Weiler G, Filler G. Patients with autosomal dominant polycystic kidney disease hyperfiltrate early in their disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(4):624-628

50. Ravine D, Gibson RN, Walker RG et al. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994; 343: 824-827

51. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, Torres VE et al. CRISP Consortium; Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2143-2160

52. Consugar MB, Wong WC, Lundquist PA et al. CRISP Consortium; Characterization of large rearrangements associated in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. *Kidney Int* 2008; 74: 1468-1479

53. Badani KK, Hemal AK, Menon M. Autosomal dominant polycystic kidney disease and pain – a review of the disease from aetiology, evaluation, past surgical treatment options to current practice. *J Postgrad Med* 2004; 50(3):222-226

54. Ruggenti P, Remuzzi A, Ondei P et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(1):206-216

55. Van Keimpema L, Nevens F, Vanslebrouck R, van Oijen MG et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2009; 137(5):1661-1668

56. Torres VE. Role of vasopressin antagonists. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(4):1212-1218

57. Perico N, Antiga L, Caroli A, Ruggenti P et al. Sirolimus therapy to halt the progression of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(6):1031-1040

58. Fassett RG, Coombes JS, Packham D, Fairley KF et al. Effect of pravastatin on kidney function and urinary protein excretion in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Scand J Urol Nephrol* 2010; 44(1):56-61

Поступила в редакцию 04.08.2010 г.
Принята в печать 16.09.2010 г.

© А.Л.Арьев, Н.А.Овсянникова, Г.Т.Арьева, Н.М.Жулев, 2010
УДК 616.831:616.611]-053.9(470.23-2):947.085

А.Л. Арьев¹, Н.А. Овсянникова¹, Г.Т. Арьева¹, Н.М. Жулев¹

СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ, ПЕРЕЖИВШИХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ БЛОКАДУ ЛЕНИНГРАДА

A.L. Ariev, N.A. Ovsiannikova, G.T. Arieva, N.M. Gzulev

GLOMERULAR FILTRATION RATE IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY, SURVIVORS OF THE SIEGE OF LENINGRAD

¹Кафедра геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Сравнительный анализ информативности расчетных методов определения скорости клубочковой фильтрации у людей пожилого и старческого возраста, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 138 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II стадии в возрасте от 65 до 92 лет. Анализ подверглись 2 группы: 100 пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда, и 38 пациентов, которые не подвергались в детском возрасте многофакторному стрессу («не блокадники»). Средний возраст составил – $74,63 \pm 5,25$ и $74,71 \pm 6,9$ года соответственно. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась двумя расчетными методами: по Cockcroft & Gault (CG) [1] и по формуле MDRD [2,3]. У 17 пациентов (блокадников) – средний возраст – $75,08 \pm 2,3$ и у 24 пациентов (не блокадников) – средний возраст $74,5 \pm 6,25$ исследовалась концентрация мелатонина в слюне. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** СКФ при использовании методики CG и MDRD у блокадников была достоверно ниже, чем у группы сопоставления, причем более низкие показатели регистрировались при использовании формулы Cockcroft & Gault. В исследовании определялись стадии хронической болезни почек. У блокадников были выявлены тесные прямые корреляционные зависимости между концентрацией мелатонина в слюне, возрастом и СКФ при использовании методики по CG. В то время как у «не блокадников» регистрировалась тесная корреляционная зависимость лишь между возрастом пациентов и СКФ по методике CG. Достоверная корреляционная зависимость по возрасту и СКФ по формуле MDRD была получена лишь в группе «блокадников». **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о более информативном расчетном скрининговом определении СКФ с использованием формулы Коккрафта–Гальта у пациентов пожилого и старческого возраста с ДЭ, а также у специального контингента – пациентов, переживших блокаду Ленинграда. Гипофильтрация, регистрируемая у блокадников, является специфическим феноменом, а не эквивалентом более высокой степени ХБП. Данный феномен, скорее всего, обусловлен морфофункциональными особенностями почек после перенесенного многофакторного стресса в детстве – блокада Ленинграда.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, дисциркуляторная энцефалопатия, пожилой и старческий возраст, долгожители, блокада Ленинграда.

ABSTRACT

THE AIM. The comparative analysis of informativeness of calculated methods of evaluation of glomerular filtration rate in the people of elderly and senile age, survivors of the Siege of Leningrad with discirculatory encephalopathy (DE). **PATIENTS AND METHODS:** the investigation was performed on 138 patients (age 65-92) with DE of stage 2. 2 groups have undergone to the analysis: 100 patients – survivors of the Siege of Leningrad and 38 patients who were not exposed at child's age to multifactorial stress («not residents of the Siege»). Middle age was $74,63 \pm 5,25$ and $74,71 \pm 6,9$ years accordingly. Glomerular filtration rate (GFR) was defined by two settlement methods: – Cockcroft and Gault equation and MDRD. At 17 patients (residents of the Siege) – middle age – $75,08 \pm 2,3$, and at 24 patients («not resident of the Siege») – middle age $74,5 \pm 6,25$ concentration of melatonin in a saliva was investigated. **RESULTS.** GFR at technique use on Cockcroft and Gault and MDRD at «residents of the Siege» was authentically more low, than at comparison group, lower levels at use of Cockcroft and Gault equation. Stages of chronic kidney disease (CKD) were defined in research. At residents of the Siege close direct correlation dependences between concentration of saliva melatonin, age and a technique of definition of GFR by Kokroft-Galt equation have been revealed. While at «not residents of the Siege» close correlation dependence was registered only between age of patients and of Kokroft-Galt equation. Authentic correlation dependence on age and a technique of calculation GFR under formula MDRD has been received only in «residents of the Siege» group. **CONCLUSION.** Results of the research testify on more informative settlement of GFR screening definition with use of the Kokraft-Galt equation at patients of elderly and senile age with DE, and also at a special contingent – patients endured the Siege of Leningrad. The hypofiltration registered at «residents of the Siege» is a specific phenomenon, instead of an equivalent of higher degree CKD. The given phenomenon, most likely, is caused by morphofunctional features of kidneys after the transferred multifactorial stress in the childhood – the Siege of Leningrad.

Key words: glomerular filtration rate, discirculatory encephalopathy, elderly and senile age, long-livers, Siege of Leningrad.

Арьев А.Л. E-mail: ariev_al@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, особенно среди пациентов пожилого и старческого возраста. В ближайшее время ожидается дальнейший рост числа больных с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Это связано как с процессом старения населения, так и увеличением частоты распространенности факторов риска, к которым относятся, прежде всего, артериальная гипертензия, дислипидемия и атеросклероз, метаболический синдром и сахарный диабет. Нарушение функции почек также является фактором риска развития цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний. До настоящего времени верификации и прогностической значимости хронической болезни почек (ХБП) в невропатологической практике уделяется недостаточное внимание.

С другой стороны – отсутствуют и достоверные критерии для использования различных скрининговых расчетных методов определения скорости клубочковой фильтрации у людей пожилого и старческого возраста и, в частности, для специальных контингентов, в данном случае – пациенты, пережившие в детском возрасте блокаду Ленинграда («блокадники»).

Цель исследования – проведение сравнительного анализа информативности скрининговых расчетных методов определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у людей пожилого и старческого возраста, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 138 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии. Возраст больных составил от 65 до 92 лет. Анализ подверглись 2 группы: 100 пациентов с ДЭ, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда, и 38 пациентов с ДЭ, которые не подвергались в детском возрасте многофакторному стрессу («не блокадники»). Средний возраст составил $74,63 \pm 5,25$ и $74,71 \pm 6,9$ года соответственно. Таким образом, различий в ведущей патологии и ее степени выраженности, так же как и в возрастном аспекте, не было. Имеющаяся сопутствующая патология была представлена компенсированными стадиями заболеваний. В исследование не включались пациенты с сахарным диабетом, онкологической патологией.

Скорость клубочковой фильтрации определялась двумя расчетными методами:

по Cockcroft & Gault (CG): $СКФ = (140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела (кг)} / Crp \times E$, где

$E = 1,23$ для мужчин, $1,04$ – для женщин

и по формуле MDRD: $СКФ = 186 \times (Crp)^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203}$

Стадия ХБП устанавливалась по классификации хронической болезни почек -NKF, K/DOQI [4].

У 17 пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда (средний возраст – $75,08 \pm 2,3$), и у 24 пациента с ДЭ, не подвергавшихся данному стрессу (средний возраст – $74,5 \pm 6,25$), было проведено исследование концентрации мелатонина в слюне (МТ).

Забор материала (слюны) осуществлялся у всех пациентов в строго фиксированное время – 11.00 – 12.00 ч, при условии строгого соблюдения «Протокола» определения экскреции 6-COMT. Материал представлял собой смешанную нестимулированную слюну (слюна «покоя») и собирался в капсулу Эппендорфа в объеме 1,0 мл, которую немедленно замораживали и хранили до лиофилизации при температуре -20°C . Пробы транспортировались в Центр биомедицинских исследований Тюбингенского университета, Германия для проведения радиоиммунологического анализа экскреции 6-COMT.

Статистическая обработка материала выполнялась на IBM PC с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.6.0, Statgraphics v.7.0, Statistix v.3.15 и др.). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторного влияния) принимали равным – 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сопоставлении величин скорости клубочковой фильтрации при использовании расчетных методов по CG и краткой формуле MDRD было выявлено, что у блокадников данный показатель был достоверно ниже, чем у пациентов группы сопоставления. Кроме того, были получены достоверные различия в полученных величинах при сопоставлении двух методов расчета. Более низкие показатели получены при использовании формулы CG (табл. 1, рис. 1).

Распределение исследуемых пациентов по стадиям ХБП в зависимости от методики определения СКФ выглядело следующим образом: у «блокадников» 1 стадия ХБП выявлялась с использованием методики подсчета по MDRD у 2%, 2

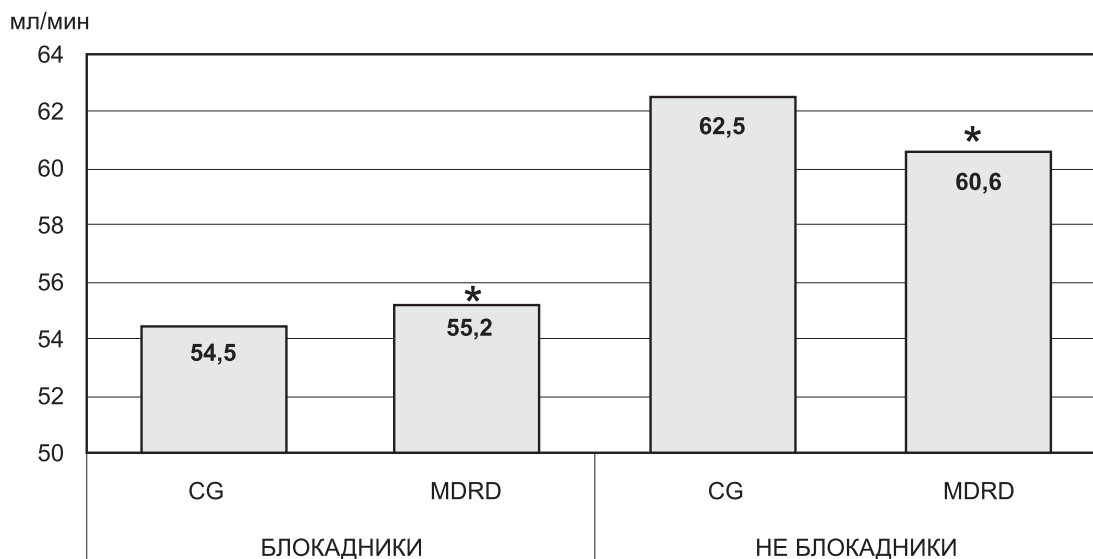


Рис. 1. Скорость клубочковой фильтрации у пациентов с ДЭ, перенесших и не перенесших в детском возрасте блокаду Ленинграда.

Таблица 1
Скорость клубочковой фильтрации у пациентов с ДЭ, перенесших и не перенесших в детском возрасте блокаду Ленинграда

Группы	n	Расчетная формула	СКФ (мл/мин/1,73м²), X±m
Блокадники	100	Cockcroft & Gault	54,51±18,77
		MDRD	55,19±16,28*
Не блокадники	38	Cockcroft & Gault	62,5±13,05
		MDRD	60,6±12,01*

* p<0,01.

стадия – у 32%, 3 стадия – у 64% и 4 стадия – у 2% пациентов. Приблизительно схожие результаты были получены при использовании методики CG, однако 4 стадия ХБП выявлялась у 4% пациентов. При аналогичном анализе у «не блокадников» различия были более выраженными. Так, при использовании методики MDRD 1 стадия вообще не регистрировалась, 2 стадия была выявлена у 47% пациентов, 3 стадия – у 53% и 4 стадия выявлена не была. В то время как при использовании формулы Cockcroft & Gault 1 стадия была выявлена у 5%, 2 стадия – у 47%, 3 стадия – у 47% и 4 стадия также выявлена не была.

Учитывая наличие специального контингента – пациенты, пережившие в детском возрасте блокаду Ленинграда, представилось интересным проведение сопоставительного анализа между показателями концентрации мелатонина в слюне, возрастом и методиками определения скорости клубочковой фильтрации (рис. 2).

При исследовании корреляционных зависимостей между концентрацией мелатонина в слюне, воз-

растом и методикой определения СКФ были получены весьма интересные данные. Так, при использовании Spearman Rank Order Correlations было показано, что у блокадников имеются тесные прямые корреляционные зависимости между концентрацией мелатонина в слюне, возрастом и СКФ, определяемой по методике CG (табл. 2). В то время как у «не блокадников» регистрировалась тесная корреляционная зависимость лишь между возрастом пациентов и СКФ, определяемой по методике CG (табл. 3).

Необходимо подчеркнуть, что достоверная корреляционная зависимость по возрасту и методикой подсчета СКФ по формуле MDRD была получена лишь в группе «блокадников» (см. табл. 2, 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка функции почек у людей пожилого, старческого возраста и долгожителей является до настоящего времени крайне актуальной проблемой и не разрешенной. Важность проблемы определяется, с одной стороны, выявлением истинного состояния функции почек, а с другой – спецификой подбора и дозирования фармакологических препаратов вследствие двуединости этой проблемы – фармакокинетика и функция почек.

