

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, A.Sh. Rumyantsev

Editorial Board

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

Executive Secretary

I.I.Trofimenko

Executive managing editor

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), A.V. Sukalo (Minsk, Byelorussia), V.N.Tkachuk (St.Petersburg, Russia), N.A.Tomilina (Moscow, Russia), D.Tsakiris (Thessaloniki, Greece), A.F. Yampolsky (Krasnodar, Russia), I.V.Zimin (St.Petersburg, Russia)

Director of enlightening non-commercial
independent organisation «Nephrology»

A.G.KUCHER

Volume 14 • № 4 • 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, А.Ш. Румянцев

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

Ответственный секретарь
И.И.Трофименко

Зав. редакцией
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), А.В.Сукало (Минск, Белоруссия), Д.Тзакирис (Фессалоники, Греция), В.Н.Ткачук (Санкт-Петербург, Россия), Н.А.Томилина (Москва, Россия), А.Ф.Ямпольский (Краснодар, Россия)

Директор просветительской автономной
некоммерческой организации «Нефрология»
А.Г.КУЧЕР

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2010

Том 14 • № 4 • 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 27.10.2010. Подписан в печать 06.12.2010. 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.

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П. ПАВЛОВА
ФАКУЛЬТЕТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ
КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА**

План циклов на 2011 г.

№	Наименование цикла и контингент слушателей	Сроки проведения, продолжительность	Адрес проведения цикла	ФИО куратора
1.	ТУ «Клиническая нефрология и диализ» Врачи нефрологических и диализных отделений	17.01 – 26.02	Л.Толстого, 17 СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
2.	ПП «Нефрология» Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	17.01 – 23.04	Л.Толстого, 17 СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
3.	ТУ «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	17.01 – 12.02	Л.Толстого, 17, СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
4.	ТУ «Клиническая нефрология и диализ» Врачи нефрологических и диализных отделений	21.03 – 30.04	Л.Толстого, 17, СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
5.	ПП «Нефрология» Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	21.03 – 25.06	Л.Толстого, 17, СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
6.	ТУ «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	21.03 – 16.04	Л.Толстого, 17, СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
7.	ТУ «Сестринское дело в нефрологии и диализе» Медицинские сестры отделений нефрологии и диализа	16.05 – 04.06	Л.Толстого, 17, СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Асс. А.А. Яковенко
8.	ТУ «Клиническая нефрология и диализ» Врачи нефрологических и диализных отделений	19.09 - 29.10	Л.Толстого, 17, СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
9.	ПП «Нефрология» Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	19.09 – 24.12	Л.Толстого, 17, СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
10.	ТУ «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	19.09 – 15.10	Л.Толстого, 17, СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
11.	ТУ «Сестринское дело в нефрологии и диализе» Медицинские сестры отделений нефрологии и диализа	28.11 – 17.12	Л.Толстого, 17, СПбГМУ, корп. 54, аудитория 233	Асс. А.А. Яковенко

Обучение на циклах для сотрудников государственных и муниципальных учреждений бесплатное.

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

Кафедра проводит индивидуальные курсы повышения квалификации:

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

Заявки на путевки просим присылать по адресу:

197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17,
кафедра нефрологии и диализа

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

Тел/факс: 812-234-9191

E-mail: essaian.ashot@gmail.com

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

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

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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

СМИРНОВ А.В.
Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный
подход с неверным обоснованием

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ОРАНСКИЙ С.П., ЕЛИСЕЕВА Л.Н.
Профиль безопасности терапии
эритропоэзстимулирующими агентами при ренальной
анемии в додиализном периоде: значение
исследования TREAT

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

БАТЮШИН М.М., ВРУБЛЕВСКАЯ Н.С.
Клинические проявления поражения почек при
хронической сердечной недостаточности

ГОЖЕНКО А.И., НАСИБУЛЛИН Б.А., ГОРОБЕЦ О.П.,
МИХАЛЬЧУК В.Н., ГОЙДЫК В.С.
Структурные и функциональные изменения почек
у больных СПИДом

ТРИКОМЕНАС Н.Н., БУГРОВА О.В., ГИРИНА Л.В.,
НИКОНОВ А.А., БАГАУТДИНОВ А.Т., НАГОРНОВА К.А.
Криоглобулинемия, не ассоциированная с гепатитом С
при системной красной волчанке

САВОСТЬЯНИК С.А., СПАС В.В., ЯКУБЦЕВИЧ Р.Э.,
ДОБРЕНКО Л.Ч., ЯНУЛЕВИЧ Т.Э., БОРОДАВКО О.Н.
Адекватность хронического гемодиализа и
экстракорпоральная аутогемамагнитотерапия
в лечении больных с терминальной почечной
недостаточностью

ХАРЛАМОВА У.В., ИЛЬИЧЕВА О.Е.
Состояние эндотелиальной функции и системы
гемостаза у больных на гемодиализе

Экспериментальные исследования

ЖАРИКОВ А.Ю., ТАЛАЛАЕВА О.С., ЗВЕРЕВ Я.Ф.,
ЛАМПАТОВ В.В., АЗАРОВА О.В., КУДИНОВ А.В.,
МОТИН Ю.Г.
Роль антиоксидантной терапии в фармакологической
коррекции экспериментального нефролитиаза

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**Актуальные проблемы урологии**

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., ИВАНОВ-ТЮРИН В.Г.
Наш опыт в лечении камней мочеточника при помощи
дистанционной ударно-волновой литотрипсии

Вопросы педиатрической нефрологии

ВЯЛКОВА А.А., ГРИЦЕНКО В.А., ГОРДИЕНКО Л.М.
Инфекция мочевой системы у детей – новые решения
старой проблемы

LEADING ARTICLE

9 SMIRNOV A.V.
Glomerulopathy treatment by cyclosporine: the right
approach with the wrong rationale

REVIEWS AND LECTURES

23 ORANSKIY S.P., ELISEEVA L.N.
The safety profile of therapy erythropoiesis stimulating
agents in renal anemia in the predialysis period: the
importance of TREAT study

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

27 BATYUSHIN M.M., VRUBLEVSKAYA N.S.
Clinical displays of lesion of kidneys at a chronic
heart failure

31 GOZHENKO A.I., NASIBULLIN B.A., GOROBETS O.P.,
MIKHAL'CHUK V.N., GOYDYK V.S.
Structural and functional changes kidney at patients
with AIDS

36 TRIKOMENAS N.N., BUGROVA O.V., KIRIN L.V.,
NIKONOROV A.A., BAGAUTDINOV A.T., NAGORNOVA K.A.
Cryoglobulinemia not associated with hepatitis C
in systemic lupus erythematosus

42 SAVOSTYANICK S.A., SPAS V.V., YAKUBTSEVICH R.E.,
DOBRENKO L.C., YANULEVICH T.E.,
BORODAVKO O.N.
Permanent hemodialysis adequacy and extracorporeal
autohemomagnetic therapy in patients with ESRD

48 KHARLAMOVA U.V., IL'ICHEVA O.E.
State of endothelial function and hemostasis system in
patients on hemodialysis

Experimental investigations

53 ZHARIKOV A.Yu., TALALAEVA O.S., ZVEREV Ya.F.,
LAMPATOV V.V., AZAROVA O.V., KUDINOV A.V., MOTIN Yu.G.
The role of antioxidant therapy in experimental
pharmacological correction of nephrolithiasis

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

59 AL-SHUKRI S.Kh., IVANOV-TYURIN V.G.
Our experience in the treatment of ureteric stones with
extracorporeal shock wave lithotripsy

Questions of pediatric nephrology

63 VYALKOVA A.A., GRISENKO V.A., GORDIENKO L.M.
Urinary tract infection in children – new ways of solving
an old problem

Гериатрическая нефрология		Geriatric nephrology	
АРЬЕВ А.Л., ОВСЯННИКОВА Н.А. Гериатрический цереброкardiоренальный синдром	77	ARIEV A.L., OVSIANNIKOVA N.A. Geriatric cerebrocardiorenal syndrome	
МЕТОДИЧЕСКИЕ СООБЩЕНИЯ		METHODICAL REPORT	
ЭМАНУЭЛЬ В.Л., КНЯЗЕВА Е.С. Технологическое обеспечение верификации мочевого синдрома	81	EMANUEL V.L., KNYAZEVA E.S. Technological support of urinary syndrome verification	
ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ		PROGRAMME OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY	
ЙУСТ ВАН ДЕР ХУК, ЕВОНТ ДЖ. ХУМ, ГИЙС М.Т. ДЕ ЙОНГ, ЭМИЛЬ Н.В. ЙАНССЕНС, ВОУТЕР В. ДЕ ХЕРДЕР Изучение клинического случая. Тяжёлая гипонатриемия с высоким содержанием натрия в моче и осмоляльностью	89	JOOST Van Der HOEK, EWOUT J. HOORN, Gijs M.T. De JONG, EMILE N.W. JANSSENS, WOUTER W. De HERDER Clinical Case Study. Severe hyponatremia with high urine sodium and osmolality	
СМИРНОВ А.В., ТРОФИМЕНКО И.И. Практические вопросы применения циклоспорина в лечении гломерулопатий	96	SMIRNOV A.V., TROFIMENKO I.I. Practical issues of cyclosporine in the treatment of glomerulopathy	
УКАЗАТЕЛИ		INDEXES	
Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 14 журнала «Нефрология» в 2010 г.	103	The systematic sequence index of articles published in v. 14 of the «Nephrology» journal in 2010	
Именной указатель	106	Author Index	

© А.В.Смирнов, 2010
УДК 616.611-002-08.332

А.В. Смирнов^{1,2}

ЛЕЧЕНИЕ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ ЦИКЛОСПОРИНОМ: ПРАВИЛЬНЫЙ ПОДХОД С НЕВЕРНЫМ ОБОСНОВАНИЕМ

A. V. Smirnov

GLOMERULOPATHY TREATMENT BY CYCLOSPORINE: THE RIGHT APPROACH WITH THE WRONG RATIONALE

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

РЕФЕРАТ

В настоящее время мы являемся свидетелями процесса выхода практической медицины на новый виток своего развития. В мировой медицинской науке создана и набирает силу новая концепция «персонализированной медицины». Основу такой медицины XXI века составляют успехи генетики (фармакогенетики), молекулярной биологии, биохимии, физиологии (экспериментальные исследования). Ярким примером этому может служить почти 30-летняя история изучения вопроса об эффективности применения циклоспорина в лечении нефропатий. Сейчас можно считать доказанным, что циклоспорин действует не только на иммунокомпетентные клетки, но способен восстанавливать сложную структурно-функциональную организацию подоцитов, существенно повреждающуюся при гломерулопатиях разного генеза. В настоящее время все большее число исследователей склоняются к мысли о том, что при ряде нефропатий (стероидрезистентная болезнь минимальных изменений, мембранозная нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз) комбинация циклоспорина с низкими дозами глюкокортикоидов может и должна рассматриваться в качестве терапии первой линии.

Ключевые слова: циклоспорин, подоциты, гломерулопатии, лечение.

ABSTRACT

Currently, we are witnessing the process practical medicine growing to a new stage in its development. In the world of medical science is created and gaining its strength a new concept of «personalized medicine». On the basis of such medicine lie the 21st century advances in genetics (pharmacogenetics), molecular biology, biochemistry, physiology (experimental studies). A striking example is the nearly 30-year history of research on the effectiveness of cyclosporine in the treatment of nephropathy. It can now be considered proven that cyclosporine acts not only on immunocompetent cells, but is able to restore the complex structural and functional organization of podocytes significantly damaged during glomerulopathies of different genesis. Currently, an increasing number of researchers are inclined to think that in a number of nephropathies (steroid resistant minimal changes disease, membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis) a combination of cyclosporine with low-dose glucocorticoids can and should be treated as first-line therapy.

Key words: cyclosporine, podocytes, glomerulopathy, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Цель данной статьи состоит не в том, чтобы еще раз проанализировать данные клинических исследований, которых, кстати, накопилось немало в литературе, свидетельствующих о высокой эффективности применения циклоспорина при различных гломерулопатиях. К этой теме обращались не раз самые маститые ученые. На основе международного консенсуса были разработаны клинические алгоритмы и рекомендации по применению циклоспорина при нефропатиях [1]. В отечествен-

ной литературе только в текущем году были опубликованы обзоры Л.В. Козловской [2] и Е.В. Захаровой, Л.С. Бирюковой [3]. Авторы последних двух работ настолько подробно, в том числе и в историческом аспекте [2], обрисовали проблему, что практически полностью исчерпали тему, касающуюся оценки эффективности применения циклоспорина при первичных и вторичных гломерулярных болезнях. Автор данных строк, при всем своем желании, ничего не смог бы добавить нового к уже сказанному.