Что затрудняет точное определение функционального состояния почек у этого контингента? Первое – это естественное старение почки, которое само по себе приводит к гипофильтрации и соответственно не может рассматриваться с позиции патологического состояния или хронической болезни почек. Второе – расово, этнически и национально детермини-

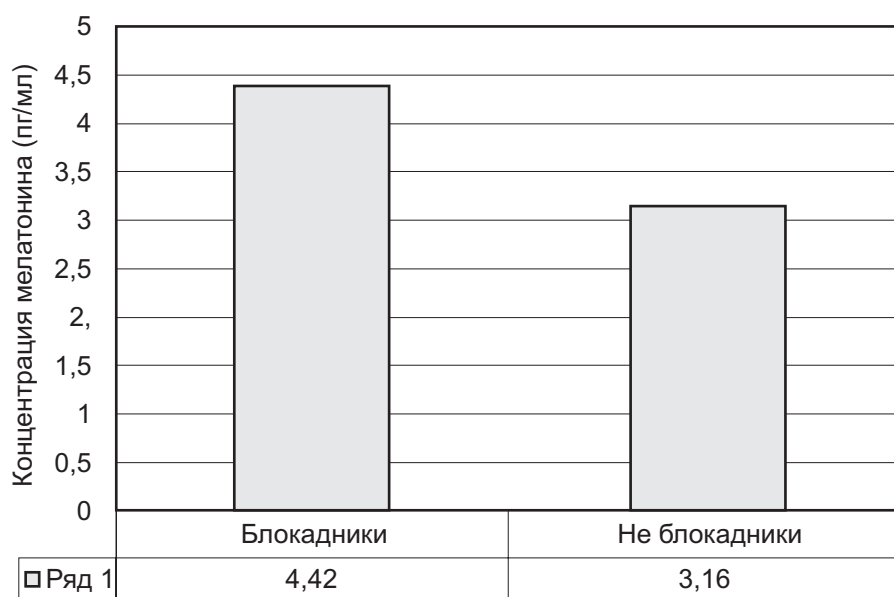


Рис. 2. Концентрация мелатонина в слюне у пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда, и группой сопоставления. Группа «блокадников» по показателю исходной концентрации МТ достоверно отличалась от группы «не блокадников» ($p < 0,003$).

Зависимость концентрации мелатонина в слюне от возраста и методики определения скорости клубочковой фильтрации у пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда (Spearman Rank Order Correlations)

Сравниваемые показатели	N	Spearman	t(N-2)	p-level
Возраст – Cockcroft & Gault	26	0,619523	3,866384	0,000738
Возраст – MDRD	26	0,623239	3,904231	0,000671
Возраст – МТ	26	0,421804	2,279074	0,031848

Зависимость концентрации мелатонина в слюне от возраста и методики определения скорости клубочковой фильтрации у пациентов группы сопоставления, не подвергавшихся многофакторному стрессу в детском возрасте (Spearman Rank Order Correlations)

Сравниваемые показатели	N	Spearman	t(N-2)	p-level
Возраст – Cockcroft & Gault	33	0,359518	2,14514	0,039887

рованно сниженные показатели функции почек. Третье – мультиморбидная патология у пожилых и стариков, которая снижает показатели функции почек и обуславливает постоянные колебания ведущего и определяющего показателя при расчетах СКФ – креатинина плазмы в течение суток. Четвертое – снижение мышечной массы у старых людей, что приводит к снижению креатинина плазмы. И наконец, пятое – завуалированная патология почек у пожилых и, в первую очередь, это тубулоинтерстициальная патология.

Возникают следующие два вопроса: как дифференцировать естественные иволютивные изменения в почке от патологических, и второе – каким скрининговым методом можно рассчитать функциональное состояние почек.

На первый вопрос в настоящее время ответа нет. Даже нефробиопсия в большинстве случаев не является диагностически значимым методом.

Что касается второго вопроса, то в настоящее время золотым стандартом измерения СКФ является клиренс инулина, который в стабильной концентрации присутствует

в плазме, физиологически инертен, свободно фильтруется в клубочках, не секретируется, не реабсорбируется, не синтезируется, не метаболизируется в почках. Однако определение клиренса инулина, так же как и клиренсов экзогенных радиоактивных меток (^{125}I -иоталамата и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA), и определение СКФ с применением цистатина С являются дорогостоящими и труднодоступными в рутинной практике и соответственно крайне редко используются [5]. Таким образом, методами выбора считаются два скрининговых расчетных способа определения функционального состояния почек – определение СКФ по CG и MDRD.

Насколько информативны скрининговые расчетные методики определения СКФ у пожилых и стариков и какой метод является предпочтительным?

Подавляющее число исследователей при сопоставлении этих двух методик го-

ворят о значительном завышении показателей СКФ при использовании формулы MDRD по сравнению с формулой CG [6–10]. По данным J. Gill и соавт. [11], разница показателей расчетной СКФ при использовании формул CG и MDRD у пожилых превышает 60%.

Аналогичные данные были получены в исследовании [12], выполненном на пациентах гериатрического возраста кардиологического профиля, подвергшихся эндоваскулярному хирургическому вмешательству, было показано, что полная формула

MDRD явно завышала показатели СКФ, а в ряде случаев давала значения на грани запредельных. При подсчете СКФ сокращенной формулой MDRD достоверных отличий между группами получено не было. И только при использовании формулы CG были получены закономерные и согласующиеся с литературными данными величины, достоверно отражающие как отличия СКФ в возрастных группах, так и их величины. В работе делается вывод, что для скринингового определения СКФ у людей пожилого и старческого возраста, в частности, у больных ишемической болезнью сердца, при подготовке к рентгеноэндоваскулярным вмешательствам лучше использовать формулу CG.

Тем не менее, ни один из перечисленных исследователей не дает безоговорочное предпочтение формуле CG. Делается вывод о том, что до настоящего времени нет пролонгированных исследований с достаточным количеством пациентов пожилого и старческого возраста и долгожителей для валидации какого-либо скринингового метода определения СКФ. В имеющихся работах либо малочисленная выборка, либо отсутствует строгая градация возрастных групп, либо не учитываются характер и степень функционального состояния жизнеобеспечивающих систем организма, коморбидные состояния, применяемая фармакотерапия и др.

Так, в исследовании J.-C. Lee и соавт. [10] было показано, что различия в показаниях СКФ с использованием формул CG и MDRD связаны не только с возрастным цензом, индексом массы тела и креатинином плазмы, но и с характером артериальной гипертензии, диабетом и полом обследуемых.

Интересным представляется исследование N.P. Singh и соавт. [13] и O. Viktorsdottir и соавт. [14], в которых делается заключение, что уравнения CG и MDRD не могут быть использованы в эпидемиологических исследованиях и необходимы дополнительные пролонгированные исследования для валидации методов определения СКФ в зависимости от места проживания, национальности, этноса, характера питания, антропологических особенностей и возраста.

Указаний в литературе (за исключением работы Г.Т. Арьевой, 2005, 2007, 2006) на связь концентрации мелатонина с функциональным состоянием почек нам не встретилось.

В исследованиях Г.Т. Арьевой [15–17] была показана взаимосвязь скорости репаративных процессов и концентрации мелатонина в слюне у пациентов пожилого и старческого возраста с одонтогенным периоститом челюсти, переживших в детстве блокаду Ленинграда – чем выше концентрация мелатонина, тем быстрее скорость репа-

рации. Также впервые Г.Т. Арьевой было показано, что концентрация мелатонина в слюне у пациентов, переживших в детстве блокаду Ленинграда, выше, чем у пациентов в аналогичной возрастной популяции (см. рис. 2), что свидетельствует о более высоких адаптивных способностях данного контингента. Хорошо известно, что мелатонин является ведущим гормоном гомеостаза организма.

Циркадианная амплитуда концентрации мелатонина в крови и слюне, составляющая 200–300% мезора в зрелом возрасте, становится едва различимой после 80 лет и уже заметно снижена на шестом десятке жизни человека [18].

С возрастом количество рецепторов (MEL1-A, MEL1-B, MEL1-C) к мелатонину в органах и тканях (эндотелий, сердце, головной мозг, почки и др.) снижается, что имеет значение в процессах нарушения гомеостатического при старении [19–22]. Не случайно пациенты пожилого и старческого возраста рассматриваются через призму цереброкардиоренального континуума [23, 24].

Однако во многих работах было показано, что концентрация мелатонина в слюне и крови у ряда людей пожилого и старческого возраста и, особенно у долгожителей, выше среднестатистических значений, что и предопределяет, по их мнению, долгую и здоровую старость [25]. Ключевым патогенетическим механизмом этого феномена является мощная антиоксидантная защита, опосредованная высокой концентрацией мелатонина [26].

Можно полагать, что наличие высокой концентрации мелатонина у пациентов гериатрического возраста свидетельствует о более сохранном гомеостазе организма и, в частности, функционального состояния почек.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о более информативном расчетном скрининговом определении СКФ с использованием формулы Коккрофта–Гальта у пациентов пожилого и старческого возраста с ДЭ, а также у специального контингента – пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда. У последних регистрируются достоверно более низкие показатели СКФ, однако вряд ли это можно объяснить более выраженной стадией ХБП. Более того, наличие высокой концентрации МТ и, как следствие, мощная антиоксидантная активность у блокадников предполагает его естественное участие в защите от свободнорадикальных атак и является предиктором более сохранной функции почек.

Нам представляется, что феномен более выраженной гипофилтрации, скорее всего, обусловлен морфофункциональными особенностями почек

после перенесенного многофакторного стресса в детстве – блокады Ленинграда. Необходимо проведение дальнейшего исследования для подтверждения данной гипотезы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У всех больных с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии регистрируется хроническая болезнь почек на разных стадиях, причем у большинства из них III стадии.

2. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии, перенесших в детском возрасте блокаду Ленинграда, 3 стадия ХБП регистрируется чаще (65–64% по сравнению с 47–53%).

3. Наличие ХБП у больных с ДЭ обусловлено как прогрессирующими инволютивными процессами в почках, коморбидной патологией, так и многофакторным стрессорным воздействием – блокада Ленинграда в детском возрасте.

4. При определении скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD имеет место завышение показателей функционального состояния почек.

5. Формулой выбора при скрининговых расчетах методах определения скорости клубочковой фильтрации у людей пожилого и старческого возраста, включая пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда, является уравнение Cockcroft & Gault.

6. Можно предполагать, что отличие уровня концентрации мелатонина в слюне у пациентов, перенесших в детском возрасте блокаду Ленинграда, обусловлено влиянием перенесенного многофакторного стрессорного воздействия (голод, холод, бомбежки, психоэмоциональный стресс и др.), вызвавшего перестройку адаптационных процессов в организме либо исходно было генетически детерминировано.

7. Несмотря на более низкие функциональные показатели почек у пациентов, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда, можно предполагать наличие более высоких компенсаторных возможностей почки вследствие произошедшей адаптации к гипофильтрации либо отсутствие или минимизацию воздействия феномена гиперфильтрации на почку в период онтогенеза, либо же генетически детерминированными особенностями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41
2. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-70

3. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *Am Soc Nephrol* 2000; 11: A0828
4. Foundation NK: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1-S000
5. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7 (6), Приложение 3
6. Laroche M-L, Charmes J-P, Marcheix A, Bouthier F, Merle L. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: Cockcroft-Gault formula versus Modification of Diet in Renal Disease formula. *Pharmacotherapy* 2006;26(7):1041–1046
7. 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: 763–773
8. Lamb EJ, Tomson CRV, Roderick PJ. Estimating kidney function in adults using formulae. 2005 *Ann Clin Biochem*; 42: 321–345
9. Garcia-Naveiro R, Rodriguez-Carmona A, Perez-Fontan M. Agreement between two routine methods of estimation of glomerular filtration rate in patients with advanced and terminal chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2005; 64:271–280
10. J-C Lee, I-M Kang, C-Y Chou, Y-H Tseng, C-C Huang, C-M Shih, W Chen. Difference between estimated glomerulofiltration rate by Modification of Diet in Renal Diseases and Cockcroft-Gault formula in general population. *J Ann intern med* 2009; 20,148-154
11. Gill J, Malyuk R, O, Djurdjev, A. Levin Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group – a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(10):2894-2899
12. Стоякина ЕВ, Арьев АЛ. Сопоставительный анализ расчетных методов определения скорости клубочковой фильтрации у пациентов пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца. *Клиническая геронтология*, 2008; 9(14):51
13. Singh NP, Ingle GK, Saini VK, Jami A, Beniwal P, Lal M, Meena GS. Prevalence of low glomerular filtration rate, proteinuria and associated risk factors in North India using Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease equation: an observational, cross-sectional study *BMC Nephrology* 2009, 10:4
14. Viktorsdottir O, Palsson R, Andresdottir MB, Aspelund TV, Gudnason OS. Prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate and proteinuria in Icelandic adults. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(9):1799-1807
15. Арьева ГТ, Арьев АЛ. Взаимосвязи концентрации мелатонина в слюне и рядом клинических характеристик пациентов старших возрастных групп амбулаторного хирургического стоматологического профиля. I международная науч.-практ. конф. «Пушковские чтения». *Сборник трудов*. СПб., 2005:135-137
16. Arieva GT, Arieval AL, Kvetnaia, TV, Kvetnoy IM. Melatonin, siege of Leningrad, comorbidity, dental pathology *Advances in Gerontology/ VI European congress 5-8 July, 2007//Abstract book* 2007; 3(20): 83-84
17. Арьева ГТ. Мелатонин в клиническом обосновании эффективности ксефокама при одонтогенном периостите у пациентов пожилого и старческого возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006
18. Iguchi H, Kato KL, Ibayashi H et al. Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects. *J Clin Endocrine Metab* 1982; 55: 287-297
19. Arendt J. *Melatonin and the mammalian pineal gland*. London, 1995; 331
20. Reppert SM, Weaver DR, Ebisawa T et al. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediated reproductive and circadian responses. *Neuron* 1994; 13:1177-1185
21. Steinhilber D, Brungs M, Werz O et al. The nuclear receptor for melatonin represses 5- lipooxygenase expression

in human B lymphocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 7073-7040

22. Pevet P. Melatonin and biological rhythms. *Therapie* 1998; 53: 411-420

23. Овсянникова НА, Арьев АЛ. Новое понятие – цереброкардиоренальный континуум. *Клиническая геронтология* 2009; 15(8-9): 72-73

24. Зайцев ЕЮ, Арьев АЛ. Кардиоренальный континуум у жителей блокадного Ленинграда, ретроспектива и современность. Особенности диагностики и лечения соматической патологии и ассоциированных болезней у жителей блокадного Ленинграда, их потомков и лиц пожилого воз-

раста. *Материалы науч.-практ. конф.*. СПб, 2010: 58-64

25. Zhao F, Liu Z.-Q, Wu D. Antioxidative effect of melatonin on DNA and erythrocytes against free radical-induced oxidation. *Chem Phys Lipids* 2008; 151: 77-84

26. Reiter RJ. The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories and the data. *Exp Gerontol* 1995; 30: 199-212

Поступила в редакцию 28.06.2010 г.

Принята в печать 16.09.2010 г.

© KDIGO, 2010
УДК 616.61-036.12:616.36-002]-07-08

KDIGO

ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ, ДИАГНОСТИКЕ, ОБСЛЕДОВАНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ ХБП

KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE PREVENTION, DIAGNOSIS, EVALUATION, AND TREATMENT OF HEPATITIS C IN CHRONIC KIDNEY DISEASE



Ограничения в ответственности

Данное практическое руководство основано на самой последней информации, доступной на момент публикации. Оно предназначено для оказания помощи в процессе принятия клинических решений. Данное руководство не является общепризнанным стандартом в клинической практике и не должно использоваться как таковое. Также оно не должно считаться единственно правильной тактикой ведения больных.

В клинической практике неизбежно встречаются различия в методах ведения больных. Это основано на наличии большого разнообразия клинических случаев, ресурсов для диагностики и лечения, принятых стандартов терапии в данном лечебном учреждении. Врач, использующий это руководство, обязан критически оценить данные рекомендации и принять решение, основанное на конкретной клинической ситуации. Содержащиеся в этом документе рекомендации по научно-исследовательской работе являются довольно общими и не должны считаться детальными инструкциями.

WORK GROUP MEMBERSHIP

Work Group Co-Chairs

Michel Jadoul, MD
Cliniques Universitaires St. Luc Universite Catholique
de Louvain Brussels, Belgium
David Roth, MD
Miller School of Medicine University of Miami Miami, FL

Work Group

Charles Edward Alpers, MD
University of Washington Medical Center
Seattle, WA
Roy D. Bloom, MD
University of Pennsylvania Medical Center
Philadelphia, PA
Fabrizio Fabrizi, MD
Maggiore Policlinico Hospital
Milan, Italy
Jacques Izopet, MD
Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse

Toulouse, France
Elizabeth Lindley, PhD
Leeds Teaching Hospitals NHS Trust
Leeds, UK
Paul Martin, MD
Mount Sinai School of Medicine
New York, NY
José M. Morales, MD
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid, Spain
Svetlozar Natov, MD
Kindred Hospital Northeast
Braintree, MA
Stanislas Pol, MD, PhD Hôpital Cochin Paris, France
K. Rajender Reddy, MD
University of Pennsylvania
Philadelphia, PA
Lionel Rostaing, MD, PhD
Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse
Toulouse, France

Lai Wei, MD, PhD
Peking University People's Hospital
Beijing, China

Liaisons:

Miriam Alter, PhD
University of Texas Medical Branch
Institute for Human Infections and Immunity
Galveston, TX
Daniel Lavanchy, MD
World Health Organization
Geneva, Switzerland
Catherine Meyers, MD
National Institutes of Health
National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney
Diseases
Bethesda, MD
Leonard B. Seeff, MD
National Institutes of Health
National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney
Diseases
Bethesda, MD

Evidence Review Team

**From the National Kidney Foundation Center
for Guideline Development and Implementation at
Tufts-New England Medical Center, Boston, MA**

Ethan Balk, MD, MPH, Project Director, Associate
Program Director, Evidence Based Medicine, Craig
Gordon, MD, MS, Assistant Project Director, Amy
Earley, BS

and

Jonathan Craig, MBChB, FRACP, PhD, University
of Sydney, Australia, John Ioannidis, MD, University
of Ioannina, Greece

**In addition, support and supervision were
provided by:**

Katrin Uhlig, MD, MS, Program Director,
Nephrology, Joseph Lau, MD, Program Director,
Evidence Based Medicine, Andrew S. Levey, MD,
Center Director

KDIGO BOARD MEMBERS

Garabed Eknoyan, MD KDIGO Co-Chair
Norbert Lameire, MD KDIGO Co-Chair

Mona Al Rukhaimi, MD, FRCP
Sharon P. Andreoli, MD
Mustafa Arici, MD

Kamal F. Badr, MD
Rashad S. Barsoum, MD
Gavin J. Becker, MD, FRACP
Ezequiel Bellorin-Font, MD
Fred Brown, MBA, FACHE
Emmanuel A. Burdmann, MD
Jorge Cannata-Andra, MD
Fernando Carrera, MD
Jeremy R. Chapman, MD
Bruce Culleton, MD
Jean-Yves DeVos, RN
Kai-Uwe Eckardt, MD
Knud Erben
Denis P. Fouque, MD, PhD
Vivekanand Jha, MD
Michelle Josephson, MD
Bertram L. Kasiske, MD
Adeera Levin, MD, FRCPC
Nathan W. Levin, MD, FACP
Philip K.T. Li, MD, FRCP, FACP
Francesco Locatelli, MD
Alison MacLeod, MD
Linda McCann, RD, LD, CSR
Donna Mapes, DNSc, MS
Sergio A Mezzano, MD
Sharon Moe, MD
Saraladevi Naicker, MD
Brian Pereira, MD, DM
Miguel C. Riella, MD
Jerome Rossert, MD, PhD
Yusuke Tsukamoto, MD
Raymond Vanholder, MD
Yves Vanrenterghem, MD
Rowan Walker, MBBS, FRACP, MD
Haiyan Wang, MD
Christoph Wanner, MD
Jan Weening, MD
David Wheeler, MD, FRCP
Andrzej Wiecek, MD, PhD
Carmine Zoccali, MD

NKF-KDIGO Guideline Development Staff

Kerry Willis, PhD, Senior Vice-President for Scientific
Activities
Donna Fingerhut, Managing Director of Scientific
Activities
Michael Cheung, Guideline Development Director
Dekeya Slaughter-Larkem, Guideline Development
Program Manager
Sean Slifer, Scientific Activities Manager

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

AASLD	American Association for the Study of Liver Disease	HIV	Human immunodeficiency virus
ACEI	Angiotensin-converting enzyme inhibitor(s)	INR	International normalized ratio
ADA	American Diabetes Association	KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
ALT	Alanine aminotransferase	KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
ARB	Angiotensin receptor blocker(s)	MGN	Membranous glomerulonephritis
AST	Aspartate aminotransferase	MPGN	Membranoproliferative glomerulonephritis
AUC	Area under the curve	NAT	Nucleic acid test(ing)
CARI	Caring for Australians with Renal Impairment	NHANES III	Third National Health and Nutrition Survey
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	NIH	National Institutes of Health
CKD	Chronic kidney disease	NODM	New-onset diabetes mellitus
CSN	Canadian Society of Nephrology	PCR	Polymerase chain reaction
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study	PTDM	Post-transplant diabetes mellitus
EBPG	European Best Practice Guidelines	RCT	Randomized controlled trial
EIA	Enzyme immunoassay	ROC	Receiver operating characteristics
GFR	Glomerular filtration rate	RR	Relative risk
GN	Glomerulonephritis	SVR	Sustained virologic response
GRADE	Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation	SQ	Subcutaneous(ly)
HBV	Hepatitis B virus	TLR-3	TOLL-like receptor 3
HCV	Hepatitis C virus	TMA	Transcription-mediated amplification
		UK-RA	United Kingdom Renal Association
		USRDS	United States Renal Data System
		WHO	World Health Organization

Стадии хронической болезни почек (ХБП)

Стадия	Характерные черты	Клубочковая фильтрация (КФ) (мл/мин/1,75 мl)	Лечение
1	Повреждение почек с сохранной или повышенной КФ	≥90	1-5Т – если реципиент донорской почки 5Д – если пациент на диализе
2	Повреждение почек с незначительным снижением КФ	60-89	
3	Умеренное снижение КФ	30-59	
4	Значительное снижение КФ	15-29	
5	Почечная недостаточность	<15	

Перевод единиц измерения в международную систему мер

	Единицы измерения	Коэффициент пересчета	Международная система мер
Креатинин	мг/дл	88,4	мкмоль/л
Глюкоза	мг/дл	0,0555	ммоль/л

Примечание: мг/дл × коэффициент пересчета = значение в международной системе мер.

Уровень убедительности (достоверности) рекомендаций

Уровень	Настоятельность выполнения	Характеристика данных, лежащих в основе рекомендаций
Высокий	Рекомендации должны быть выполнены	Достоверны, получены в результате качественно проведенных исследований
Средний	Рекомендации должны быть приняты к сведению	Получены в результате удовлетворительно проведенных исследований
Низкий	Рекомендации могут быть учтены	Отсутствие научных данных, часто только рекомендации экспертов

Эта таблица комментирует три различных уровня убедительности рекомендаций. Для удобства, в дальнейшем тексте **высокий уровень убедительности рекомендаций будет выделен жирным шрифтом и подчеркнут**, средний – выделен жирным шрифтом, низкий – напечатан обычным текстом.

1

Заключительные рекомендации

Рекомендация 1: обследование на гепатит С больных с ХПН.

1.1. Больные с ХПН могут быть обследованы на наличие гепатита С (низкий).

1.1.2. Тест на гепатит С должен быть проведен пациентам на гемодиализе (ХБП 5) и кандидатам на трансплантацию почки (высокий).

1.2. Тест на гепатит С пациентов на гемодиализе.

1.2.1. Пациенты на гемодиализе должны быть обследованы на гепатит С, когда они только начинают лечение гемодиализом или когда они переводятся из одного диализного отделения в другое (высокий).

• В отделениях гемодиализа с низкой встречаемостью гепатита С сначала проводится ЕИА. Если тест положительный, рекомендуется назначить NAT (см. алгоритм 1) (средний).

• В отделениях с высокой встречаемостью гепатита С рекомендуется сразу назначать NAT. (см. алгоритм 1) (средний).

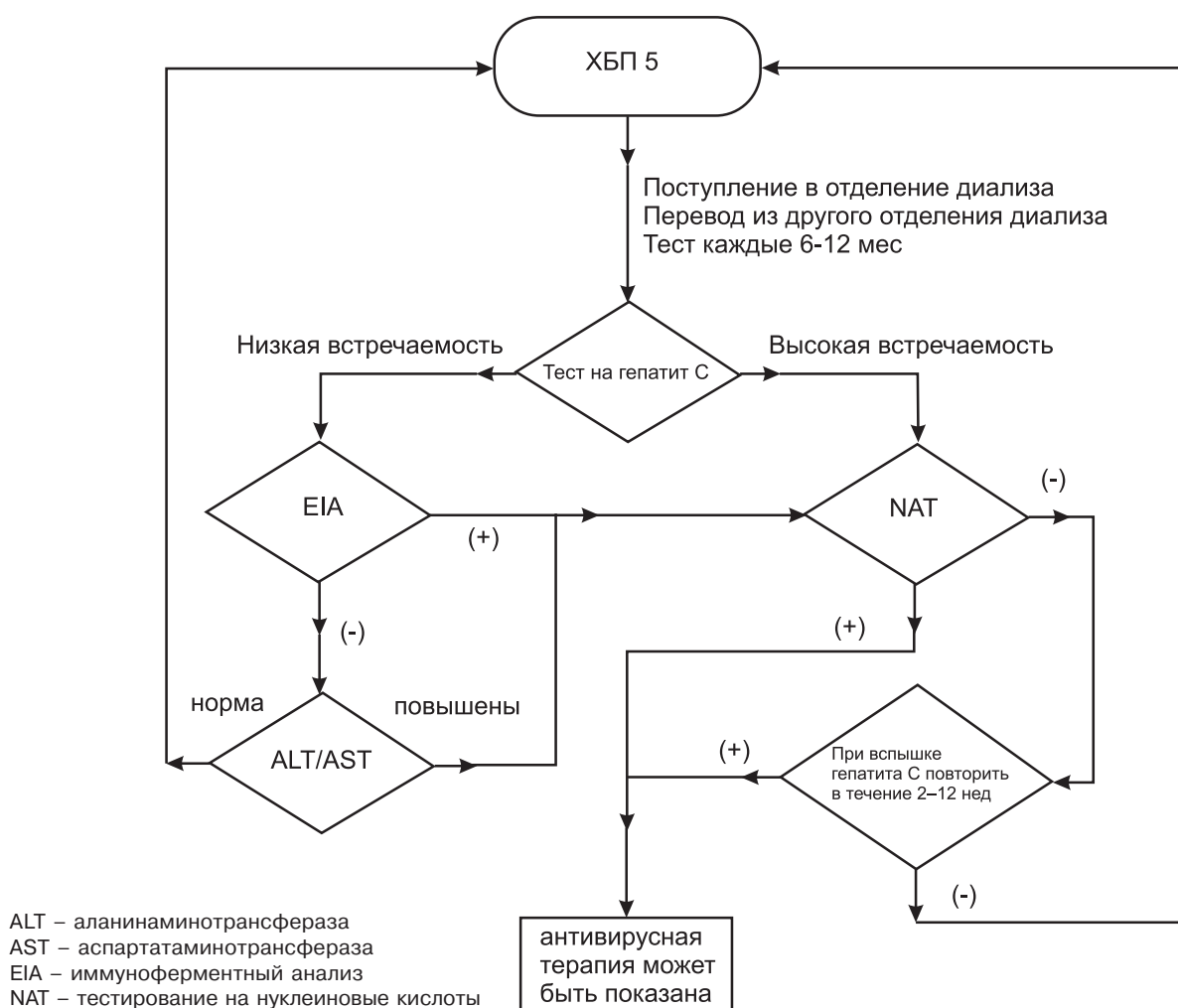
1.2.2. Если первый тест на гепатит отрицательный, рекомендуется повторять тест каждые 6–12 мес, предпочтительно ЕИА (средний).