Причинами возврата к «старой» теме в данной статье послужили: во-первых, новые сведения о роли подоцита в происхождении гломерулярной протеинурии. Во-вторых, современные представления

Смирнов А.В. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 234-01-65; Факс: (812) 234-65-30; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

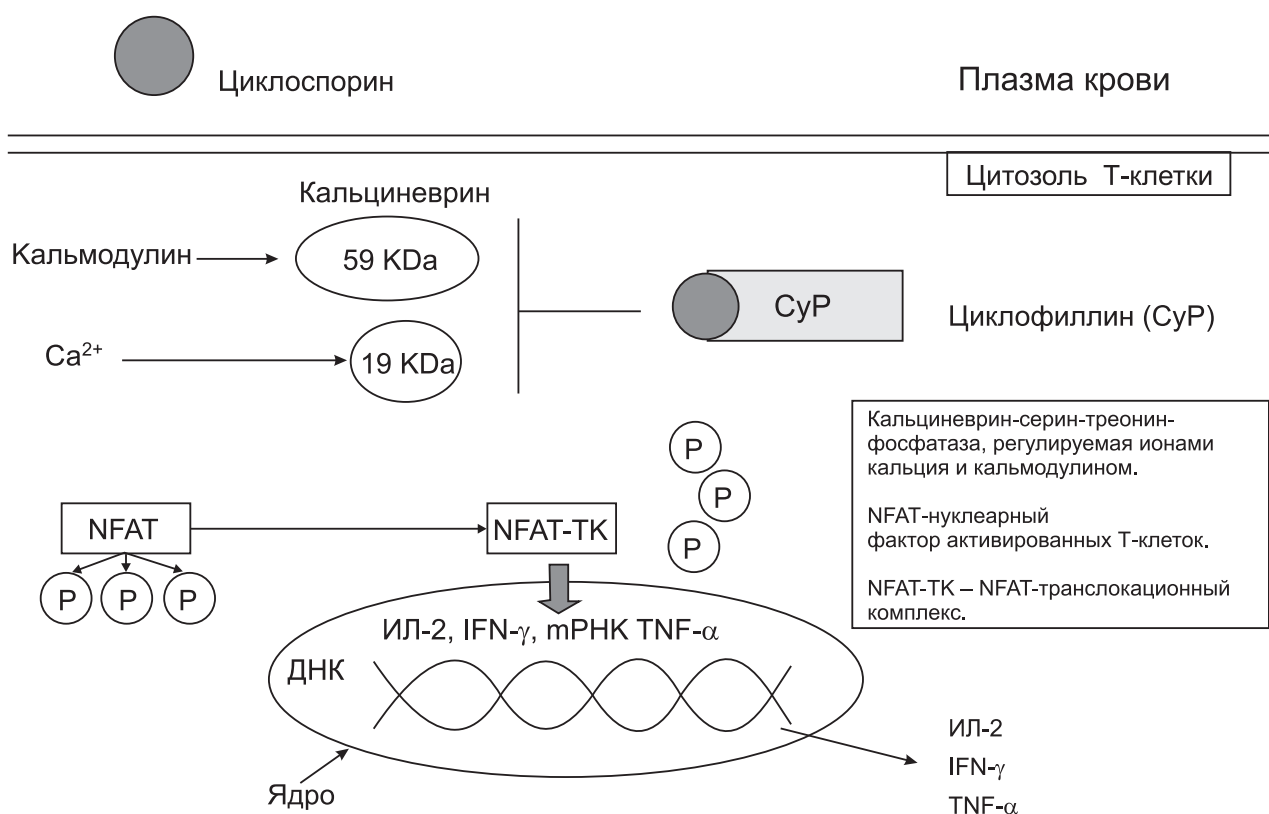


Рис. 1. Механизм действия циклоспорина – ингибитора кальциневрина.

об участии подоцитов в патогенезе иммунных и неиммунных нефропатий. В-третьих, успехи молекулярной биологии, позволившие вскрыть механизмы действия циклоспорина (а также глюкокортикоидов) на уровне *соматических, а не только иммунных клеток*, как это было принято считать раньше.

Механизм действия циклоспорина на уровне иммунных клеток.

Циклоспорин начали использовать в нефрологии с середины 80-х годов прошлого столетия [2], т.е. примерно через 5–6 лет после первого его применения в органной трансплантологии [4]. В основу объяснений патогенетической терапии циклоспорином были положены представления о его иммуносупрессивном действии на уровне не только Т-, но и В-клеток. Главной мишенью действия циклоспорина являются CD4⁺Т-клетки (Т-хелперы), в которых он блокирует синтез интерлейкина-2 (ИЛ-2), необходимый для генерации и пролиферации Т-цитотоксических клеток из их предшественников. Активация транскрипции гена ИЛ-2 в ядре Т-хелпера зависит от действия транскрипционного фактора, носящего название NFAT (нуклеарный фактор активированных Т-клеток). NFAT в покое Т-лимфоците располагается в цитозоле и может переместиться в ядро клетки (к месту транскрипции гена ИЛ-2) только в случае своей дефосфорили-

зации (потери 3 остатков фосфорной кислоты). Дефосфорилизация NFAT осуществляется под действием внутриклеточного энзима – кальциневрина. Кальциневрин, с биохимической точки зрения, представляет собой серин-треонин-фосфатазу и состоит из двух субъединиц кальмодулина (59 KDa) и регуляторной субъединицы (19 KDa), активируемой ионами Ca⁺⁺ (запускающими процесс активации NFAT). Циклоспорин, проникая через клеточную мембрану лимфоцита, попадает в цитозоль клетки, где соединяется с циклофилином (рис.1). Внутриклеточный белок циклофиллин (18 KDa) отвечает за процесс β-складывания протеинов и приобретение ими третичной структуры. Он также способствует их транспорту внутри клетки. В настоящее время установлено, что циклофиллины участвуют в процессах репликации РНК и протеинов вируса гепатита С (важный механизм плейотропного эффекта циклоспорина при вирусном гепатите С) [5]. Нативный циклофиллин и свободный циклоспорин не оказывают какого-либо действия на кальциневрин. Однако комплекс циклоспорина с циклофилином обладает выраженным ингибирующим эффектом на серин-треонин-фосфатазу, в результате чего нарушается процесс дефосфорилизации NFAT, а следовательно, его транслокация в ядро. Кроме транскрипции гена ИЛ-2, NFAT также отвечает за транскрипцию генов интерферона

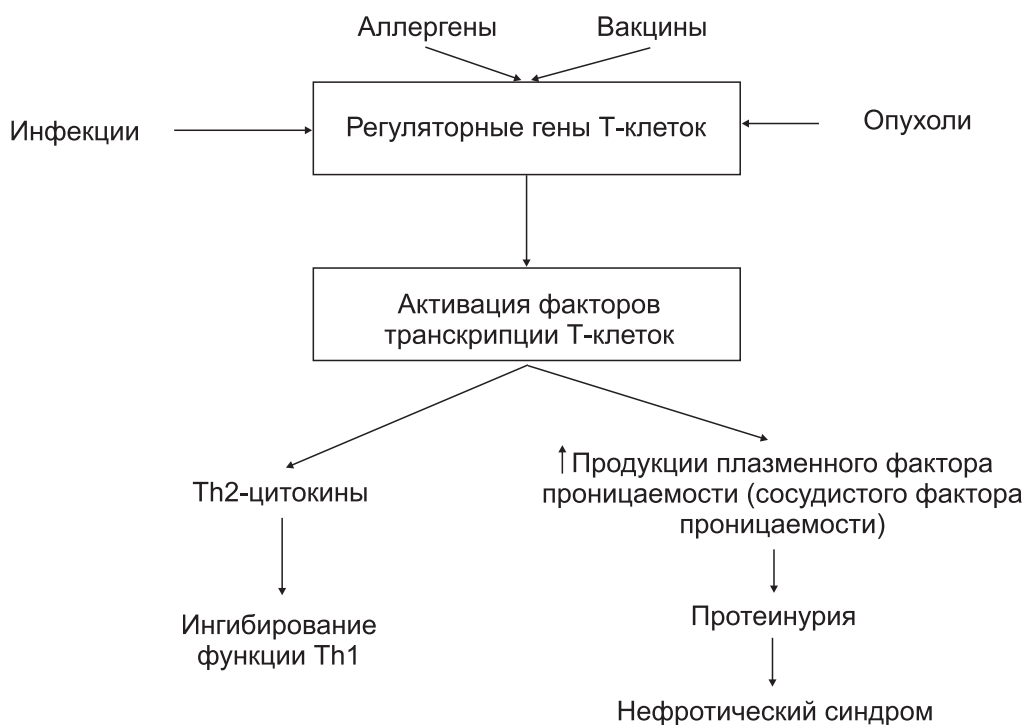


Рис. 2. Предполагаемый патогенез БМИ и идиопатического ФСГС.

γ (IFN- γ) и тумор-некротизирующего фактора α (TNF- α) (см. рис.1). Для обоснования использования циклоспорина при иммунокомплексных и аутоиммунных нефропатиях важно оценивать его действие не только на уровне Т-хелперов, но и учитывать супрессию антигенпрезентирующих клеток (дендритных макрофагов) и антителпродуцирующих В-лимфоцитов [6–13]. Как известно, обработка антигена иммунокомпетентными клетками при иммунокомплексных и аутоиммунных заболеваниях (например, при системной красной волчанке – СКВ) может протекать двумя путями. В первом случае антиген может поглощаться антиген-презентирующими клетками (АПК), которые затем представляют его в высокоиммуногенные (в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости класса II) Th1-клетки (Т-хелперы 1). Функцию презентации антигена могут выполнять не только дендритные клетки и макрофаги, но также и В-лимфоциты, которые взаимодействуют с антигеном посредством иммуноглобулинового рецептора. В ответ на представленный антиген Th1-клетки синтезируют цитокины, в том числе ИЛ-2, который стимулирует В-лимфоциты к синтезу специфических антител. При аутоиммунных заболеваниях (например при СКВ) АПК поглощают комплекс аутоантиген–аутоантитело, процессируют его (обрабатывают, расщепляют), и далее пептиды, являющиеся продуктами процессинга идиотипического сегмента аутоантитела, в составе с молекулами главного комплекса гистосовместимо-

сти класса II представляются Th1-лимфоцитам. Далее процесс протекает в соответствии с вышеописанной схемой [14].

Классические представления о механизмах действия циклоспорина при гломерулопатиях

Исходя из классических представлений об иммуносупрессирующем действии циклоспорина преимущественно на уровне Т-клеточного звена иммунитета, многие клиницисты-исследователи посчитали наиболее обоснованным его применение при гломерулопатиях двух типов: при болезни минимальных изменений (БМИ) и при идиопатическом фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС). Причиной такого суждения послужила гипотеза, согласно которой протеинурия при БМИ и ФСГС обусловлена наличием в крови «фактора гломерулярной проницаемости», который продуцируется в избытке дисфункциональными Т-клетками, в результате их повреждения различными экзогенными факторами (рис. 2). Впервые эту гипотезу в 1974 г. выдвинул R.J. Shalhoub [15], который имел в виду только липоидный нефроз. В основу своих предположений R.J. Shalhoub положил следующие факты. Во-первых, отсутствие при липоидном нефрозе в крови антител; во-вторых, случаи его ремиссии при коревой инфекции; в-третьих, частое сочетание липоидного нефроза с лимфомой Ходжкина и, наконец, эффективность при этом заболевании глюкокортикоидов (ГК). В последующем, без должных на то доказательств, эта

гипотеза была распространена и на случаи ФСГС. «Фактор гломерулярной проницаемости» стали ассоциировать с цитокинами (лимфокинами), которые обладают нейтрализующим действием на отрицательно заряженные (за счет гликокаликса) структуры гломерулярно-фильтрационного барьера (ГФБ) и, главным образом, на гломерулярно-базальную мембрану (ГБМ). Следует заметить, что до настоящего времени природа гипотетического «фактора гломерулярной проницаемости» так и не установлена [16]. В 1992 г. V.J. Savin и соавт. [17] предложили косвенный метод определения «фактора гломерулярной проницаемости» в плазме крови больных с БМИ и ФСГС. Принцип метода заключался в регистрации изменений диаметра капилляров клубочков крысы, помещенных в среду, содержащую альбумин, куда добавлялась испытуемая плазма больного. Авторы полагали, что «фактор гломерулярной проницаемости», содержащийся в плазме больного, повышал проницаемость ГФБ к альбумину капилляров клубочков крысы, изменял онкотическое давление внутри них, вследствие чего капилляры увеличивались в диаметре («набухали»). На основании регистрации градиента онкотического давления и степени растяжения (набухания) капилляров, рассчитывали показатель проницаемости по отношению к альбумину (Palb). Сами создатели этого метода нашли его очень удобным в доказательстве наличия «фактора гломерулярной проницаемости» при БМИ и ФСГС [18]. К настоящему времени в литературе накопилось немало работ, как доказывающих, так и опровергающих наличие «фактора гломерулярной проницаемости» по Palb в крови больных и его роль в происхождении протеинурии при БМИ и ФСГС. В 2003 г. группа исследователей под руководством D.C. Cattran [19], куда входил и сам изобретатель метода определения «фактора гломерулярной проницаемости» по Palb, провели следующее клиническое исследование. Были обследованы две группы больных с ФСГС, одна из которых служила контролем, а пациенты другой – получали лечение циклоспорином. Концентрация «фактора гломерулярной проницаемости» по Palb в двух группах была одинаковой до начала лечения и не изменилась после окончания курса терапии циклоспорином больных в опытной группе. Между тем, полная ремиссия нефротического синдрома наступила в 72% случаев в опытной группе и только в 11% – в контроле. Сами авторы заключили, что антипротеинурический эффект циклоспорина, по-видимому, не был связан с подавлением синтеза Т-лимфоцитами «фактора гломерулярной проницаемости». Кроме того, в некоторых работах было

показано, что «фактор гломерулярной проницаемости», оцененный по Palb, повышен при аутосомно-рецессивном нефротическом синдроме (НС), обусловленным мутацией гена подоцина (NPHS2), т.е. при заболевании с заведомо неиммунным генезом [20]. Таким образом, положительный эффект циклоспорина в отношении ремиссии НС при БМИ и ФСГС нельзя было связать с его супрессивным действием на уровне Т-клеточного звена иммунитета.