1.2.3. NAT должен быть назначен больным на диализе с повышенным уровнем аминотрансфераз в сыворотке, необъяснимым другими причинами (высокий).

1.2.4. Если впервые диагностированная инфекция гепатита С подозрительна на внутрибольничную, NAT должен быть проведен всем контактным пациентам (высокий).

• Можно повторить NAT больным в последующие 2–12 нед, если первый тест оказался отрицательным (низкий).

Диагностический алгоритм 1. ХБП 5, пациенты на гемодиализе



Рекомендация 2: лечение гепатита С у пациентов с ХБП

2.1. Обследование пациентов с ХБП для антивирусного лечения гепатита С.

2.1.1. Пациенты с ХБП и гепатитом С могут считаться кандидатами на лечение антивиручными препаратами (низкий).

2.1.2. Предполагается, что решение по лечению принимается на основании соотношения риска, связанного с лечением, и потенциального благоприятного эффекта терапии, а также предполагаемой продолжительности жизни, возможности трансплантации почки и наличия сопутствующих заболеваний (низкий).

2.1.3. Предполагается, что пациентам с ХБП (за исключением реципиентов почки), страдающим острым гепатитом С, должно быть назначено противовирусное лечение. Наблюдение в течение 12 нед в надежде на спонтанное выздоровление (отрицательный NAT) необоснованно (низкий).

2.1.4. Предполагается провести лечение пациентам, которые считаются кандидатами для пересадки почки (низкий).

2.1.5. Проведение лечения пациентам с пересаженной почкой предполагается только в том случае, если ожидаемый благоприятный эффект лечения интерфероном явно больше риска отторжения трансплантата в результате побочного эффекта этого препарата (например, в случае фиброзного холестатического гепатита или угрожающего жизни васкулита) (низкий).

2.1.6. Можно провести антивирусное лечение пациентам с гломерулонефритом, вызванным вирусом гепатита С.

2.2. Лечение гепатита С в зависимости от стадии ХБП.

2.2.1. Пациенты с ХБП 1,2 могут получить комбинированное антивирусное лечение пегилированным интерфероном (связанным с молекулой полиэтиленгликоля) и рибавирином, как и больные без болезни почек (низкий).

Доза рибавирина должна быть подобрана в соответствии с переносимостью (низкий).

2.2.2. Пациентам с ХБП 3,4,5 стадии, но не на гемодиализе, проводится монотерапия пегилированным интерфероном, доза которого рассчитывается исходя из уровня КФ (низкий).

2.2.3. Пациентам с ХБП 5 стадии на гемодиализе лечение проводится стандартным интерфероном, доза которого рассчитана на КФ < 15 мл/мин/1,73м² (низкий).

2.2.4. Пациентам с пересаженной почкой, у которых возможный положительный эффект лечения

явно превосходит риск осложнений лечения (см. рек. 2.1.5), можно назначить монотерапию стандартным интерфероном (низкий).

2.3. Наблюдение за результатом лечения гепатита С у пациентов с ХБП.

2.3.1. Исчезновение РНК вируса гепатита С в течение 6 мес после завершения лечения предлагается использовать как тест для оценки ответа на антивирусную терапию (низкий).

2.3.2. Если ответ на терапию положительный (РНК вируса не определяется), можно повторять NAT ежегодно для подтверждения ремиссии (низкий).

• Для пациентов на гемодиализе тест можно повторять каждые 6 мес (низкий).

2.3.3. Вне зависимости от того, проводилась ли антивирусная терапия и каков ее результат, все больные гепатитом С должны быть обследованы на наличие осложнений и сопутствующих гепатиту заболеваний (высокий).

• **Пациенты с клинически или гистологически подтвержденным циррозом печени должны проходить обследование каждые 6 мес (высокий).**

• Пациентов без признаков цирроза печени можно обследовать ежегодно (низкий).

Руководство 3: профилактика гепатита С в отделении гемодиализа

3.1. Отделение гемодиализа должно соблюдать строгие меры профилактики инфекций, передающихся парентеральным путем, включая гепатит С (высокий).

• Изоляция пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, не замещает строгого соблюдения мер профилактики по предотвращению кровяных инфекций (низкий).

• **Использование диализных машин, предназначенных только для инфицированных вирусом гепатита С пациентов, не рекомендуется (средний).**

• Если невозможно избежать повторного использования диализатора, можно использовать диализатор от инфицированного вирусом гепатита С пациента повторно только после процедуры дезинфекции в строгом соответствии с мерами по предотвращению кровяных инфекций (низкий).

3.2. Меры по предотвращению инфекций (табл. 18,19) должны эффективно предотвращать контакт пациентов с кровью или биологическими жидкостями, содержащими кровь непосредственно, а также через инфи-

цированное оборудование и другие предметы (высокий).

- Можно организовать регулярные проверки диализного отделения по соблюдению мер по предотвращению кровяных инфекций (низкий).

Таблица 18. Меры по предотвращению инфекционных заболеваний (общие)

Определение

Диализное место—пространство и оборудование в диализном отделении, отведенное определенному пациенту. Это может быть отдельная палата, хотя в большинстве случаев диализные места в отделении ничем не отделены друг от друга.

Потенциально инфицированным называется предмет или любая поверхность диализного места, которое *могло* быть инфицировано кровью или биологическими жидкостями, содержащими кровь, если даже нет прямых признаков инфицирования.

Обучение

Програма непрерывного образования персонала по мерам предотвращения инфекций должна проводиться в каждом диализном отделении. Гигиеническая информация должна быть предоставлена также пациентам и посетителям отделения.

Обработка рук

Персонал должен мыть руки с мылом или специальным антисептическим средством и водой до и после любого контакта с пациентом или оборудованием диализного места. Допускается обработка рук антисептическим гелем на основе алкоголя, если на руках нет следов крови или других биологических жидкостей со следами крови. В дополнение к этим мерам персонал должен пользоваться разовыми перчатками для любого контакта с пациентом или потенциально инфицированным предметом диализного места. Если возможно, пациенты отделения тоже должны мыть руки или обрабатывать их антисептическим гелем на основе алкоголя при каждом посещении отделения или выхода из него.

Обработка оборудования (кроме диализных машин)

Одноразовые предметы должны быть выброшены после использования. Неодноразовые предметы следует дезинфицировать после каждого пациента.

Предметы, которые не могут быть дезинфицированы (лейкопластырь, кровоостанавливающие жгуты), должны использоваться только одним пациентом. Манжеты для измерения артериального давления должны принадлежать только одному пациенту или быть сделаны из материала, который может быть дезинфицирован.

Медикаменты и лекарственные формы не должны передаваться от пациента к пациенту. Лекарства во флаконах для многократного пользования или требующие разведения должны готовиться отдельно для каждого пациента в специально отведенном месте и не должны возвращаться в место приготовления после использования.

После каждого сеанса все потенциально инфицированные поверхности диализного места должны быть обработаны дезинфицирующим раствором. Поверхности, загрязненные кровью или другими биологическими жидкостями, должны быть обработаны раствором, содержащим как минимум 550 ppm гипохлорита (1:100 разведение 5% отбеливателя) или другим дезинфицирующим средством с антитуберкулезным эффектом.

Обработка использованного материала

Иглы должны быть собраны в специальные закрытые контейнеры из небьющегося материала. Нельзя допускать переполнения контейнеров. Выбрасывать иглы следует, не прикасаясь к контейнеру. Если конструкция контейнера не позволяет этого, следует сначала полностью завершить процедуру с пациентом, а затем выбросить иглу в контейнер.

Использованные диализаторы должны быть герметически упакованы перед транспортировкой их за пределы диализного места.

Таблица 19. Меры по предотвращению инфекционных заболеваний (диализные машины)

Определение

Защитный фильтр (обычно гидрофобный фильтр 0,2 микрон), расположенный между элементами слежения за давлением экстракорпоральной системы и системы диализной машины. Этот фильтр позволяет воздуху свободно проходить к элементу слежения за давлением системы диализной машины, но препятствует проникновению жидкости. Такая система одновременно предохраняет пациента от микробного загрязнения и машину — от загрязнения кровью. Внешний защитный фильтр расположен у элемента слежения за давлением в кровесодержащей системе. Внутренний фильтр расположен внутри машины. Его замена требует вызова специалиста технической поддержки производителя машины.

«Нерециркулирующие» машины пропускают диализный раствор через диализатор и затем в сброс. «Рециркулирующие» типы машин позволяют пропускать часть диализного раствора через диализатор несколько раз.

Защитный фильтр

Перед процедурой диализа персонал должен удостовериться, что соединение между фильтром и портом элемента слежения за давлением герметично, предотвратит намокание фильтра. Если фильтр намок, его необходимо заменить, так как намокший фильтр может изменить показатели давления. Использование шприца для удаления жидкости может повредить фильтр и привести к попаданию крови в диализную машину. Если намокание фильтра произошло после подсоединения пациента к машине, необходимо убедиться, что кровь не проникла через фильтр. Если жидкость заметна на машине, диализная машина не должна использоваться после окончания сеанса и отправлена для замены внутреннего фильтра и дезинфекции.

Наружная обработка

После каждого сеанса наружная поверхность диализной машины должна быть обработана слабым дезинфицирующим раствором, если нет видимых следов загрязнения. Если есть следы загрязнения кровью, требуется обработка раствором 500 ppm гипохлорита (1:100 разведение 5% отбеливателя). Конкретный дезинфицирующий раствор и его концентрация прилагаются производителем диализной машины. Если кровь или биологическая жидкость со следами крови проникла внутрь машины, аппарат не должен использоваться до тех пор, пока он не разобран и не продезинфицирован.

Дезинфекция внутреннего контура

Если используются диализные машины «рециркулирующего» типа, дезинфекция внутреннего контура не требуется в случае, если не случилось попадания крови в контур. В случае, если кровь попала во внутренний контур, необходимо провести дезинфекцию контура и соединения Хэнсена (Hensen) перед лечением следующего пациента. Следует удостовериться, что персонал имеет достаточно времени для внешней дезинфекции машины между пациентами. «Рециркулирующий» тип машин должен быть дезинфицирован каждый раз после процедуры гемодиализа.

Руководство 4: ведение пациентов с гепатитом С до и после трансплантации почки

4.1. Обследование на гепатит С и ведение пациентов перед трансплантацией почки.

4.1.1. Все кандидаты на трансплантацию почки должны быть обследованы на гепатит С (высокий).

- В регионах с низкой встречаемостью гепатита С следует назначить EIA, и если результат теста положительный, назначить NAT (средний).

- В регионах с высокой встречаемостью гепатита С обследование следует начать с NAT (средний).

4.1.2. Гепатит С не следует считать противопоказанием к трансплантации почки (средний).

4.1.3. Кандидатам на трансплантацию почки, инфицированным вирусом гепатита С, можно провести биопсию печени (низкий).

4.1.4. Кандидатам на трансплантацию почки, у которых биопсия печени выявила цирроз печени, но которые не имеют клинических признаков декомпенсации цирроза, трансплантацию почки можно проводить только с научно-исследовательской целью (низкий).

4.1.5. Кандидатов на трансплантацию почки, инфицированных вирусом гепатита С, можно лечить стандартным интерфероном до трансплантации почки (см. алгоритм 2) (низкий).

4.1.6. Кандидаты на трансплантацию почки, включенные в лист ожидания, могут быть обследованы на гепатит С (см. алгоритм 3) (низкий).

- Пациентам, никогда не обследованным на гепатит С, можно назначить EIA, если они находятся в регионах с низкой встречаемостью этого заболевания, и NAT, если они из регионов с высокой встречаемостью (см. Руководство 1.1.1) (низкий).

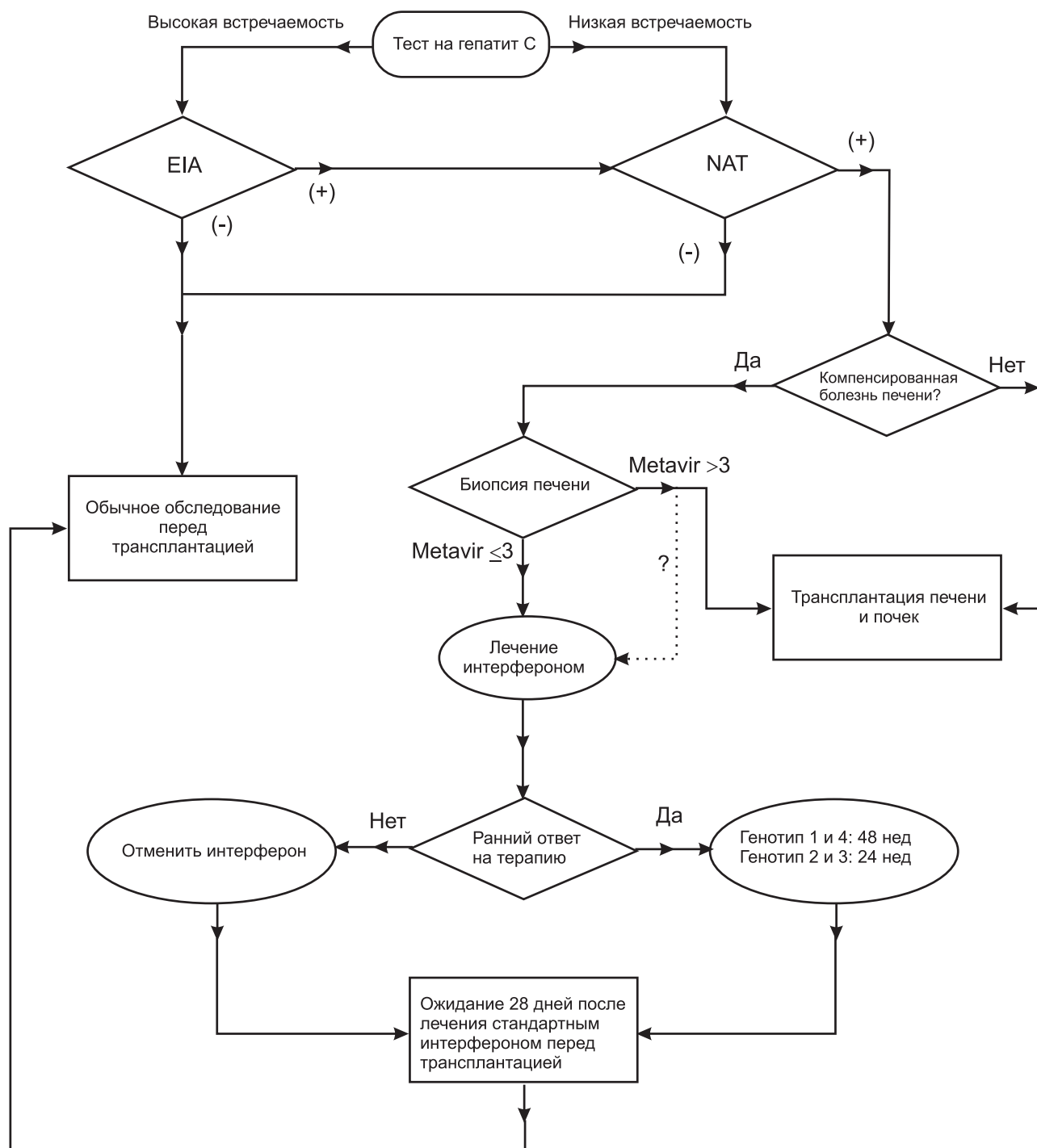
- Пациентов с впервые диагностированным гепатитом С можно временно исключить из листа ожидания до тех пор, пока они не пройдут полное обследование с целью выявления стадии болезни (низкий).

- Пациентам, которым проведена антивирусная терапия до их включения в лист ожидания и достигнута ремиссия, может быть назначен NAT ежегодно (см. Руководство 2.3.2). Если NAT стал положительным, пациентов можно временно исключить из листа ожидания до тех пор, пока они не пройдут полное обследование с целью определения стадии болезни (низкий).

- Пациентам с гистологически подтвержденным гепатитом С, которые отказались от антивирусного лечения или это лечение было неэффективно, можно повторять биопсию печени каждые 3–5 лет, пока пациент находится в листе ожидания (низкий).

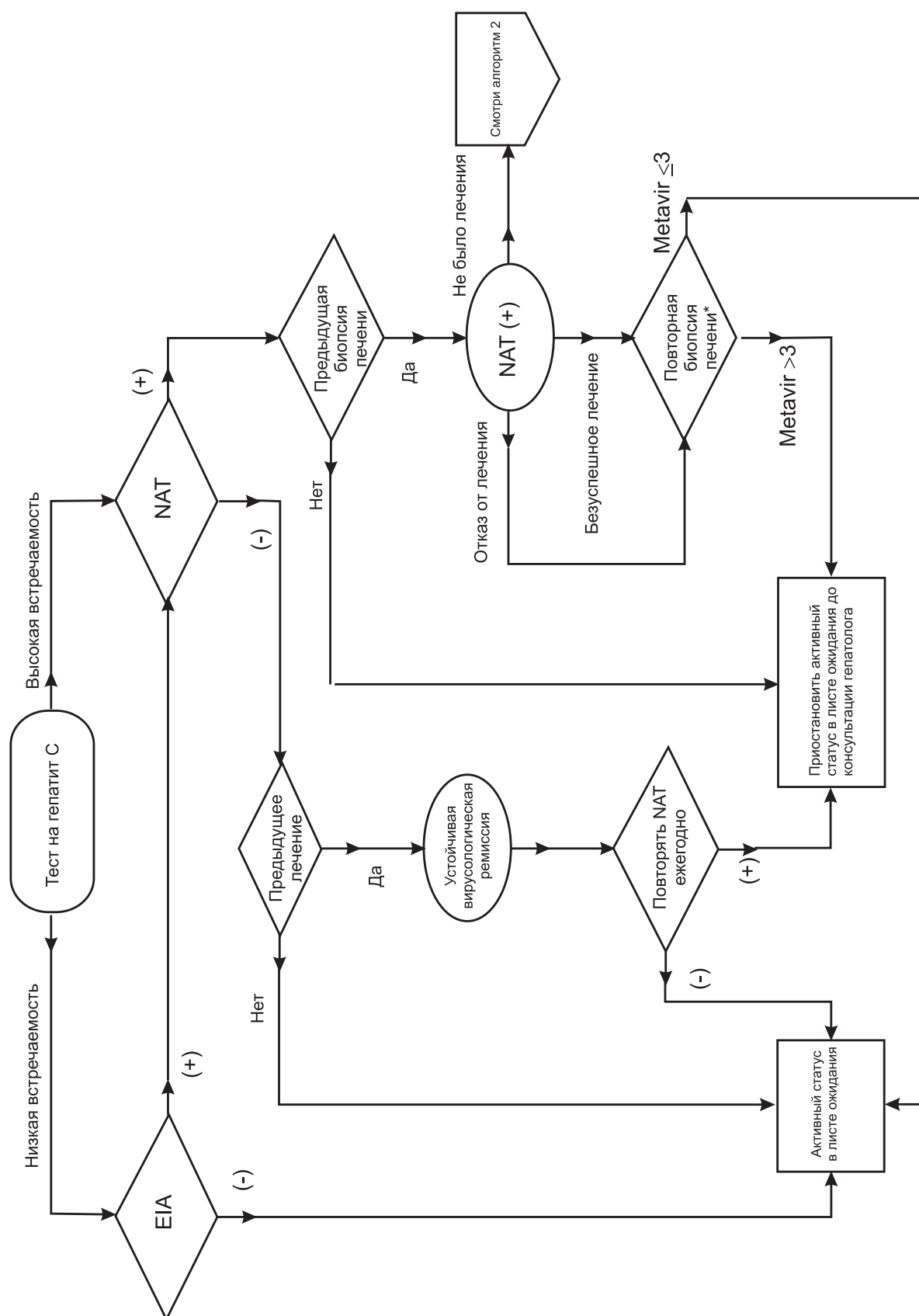
Алгоритм 2. Обследование пациентов с гепатитом С перед трансплантацией почки

Ранний ответ на терапию – снижение титра вирусии в 100 раз и более.



Metavir – гистологическая оценка активности и стадии гепатита С.

Алгоритм 3. Ведение больных, включенных в лист ожидания



*Если оценка Metavir 1 и 2, повторять биопсию печени каждые 5 лет, если оценка 3 – каждые 3 года.

Руководство 4.2: использование почек донора, инфицированного вирусом гепатита С

4.2.1. Все доноры должны быть проверены на гепатит С (высокий).

- Можно назначать как EIA, так и NAT (если есть возможность) (низкий).

4.2.2. Можно пересаживать почку донора, инфицированного вирусом гепатита С, только реципиенту с гепатитом С (низкий).

Руководство 4.3: использование иммуносупрессивных препаратов.

4.3. Все применяемые в настоящее время схемы иммуносупрессивной терапии могут использоваться у реципиентов почки, инфицированных вирусом гепатита С (низкий).

Руководство 4.4: ведение осложнений гепатита С у реципиентов почки.

4.4.1. Реципиенты, инфицированные вирусом гепатита С, могут быть обследованы на предмет болезни печени по крайней мере раз в год после 6 мес со дня трансплантации почки (низкий).

4.4.2. Реципиенты, инфицированные гепатитом С и нуждающиеся в антивирусной терапии, могут пройти курс лечения стандартным интерфероном, если шансы на благоприятный эффект лечения заметно больше возможных побочных действий лечения (руководство 2.1.5 и 2.2.4) (низкий).

4.4.3. Реципиенты, инфицированные вирусом гепатита С, могут быть проверены на развитие гипергликемии после трансплантации (низкий).

4.4.4. Тест на протеинурию может быть назна-

чен реципиентам, инфицированным вирусом гепатита С, каждые 3–6 мес как минимум (низкий).

- Реципиенты, инфицированные вирусом гепатита С и с протеинурией (соотношение белка к креатинину в моче более 1 или более 1 г белка в анализе мочи, собранной в течение 24 ч., подтвержденном повторно), могут пройти биопсию почечного трансплантата с иммунофлюоресцентной окраской и электронной микроскопией ткани почки (низкий).

4.4.5. Реципиентов, инфицированных вирусом гепатита С, с вторичным по отношению к гепатиту С гломерулонефритом, не следует лечить препаратами интерферона из-за риска отторжения трансплантата. Лечение можно провести только в том случае, если шансы на благоприятный результат значительно превосходят риск отторжения трансплантата (низкий).

Руководство 5: диагноз и ведение болезней почек, ассоциированных с гепатитом С

5.1. Пациентам с гепатитом С можно проводить анализ мочи на белок, гематурию, клиренс креатинина как минимум ежегодно с целью ранней диагностики возможной болезни почек, ассоциированных с гепатитом С (низкий).

5.2. Пациентам с гепатитом С, у которых обнаружены клинические признаки гломерулонефрита, может быть показана биопсия почки (низкий).

5.3. Пациентам с гломерулонефритом, ассоциированным с гепатитом С, может быть проведено антивирусное лечение, как описано в руководстве 2.2 (низкий).

НСV-ИНФЕКЦИЯ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ (ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ ПОСОБИЕ)

НСV-INFECTION AND KIDNEY TRANSPLANTATION (EDUCATIONAL TOOL)

Претрансплантационные скрининг и тактика при НСV-инфекции

Основные отдаленные осложнения хронической НСV-инфекции

- Фиброз печени
- Цирроз печени
- Портальная гипертензия
- Гепатоцеллюлярная карцинома
- Печеночная недостаточность

Рекомендации (см. алгоритм 1)

Все кандидаты на трансплантацию почки должны быть обследованы на гепатит С (высокий уровень доказательности* Рек. 4.1.1).

• В регионах с низкой распространенностью инфекции вируса гепатита С (НСV) для начального тестирования следует назначить иммуноферментный анализ (EIA); последующее наблюдение, при положительном результате EIA, следует проводить с тестом на нуклеиновую кислоту методом ПЦР (NAT) (средний уровень доказательности Рек. 4.1.1).

• В регионах с высокой распространенностью НСV-инфекции ее выявление следует начинать с NAT (средний уровень доказательности Рек.4.1.1).

НСV-инфицированным кандидатам на трансплантацию почки предполагается выполнение биопсии печени перед трансплантацией (низкий уровень доказательности Рек.4.1.3).

• Дотрансплантационная биопсия печени для НСV-инфицированных кандидатов может помочь в оценке тяжести повреждения печени, а также определения прогноза и тактики ведения.

• Решение о проведении биопсии должно базироваться на положительном NAT из-за низкой чувствительности теста на НСV-антитела у пациентов с почечной недостаточностью.

Предполагается, что у больных с НСV-инфекцией и циррозом, подтвержденным биопсией печени, без клинических признаков его декомпенсации (печеночной недостаточности) трансплантацию почки следует рассматривать только с исследовательской установкой (в рамках исследовательского протокола) (низкий уровень доказательности Рек. 4.1.4).

При обследовании НСV-инфицированных кандидатов на трансплантацию без диабета следует выполнять пероральный тест на толерантность к глюкозе.

Для кандидатов на трансплантацию почки, инфицированных НСV, предполагается рассматривать лечение стандартным интерфероном до трансплантации почки (низкий уровень доказательности Рек. 4.1.5)

• Достижение стойкого вирусологического ответа до трансплантации снижает риск печеночных и внепеченочных осложнений после трансплантации (например, посттрансплантационного диабета, гломерулонефрита).

- Стойкий вирусологический ответ определяется как отсутствие РНК НСV через 6 мес после завершения противовирусной терапии.

• Если не достигнут ранний вирусологический ответ в течение 12 нед от начала терапии, интерферон может быть отменен.