Высокая терапевтическая эффективность циклоспорина была отмечена во многих клинических исследованиях не только при БМИ и ФСГС, но также при иммунокомплексных и аутоиммунных гломерулопатиях. Высокий процент ремиссий НС (от 40 до 80%) был отмечен при мембранозной нефропатии (МН), IgA-нефропатии, мембранопротериальном гломерулонефрите, вторичном гломерулонефрите при болезни Шенлейна–Геноха, МН при СКВ [21–32].

Вполне естественно, что большинство клиницистов, применяя циклоспорин при иммунокомплексных и аутоиммунных процессах, априори полагали, что подавление системного иммунного ответа приводит к регрессии местной иммунной реакции в клубочке, что способствует восстановлению структуры ГБМ и обуславливает регресс протеинурии. В основу такой точки зрения были положены физиологические представления о том, что главной преградой на пути прохождения белка из крови в мочевое пространство капсулы Боумена–Шумлянского является трехслойная ГБМ, нарушение структуры которой (при иммунокомплексных гломерулонефритах) и приводит к развитию протеинурии. Вместе с тем, из клинической практики известно, что грубые структурные изменения ГБМ могут не сопровождаться развитием высокой гломерулярной протеинурии. Примером может служить генетический дефект $\alpha 3$ цепи коллагена IV типа (синдром Альпорта), при котором находят грубые изменения ГБМ, отмечается клубочковая микрогематурия и лишь незначительная протеинурия. Деструкция ГБМ с замещением основного вещества коллагеном III, а не IV типа (ГБМ в виде ткани, изъеденной молью) при наследственном синдроме ногтя-надколенника (Nail-patella syndrome) является причиной лишь незначительной протеинурии [33]. Манифестация гломерулонефрита даже макрогематурией (IgA-нефропатия) может сопровождаться лишь минимальной потерей белка с мочой. В ходе клинических исследований врачи приобрели большой опыт в практическом использовании циклоспорина. Так, было установлено, что, несмотря на высокую частоту

ремиссий НС при лечении циклоспорином, при его отмене очень часто возникали рецидивы. Отчасти это удалось преодолеть с помощью пролонгирования срока приема препарата или путем его постепенной (медленной) отмены. Однако в массе врачей прочно утвердилось мнение о существовании феномена «циклоспориновой зависимости».

В начале 90-х годов XX столетия впервые было высказано мнение о том, что антипротеинурический эффект циклоспорина может быть обусловлен его местным действием на почечную паренхиму [34]. Высказывались предположения о вазоконстрикторном действии циклоспорина на приносящую артериолу клубочка с последующим падением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшением протеинурии. Однако в детальных экспериментальных [35] и клинических исследованиях [36] данный факт не подтвердился. Возникла гипотеза о влиянии циклоспорина или «фактора гломерулярной проницаемости» на отрицательный электрический заряд структурных элементов ГФБ. Основанием для данной гипотезы послужили данные экспериментальных исследований начала 80-х годов, показавших, что внутривенное введение гепараназ (энзимов, разрушающих гепаран-сульфат) увеличивает гломерулярную проницаемость для ферритина [37]. Вплоть до настоящего времени эта точка зрения была доминирующей среди физиологов и клиницистов, считавших отрицательный заряд ГФБ главной преградой на пути фильтрации белка в клубочке. Однако современные исследования с использованием трансгенных (нокаутных) животных, у которых отсутствовали гены, ответственные за синтез гепаран-сульфат протеогликанов, показали, что протеинурия в этих случаях, как правило, незначительная или не развивается вовсе [38, 39]. Физиологическое предназначение отрицательного электрического заряда на всех элементах ГФБ скорее заключается в предотвращении накопления (скопления) белка в местах фильтрации (эндотелий, ГБМ, субподоцитарное пространство). Иначе говоря, отрицательный электрический заряд предотвращает «засорение» белком ГФБ. Возвращаясь к объяснению местного антипротеинурического действия циклоспорина с позиций физиологических воззрений 80-х годов прошлого века [3] в наши дни, очевидно, не следует [16, 40]. Исторический анализ результатов клинических исследований по применению циклоспорина при различных морфологических вариантах первичных и вторичных гломерулопатий обнаруживает факт, что основанием для его назначения, как правило, служило наличие НС, резистентного к действию ГК (ГК-резистентный НС в педиатрической практике) или

к их сочетанию с алкилирующими цитостатиками (циклофосфан, хлорамбуцил). Добавим к этому, что антипротеинурический эффект циклоспорина был отмечен у пациентов с синдромом Альпорта [41, 42], у больных с аутосомно-рецессивным наследственным НС, обусловленным мутацией гена подоцина (NPHS2) [43, 44], а также при НС, связанным с мутацией гена-супрессора транскрипционного фактора WT-1 (Wilms tumor 1) [45], т.е. при заболеваниях неиммунного генеза. Если антипротеинурический эффект циклоспорина никак не связан с его иммуносупрессивными свойствами, то что является точкой приложения его действия в ГФБ при гломерулопатиях различного генеза (иммунного и неиммунного)? С позиции современных данных физиологии, единственной мишенью для действия циклоспорина в клубочке может быть подоцит. Именно эта клетка играет главную роль в патогенезе как иммунных, так и неиммунных гломерулопатий.

Подоцит: структура и функции. Подоцитопатии

Подоцит – это высокоорганизованная, с уникальной структурой (внешней и внутренней), кончодифференцированная, т.е. не способная в физиологических условиях к делению, эпителиальная клетка. Подоцит имеет тело и несколько ножек (major process), каждая из которых дает множество мелких отростков, называемых ножковыми отростками подоцитов (foot process), которые оплетают капилляр с внешней стороны, придавая клетке «паукообразную форму». Ножковые отростки подоцитов входят в тесный контакт друг с другом, напоподобие скрещенных пальцев обеих рук (interdigitating pattern). Узкое пространство между контактирующими ножковыми отростками подоцитов носит название щелевидной диафрагмы (slit diaphragm) [46, 47].

Клеточная мембрана подоцита, включая его ножковые отростки в области щелевидной диафрагмы, имеет отрицательный заряд, поскольку как и другие составляющие ГФБ покрыта гликокаликсом.

Подоцит выполняет следующие функции:

- поддерживает капилляры и противостоит их растяжению под действием гидростатического давления крови [48];
- в кооперации с мезангиальными и эндотелиальными клетками участвует в синтезе компонентов ГБМ [49];
- осуществляет эндоцитоз фильтрующихся белков [50];
- выполняет основную и решающую, по сравнению с другими элементами ГФБ, функцию по

Таблица 1

Основные подоцитарные протеины

Локализация	Протеины
Щелевидная диафрагма	Нефрин (NPHS1) Пододин (NPHS2) FAT-1 Кадгерин (P – cadherin, VE – cadherin) TRPC-6 (потенциал-зависимый временный рецептор катионов Ca^{2+}) NEPH 1-3
Цитозоль Регуляторные белки	CD2-ассоциированный протеин NCK-2 ZO-1 CD-151
Белки цитоскелета	α -актин-4 Синаптоподин F-актин
Транскрипционные факторы	WT-1 (Williams tumor-1)
Базальная мембрана	$\alpha_3\beta_1$ -интегрины

ограничению фильтрации белка в клубочке [51].

Долгое время полагали, что щелевидная диафрагма играет роль молекулярного сита, т.е. фильтрации белка по размеру, а выполнению этой функции способствует отрицательный заряд гликокалик-

са. Представления кардинальным образом изменились после открытия одного из белков щелевидной диафрагмы – нефрина. Аутосомно-рецессивная мутация гена этого белка, как известно, является причиной врожденного НС финского типа [52].

Вслед за нефрином было открыто множество других белков как щелевидной диафрагмы, так и внутриклеточных, составляющих и регулирующих цитоскелет подоцита (табл. 1). В настоящее время установлено, что все белки подоцита организованы в сложную структурно-функциональную систему. В ней можно выделить три основных домена (части). Во-первых, белки щелевидной диафрагмы, пространственно организованные в форме застежки-молнии (zipper-like); во-вторых, внутриклеточный домен, включающий как непосредственно структурные белки актинового скелета, например, α -актин, так и белки, обеспечивающие передачу сигнала, например, CD2-ассоциированный протеин, а также белки, регулирующие цитоскелет (синаптоподин, подокальцин, NcK и др.); в-третьих, домен базального полюса подоцита (ножковых отростков), представленный $\alpha_3\beta_1$ -интегринами (см. табл. 1; рис. 3) [46, 53, 54]. Все три домена функционально и структурно тесно связаны друг с другом таким образом, что изменения (внешние воздействия) в каком-нибудь одном до-

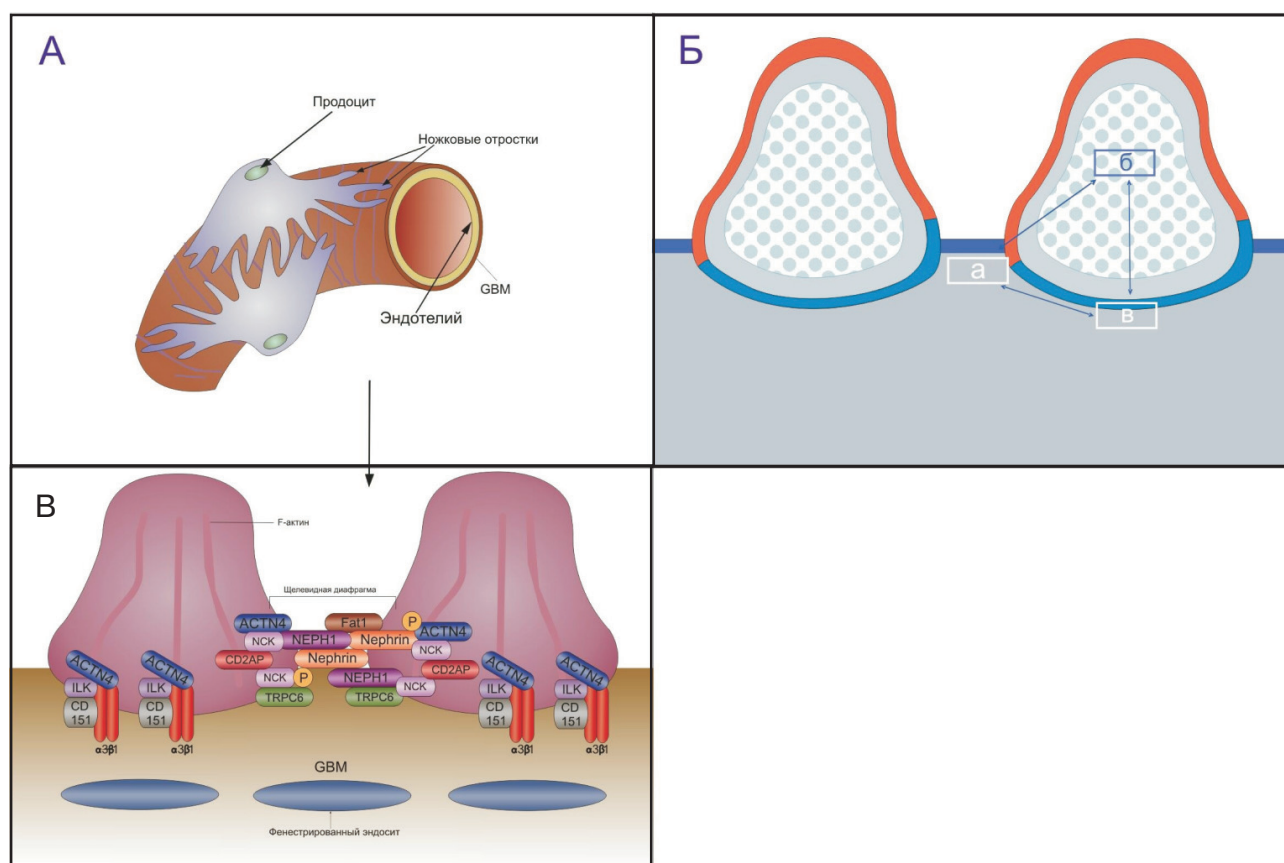


Рис. 3. Подоцит (А), щелевидная диафрагма (Б) и функциональная организация протеиновых доменов (В).

Таблица 2

Потенциальные патогенные факторы, оказывающие воздействие на подоциты

Иммунные факторы

- Продукты клеток иммунной системы
 - цитокины (лимфокины)
 - «фактор гломерулярной проницаемости»
 - ИФН- γ ; ИФН- β
 - иммуноглобулины
 - иммунные комплексы
 - фракции комплемента

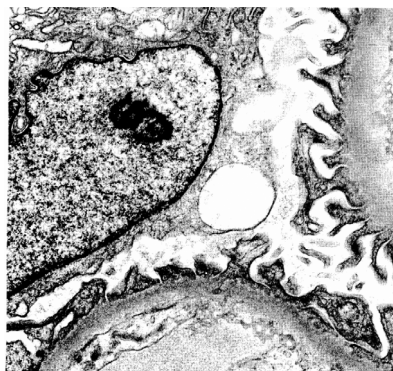
Неиммунные факторы

- Инфекционные
 - вирусы (СПИД, гепатит В и С, парвовирус 19, цитомегаловирус и др.)
- Метаболические
 - сахарный диабет (конечные продукты гликозилирования, свободные окисленные радикалы, ангиотензин-II, инсулин и др.)
- Токсические
 - свободные окисленные радикалы
 - гомоцистеин
 - свободные жирные кислоты
 - тяжелые металлы
 - медикаменты (памидронат, интерферон)
- Гемодинамические
 - внутригломерулярная гипертензия
 - гиперфльтрация
 - острая ишемия (тромботическая микроангиопатия)

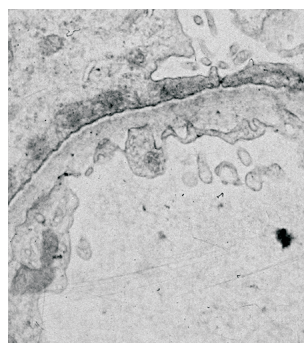
мене (например в щелевидной диафрагме), сразу приводят к изменению двух других. За счет такого взаимодействия подоцит способен менять свою форму, регулировать размеры щелевидной диафрагмы, «подтягивая» или «расслабляя» и «вытягивая» свои ножки.