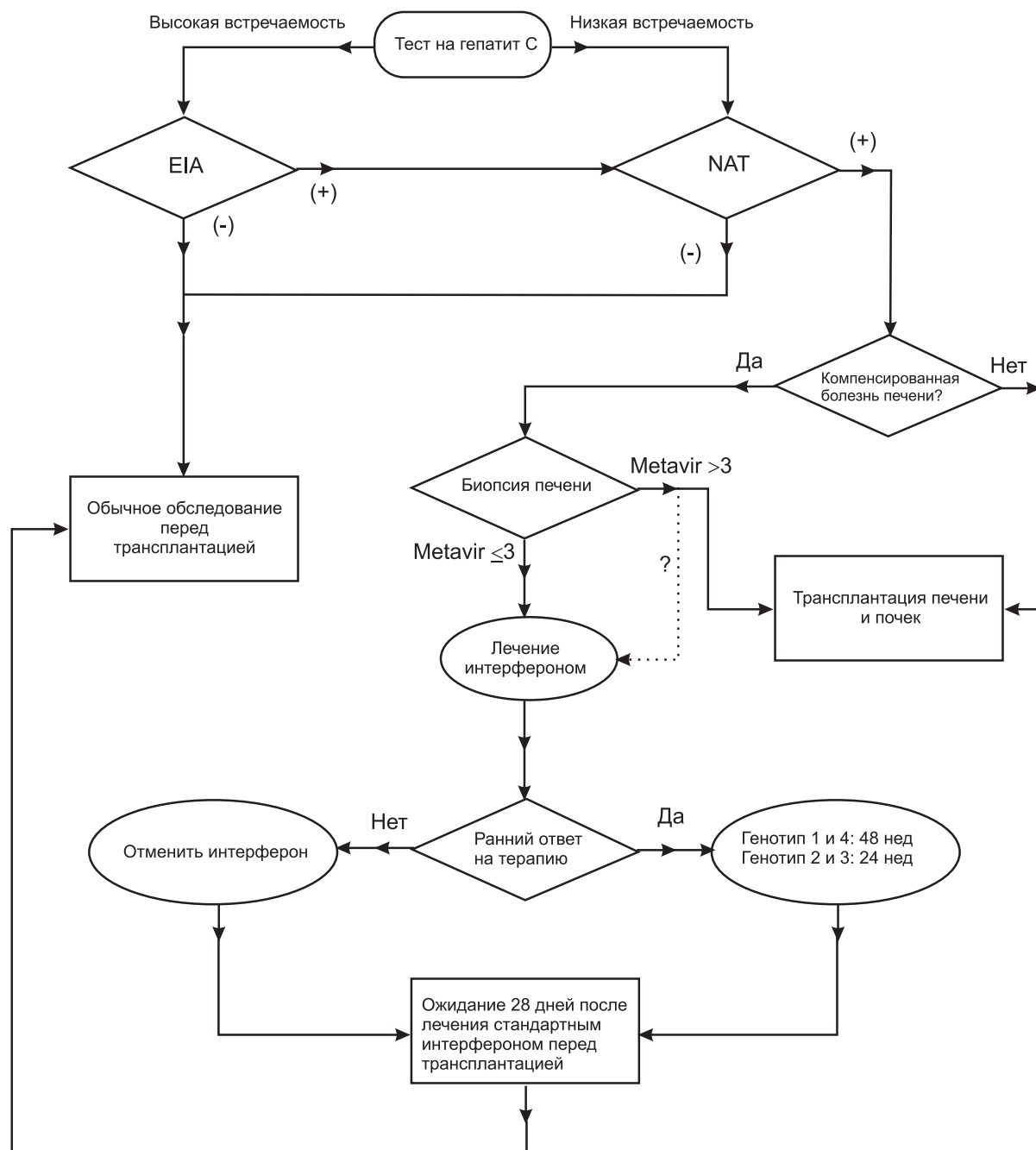
- Трансплантация не должна проводиться пациентам во время терапии интерфероном; в связи с этим, во избежание воздействия интерферона на трансплантат, между окончанием или прекращением лечения интерфероном и проведением трансплантации необходим перерыв, по крайней мере, 28 дней.

• Так как не известно, достигнет ли пациент стойкого вирусологического ответа в течение 6 мес после окончания терапии, рекомендуется, чтобы в течение данного промежутка времени эти пациенты получали почечный трансплантат только от НСV-негативного донора.

Отсутствие терапии интерфероном до трансплантации ассоциируется с повышенным риском хронической нефропатии трансплантата.

*См. таблицу: Уровни доказательности рекомендаций.

Алгоритм 1: предтрансплантационный скрининг и ведение HCV-инфекции



При раннем вирусологическом ответе у пациента отмечается снижение титра виремии в 100 раз и более.

Аббревиатуры: EIA – иммуноферментный анализ; HCV – вирус гепатита C; IFN – интерферон; NAT – тест нуклеиновых кислот (методом ПЦР).

Лечение кандидатов листа ожидания на трансплантацию

Предполагается, что пациенты, находящиеся в листе ожидания на трансплантацию почки, обследованы на наличие HCV-инфекции (см. алгоритм 2) (низкий уровень доказательности Рек. 4.1.6).

Рекомендации

Пациентов с впервые диагностированным гепатитом С временно исключить из листа ожидания до тех пор, пока они не пройдут полное обследование с определением тяжести их заболевания печени.

Пациентам, получившим противовирусную терапию до включения в лист ожидания с достижением стойкого вирусологического ответа, по крайней мере, раз в год проводить NAT HCV для подтверждения сохраняющегося стойкого вирусологического ответа.

- Если NAT стал положительным, пациента временно исключить из листа ожидания и провести полное обследование с целью определения тяжести заболевания печени.

HCV-инфицированным пациентам, уже прошедшим обследование, включая биопсию печени, но не ответившим на терапию или отказавшимся от ее проведения, следует повторять биопсию печени:

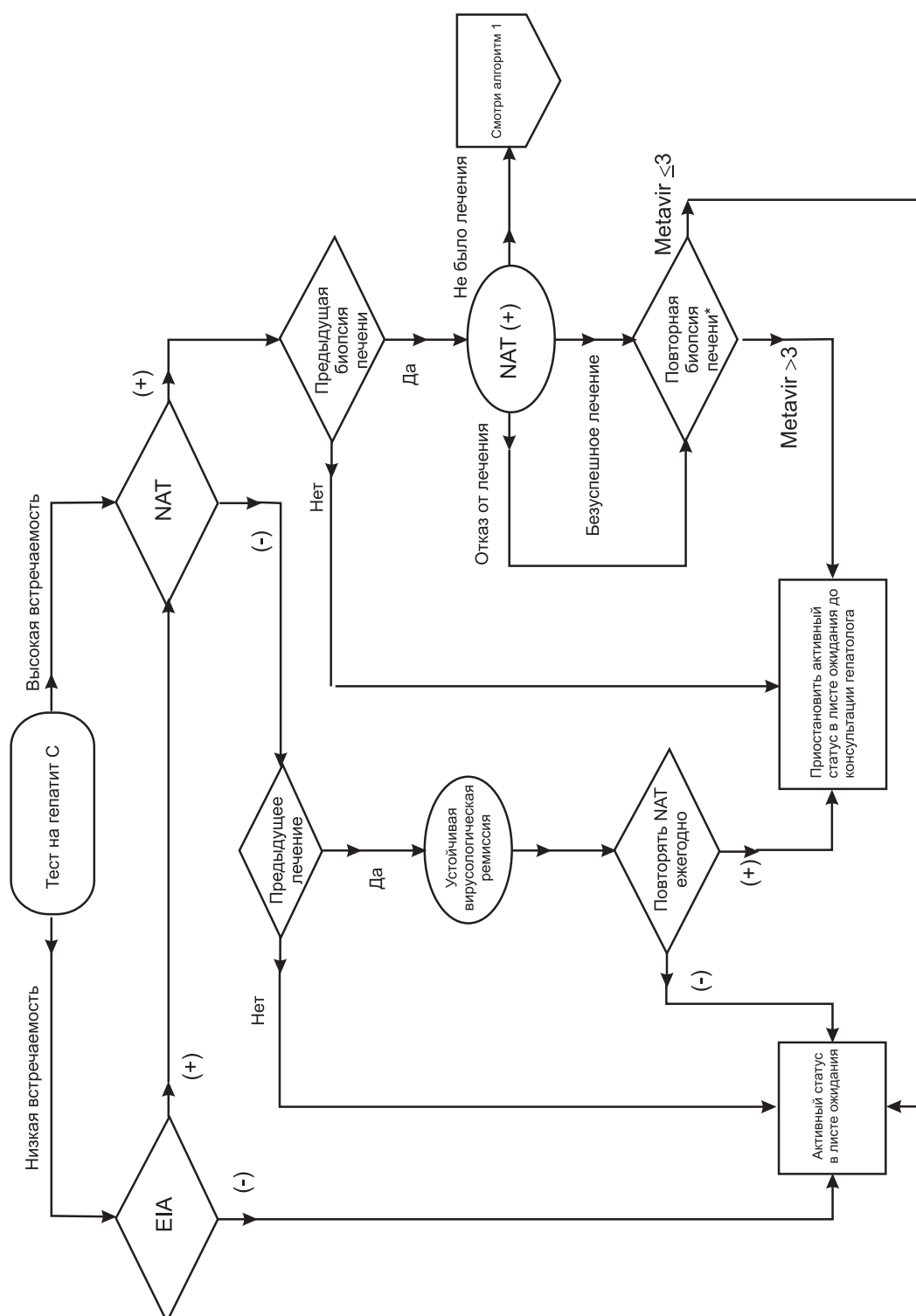
- Каждые 3 года у пациентов со стадией 3 по шкале Metavir или
- Каждые 5 лет для пациентов со стадиями 1 или 2 по шкале Metavir
- Назначить консультацию гепатолога для оценки клинической стабильности заболевания печени.

Исторические шкалы оценки тяжести фиброза печени

Стадия	METAVIR	ISHAK
0	Отсутствие фиброза	Отсутствие фиброза
1	Распространение перипортального фиброза	Распространение фиброза в некоторых портальных областях с или без коротких фиброзных перегородок
2	Р-Р-перегородки (>1 перегородки)	Распространение фиброза на большинство портальных областей с или без коротких фиброзных перегородок
3	Р-С-перегородки	Распространение фиброза на большинство портальных областей с единичными Р-Р-мостиками
4	Цирроз	Распространение фиброза на портальные области со значительным количеством Р-Р- или Р-С-мостиков
5	---	Значительное образование Р-Р- или Р-С-мостиков с единичными узелками (незавершенный цирроз)
6	---	Цирроз

Р-С – порто-центральный, Р-Р – порто-портальный
(<https://www.aasid.org/eweb/docs/hepatitisc.pdf>)

Алгоритм 2: ведение кандидатов на трансплантацию из листа ожидания



*Для Metavir 1 и 2 биопсия печени рекомендуется каждые 5 лет; для Metavir 3 биопсия печени рекомендуется каждые 3 года.

Аббревиатуры: *EIA* – иммуноферментный анализ; *HCV* – вирус гепатита С; *NAT* – тест на нуклеиновые кислоты (методом ПЦР).

Использование почек от HCV-инфицированных доноров

Все доноры почки должны быть обследованы на наличие HCV-инфекции (низкий уровень доказательности Рек. 4.2.1).

- Предполагается тестирование HCV-инфекции с использованием как EIA, так и NAT (если NAT доступен) (низкий уровень доказательности Рек. 4.2.1).

- Использование NAT является оптимальным методом отличить доноров почки с активной вирусемией от тех, кто имеет приобретенный иммунитет к HCV после предшествующей инфекции. Тест на антитела не позволяет выявить это различие. Там, где NAT недоступен, используйте EIA.

Предполагается, что трансплантация почек от доноров, инфицированных HCV, должна ограничиваться реципиентами с положительным NAT (низкий уровень доказательности Рек. 4.2.2).

- Сопоставьте риск переноса HCV в сравнении с преимуществами быть трансплантированным, вместо того, чтобы оставаться на диализе.

- Техника пульсационной аппаратной перфузии (pulsatile pump perfusion) при заборе донорских органов может снизить вирусную нагрузку в донорской почке и, таким образом, потенциально снизить передачу вируса.

- Вовлекайте потенциальных реципиентов в принятие решение о лечении посредством дискуссии о риске и преимуществах получения органов от HCV-инфицированных доноров.

Риск и эффект суперинфекции при отличии HCV-генотипа донора от генотипа HCV-инфицированного пациента неизвестны.

Живые доноры почки

Живых доноров почки следует тестировать на наличие HCV-инфекции с использованием NAT.

HCV-инфицированных лиц не допускать к донорству из-за:

- Риска передачи инфекции
- Связи HCV-инфекции с риском внепеченочных осложнений, таких как гломерулонефрит и сахарный диабет.

Иммуносупрессивная терапия для реципиентов, инфицированных вирусом гепатита С

Эффективная иммуносупрессивная (IS) терапия вследствие ее механизмов действия, предотвращающих отторжение, потенциально может оказывать влияние на кинетику HCV после трансплантации почки. В результате IS-средства могут влиять на репликацию вируса, прогрессирование заболевания печени и внепеченочных проявлений, а также на исходы трансплантации почки в отношении HCV-инфицированного реципиента и пересаженного органа.

Недавно полученные данные указывают на то, что, несмотря на интенсивную IS-терапию, SVR (стойкий вирусологический эффект) хорошо сохраняется после трансплантации.

В настоящее время неясно, могут ли данные о действии IS на исходы трансплантации печени у больных с HCV-инфекцией быть экстраполированы на HCV-инфицированных реципиентов почечного трансплантата. Поэтому тщательно

взвешивайте безопасность и эффективность каждого IS-средства и его потенциальное негативное воздействие на обусловленные HCV печеночные и внепеченочные осложнения.

Дисфункция печени может снижать клиренс препарата и влиять на уровни в крови некоторых IS-средств (например, циклоспорина и такролимуса).

Применение иммуносупрессивной терапии

Все общепринятые в настоящее время поддерживающие иммуносупрессивные режимы могут рассматриваться для использования у HCV-инфицированного реципиента почечного трансплантата (низкий уровень доказательности Рек. 4.3).

Подбирайте режим с самыми низкими поддерживающими дозами препаратов, обеспечивающими эффективную иммуносупрессию.

Осложнения, ассоциированные с IS-терапией:

- Инфекция
- Злокачественные опухоли
- Гипертензия
- Гиперлипидемия
- Впервые развившийся диабет

Уровень доказательности рекомендаций

Уровень доказательности рекомендации	Формулировка рекомендаций	Основа для определения качества рекомендации
Высокий	Вмешательство «должно быть» выполнено	«Высокое» качество доказательности и/или другие соображения
Средний	Вмешательство «следует рассмотреть»	«Умеренное» качество доказательности и/или другие соображения
Низкий	Вмешательство «предлагается»	«Низкое» или «Очень низкое» качество доказательности, преимущественно основанное на экспертном мнении в соответствии с принципами надлежащей клинической практики

Сокращения и акронимы

ACEI –	Angiotensin-converting enzyme inhibitor(s) – ингибитор(ы) ангиотензин-конвертирующего фермента
ADA –	American Diabetes Association – Американская диабетологическая ассоциация
ARB –	Angiotensin receptor blocker(s) – блокатор(ы) ангиотензиновых рецепторов
CAN –	Chronic allograft nephropathy – хроническая нефропатия трансплантата
EIA –	Enzyme immunoassay – иммуноферментный анализ
GN –	Glomerulonephritis – гломерулонефрит
IS –	Immunosuppression – иммуносупрессия
HCV –	Hepatitis C virus – вирус гепатита С
KDIGO –	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MGN –	Membranous glomerulonephritis – мембранозная нефропатия
MPGN –	Membranoproliferative glomerulonephritis – мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит
NAT –	Nucleic acid test(ing) – тест на нуклеиновые кислоты (методом ПЦР)
NODAT –	New-onset diabetes after transplantation – впервые развившийся диабет после трансплантации
RR –	Relative risk – относительный риск
SVR –	Sustained virologic response – стойкий вирусологический ответ

Лечение осложнений, обусловленных HCV-инфекцией у реципиентов трансплантата (руководство 4.4)

Сфокусировать основные усилия на:

- постоянном мониторинговании функции печени;
- избирательном и осторожном использовании IFN;
- предупреждении, выявлении и лечении внепеченочных осложнений.