В настоящее время стало понятным, что подоцит и его щелевидная диафрагма выполняют не просто роль механической преграды на пути фильтрации протеинов, а активно регулируют этот процесс, причем не только в патологии, но так же и в физиологических условиях. По-видимому, этот механизм определяет колебания физиологической протеинурии, которая при максимальных физических нагрузках (например марафон) у здорового человека может достигать 7 г/сут (расчет по отношению альбумин/креатинин) в первые 30 мин после нагрузки, но приходит в норму в течение 24–48 ч [47]. Как это не парадоксально, но только сегодня мы в состоянии удовлетворительно объяснить наблюдения «старых» клиницистов о «маршевой протеинурии».

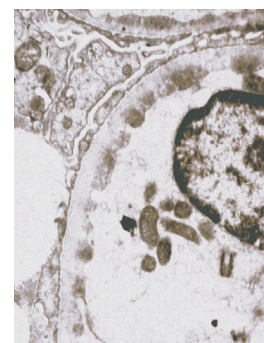
Сложное структурно-функциональное устройство подоцита, выражающееся в кооперативном взаимодействии трех доменов, обеспечивает клетке широкий набор приспособительных реакций, что,



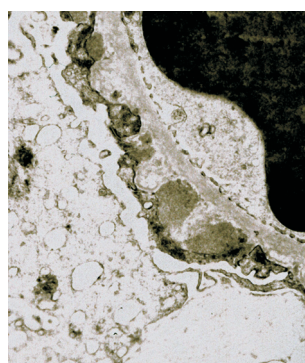
Норма



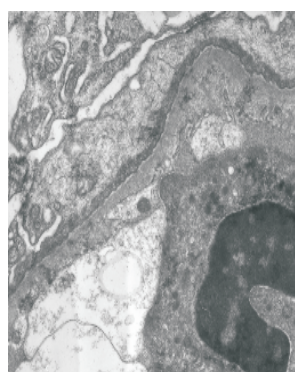
ФСГС



МПГН



МГН



IgA

Рис. 4. Феномен слияния ножковых отростков подоцитов при различных морфологических формах гломерулопатий с нефротическим синдромом (НИИ нефрологии, 2009). ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит; МГН – мембранный гломерулонефрит; IgA – IgA-нефропатия.

с физиологической точки зрения, бесспорно, является выгодным. Однако одновременно это делает подоцит очень ранимым по отношению к различным патогенам (табл. 2). При действии повреждающего агента на подоцит последний может формировать три типа патологических изменений: слияние ножковых отростков, апоптоз и пролиферация.

Феномен слияния ножковых отростков подоцитов (рис. 4) был обнаружен почти одновременно с внедрением электронной микроскопии в морфологическое исследование биоптатов. Этот признак, являющийся по сути единственным морфологическим критерием БМИ (откуда происходит само название болезни), выявляется так же и при других морфологических формах гломерулонефрита, клинически протекающих с НС. На основании данных электронно-микроскопических исследований о наличии в подоцитах протеиновых вакуолей при гломерулопатиях с высокой протеинурией [55], а также с учетом результатов экспериментальных исследований с мечеными белками [56, 57], был сделан вывод о том, что феномен слияния ножковых отростков подоцитов, регистрируемый у больных с НС, есть ни что иное как реакция клетки на протеинурию (эндоцитоз белков). Иначе говоря, феномен слияния ножковых отростков подоцитов *вторичен по отношению к протеинурии* и не имеет какого-либо патогенетического смысла. Такая точка зрения была доминирующей вплоть до наших дней и остается, к сожалению, таковой у большинства российских нефрологов (морфологов). Тем не менее, при исследовании биоптатов почки, полученных от больных с различными морфологическими формами первичного гломерулонефрита, не было выявлено корреляции протеинурии с феноменом слияния ножковых отростков подоцитов [58]. В настоящее время установлено, что этот феномен обусловлен нарушениями актинового цитоскелета подоцита и представляет собой неспецифическую реакцию эпителиальной клетки на действие патогенного фактора [46, 59]. Следует учитывать, что подоцит, хотя и обладает способностью к эндоцитозу протеинов, не уступающему по эффективности эндоцитозу белков в эпителиальных клетках проксимальных канальцев [60], имеет мощную внутриклеточную систему деградации сложных протеинов в виде аутофагосом [61]. Однако здесь нужно оговориться, так как в отдельных случаях, например, когда альбумин (или другие белки) связан с некоторыми реактивными субстанциями (жирные кислоты, гомоцистеин), его эндоцитоз может приводить к повреждению подоцитов этими реагентами [62–64].

При различных морфологических формах пер-

вичных или вторичных гломерулопатий подоцит могут повреждать: комплемент и его фракции, многочисленные цитокины и факторы роста, свободные окисленные радикалы, ангиотензин-II и другие субстанции, фильтрующиеся из крови (например гомоцистеин) или образующиеся (при воспалении) в клубочке [63–65]. Например, подоцит способен увеличивать экспрессию на своей поверхности рецептора фракции комплемента C_{5a} и таким образом становится мишенью для повреждающего действия мембраноатакующего комплекса комплемента при МН [66–68]. Мембраноатакующий комплекс (C_{5b-9}) вызывает деструкцию цитоскелета подоцита [69] с последующей диссоциацией нефрина, приводящей к нарушению его связи с внутриклеточным протеиновым доменом [70, 71], что является причиной протеинурии. Реорганизации цитоскелета подоцита при МН способствуют антитела IgG4-класса к антигену базальной мембраны эпителиальной клетки [72]. Сегодня есть все основания полагать, что таким антигеном служит рецептор клеточной мембраны подоцита PLA_2 (фосфолипаза A_2), т.е. МН является *аутоиммунной, а не иммунокомплексной болезнью (!)* [73–75]. При культивировании подоцитов в среде мезангиальных клеток с поликлональным IgA, выделенным из плазмы крови больных с IgA-нефропатией, отмечалось снижение экспрессии подоцитом протеина щелевидной диафрагмы – подоцина и одного из главных регуляторных белков актинового цитоскелета – синаптоподина [76]. Под действием трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) подоциты, подобно эпителиальным клеткам проксимальных канальцев, могут подвергаться эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации. При развитии этого процесса подоциты теряют способность к экспрессии нефрина и протеина ZO-1, вследствие чего утрачивают нормальную структуру актинового цитоскелета [77], со всеми вытекающими из этого последствиями (см. далее). Установлено, что подоциты обладают способностью экспрессировать на своей клеточной поверхности так называемые Toll-like-рецепторы (TLR-4). Обычно этим рецептором обладают клетки иммунной системы, с его помощью они распознают молекулы клеточной стенки микробов, нуклеиновые кислоты и продукты деградации эндогенных протеинов. При активации TLR-4 подоциты принимают провоспалительный фенотип, теряют цитоскелет и сами становятся источником провоспалительных цитокинов. Подобный сценарий патологического процесса был установлен в экспериментальной модели криоглобулинемии и мембранопролиферативного гломерулонефрита, а также при

воздействии на подоцит пуромидина аминогликозида или липополисахарида [78, 79].

Можно заключить, что феномен слияния ножковых отростков подоцитов, регистрируемый при электронно-микроскопическом исследовании биоптатов почки больных с НС, является морфологическим отображением повреждения клетки, в основе которого лежит нарушение нормальной структуры актинового цитоскелета. Очевидно, что при таком повреждении в процесс вовлекаются и другие протеиновые домены подоцита и, в частности, белки щелевидной диафрагмы. Протеинурия, даже если первопричиной ее было повреждение ГБМ (например при МН), при вышеописанных изменениях подоцита (слияние ножковых отростков) нарастает и достигает нефротических значений. Говоря иными словами, феномен слияния ножковых отростков подоцитов *первичен по отношению к нефротической протеинурии в подавляющем большинстве случаев иммунных и неиммунных гломерулопатий* [80, 81]. Повреждение подоцита с последующим нарушением цитоскелета, помимо слияния ножковых отростков, может вызвать нарушение его связи с ГБМ через $\alpha_3\beta_1$ -интегрин. Такой ход патологического процесса характерен для диабетической нефропатии на самых ранних этапах ее развития (микроальбуминурия) у больных сахарным диабетом типа 1 или типа 2 [82–85]. При длительном и/или выраженном воздействии патогенной причины подоцит погибает через апоптоз, теряет связь с ГБМ и слущивается в мочевое пространство [46, 47, 53, 59, 65, 86, 88]. Гибель подоцита и его последующее удаление с внешней поверхности ГБМ приводит к «оголению» последней. В местах отсутствия подоцитов происходит образование синехий и «срачивание» ГБМ с капсулой Боумана–Шумлянского. В области «срачивания» и в мезангиуме формируется склероз (фокально-сегментарный склероз). Именно такую последовательность патологических изменений мы можем наблюдать при некоторых иммунокомплексных гломерулонефритах: при IgA-нефропатии, при МН, при мембранопролиферативном гломерулонефрите. На этом основании некоторые нефрологи-морфологи абсолютно необоснованно говорят о сочетании двух форм гломерулонефрита, т.е. допускают возможность формирования в клубочке *одновременно двух болезней с разной этиологией и патогенезом (!)*. В зонах фокально-сегментарного склероза формируется фильтрация с измененным направлением (misdirected filtration), т.е. идущая в сторону интерстиция, окружающего клубочек. В итоге образуются глобальный гломерулосклероз и тубуло-интерстициальный фиброз

[89]. В экспериментальной модели на крысах вышеописанный процесс был оценен количественно: потеря подоцитов до 20% сопровождалась мезангиальным склерозом, потеря клеток свыше 20% приводила к формированию синехий ГБМ с капсулой клубочка, если число подоцитов уменьшалось до 20–40%, петли капилляров спадались, и в этих местах формировался склероз. При уменьшении популяции подоцитов на ГБМ более чем на 60% развивался глобальный гломерулосклероз [90–92]. Подчеркнем, что вышеописанный механизм формирования глобального гломерулосклероза является общепатологической, типовой реакцией подоцитов на повреждение, не зависящей от природы патогенного фактора. Различия могут носить только количественный и временной характер [86, 93].

Третьей, но уже не типовой, а уникальной патологической реакцией подоцита на повреждение является его *гипертрофия и пролиферация*. Как уже указывалось выше, в норме подоцит является конечно-дифференцированной клеткой, не способной, как и нейрцит, к делению. Крылатое выражение «нервные клетки погибают и не восстанавливаются» с полным правом можно отнести к подоциту. На сегодняшний день известны два заболевания, при которых реактивируются процессы гипертрофии и гиперплазии (пролиферации) подоцитов. Это нефропатия, ассоциированная с вирусом иммунодефицита человека, и идиопатический коллаптоидный вариант ФСГС [94]. На роль факторов, запускающих программы гипертрофии и гиперплазии подоцитов, претендуют: протеин вируса иммунодефицита человека Nef, фактор, индуцируемый гипоксией HIF-2 α (hypoxia inducible factor 2 α) и сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF (vascular endothelial growth factor) [95, 96]. Указанные патогены активируют передачу внутриклеточного сигнала (Src, STAT3, MAPK 1, 2) на репрессированные гены, запуская, тем самым, программы гипертрофии и гиперплазии клетки [59]. Уникальность строения и функций подоцита, его реагирование на воздействие самых различных патогенных факторов, типовой характер большинства ответных реакций позволяют утверждать, что из всех резидентных гломерулярных клеток только подоцит может занимать центральное место в патогенезе как иммунных, так и неиммунных гломерулопатий. На этом основании многие исследователи в последнее время стали говорить об отдельной группе заболеваний, объединенных термином *подоцитопатии*. На текущий момент пока не сформировалось единого мнения в отношении классификации подоцитопатий. Некоторые авторы ограничивают эту группу заболеваниями, при ко-

торых повреждение подоцита очевидно и носит, как правило, скоротечный характер. Это БМИ, ФСГС, в том числе его коллаптоидный вариант, диффузный мезангиальный склероз. Указанные морфологические варианты могут быть идиопатическими, генетическими (наследственными), вторичными (реактивными) [97]. Другие авторы значительно расширяют группу подоцитопатий, включая в нее, помимо перечисленных выше морфологических форм, иммунокомплексные нефриты (IgA-нефропатия, МН, волчаночный нефрит), диабетическую нефропатию, гипертонический нефросклероз, возрастной (старческий) гломерулосклероз и др. [86]. Вполне понятно, что обе точки зрения основаны на серьезных и веских аргументах, однако, занять определенно одну из этих позиций в настоящее время затруднительно. Это объясняется, прежде всего, тем, что многие моменты этиологии и патогенеза гломерулопатий, даже несмотря на их детальную морфологическую идентификацию, остаются неизученными.

Современные представления о локальном действии циклоспорина и глюкокортикоидов в клубочке

Современные представления о роли подоцита в патогенезе иммунных и неиммунных гломерулопатий легли в основу детальных исследований С. Faul и соавт. (2007) о влиянии циклоспорина на цитоскелет клетки висцерального эпителия капсулы Боумена–Шумлянского [46, 53]. Результаты исследований позволили сделать вывод, что из всех резидентных клеток клубочка именно подоцит является мишенью действия циклоспорина, который, обеспечивая стабилизацию внутриклеточного белка синаптоподина, способствует нормализации цитоскелета, что, в конечном итоге, приводит к восстановлению функций подоцита [53, 98, 99]. Раскроем этот механизм действия циклоспорина несколько подробнее. Основная функция внутриклеточного белка синаптоподина заключается в стабилизации α -актинового цитоскелета. Синаптоподин препятствует деградации внутриклеточного энзима RhoA-гуанинтрифосфатазы (RhoA-GTPase), который, в свою очередь, принимает участие в образовании пучковых волокон из более тонких α -актиновых нитей. Пучковые волокна, называемые также стресс-волокнами, не просто стабилизируют цитоскелет, а делают его динамичным, что обеспечивает ножковым отросткам подоцитов подвижность [46, 100, 101]. Одновременно синаптоподин препятствует образованию клеткой мелких, цитоплазматических выростов – филоподий, называемых так из-за того, что они имеют сродство друг к другу (наподобие «капель

ртути»), в результате чего облегчается процесс слияния ножковых отростков подоцитов [102]. Выполнять вышеописанные функции синаптоподина может только при двух условиях: во-первых, находясь в фосфорилированной форме, а, во-вторых, будучи связанным с другим белком, носящим условное название 14-3-3. Фосфорилирование синаптоподина обуславливает прочность его связи с протеином 14-3-3, и, следовательно, обеспечивает выполнение им (синаптоподином) своих функций по стабилизации цитоскелета.

В цитоплазме подоцита находится энзим кальциневрин (серин-треонин-фосфатаза), подобный такому же энзиму в Т-лимфоцитах. Кальциневрин дефосфорилирует синаптоподин, который из-за этого теряет свою связь с протеином 14-3-3 и моментально подвергается протеолизу под действием катепсина-L. Полагают, что активность подоцитарного кальциневрина резко возрастает при воздействии на эпителиальную клетку патогенных факторов. Понятно, что циклоспорин, блокируя кальциневрин по уже известному механизму, обеспечивает стабилизацию синаптоподина и, тем самым, его связь с протеином 14-3-3 [46, 53, 98, 99].

Таким образом, циклоспорин отличается от обычных цитостатиков, используемых в нефрологии, тем, что, помимо воздействия на иммунное (Т- и В-лимфоциты) звено патогенеза первичных и вторичных гломерулопатий, обладает уникальными свойствами восстанавливать структуру и функцию подоцитов. Вполне определенно, что выраженный антипротеинурический эффект препарата при НС связан с его локальным действием на уровне подоцита.

Клиницистам, обладающим дедуктивным мышлением и применяющим его в повседневной практике у постели больного, хорошо известно, что иногда дедуктивный анализ или вывод может стоить томов бесплодных рассуждений. Обратимся к подобному примеру наших дней. Глубокий исторический экскурс в историю применения циклоспорина в нефрологии позволил Л.В. Козловской сделать вывод: «Циклоспорин в комбинации с глюкокортикоидами высокоэффективен независимо от особенностей почечного процесса, обусловившего развитие стероид-резистентного нефротического синдрома» [2]. Данное заключение подчеркивает, во-первых, независимость клинического эффекта циклоспорина от характера почечного процесса, а, во-вторых, указывает на значение комбинированной терапии. Именно эффективность комбинации циклоспорина с ГК оценивали большинство исследователей, хотя говорили об эффективности только первого препарата [22, 23].

В последние годы были выяснены принципиально новые эффекты ГК, имеющие большое значение для нефрологии. В экспериментальных исследованиях было показано, что гломерулярные клетки, включая подоциты, обладают ГК-рецептором, расположенным в цитозоле. При действии на клетку дексаметазона ГК-рецептор транслоцируется в ядро. Таким образом, геномные эффекты ГК, опосредованные нуклеарным фактором κВ (NF-κB), могут реализовываться и в гломерулярных клетках [103]. При изучении культуры подоцитов было установлено, что добавление в среду культивирования дексаметазона приводит к увеличению экспрессии нефрина, подавляет синтез подоцитами VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста), а также ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8. Кроме того, дексаметазон подавлял синтез белка p21-ингибитора циклокиназ (энзимов, вовлеченных в процесс деления клеток) и существенным образом повышал выживаемость подоцитов [104]. Еще в 90-х годах прошлого столетия в экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что ГК повышают стабильность клеточных актиновых филаментов [105], увеличивают степень полимеризации актина и активируют киназы, ассоциированные с цитоскелетом в мезангиоцитах [106]. При изучении культуры подоцитов было обнаружено, что добавление в нее ГК приводит к увеличению активности RhoA-гуанинтрифосфатазы (RhoA-GTPase), основного энзима в синтезе стрессорных (пучковых) волокон α-актинового цитоскелета. Авторы данной работы впервые высказали мысль о том, что механизм благоприятного действия ГК при БМИ может быть связан не с их влиянием на Т-клетки, а с местным действием на уровне подоцита и его цитоскелета [107]. Дексаметазон в культуре подоцитов снижал синтез внутриклеточных проапоптотических протеинов p53 и Bax, одновременно увеличивая экспрессию антиапоптотических белков (Bcl-XL) [108, 109]. При иммуногистохимическом исследовании биоптатов почки здоровых лиц, больных с БМИ, отвечающих и не отвечающих на терапию ГК, а также пациентов с ФСГС, было обнаружено, что иммуноэкспрессия синаптоподина у лиц с БМИ ответивших на терапию ГК, не отличается от контроля (здоровые лица). Иммуноэкспрессия синаптоподина при ФСГС и у пациентов с БМИ, резистентных к лечению ГК, была значительно ниже, а в местах склероза (при ФСГС) – отсутствовала [110].

Таким образом, в настоящее время есть все основания полагать, что ГК так же, как и циклоспорин, помимо иммуносупрессирующего эффекта,

оказывают местное воздействие на подоцит, нормализуя его структуру и функцию. Исходя из этого, можно считать комбинацию циклоспорина и ГК наиболее патогенетически целесообразной при подоцитопатиях, клинически протекающих с нефротическим синдромом.

Ранее циклоспорин в нефрологии всегда относили к препаратам резерва и использовали его в сочетании с преднизолоном только тогда, когда алкилирующие цитостатики были неэффективны или противопоказаны. В настоящее время все большее число исследователей склоняются к мысли о том, что при ряде нефропатий (стероидрезистентная БМИ, МН, ФСГС) комбинация циклоспорина с низкими дозами ГК может и должна рассматриваться в качестве терапии первой линии [1, 26, 111].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время мы являемся свидетелями процесса выхода практической медицины на новый виток своего развития. В мировой медицинской науке создана и набирает силу новая концепция «персонализированной медицины». Основу такой медицины XXI в. составляют успехи генетики (фармакогенетики), молекулярной биологии, биохимии, физиологии (экспериментальные исследования) [112]. Статистические данные клинических исследований, пускай даже рандомизированных, плацебо-контролируемых и многоцентровых, в отрыве от глубокого понимания патогенеза болезни дают неудовлетворительные результаты. Ярким примером этому может служить почти 30-летняя история изучения вопроса об эффективности применения циклоспорина в лечении нефропатий [16]. Возвращение к этой теме в отечественной нефрологии следует связывать не с возросшим благосостоянием или с желанием фирм-производителей расширить область применения препарата, а с принципиально новыми достижениями медицинской науки в раскрытии патогенеза подоцитопатий, которые и лежат в основе аргументов в пользу применения циклоспорина в лечении гломерулопатий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 2007; 72 (12): 1429-1447
2. Козловская ЛВ. Хронический гломерулонефрит: аргументы в пользу применения циклоспорина. *Клиническая нефрология* 2010; 3: 56-61
3. Захарова ЕВ, Бирюкова ЛС. Роль циклоспорина в лечении идиопатического гломерулонефрита и волчаночного нефрита. *Нефрология и диализ* 2010; 12(2): 126-141
4. Calne RY, Rolles K, White DJ et al. Cyclosporin A initially

- as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 1979; 2 (8151):1033-1036
5. Gallay PA. Cyclophilin inhibitors. *Clin Liver Dis* 2009; 13(3): 403-417
 6. Liu J, Farmer JD Jr, Lane WS et al. Calcineurin is a common target of cyclophilin- cyclosporin A and FKBP- FK506 complexes. *Cell* 1991; 66(4): 807-815
 7. Thomson AW. The spectrum of action of new immunosuppressive drugs. *Clin Exp Immunol* 1992; 89(2): 170-173
 8. Bram RJ, Hung DT, Martin PK et al. Identification of the immunophilins capable of mediating inhibition of signal transduction by cyclosporin A and FK506: roles of calcineurin binding and cellular location. *Mol Cell Biol* 1993; 13(8): 4760-4769
 9. Fruman DA, Burakoff SJ, Bierer BE. Immunophilins in protein folding and immunosuppression. *FASEB J.* 1994; 8(6): 391-400
 10. Clardy J. The chemistry of signal transduction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(1): 56-61
 11. Braun W, Kallen J, Mikol V et al. Three-dimensional structure and actions of immunosuppressants and their immunophilins. *FASEB J.* 1995; 9(1): 63-72
 12. Tajima K, Amakawa R, Ito T et al. Immunomodulatory effects of cyclosporin A on human peripheral blood dendritic cell subsets. *Immunology* 2003; 108(3):321-328
 13. Galat A, Bua J. Molecular aspects of cyclophilins mediating therapeutic actions of their ligands. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67(20): 3467-3488
 14. Мейл Д. Иммунология /Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройтт/ Пер. с англ. М: Логосфера 2007. – 568 с
 15. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 2(7880): 556-560
 16. Meyrier AY. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis with immunophilin modulation: when did we stop thinking about pathogenesis? *Kidney Int* 2009; 76(5): 487-491
 17. Savin VJ, Sharma R, Lovell HB, Welling DJ. Measurement of albumin reflection coefficient with isolated rat glomeruli. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3 (6): 1260-1269
 18. Savin VJ, Sharma R, Sharma M et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996; 334 (14): 878-883
 19. Cattran D, Neogi T, Sharma R et al. Serial estimates of serum permeability activity and clinical correlates in patients with native kidney focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (2): 448-453
 20. Carraro M, Caridi G, Bruschi M et al. Serum glomerular permeability activity in patients with podocin mutations (NPHS2) and steroid- resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (7): 1946-1952
 21. Мухин НА, Тареева ИЕ, Краснова ТН, Шилов ЕМ, Мирошниченко НГ. Лечение нефротической формы хронического гломерулонефрита сандиммуном (циклоспорином А). *Тер арх* 1995; 67 (8): 13-15
 22. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999; 56 (6): 2220-2226
 23. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59 (4):1484-1490
 24. Braun N, Schmutzler F, Lange C et al. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16 (3): CD003233
 25. Austin HA 3rd, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (4): 901-911
 26. Goumenos DS, Katopodis KP, Passadakis P et al. Corticosteroids and cyclosporin A in idiopathic membranous nephropathy: higher remission rates of nephrotic syndrome and less adverse reactions than after traditional treatment with cytotoxic drugs. *Am J Nephrol* 2007; 27 (3): 226-231
 27. Ronkainen J, Autio-Harmainen H, Nuutinen M. Cyclosporin A for the treatment of severe Henoch- Schunlein glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (11):1138-1142
 28. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M et al. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (11): 3127-3132
 29. Ogawa H, Kameda H, Amano K, Takeuchi T. Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice. *Lupus* 2010; 19 (2): 162-169
 30. Kiyomasu T, Shibata M, Kurosu H et al. Cyclosporin A treatment for membranoproliferative glomerulonephritis type II. *Nephron* 2002; 91 (3):509-511
 31. Shin JI, Park JM, Shin YH et al. Cyclosporin A therapy for severe Henoch- Schunlein nephritis with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (8):1093-1097
 32. Plank C, Kalb V, Hinkes B et al. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid- resistant nephrotic syndrome-a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 2008; 23 (9): 1483-1493
 33. Heidet L, Bongers EM, Sich M et al. In vivo expression of putative LMX1B targets in nail- patella syndrome kidneys. *Am J Pathol* 2003; 163 (1): 145-155
 34. Meyrier A. Antiproteinuric and immunological effects of cyclosporin A in the treatment of glomerular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7 Suppl 1: 80-84
 35. Schrijver G, Assmann KJ, Wetzels JF, Berden JH. Cyclosporin A reduces albuminuria in experimental anti-GBM nephritis independently from changes in GFR. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (7): 1149-1154
 36. Zietse R, Wenting GJ, Kramer P et al. Effects of cyclosporin A on glomerular barrier function in the nephrotic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 1992; 82 (6): 641-650
 37. Kanwar YS, Linker A, Farquhar MG. Increased permeability of the glomerular basement membrane to ferritin after removal of glycosaminoglycans (heparan sulfate) by enzyme digestion. *J Cell Biol* 1980; 86 (2): 688-693
 38. Rossi M, Morita H, Sormunen R et al. Heparan sulfate chains of perlecan are indispensable in the lens capsule but not in the kidney. *EMBO J* 2003; 22 (2): 236-245
 39. Harvey SJ, Jarad G, Cunningham J et al. Disruption of glomerular basement membrane charge through podocyte-specific mutation of agrin does not alter glomerular permselectivity. *Am J Pathol* 2007; 171 (1): 139-152
 40. Bensman A, Niaudet P. Non-immunologic mechanisms of calcineurin inhibitors explain its antiproteinuric effects in genetic glomerulopathies. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (7): 1197-1199
 41. Charbit M, Gubler MC, Dechaux M et al. Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (1): 57-63
 42. Massella L, Muda AO, Legato A et al. Cyclosporine A treatment in patients with Alport syndrome: a single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (7): 1269-1275
 43. Malina M, Cinek O, Janda J, Seeman T. Partial remission with cyclosporine A in a patient with nephrotic syndrome due to NPHS2 mutation. *Pediatr Nephrol* 2009; 24 (10): 2051-2053
 44. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (3): 722-732
 45. Gellermann J, Stefanidis CJ, Mitsioni A, Querfeld U. Successful treatment of steroid- resistant nephrotic syndrome associated with WT1 mutations. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (7): 1285-1289
 46. Faul C, Asanuma K, Yanagida-Asanuma E et al. Actin up: regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton. *Trends Cell Biol* 2007; 17 (9): 428-437