Рекомендации

Болезни печени

- Проверять печеночные ферменты ежемесячно в течение первых 6 мес после трансплантации и затем каждые 3 мес:
 - своевременно направлять пациентов с клиническим ухудшением показателей активности печеночных ферментов к гепатологу.
- Выполнять биопсию печени после трансплантации не обязательно, кроме случаев:
 - ухудшения течения заболевания печени;
 - когда биопсия печени входит в исследовательский протокол.
- Ежегодно выполнять скрининг пациентов с циррозом печени для исключения гепатоцеллюлярного рака, используя УЗИ печени и определение уровня α -фетопротеина.
- Выполнять полное обследование, по крайней мере, ежегодно через 6 мес от трансплантации.

Следует избегать терапии IFN, кроме случаев, когда польза от уменьшения повреждения печени (например, при фиброзирующем холестатическом гепатите, угрожающем жизни васкулите) явно перевешивает существенный риск дисфункции или потери трансплантата.

Относительный риск (RR) утраты трансплантата от прогрессирующей HCV-ассоциированной гломерулопатии против потери трансплантата от индуцированного ИФН отторжения неизвестен.

HCV-ассоциированная гломерулопатия

- MPGN часто наблюдается в трансплантате у HCV-инфицированных реципиентов. Терапия зависит от причины MPGN.
- Получить исходные данные о соотношении белок мочи/креатинин мочи и общем анализе

мочи в первые 2 нед после трансплантации или сразу при достижении стабильной функции почек.

- Исследовать протеинурию каждые 3–6 мес в течение первого года после трансплантации, затем 2 раза в год.

- Биопсия трансплантата с иммунофлюоресценцией, световой и электронной микроскопией рекомендуется пациентам с:

- соотношением белок мочи/креатинин мочи >1 , или
- суточной потерей белка >1 гр в двух и более исследованиях;
- микрогематурией без определенной причины.

- Следует использовать дополнительную антипротеинурическую терапию блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с учетом переносимости:

- мониторировать функцию почек, сывороточный калий и гемоглобин во время терапии ACEI/ARB, особенно у реципиентов с нарушенной почечной функцией.

Сахарный диабет

- Как NODAT, так и HCV-инфекция являются независимыми предикторами повышенной летальности у реципиентов почечного трансплантата.

- Следует определять уровень глюкозы натощак каждую неделю в течение первых 3 мес посттрансплантационного периода, в дальнейшем в течение 4–6 мес – 1 раз в 2 нед и далее ежемесячно с 6-го по 12-й месяцы.

- Следует определять уровень глюкозы натощак и/или гликозилированного гемоглобина не реже, чем ежегодно по прошествии первого года после трансплантации.

- Диагностику диабета проводить в соответствии с критериями ADA: глюкоза натощак более 125 мг/дл ($6,9$ ммоль $^{-1}$) в двух определениях.

- Риск развития NODAT особенно высок при использовании такролимуса; для пациентов с гипергликемией рекомендуется переход на циклоспорин.

Правовые ограничения KDIGO

Раздел I: Использование клинических практических рекомендаций

Эти Рекомендации для Клинической Практически основаны на данных, доступных на момент публикации. Они предназначены для получения информации и помощи в выборе решения. Они не предназначены для определения стандарта ведения пациентов и не могут быть использованы для этого, также их не следует интерпретировать как предписание особого курса ведения.

Варьирование подходов является неизбежным и необходимым, когда клиницист учитывает потребности конкретного пациента, имеющиеся ресурсы и ограничения, свойственные учреждениям или типу практической деятельности. Каждый профессионал в медицине, использующий эти рекомендации, несет ответственность за оценку уместности их использования в каждой конкретной клинической ситуации. Рекомендации для исследования, содержащегося в этом документе, общие и не подразумевают специального протокола.

Раздел II: информационная открытость

KDIGO прилагает все усилия, чтобы избежать любого фактического или реально возможного конфликта интересов, которые могут возникать в результате внешних отношений или персональных, профессиональных, деловых интересов членов Рабочей группы.

В частности, от всех членов Рабочей группы требуется заполнить, подписать и представить информацию и подтверждающую форму, показывающие все отношения, которые могли бы быть восприняты как фактический или предполагаемый конфликт интересов. Этот документ обновляется ежегодно, и информация корректируется соответственно.

Вся представленная информация содержится в документах Национального Почечного Фонда.

Курс по ведению пациентов с ХБП и снижению рисков

Публичное образование При повышенном риске		Kidney Learning System (KLS) ¹		
Стадия 1 Повреждение почек при нормальной или повышенной функции	Стадия 2 Повреждение почек при умеренном снижении функции почек	Стадия 3 Умеренное снижение почечной функции	Стадия 4 Значительное снижение почечной функции	Стадия 5 Почечная недостаточность
T	T	T	T	T/Д
СКФ 130	90	60	30	15
				0

СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Т – трансплантация почки; Д – диализ.

Это справочное руководство было разработано Kidney Learning System Национального Почечного Фонда. Эта организация создает и распространяет материалы для обучения неспециалистов и профессионалов по ведению пациентов с хронической болезнью почек и снижению рисков. Более подробная информация – на сайте www.kdigo.org. KDIGO находится под управлением Национального Почечного Фонда.

Reference

Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 73 (suppl 109):S1–S99.

KDIGO

30 East 33rd Street
New York, NY 10016
800.622.9010
212.889.2210
www.kdigo.org

Ведение гепатита С при трансплантации почки

- Распространенность HCV-инфекции среди реципиентов трансплантата составляет 7–40% со значительными географическими и демографическими колебаниями.

- HCV-инфекция не рассматривается как противопоказание для трансплантации почки. По сравнению с диализными больными, трансплантация почки обеспечивает лучшее выживание HCV-инфицированных пациентов.

- Выживаемость пациентов и трансплантата снижается у HCV-инфицированных реципи-

ентов почечного трансплантата по сравнению с неинфицированными реципиентами.

- Печеночные и внепеченочные пост-трансплантационные осложнения вносят вклад в ухудшение наблюдаемых исходов.

- HCV-инфекция передается при трансплантации. Во всем мире распространенность HCV-инфекции среди умерших доноров варьирует в пределах 1–11%. Вариация частоты передачи обусловлена многими факторами.



© Е.Н.Левыкина, В.Н.Спиридонов, Е.Д.Суглобова, М.А.Савченко, 2010
УДК 616.61-008.64-085.38:615.844.6

Е.Н. Левыкина¹, В.Н. Спиридонов¹, Е.Д. Суглобова¹, М.А. Савченко¹

К ВОПРОСУ ОБ ОПРЕДЕЛЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ СЕАНСА ГЕМОДИАЛИЗА ПО ИОННОМУ ДИАЛИЗАНСУ

E.N. Levykina, V.N. Spiridonov, E.D. Suglobova, M.A. Savchenko

THE PROBLEM OF DETERMINING THE EFFECTIVENESS OF HEMODIALYSIS BY MEANS OF ION DIALYSIS

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

РЕФЕРАТ

В аппаратно-программном обеспечении Exalis одной из опций является показатель, значимо коррелирующий с известной величиной Kt/V, характеризующей адекватную дозу диализа, получаемого пациентом в ходе процедуры. Представленное сообщение посвящено попытке правильно оценить связь и различия этих двух показателей.

Ключевые слова: адекватность гемодиализа, формула Даугирдаса, ионный диализанс.

ABSTRACT

In the hardware-software Exalis one of the options is an indicator, which significantly correlates with a known quantity Kt/V, characterizing an adequate dose of dialysis, which a patient receives during the procedure. The article is devoted to an attempt to properly assess the relationship and differences between these two indicators.

Key words: hemodialysis adequacy, Daugirdas formula, ion dialysis.

ВВЕДЕНИЕ

При практикуемом в настоящее время в России и за рубежом трехразовом в неделю программном гемодиализе (ГД) учитываются практические возможности диализных центров, позволяя при этом пациентам добиваться достаточно высоких показателей продолжительности и качества жизни. Эффективность каждой процедуры в подобных условиях становится одним из главных показателей адекватности заместительной почечной терапии гемодиализом в целом. Оценка этого показателя производится по веществу-маркеру, который в идеале должен:

- накапливаться в организме при почечной недостаточности;
- обладать зависящей от концентрации токсичностью;
- характеризовать накопление и элиминацию основного пула других токсинов;
- просто и воспроизводимо измеряться [1].

Несмотря на увеличение объема информации о природе уремической интоксикации и выявление веществ, ответственных за развитие той или иной

симптоматики, основным маркером, на основе кинетики которого оценивается адекватность ГД, остается мочевины. Это связано с тем, что мочевины является основным продуктом азотистого обмена, накапливающимся в организме в больших количествах, она легко проникает через мембраны, применяющиеся в диализной практике, а ее концентрация может быть легко, недорого и воспроизводимо измерена [2].

В настоящее время в большинстве диализных центров адекватность ГД рассчитывается по формуле Даугирдаса (Kt/V) [3]. В этом показателе произведение клиренса диализатора (по мочевины) и продолжительности диализа соотносится с объемом распределения вещества (мочевины) в организме. Другими словами, индекс Kt/V показывает, какая часть воды, содержащейся в организме, очистилась от данного вещества (мочевины).

Однако кинетика выведения мочевины в ходе такой быстрой и эффективной процедуры, как гемодиализ, не столь проста и однозначна. Например, по окончании процедуры ГД отмечается быстрый рост концентрации мочевины в крови. Соответственно показатель Kt/V, определенный по концентрации мочевины в конце процедуры ГД, оказывается искусственно завышенным. К таким же

Суглобова Е.Д. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Тел.: (812)-3463926, E-mail: kaukov@nephrolog.ru

искажения показателя Kt/V приводит рециркуляция. Она может происходить в сосудистом доступе или в системе сердечно-легочной циркуляции и приводит к тому, что кровь, прошедшая через диализатор и освобожденная от содержащихся в ней веществ, в том числе и от мочевины, попадает в артериальный отсек сосудистого доступа, как бы разбавляя кровь, поступающую из системной циркуляции.

Поэтому весьма актуальным являлось создание устройства, позволяющего отслеживать реальный показатель Kt/V в ходе диализа. Подобные устройства были разработаны и внедрены в клиническую практику в 90-х годах. Первыми появились датчики, в которых мочевины ферментно расщеплялась под воздействием уреазы; по изменению проводимости исследуемой жидкости, зависящему от количества появившихся продуктов распада, можно было судить о концентрации мочевины. Однако основным недостатком методики является ее дороговизна, обусловленная потребностью в расходном материале – ячейках, содержащих уреазу.

Другой метод мониторинга эффективности диализа был предложен немецкими исследователями Steil и соавт. в 1993 году [4]. Они предположили, что ионный диализанс, определяемый, прежде всего, проникновением сквозь диализную мембрану ионов натрия, не должен существенно отличаться от показателя клиренса мочевины, так как молекула мочевины по размерам вполне сопоставима с ионом натрия.

Принцип работы методики основан на периодическом изменении концентрации натрия в диализате для создания концентрационного градиента по отношению к крови пациента. Авторы разработали методику количественного расчета ионного диализанса на основе показателей проводимости диализирующей жидкости на входе в диализатор и выходе из него. Принимая количественное значение ионного диализанса равным клиренсу мочевины в данный момент времени и контролируя этот показатель в ходе диализа, нетрудно определить эффективный показатель Kt для данной конкретной процедуры.

На современных диализных аппаратах различных фирм метод контроля адекватности ГД с использованием ионного диализанса уже представлен в виде опции [5].

В представленной работе были использованы данные, полученные с помощью программного приложения Exalis. Это программное обеспечение для аппарата искусственная почка INNOVA, где по величине ионного диализанса каждые 25 с с

помощью электродов, встроенных в экстракорпоральную систему, автоматически определяется показатель адекватности гемодиализной процедуры (Kt/V апп).

Кроме того, Exalis позволяет постоянно, в течение всей процедуры ГД, получать данные о жизненно важных показателях, таких как пульс, артериальное давление, ультрафильтрация и другие. Это программное обеспечение уже установлено во многих центрах нашей страны: в Москве, Нижнем Новгороде, Ульяновске, Омске, теперь и в Санкт-Петербурге.