47. Mundel P, Reiser J. Proteinuria: an enzymatic disease of the podocyte? *Kidney Int* 2010; 77 (7): 571-580
48. Kriz W, Hackenthal E, Nobiling R et al. A role for podocytes to counteract capillary wall distension. *Kidney Int* 1994; 45 (2): 369-376
49. St John PL, Abrahamson DR. Glomerular endothelial cells and podocytes jointly synthesize laminin-1 and -11 chains. *Kidney Int* 2001; 60 (3): 1037-1046
50. Ina K, Kitamura H, Tatsukawa S et al. Clomerular podocyte endocytosis of the diabetic rat. *J Electron Microsc* (Tokyo) 2002; 51 (4): 275-279
51. Tryggvason K, Wartiovaara J. Molecular basis of glomerular permselectivity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10 (4): 543-549
52. Kestila M, Lenkkeri U, Mдnnikkү M et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1 (4): 575-582
53. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008; 14 (9): 931-938
54. Miao J, Fan Q, Cui Q et al. Newly identified cytoskeletal components are associated with dynamic changes of podocyte foot processes. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (11): 3297-3305
55. Yoshikawa N, Ito H, Akamatsu R et al. Clomerular podocyte vacuolation in focal segmental glomerulosclerosis. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110 (5): 394-398
56. Farquhar MG, Palade GE. Clomerular permeability. II. Ferritin transfer across the glomerular capillary wall in nephrotic rats. *J Exp Med* 1961; 114: 699-716
57. Craham RC Jr, Karnovsky MJ. Clomerular permeability. Ultrastructural cytochemical studies using peroxidases as protein tracers. *J Exp Med* 1966; 124 (6): 1123-1134
58. Van den Berg JG, van den Bergh Weerman MA, Assmann KJ et al. Podocyte foot process effacement is not correlated with the level of proteinuria in human glomerulopathies. *Kidney Int* 2004; 66 (5): 1901-1906
59. Chuang PY, He JC. Signaling in regulation of podocyte phenotypes. *Nephron Physiol* 2009; 111 (2): p9-15
60. Ina K, Kitamura H, Tatsukawa S et al. Clomerular podocyte endocytosis of the diabetic rat. *J Electron Microsc* (Tokyo) 2002; 51 (4): 275-279
61. Hartleben B, Godel M, Meyer-Schwesinger C. et al. Autophagy influences glomerular disease susceptibility and maintains podocyte homeostasis in aging mice. *J Clin Invest* 2010; 120 (4): 1084-1096
62. Morigi M, Buelli S, Angioletti S et al. In response to protein load podocytes reorganize cytoskeleton and modulate endothelin-1 gene: implication for permselective dysfunction of chronic nephropathies. *Am J Pathol* 2005; 166 (5):1309-1320
63. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Неворотин АИ и др. Гомоцистеин вызывает повреждение не только клубочкового, но и канальцевого отдела нефрона. *Нефрология* 2005; 9 (3): 81-87
64. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Неворотин АИ и др. Гипергомоцистеинемия усугубляет повреждения нефрона при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Нефрология* 2005; 9 (4): 67-74
65. Tipping PG. Are podocytes passive or provocative in proteinuric glomerular pathology? *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (4): 651-653
66. Abe K, Miyazaki M, Koji T et al. Enhanced expression of complement C5a receptor mRNA in human diseased kidney assessed by in situ hybridization. *Kidney Int* 2001; 60 (1): 137-146
67. Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (5): 1195-1204
68. Couser WG, Nangaku M. Cellular and molecular biology of membranous nephropathy. *J Nephrol* 2006; 19 (6): 699-705
69. Topham PS, Haydar SA, Kuphal R et al. Complement-mediated injury reversibly disrupts glomerular epithelial cell actin microfilaments and focal adhesions. *Kidney Int* 1999; 55 (5): 1763-1775
70. Yuan H, Takeuchi E, Taylor GA et al. Nephrin dissociates from actin, and its expression is reduced in early experimental membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (4): 946-956
71. Saran AM, Yuan H, Takeuchi E et al. Complement mediates nephrin redistribution and actin dissociation in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64 (6): 2072-2078
72. Doublier S, Ruotsalainen V, Salvadio G et al. Nephrin redistribution on podocytes is a potential mechanism for proteinuria in patients with primary acquired nephrotic syndrome. *Am J Pathol* 2001; 158 (5): 1723-1731
73. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361 (1): 11-21
74. Glassock RJ Human idiopathic membranous nephropathy-a mystery solved? *N Engl J Med* 2009; 361 (1): 81-83
75. Ronco P, Debiec H. Antigen identification in membranous nephropathy moves toward targeted monitoring and new therapy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (4): 564-569
76. Lai KN, Leung JC, Chan LY et al. Podocyte injury induced by mesangial- derived cytokines in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (1): 62-72
77. Li Y, Kang YS, Dai C et al. Epithelial -to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria. *Am J Pathol* 2008; 172 (2): 299-308
78. Reiser J, von Gersdorff G, Loos M et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 113 (10): 1390-1397
79. Banas MC, Banas B, Hudkins KL et al. TLR4 links podocytes with the innate immune system to mediate glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (4): 704-713
80. D'Agati VD. Podocyte injury in focal segmental glomerulosclerosis: Lessons from animal models (a play in five acts). *Kidney Int* 2008; 73 (4): 399-406
81. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2006; 69(12): 2131-2147
82. Torbjornsdotter TB, Perrin NE, Jaremko GA, Berg UB. Widening of foot processes in normoalbuminuric adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (6): 750-758
83. White KE, Bilous RW, Marshall SM et al. Podocyte number in normotensive type 1 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes* 2002; 51 (10): 3083-3089
84. Meyer TW, Bennett PH, Nelson RG. Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with Type II diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia* 1999; 42(11): 1341-1344
85. Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007; 27 (2): 195-207
86. Wiggins RC The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int* 2007; 71 (12): 1205-1214
87. Patrakka J, Truggvason K. New insights into the role of podocytes in proteinuria. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5 (8): 463-468
88. Reiser J, Gupta V, Kistler AD. Toward the development of podocyte-specific drugs. *Kidney Int* 2010; 77 (8): 662-668
89. Kriz W. Podocyte is the major culprit accounting for the progression of chronic renal disease. *Microsc Res Tech* 2002; 57 (4): 189-195
90. Kim YH, Goyal M, Kurnit D et al. Podocyte depletion and glomerulosclerosis have a direct relationship in the PAN-treated rat. *Kidney Int* 2001; 60 (3): 957-968
91. Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin- induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (10): 2941-2952
92. Kretzler M. Role of podocytes in focal sclerosis: defining the point of no return. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (10): 2830-2832
93. Fogo AB Glomerular hypertension, abnormal glomerular growth, and progression of renal diseases. *Kidney Int Suppl* 2000; 75: S15-21

94. Lu TC, He JC, Klotman PE. Podocytes in HIV-associated nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2007; 106 (2): c67-71
95. He JC, Husain M, Sunamoto M et al. Nef stimulates proliferation of glomerular podocytes through activation of Src-dependent Stat3 and MAPK1, 2 pathways. *J Clin Invest* 2004; 114 (5): 643-651
96. Korgaonkar SN, Feng X, Ross MD et al. HIV-1 upregulates VEGF in podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (5): 877-883
97. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2 (3): 529-542
98. Mathieson PW. Proteinuria and immunity – an overstated relationship? *N Engl J Med* 2008; 359 (23): 2492-2494
99. Mathieson PW. Podocyte actin in health, disease and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (6): 1772-1773
100. Yanagida-Asanuma E, Asanuma K, Kim K et al. Synaptopodin protects against proteinuria by disrupting Cdc42: IRSp53: Mena signaling complexes in kidney podocytes. *Am J Pathol* 2007; 171 (2): 415-427
101. Asanuma K, Kim K, Oh J et al. Synaptopodin regulates the actin-bundling activity of alpha-actinin in an isoform-specific manner. *J Clin Invest* 2005; 115 (5): 1188-1198
102. Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, Faul C et al. Synaptopodin orchestrates actin organization and cell motility via regulation of RhoA signalling. *Nat Cell Biol* 2006; 8 (5): 485-491
103. Yan K, Kudo A, Hirano H et al. Subcellular localization of glucocorticoid receptor protein in the human kidney glomerulus. *Kidney Int* 1999; 56 (1): 65-73
104. Xing CY, Saleem MA, Coward RJ et al. Direct effects of dexamethasone on human podocytes. *Kidney Int* 2006; 70 (6): 1038-1045
105. Castellino F, Heuser J, Marchetti S et al. Glucocorticoid stabilization of actin filaments: a possible mechanism for inhibition of corticotropin release. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89 (9): 3775-3779
106. Koukouritaki SB, Lianos EA. Glucocorticoid effect on human mesangial cell cytoskeletal proteins. *J Lab Clin Med* 1999; 133 (4): 378-383
107. Ranson RF, Lam NG, Hallett MA et al. Glucocorticoids protect and enhance recovery of cultured murine podocytes via actin filament stabilization. *Kidney Int* 2005; 68 (6): 2473-2483
108. Wada T, Pippin JW, Marshall CB et al. Dexamethasone prevents podocyte apoptosis induced by puromycin aminonucleoside: role of p53 and Bcl-2-related family proteins. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (9): 2615-2625
109. Wada T, Pippin JW, Nangaku M, Shankland SJ. Dexamethasone's prosurvival benefits in podocytes require extracellular signal-regulated kinase phosphorylation. *Nephron Exp Nephrol* 2008; 109 (1): e8-19
110. Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Synaptopodin immunoexpression in steroid-responsive and steroid-resistant minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Nefrologia* 2007; 27 (6): 710-715
111. Ehrich JH, Geerlings C, Zivicnjak M et al. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (8): 2183-2193
112. Jain KK. Challenges of drug discovery for personalized medicine. *Curr Opin Mol Ther* 2006; 8 (6): 487-492

Поступила в редакцию 14.09.2010 г.

Принята в печать 17.11.2010 г.

© С.П.Оранский, Л.Н.Елисеева, 2010
УДК 616.61-06:616.155.194]-08

С.П. Оранский¹, Л.Н. Елисеева¹

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ ЭРИТРОПОЭЗСТИМУЛИРУЮЩИМИ АГЕНТАМИ ПРИ РЕНАЛЬНОЙ АНЕМИИ В ДОДИАЛИЗНОМ ПЕРИОДЕ: ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ TREAT

S.P. Oranskiy, L.N. Eliseeva

THE SAFETY PROFILE OF THERAPY ERITHROPOIESIS STIMULATING AGENTS IN RENAL ANEMIA IN THE PREDIALYSIS PERIOD: THE IMPORTANCE OF TREAT STUDY

¹ Кафедра факультетской терапии Кубанского государственного медицинского университета, г. Краснодар, Россия

РЕФЕРАТ

Эритропоэзстимулирующие средства (эритропоэтины) прочно вошли в клиническую практику при лечении ренальной анемии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). В то же время, до сих пор уточняется профиль безопасности этих препаратов в зависимости от возраста, наличия сердечно-сосудистой патологии, нарушений мозгового кровообращения, сахарного диабета и некоторых других факторов. В настоящей обзорной статье приводится анализ результатов основных клинических исследований риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне терапии эритропоэтинами – CHOIR, CREATE, а также самого последнего крупномасштабного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования TREAT (The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) с применением дарбэпоэтина- α при сахарном диабете, осложненном ХБП. Организаторами исследования на большой доказательной базе (4038 пациентов) было продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий по частоте основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и общей смертности, а также очень существенное увеличение частоты инсультов на фоне курса терапии дарбэпоэтином- α – до 5% против 2,6% в группе плацебо. После обнародования результатов исследования TREAT группа экспертов сообщества European Renal Best Practice обращает внимание на необходимость более пристального контроля профиля безопасности терапии эритропоэтинами у пациентов с ХБП на фоне диабетической нефропатии, особенно при наличии в анамнезе нарушений мозгового кровообращения или кардиоваскулярной патологии, с обязательным соблюдением максимальных целевых уровней гемоглобина у такого контингента больных не более 110–120 г/л.

Ключевые слова: ренальная анемия, эритропоэтины, безопасность, инсульт, кардиоваскулярная патология.

ABSTRACT

Erythropoiesis stimulating agents (erythropoietin), firmly established in clinical practice in the treatment of renal anemia in patients with chronic kidney disease (CKD). At the same time, still be confirmed the safety profile of these drugs, depending on age, presence of cardiovascular disease, cerebrovascular events, diabetes and some other factors. In this review article an analysis of the results of major clinical studies of risk of adverse cardiovascular events during therapy with erythropoietin - CHOIR, CREATE, and the most recent large-scale randomized, placebo-controlled study TREAT (The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) with darbepoetin- α in diabetes mellitus complicated by chronic kidney disease are discussed. The organizers of the study on a large evidence base (4,038 patients) demonstrated no statistically significant differences in the frequency of major adverse cardiovascular events and total mortality, as well as a very significant increase in the incidence of stroke on a background therapy darbepoetin- α – up to 5% vs 2.6 % in the placebo group. After the results of the study group of experts TREAT Community European Renal Best Practice highlights the need to more closely monitor the safety profile of treatment with erythropoietin in patients with CKD on the background of diabetic nephropathy, especially with a history of stroke or cardiovascular disease, subject always to the maximum target levels hemoglobin in this patient population no more than 110–120 grams per liter.

Key words: renal anemia, erythropoietin, safety, stroke, cardiovascular pathology.

В течение последних лет мировое нефрологическое сообщество выработало основные методические подходы к определению анемии при хронической

Оранский С.П. 350061, г. Краснодар. E-mail: s_oransky@inbox.ru

ческой болезни почек (ХБП), а также к принципам ее коррекции эритропоэзстимулирующими агентами (препаратами эритропоэтинов), что нашло отражение в соответствующих документах: в США

– KDOQI Guidelines about anemia (2006) [1], в Европе – Anaemia Working Group of European Renal Best Practice Guidelines (2004) [2], а в РФ – в Российских Национальных рекомендациях по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек (2006) [3].

Согласно этим документам, наличие ренальной анемии устанавливается при уровне гемоглобина менее 120 г/л у женщин и менее 135 г/л у мужчин. Основным критерием для назначения эритропоэтинов при ХБП является наличие ренальной анемии с уровнем гемоглобина менее 110 г/л. Целевыми уровнями при терапии эритропоэзстимулирующими агентами определены показатели гемоглобина 110–120 г/л и не более 130 г/л. В настоящее время не вызывает сомнения способность основных эритропоэзстимулирующих средств адекватно корректировать уровень гемоглобина при ХБП, а также улучшать прогноз пациентов. В то же время, нужно отметить, что имеются некоторые противоречия при оценке частоты кардиоваскулярных осложнений в различных группах пациентов в зависимости от возраста, наличия сердечно-сосудистой патологии, нарушений мозгового кровообращения, сахарного диабета и некоторых других факторов.

Одним из первых крупных исследований, в которых была продемонстрирована неоднородность риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии эритропоэтинами, явилось исследование CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) с эпоэтином- α , в которое было включено 1432 пациента с ХБП [4]. По результатам CHOIR было установлено, что в группе пациентов с достигнутым целевым уровнем гемоглобина более 126 г/л неблагоприятные сердечно-сосудистые события (фатальные осложнения, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения) регистрировались в среднем на 34% чаще, чем в группе с целевым уровнем гемоглобина 113 г/л. Именно после получения результатов этого исследования рекомендации NKF-KDOQI по целевым уровням гемоглобина в 2007 г. были пересмотрены до 110–120 г/л («с ограничением намеренного повышения до 130 г/л») [5], аналогичные дополнения были включены и в рекомендации European Renal Best Practice [6].

В другом клиническом исследовании CREATE (Cardiovascular Reduction Early Anemia Treatment Epoetin beta) у 603 пациентов с ХБП оценивались практически те же конечные точки, что и в CHOIR [7]. При этом, в отличие от CHOIR, была продемонстрирована безопасность эпоэтина- β при достижении различных целевых уровней гемоглобина

– как для 105–115 г/л, так и для 130–150 г/л с отсутствием значимых различий по частоте сердечно-сосудистых событий и смертности. Возможное объяснение различий результатов этих двух крупных исследований может быть связано с довольно существенными отличиями клинических характеристик групп пациентов с ХБП, получавших терапию эритропоэтинами – преобладающий контингент пациентов старше 60 лет с наличием сахарного диабета и выраженной сердечно-сосудистой патологией в исследовании CHOIR и соответственно значительно меньшая ее частота – в CREATE.

Одним из последних завершенных крупнейших исследований безопасности и эффективности эритропоэтинов при додиализной ХБП явилось рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование TREAT (The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy), проводившееся в 623 центрах в 24 странах мира (в том числе и в России) и завершенное в конце 2009 г. [8]. Основной целью исследования TREAT была проверка гипотезы о возможном положительном влиянии дарбэпоэтина- α (аранесп, Amgen) на неблагоприятные исходы и качество жизни у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД типа 2) с наличием ХБП. В это исследование было включено 4038 пациентов с СД типа 2 с додиализной ХБП (медиана СКФ 34 мл/мин) с рандомизацией на две группы – группа, получавшая дарбэпоэтин- α (2012 человек), и группа плацебо (2026 человек).

Группы пациентов имели медиану возраста 68 лет, стаж диабета – 15,3 и 15,8 года, общую частоту кардиоваскулярной патологии – 64 и 66,9%, ИБС – 43,2 и 45,5%, ХСН – 31,5 и 35,2%, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе – 11,5 и 10,7% при применении дарбэпоэтина- α и плацебо соответственно. Исходный уровень гемоглобина составил 105 (98–111) и 104 (98–109) г/л в группе дарбэпоэтина и плацебо соответственно, т.е. отмечалась легкая степень анемии. В качестве первичных конечных точек оценивались: общая и отдельная частота следующих событий: смерть, нефатальный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, инсульт и госпитализация по поводу ишемии миокарда. Отдельно регистрировалась частота наступления конечной (диализной) стадии ХБП.

Дарбэпоэтин- α применялся по традиционной схеме, целевой показатель гемоглобина был достигнут при использовании средней дозы препарата 176 мкг в месяц. В группе с использованием дарбэпоэтина- α был достигнут средний уровень гемоглобина 125 г/л после трех месяцев лечения и

вплоть до окончания исследования (общая продолжительность периода наблюдения составила 29,1 мес).

Суммарная общая частота смертельных исходов и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 31,4% в группе дарбэпоэтина- α и 29,7% – в группе плацебо ($p=0,41$), частота наступления конечной стадии ХБП также значимо не различалась – 32,4 и 30,5% соответственно. Определенной сенсацией стал показатель частоты нефатальных инсультов, который в группе дарбэпоэтина- α с очень высокой достоверностью ($p<0,001$) почти в два раза превышал значение в группе плацебо – 101 пациент (5%) против 53 (2,6%)! На фоне применения дарбэпоэтина- α также была отмечена большая частота венозных тромбоэмболий – у 2% пациентов против 1,1% в группе плацебо ($p=0,02$) и артериальных тромбозов – 8,9 против 7,1% ($p=0,04$) соответственно.

В обсуждении результатов исследования TREAT его авторы указывают, что полученные данные по увеличению частоты инсультов на фоне терапии дарбэпоэтином- α , безусловно, являются клинически важными, поскольку они не фиксировались ни в предыдущих исследованиях, ни в метаанализах. В то же время, необходимо обратить внимание на следующие моменты: в исследовании TREAT включались только больные сахарным диабетом типа 2 пожилого возраста с выраженным кардиоваскулярным риском, но с легкой степенью анемии, в отличие от контингента пациентов в CHOIR и CREATE. Таким образом, кажущееся противоречие между TREAT и двумя другими крупными исследованиями эффективности эпоэтинов при ХБП может быть объяснено именно этими важными фактами, что, конечно же, не умаляет его значимости.

Учитывая особую важность исследования TREAT для реальной клинической практики, в журнале *Nephrology Dialysis Transplantation* в 2010 г. была обозначена особая позиция экспертов сообщества European Renal Best Practice [9]. В частности, обращено внимание, что примерно половина пациентов в группе плацебо в этом исследовании из этических соображений при уровне гемоглобина ниже 90 г/л получали лечение очень малыми дозами дарбэпоэтина- α с отменой препарата сразу же после превышения этого уровня. Кроме того, пациентам в группе плацебо несколько более часто назначались препараты железа, а также проводились гемотрансфузии. В связи с этим показатель гемоглобина в группе плацебо увеличился от 104 г/л исходно до 112 г/л к окончанию исследования. Указанные факты могут ставить под

некоторое сомнение абсолютные различия групп, хотя, по-видимому, учитывая современный уровень знаний по проблеме и этические аспекты, становится малореальным планирование исследования с формированием плацебо-групп без коррекции анемии.

Анализ результатов исследования TREAT совершенно определенно демонстрирует необходимость большой осторожности при терапии анемии при ХБП с выполнением всех существующих рекомендаций, а также индивидуальной оценкой риска осложнений у конкретного больного. Экспертами European Renal Best Practice были отмечены также необычно высокие средние дозы дарбэпоэтина- α , использовавшиеся в исследовании TREAT – 175 мкг в месяц, превышавшие в несколько раз дозы для аналогичных целевых групп пациентов в Европе, в связи с чем подчеркнута необходимость дальнейшего сравнительного анализа неблагоприятного влияния различных доз эритропоэзстимулирующих агентов.

В выводах к своим комментариям экспертным сообществом European Renal Best Practice рекомендовано обратить пристальное внимание нефрологов на контингент больных с диабетической нефропатией, осложненных ХБП, особенно с анамнезом нарушений мозгового кровообращения или кардиоваскулярной патологии. У этих пациентов, вероятно, наиболее целесообразен целевой уровень гемоглобина в пределах 110–120 г/л «при соблюдении баланса риск–польза терапии». Интересно, что в западной медицинской практике в настоящее время при принятии решения нефрологом о назначении терапии эритропоэтинами считается обязательным получение отдельного информированного согласия пациента после обсуждения ее необходимости и потенциальных рисков.

Учитывая изложенные факты, не вызывает сомнения необходимость дальнейшего обсуждения проблемы оптимизации и повышения безопасности терапии эритропоэзстимулирующими агентами при ХБП, в связи с чем запланированы или выполняются новые клинические исследования. После получения комплекса новых данных экспертами European Renal Best Practice под эгидой KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) планируется ревизия существующих рекомендаций по лечению анемии при ХБП, новая редакция которых должна появиться в 2011 г.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: S1-S146

2. Locatelli F, Aljama P, Barany P et al. European Best Practice Guidelines Working Group Revised European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: ii1-ii47
3. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. *Анемия* 2006 (3): 3-19
4. 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
5. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 471-530
6. Zoccali C, Abramowicz D, Cannata-Andia JB et al. European Best Practice Guidelines; European renal best practice. European best practice quo vadis? From European Best Practice Guidelines (EBPG) to European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2162-2166
7. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Eng J Med* 2006; 335: 2071-2084
8. 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
9. Locatelli F, Aljama P, Canaud B. Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp® Therapy (TREAT) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2846-2850

Поступила в редакцию 15.09.2010 г.

Принята в печать 17.11.2010 г.

© М.М.Батюшин, Н.С.Врублевская, 2010
УДК 616.12-008.46-039:616.6-036.12

М.М. Батюшин¹, Н.С. Врублевская¹

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

M.M. Batyushin, N.S. Vrublevskaya

CLINICAL DISPLAYS OF LESION OF KIDNEYS AT A CHRONIC HEART FAILURE

¹ Кафедра внутренних болезней №1 Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить распространенность клинических проявлений поражения почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и их значимость для прогрессирования ХСН. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 600 пациентов с ХСН. У больных с ХСН изучали распространенность хронической болезни почек (ХБП), распределение величин скорости клубочковой фильтрации (СКФ), креатинина и мочевины сыворотки крови, проводили анализ встречаемости аномалий мочевого осадка и проявлений почечной дисфункции. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У всех 600 больных с ХСН выявляли ХБП 1-4 стадий. В 93,2% случаев имелось снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м². Протеинурия была выявлена в 14,2%, эритроцитурия – в 8,0%, лейкоцитурия – в 7,8%. С повышением функционального класса (ФК) ХСН у больных возрастала встречаемость макрогематурии, олигурии и никтурии. Повышение ФК ХСН не сказывалось на снижении СКФ. С прогрессированием ХСН достоверно ассоциировались гиперкреатинемия и макрогематурия. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Повреждение почечной паренхимы у больных с ХСН способствует прогрессированию ХСН, но не связано с изменением клубочковой фильтрации.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, почечная дисфункция.

ABSTRACT

THE AIM: to study prevalence of clinical displays of lesion of kidneys in patients with a chronic heart failure (CHF) and their importance for progressing CHF. **PATIENTS AND METHODS.** 600 patients with CHF are surveyed. In patients with a CHF studied prevalence of chronic kidney disease (CKD), distribution of sizes of a glomerular filtration rate (GFR), creatinine and urea of blood serum, perform the analysis of occurrence of anomalies of a urine sediment and displays of renal dysfunction. **RESULTS.** At all 600 patients with a CHF revealed CKD 1-4 stages. In 93,2% of cases there was decrease GF less than 90 ml/min/1,73m². Proteinuria has been revealed in 14,2 %, erythrocyturia – in 8,0%, leucocyturia – in 7,8%. With increase a functional class (FC) of a CHF occurrence macrohematuria, oliguria and nocturia increased. FC increase of a CHF did not affect decrease GFR. With progressing CHF authentically associated hypercreatininemia and macrohematuria. **CONCLUSION.** Damage tissues of kidneys at patients with CHF promotes progressing CHF, but is not connected with change of a glomerular filtration in kidneys.

Key words: chronic heart failure, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, renal dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из ведущих проблем современной кардиологии и характеризуется широкой распространенностью, крайне неблагоприятным прогнозом и сопровождается большими финансовыми затратами на лечение и реабилитацию [1]. Как известно, при ХСН развивается системное поражение органов, в котором ремоделирование сердца играет ключевую роль [2]. Выраженность поражения миокарда наравне с дисфункцией других органов и систем определяет жизненный прогноз больных. Одним из акцелераторов танатогенеза при ХСН является поражение почек [3].