Целью нашего исследования было сравнение значений Kt/V , полученных лабораторно при определении концентраций мочевины в крови пациентов до и после сеанса ГД (Kt/V расч) и величин Kt/V апп, полученных с использованием программы Exalis.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

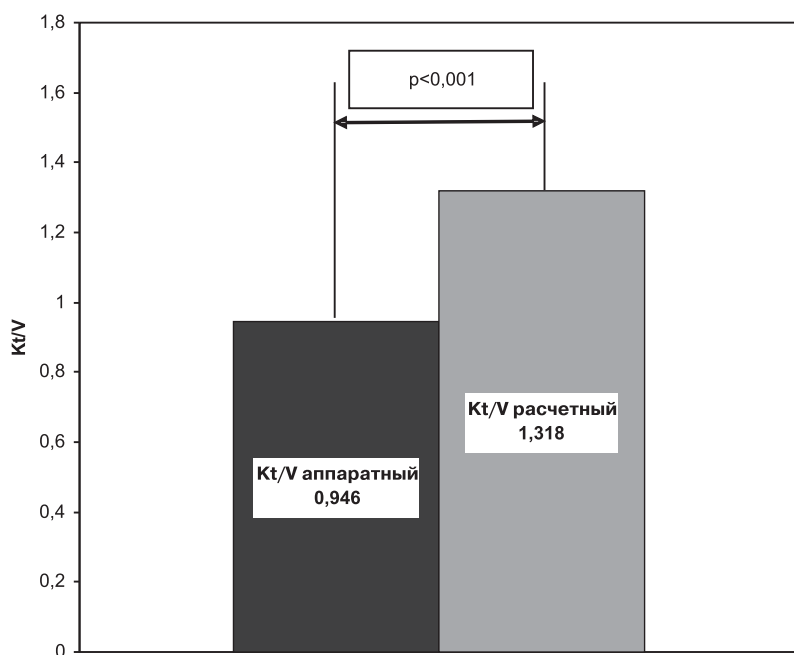
В исследовании участвовали 48 больных (22 мужчины и 26 женщин), страдающих следующими патологиями: хронический гломерулонефрит – 26 человек, системные заболевания – 7 человек, гипертоническая болезнь III степени – 6 человек, пороки развития – 4 человека, прочие – 5 человек; средний возраст пациентов составил 57 (22 – 89) лет. Выполнено 108 определений Kt/V расч, которые сопоставлены с таким же количеством определений Kt/V апп. Kt/V расч определяли по формуле отрицательного логарифма для однопуловой модели кинетики мочевины (Daugirdas, 2003 г). Материал статистически обрабатывали при помощи программы Statistica v.6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средние значения Kt/V расч составили $1,318 \pm 0,027$ и Kt/V апп – $0,943 \pm 0,019$, т.е., различия составляют 28,45%. Значение коэффициента t Стьюдента для парных величин составило 24 ($p=0,0001$), что указывает на достоверное различие средних величин полученных данных. Коэффициент корреляции, равный $0,808 \pm 0,057$ ($p < 0,001$), указывает на наличие сильной значимой связи между сравниваемыми величинами (рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, рабочая группа DOQI (Dialysis Outcomes Quality Initiatives) по проблеме адекватности гемодиализа в качестве минимально необходимой обеспеченной дозы диализа установила величину Kt/V , равную 1,2, что соответствует доле снижения мочевины на 65%. При этом уравновешенный Kt/V в среднем на 0,2 единицы меньше,



Сравнение величин (расчетной и аппаратной) эффективности гемодиализа.

чем рассчитанный для однопуловой модели кинетики мочевины. Как уже говорилось выше, это объясняется тем обстоятельством, что однопуловая модель не учитывает различий в скоростях перемещения мочевины между жидкостными секторами организма, что обычно обозначают термином двухпуловый эффект (the double-pool effect). Равномерное распределение задержанной во внутриклеточном секторе мочевины требует от 30 до 60 мин после окончания сеанса. Реально доставка мочевины к диализатору снижается в связи с ее отсроченной диффузией из периферических секторов тела. Это не уменьшает клиренс диализатора, но приводит к снижению концентрации мочевины у диализной мембраны относительно общего пула мочевины во всем организме пациента. И вторым важным фактором, влияющим на задержку вывода мочевины в ходе сеанса ГД, является различная скорость кровотока и, как следствие, образование своего рода резервуаров для мочевины в органах и тканях с относительно низким кровотоком. Понятно, что учитывать все эти особенности в ходе рутинных измерений крайне трудоемко.

Что касается ионного диализанса, то его величина четко коррелирует со скоростью кровотока и ультрафильтрации, не изменяется при наличии рециркуляции, адекватно отражая изменения клиренса мочевины в ходе диализа [6].

Однако при этом показатели Kt/V расч и Kt/V апп, несмотря на выявленную в ходе эксперимента сильную корреляцию их значений, имеют разный физический смысл. Во-первых, ион натрия

и мочевины имеют разную молекулярную массу, 23 у.е. и 60 у.е. соответственно. В растворе натрия – заряженная частица, и изменение его концентрации в отличие от мочевины происходит по электрохимическому градиенту, и чтобы получить различия в электропроводности, следует специально подавать в аппарат раствор с высокой концентрацией натрия. Во-вторых, оценка эффективности процедуры по ионному диализансу ведется исключительно с учетом концентрации ионов натрия в диализирующем растворе и в отработанном диализате, а не по анализу крови, как в случае Kt/V по Даугирдасу (Kt/V расч). Вполне логично считать, что при хорошей работе диализатора показатель Kt/V апп будет высоким.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты показали достоверную корреляцию между Kt/V апп и Kt/V расч, что позволяет ориентировочно оценивать адекватность процедуры ГД, основываясь на показателях аппаратного датчика. Простота и доступность определения ионного диализанса и его постоянный мониторинг в ходе сеанса ГД дают возможность широкого применения метода в клинической практике. Однако не следует забывать, что это способ контроля работы аппаратуры в ходе диализа, а не способ оценки адекватности оказанной медицинской помощи больному.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Земченков АЮ. Адекватность гемодиализа. Классический подход. *Нефрология и диализ* 2001; (3): 4-20
2. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; (17): 112
3. Даугирдас Дж.Т, Питер Блэйк Дж, Инг ТС (ред.) *Руководство по диализу*. Центр диализа, М. – ООО «Издательство «Триада», Тверь, 2003; 50
4. Steil H, Kaufman AM, Morris AT, Levin NW et al. In vivo verification of an automatic noninvasive system for real time Kt evaluation. *ASAIO J* 1993; (39): 348-352
5. Лашутин СВ, Люосев ВС, Шутов ЕВ, Шувалов ЕВ. Метод измерения полученной диализной дозы на основе ионного диализанса (Dt/V) и традиционный метод ее расчета по формуле Даугирдаса (Kt/V). *Нефрология* 2009; 13 (3): 131
6. Басиладзе ИВ, Строков АГ. Показатель дозы диализа Kt/V и аппаратные методы его определения. Обзор литературы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2004; (2): 59-63

Поступила в редакцию 06.07.2010 г.
Принята в печать 16.09.2010 г.

© Коллектив авторов, 2010
УДК 616-085:92 Рысс

ПАМЯТИ ЕВГЕНИЯ СИМОНОВИЧА РЫССА

Отечественная медицина понесла невосполнимую утрату. После тяжелой непродолжительной болезни на 75-м году жизни скончался один из самых известных отечественных интернистов – профессор Евгений Симонович Рысс.

Несмотря на усилия своих коллег, использовавших все возможности современной медицины, болезнь, к сожалению, оказалась сильнее и спасти его не удалось.

Е.С. Рысса отличала огромная широта научных интересов. Отечественным нефрологам хорошо известны достижения Евгения Симоновича в этой области медицины. Е.С. Рыссом с использованием современных методов оценки функции и морфологии желудка были раскрыты особенности уремической гастропатии. При этом характер повреждений желудка был прослежен в динамике, по мере прогрессирования хронической болезни почек и обоснована роль гастрина в патогенезе уремической гастропатии.

Приоритетное значение носили работы Евгения Симоновича о поражениях желудка у пациентов, получающих лечение регулярным гемодиализом. Им впервые была выделена группа факторов риска развития желудочных кровотечений у таких больных. Разработка этого вопроса имела огромное практическое значение и во многом способствовала значительному повышению качества заместительной почечной терапии в нашей стране.

Для нефрологии еще одним очень важным и интересным направлением, которым много лет занимался проф. Е.С. Рысс, являлось изучение железодефицитных состояний разной природы. Этой проблеме была посвящена и его докторская диссертация, успешно защищенная в 1974 г. Актуальность данного вопроса невозможно переоценить. Он имеет междисциплинарный характер. Блестящие научные достижения Евгения Симоновича в решении ряда аспектов развития дефицита железа оказали огромное влияние практически на все области медицины, которые сталкиваются с этой проблемой. Огромное значение она имеет и в нефрологии, где проблема коррекции нефрогенной анемии стоит чрезвычайно остро и зачастую не может решаться без восполнения дефицита железа. Работы проф. Е.С. Рысса в области патогенеза анемий во многом предвосхитили современный подход к данному состоянию, которое в настоящее время рассматривается в качестве важного



фактора риска прогрессирования хронической болезни почек и сердечно-сосудистой патологии.

В нефрологии Евгений Симонович проявил себя не только в качестве выдающегося ученого, но и замечательного клинициста. Более 15 лет проф. Е.С. Рысс руководил лечебной работой нефрологического отделения № 1 клиники пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Во многом благодаря его широчайшей эрудиции, способности быстро осваивать все новое и вдумчивому клиническому подходу отделение стало одним из наиболее авторитетных в стране.

Евгений Симонович Рысс коренной петербуржец. Он родился в семье выдающегося отечественного врача и ученого, члена-корреспондента АМН СССР С.М. Рысса. Вся его жизнь связана с родным городом и единственным местом его работы был и остается Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (ранее 1-Ленинградский медицинский институт), который он закончил в 1959 году. В университете он прошел путь от клинического ординатора до профессора. При этом, Евгений Симонович всегда оставался верен одному подразделению любимого вуза – кафедре пропедевтики внутренних болезней. На этой кафедре его учителями и коллегами в разное время были замечательные врачи и ученые академик АМН СССР М.Д. Тушинский, профессора М.Л. Щерба, А.Я. Ярошевский, С.И. Рябов, В.В. Ставская, Б.Г. Лукичев, А.В. Смирнов и многие другие.

Огромный талант, блестящее образование и работа со многими выдающимися деятелями отечественной медицины позволили сформироваться Евгению Симоновичу в оригинального и чрезвычайно разностороннего врача и ученого. Мы, нефрологи, порой «ревновали» нашего коллегу проф. Е.С. Рысса к гастроэнтерологии, авторитет которого в этой области медицины был непререкаем. Как гастроэнтеролог, Евгений Симонович известен не только в нашей стране, но во многих государствах ближнего и дальнего зарубежья. На его замечательных монографиях («Язвенная болезнь», «Гастродуоденальные язвы» и др.) сформировалось не одно поколение отечественных специалистов. Проф. Е.С. Рыссом не раз реализовывались новаторские подходы, которые во многом послужили базой для создания тех концепций, которые определяют лицо современной науки о болезнях органов пищеварения.

Евгений Симонович активно участвовал в научно-общественной жизни нашего города и страны. Он не раз выступал на различных научных конференциях и съездах, посвященных разным проблемам современной медицины. В течение ряда лет входил в Правление Санкт-Петербургского научного общества терапевтов им. С.П. Боткина, Правление общества гастроэнтерологов нашей страны, как нефролог и гастроэнтеролог является членом двух докторских диссертационных советов.

В нашей стране немного столь известных опытных, популярных и авторитетных интернистов, каким был Евгений Симонович. Ему почти всегда удавалось разобраться в самых сложных случаях и выбрать оптимальную тактику лечения.

Нельзя не отметить и педагогические таланты Евгения Симоновича. Широчайший кругозор, помноженный на огромный опыт, превратил его в одного из самых интересных преподавателей и блестящих лекторов, который умел вкладывать в головы студентов основы весьма непростого и, скажем прямо, довольно консервативного курса пропедевтики внутренних болезней. Тем не менее, Е.С. Рысс умел найти свою изюминку, что при наличии редкого сочетания доброжелательности и требовательности создало ему непререкаемый авторитет среди студентов.

Даже когда проф. Е.С. Рысс был уже тяжело болен, он, пока мог, продолжал занятия со студентами, читал лекции.

Не менее значимы достижения Евгения Симоновича и в подготовке молодых врачей. В течение многих лет он отвечал за работу клинических ординаторов и аспирантов кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ.

Евгений Симонович не был иконой. Горячо болел за любимый «Зенит», очень любил театр и ху-



Е.С. Рысс на занятиях со студентами.



Профессор Е.С. Рысс в домашней обстановке.

дожественную литературу, был грибником. Е.С. Рысс обладал замечательным чувством юмора, при этом не обижался, если кто-то подшучивал над ним.

Не все ученики Евгения Симоновича стали терапевтами, тем более гастроэнтерологами или нефрологами. Среди них много хирургов, урологов, офтальмологов и других специалистов. Тем не менее, мы, кто много лет близко работал с проф. Е.С. Рыссом, уверены, что они сохранили в себе частицы тех душевных качеств, которые им привил Евгений Симонович.

Нам будет очень не хватать нашего замечательного Евгения Симоновича. Светлая ему память.

Ученый совет, ректорат, коллективы кафедр пропедевтики внутренних болезней, нефрологии и диализа, Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Редакция журнала «Нефрология».

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 отечественного журнала (для иностранных журналов – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из иностранных журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно.

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

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5-17
2. Ноздрачев АД. *Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы*. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8-89
3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44-50
4. Phillips SY, Whisnalt 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) гарантирует, что данные материалы никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавались для воспроизведения и иного использования;
9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисключительной лицензии;
10. Журнал обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права автора (авторов), а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами;
11. Территория, на которой допускается использование прав на материалы, не ограничена.

Направление автором (авторами) материалов в журнал «Нефрология» для публикации считается согласием автора (авторов) на передачу журналу прав, перечисленных выше.

Адрес редакции: 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 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 – **45860**; для предприятий и организаций – **45861**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860 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>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12														
Куда ПОЧТОВЫЙ ИНДЕКС адрес																									
Кому ФАМИЛИЯ, ИНИЦИАЛЫ																									

Доставочная карточка на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ																																	
НЕФРОЛОГИЯ НАИМЕНОВАНИЕ ИЗДАНИЯ																																	
<table><tr><td>Стоимость подписки</td><td>руб.</td><td>коп.</td><td>Количество комплектов</td></tr><tr><td>на 200</td><td>год</td><td>по месяцам</td><td></td></tr><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>		Стоимость подписки	руб.	коп.	Количество комплектов	на 200	год	по месяцам		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
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:																																	

Абонемент на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861 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>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12														
Куда ПОЧТОВЫЙ ИНДЕКС адрес																									
Кому ФАМИЛИЯ, ИНИЦИАЛЫ																									

Доставочная карточка на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ																																	
НЕФРОЛОГИЯ НАИМЕНОВАНИЕ ИЗДАНИЯ																																	
<table><tr><td>Стоимость подписки</td><td>руб.</td><td>коп.</td><td>Количество комплектов</td></tr><tr><td>на 200</td><td>год</td><td>по месяцам</td><td></td></tr><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>		Стоимость подписки	руб.	коп.	Количество комплектов	на 200	год	по месяцам		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
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:																																	

	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 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:											