Учитывая результаты объединенного метаанализа 8 клинических исследований, в которые были включены суммарно 18 634 пациента, были сделаны выводы о том, что частота ухудшения функции почек при ХСН может достигать 25%, приводить к увеличению вероятности смерти на 67% и повторной госпитализации на 30% [4]. Ассоциация тяжелого поражения почек с плохим прогнозом для больных с ХСН определяет научный интерес к нефрологическим проблемам при ХСН.

Целью работы явилось изучение распространенности клинических проявлений поражения почек у больных с ХСН и их значимость для прогрессирования ХСН.

Врублевская Н.С. 344022, г. Ростов-на-Дону, 22, Нахичеванский пер., д. 29, РГМУ, E-mail: ninelka28@mail.ru

Таблица 1

Характеристика больных с различными ФК ХСН, X±m

Показатели	ФК ХСН		
	2-й (n=226)	3-й (n=320)	4-й (n=54)
Возраст, лет	59,7±0,8	64,1±0,6***	65,8±1,4***
М/Ж (абс.)	126/ 100	182/138	29/25
М/Ж (%)	55,8/44,2	57,1/42,9	53,7/46,3
Длительность ИБС, лет	7,9±0,5	9,2±0,5	10,5±1,1***
Длительность АГ, лет	6,3±0,5	8,0±0,4"	5,6±0,7 ^{oo}
Длительность ХСН, лет	5,0±0,3	5,9±0,3"	7,0±0,8*
САД, мм рт. ст.	157,7±1,6	163,3±1,4"	160,8±3,8
ДАД, мм рт. ст.	95,0±0,6	96,9±0,6	95,5±1,5
ФВ, %	54,0±1,7	50,0±1,0"	38,1±1,6*** ^{ooo}

Примечание: * – p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 при сравнении 2-го и 4-го ФК; ° p<0,05; °° p<0,01; °°° p<0,001 при сравнении 3-го и 4-го ФК; " p<0,05; "" p<0,01; ""° p<0,001 при сравнении 2-го и 3-го ФК. АГ – артериальная гипертензия. САД – систолическое АД. ДАД – диастолическое АД. ФВ – фракция выброса.

Таблица 2

Распределение больных по стадиям ХБП в зависимости от тяжести ХСН

Стадия ХБП	ФК ХСН		
	2-й ФК	3-й ФК	4-й ФК
1-я (n=20), абс. (%)	6 (2,7)	10 (3,1)	4 (7,5)
2-я (n=307), абс. (%)	113 (50)	169 (52,7)	25 (46,3)
3-я (n=268), абс. (%)	106 (46,9)	138 (43,3)	24 (44,4)
4-я (n=5), абс. (%)	1 (0,4)	3 (0,9)	1 (1,9)
Итого, абс. (%)	226 (100)	320 (100)	54 (100)

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 600 пациентов с ХСН. Из них мужчин – 337 человек (56,2%), женщин – 263 человек (43,8%). Большое количество больных с ХСН в группе позволило повысить репрезентативность выборки и информативность результатов исследования. Возраст больных колебался от 30 до 92 лет и в среднем составил 62,6±0,5 лет. Наибольшее количество больных было в возрасте от 50 до 70 лет.

У всех пациентов в группе была диагностирована ХСН. Для оценки степени тяжести и стадии ХСН были использованы Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2006). 2-й ФК ХСН был установлен у 226 пациентов (34,8%), 3-й ФК ХСН – у 320 человек (49,2%) и 4-й ФК ХСН наблюдали у 54 больных (8,3%). Причинами развития ХСН у больных явились артериальная гипертензия (n=600, 100%) и ишемическая болезнь сердца (n=489, 81,5%).

Характеристика больных с различными ФК ХСН отражена в табл. 1. Увеличение ФК ХСН происходило у лиц более старших возрастных групп. По мере увеличения продолжительности ИБС и артериальной гипертензии наблюдалось повышение ФК ХСН, что является закономерным отражением временных аспектов ремоделирования сердечной мышцы при этих заболеваниях. Посколь-

ку ХСН является постоянно прогрессирующим процессом, увеличение продолжительности течения ХСН сопровождалось нарастанием ФК.

У больных с ХСН изучали распространенность хронической болезни почек (ХБП), распределение величин СКФ (расчет по краткой формуле MDRD), креатинина и мочевины крови, проводили анализ встречаемости аномалий мочевого осадка, макрогематурии, олигурии, никтурии.

Результаты исследования были обработаны с помощью компьютерной программы Statistica 7.0 с применением методов описательной статистики, дискриминантного анализа, таблиц сопряженности, множественной регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех 600 больных с ХСН выявляли ХБП 1–4 стадии. 1-я стадия ХБП встречалась у 20 больных (3,3%), 2-я стадия ХБП – у 307 человек (57,2%), 3-я стадия ХБП – у 268 человек (44,7%), 4-я стадия ХБП – у 5 чел. (0,8%) и 5-я стадия ХБП не встречалась. Распределение больных по стадиям ХБП в зависимости от тяжести ХСН отражено в табл. 2.

Как следует из табл. 2, независимо от ФК ХСН 1-я и 4-я стадии ХБП встречались в единичных случаях, а 2-я и 3-я стадии ХБП наблюдались приблизительно в половине случаев. Так, при 2-м ФК ХСН количество больных со 2-й стадией ХБП было 50%, а с 3-й стадией ХБП – 46,9%, 1-я и 4-я стадии ХБП встречались в 2,7 и 0,4% соответственно. При 3-м ФК ХСН количество больных со 2-й стадией ХБП было 52,7%, а с 3-й стадией ХБП – 43,3%. Среди больных 3-м ФК ХСН удельный вес пациентов с 1-й и 4-й стадией ХБП был соответственно 3,1 и 0,9%. При 4-м ФК ХСН частота встречаемости 2-й стадии ХБП была 46,3%, а 3-й стадии ХБП – 44,4%. Наряду с этим, при 4-м ФК ХСН в 7,5 и 1,9% соответственно наблюдали 1-ю и 4-ю стадии ХБП.

В общем по группе СКФ колебалась от 17,7 до 141,1 мл/мин/1,73 м². У подавляющего большинства больных имелось снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² (559 человек, 93,2%). У 41 пациентов (6,8%) СКФ была выше 90 мл/мин/1,73 м², но имелись проявления патологии почек в виде олигурии, никтурии или протеинурии, в связи с чем пациенты были отнесены к лицам, имеющим ХБП. В среднем по группе СКФ составила 63,3±2,7 мл/мин/1,73 м². Стойкое снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²

Патология мочевого осадка и проявления почечной дисфункции при различных ФК ХСН

Таблица 3

Симптомы	2-й ФК (n=226)	3-й ФК (n=320)	4-й ФК (n=54)
Протеинурия, абс. (%)	27 (11,9)	44 (13,8)	14 (25,9)***''
Лейкоцитурия, абс. (%)	14 (6,2)	25 (7,8)	8 (14,8)***''
Эритроцитурия, абс. (%)	19 (8,4)	25 (7,8)	4 (7,4)
Макрогематурия, абс. (%)	5 (2,2)	18 (5,6)***	6 (11,1)***''
Олигурия, абс. (%)	29 (12,8)	69 (21,6)***	11 (20,4)***
Никтурия, абс. (%)	168 (74,3)	249 (77,8)	49 (90,7)***''
СКФ менее 60 мл/мин/1,73м ² , абс. (%)	106 (46,9)	137 (42,8)	24 (44,4)

Примечание: * достоверность по сравнению со 2-м ФК; ' по сравнению с 3-м ФК; *** или '' p < 0,001.

Дискриминантный анализ влияния параметров почечной дисфункции на риск прогрессирования ХСН до терминальной стадии

Таблица 4

Симптомы	r	Wilks' Lambda	F-критерий	p
Макрогематурия	0,52	0,97	5,7	0,01
Гиперкреатининемия	0,75	0,98	15,3	0,0001
Снижение СКФ	0,16	0,96	0,47	0,49
Повышение мочевины	0,04	0,96	3,13	0,08

было отмечено у 44,5% больных с ХСН (n=267).

Повышение ФК с ХСН не сказывалось на снижении СКФ. У больных ХСН 2-го ФК средний уровень СКФ составил 72,4±2,9 мл/мин/1,73 м², у пациентов с 3-м ФК ХСН – 67,9±3,2 мл/мин/1,73 м² и при 4-м ФК ХСН клубочковая фильтрация была 64,6±2,3 мл/мин/1,73 м². Коэффициент корреляции между изменением величины СКФ и фракцией выброса левого желудочка составил r=0,07 (p>0,05). Не было обнаружено зависимости СКФ и от конечно-диастолического объема крови левого желудочка (r = –0,21, p>0,05), конечно-систолического объема (r = –0,26, p>0,05), конечно-диастолического размера (r = –0,17, p>0,05) и конечно-систолического размера левого желудочка (r = –0,20, p>0,05).

На следующем этапе работы был проведен анализ встречаемости аномалий мочевого осадка и признаков почечной дисфункции. Протеинурия была выявлена в 14,2% (n=85), эритроцитурия – в 8,0% (n=48), лейкоцитурия – в 7,8% (n=47). В целом по группе больных с ХСН макрогематурия наблюдалась в 4,8% (n=29), олигурия – в 18,2% (n=109) и никтурия – в 77,7% (n=466).

В табл. 3 представлено распределение частоты аномалий мочевого осадка и признаков почечной дисфункции в зависимости от ФК ХСН. У больных с 4-м ФК ХСН встречаемость протеинурии и лейкоцитурии была значимо выше по сравнению с пациентами 2-го ФК и 3-го ФК. Частота эритроцитурии не зависела от величины ФК ХСН, однако эпи-

зоды макрогематурии встречались чаще при утяжелении ХСН. С повышением ФК ХСН у больных возрастала встречаемость олигурии и никтурии.

На следующем этапе было рассмотрено сопряженное влияние изменений СКФ и уровня мочевины, уровня креатинина и выраженности эритроцитурии, содержания креатинина и выраженности протеинурии на прогрессирование ХСН (ХСН 3–4-го ФК против 2-го ФК). Значимость влияния проявлений почечной дисфункции была высокой, о чем свидетельствовали высокие значения критерия χ^2 Пирсона, превышающие критическое значение. При изучении влияния на прогрессирование ХСН изменений СКФ и уровня мочевины критерий χ^2 составил (p=0,0001), уровня креатинина и выраженности эритроцитурии – 9,3 (p=0,009), содержания креатинина и выраженности протеинурии – 9,9 (p=0,006). При нарастании эритроцитурии наблюдалось повышение вероятности прогрессирования ХСН из 2-го в 3–4-м ФК. При этом нарастание уровня креатинина крови потенцировало риск. При нормальном содержании уровня эритроцитов в моче, т.е. $\leq 1 \times 10^6$ /л, уровень креатинина, при котором риск прогрессирования не превышал 70%, составлял менее 90 мкмоль/л. При превышении данного значения риск прогрессивно растёт, приближаясь к 100%, несмотря на отсутствие эритроцитурии. Вместе с тем, эритроцитурия в количестве 2×10^6 /л делает риск прогрессирования практически неизбежным (90–99%), даже при низких значениях креатинина крови. При протеинурии и повышении креатинина крови риск прогрессирования резко возрастал, достигая крайне высоких значений – 0,9–0,99.

Дискриминантный анализ, позволяющий определить достоверное влияние признаков на развитие того или иного события, показал, что проявления почечной дисфункции в виде гиперкреатининемии, снижения СКФ, повышения мочевины и появления эпизодов покраснения мочи достоверно ассоциировались с развитием 4-го ФК ХСН, т.е. прогрессированием ХСН до конечной стадии (Wilks' Lambda) = 0,96, F = 5,49, p<0,0002; табл. 4). Вместе с тем, в данной группе только эпизоды покраснения мочи и гиперкреатининемия формиро-

вали достоверность ассоциации с прогрессированием ХСН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокой значимости своевременной диагностики хронической патологии почек при ХСН посвящены два крупных исследования, отчет о которых был опубликован в журнале «New England Journal of Medicine» (2004). В первом исследовании N.S. Anavekar и его коллеги (Brigham and Women's Hospital) оценивали СКФ у 14 527 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, осложненный ХСН в рамках проекта VALIANT (Valsartan in Acute MI Trial). Уменьшение СКФ на каждые 10 единиц ниже 81 мл/мин/1,73 м² поверхности тела ассоциировалось с повышением относительного риска смерти или нефатальных сердечно-сосудистых событий на 10%, независимо от получаемого лечения. Вследствие этого авторы пришли к выводу о том, что у больных с ХСН, перенесших ИМ, любое нарушение функции почек следует рассматривать как мощный, независимый и легко определяемый предиктор сердечно-сосудистых осложнений [5]. В другом исследовании сопоставлялись значения СКФ и риск смерти, сердечно-сосудистых событий и госпитализации у 1 120 295 больных с ХСН, наблюдавшихся в среднем 2,84 года, в одной из крупных медицинских компаний. A.S. Go и его коллеги (Kaiser Permanente of Northern California) в рамках этого проекта сообщали, что риск смерти от сердечно-сосудистой патологии повышался, начиная с уровня СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² поверхности тела и особенно – с уровня ниже 40 мл/мин/1,73 м² [6].

Результаты нашего исследования свидетельствовали о том, что у больных с ХСН с преобладающей частотой встречались 2-3 стадии ХБП. У подавляющего большинства больных имелось снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м², однако повышение ФК ХСН не сказывалось на снижении СКФ. Также не было обнаружено достоверной корреляционной зависимости между изменением СКФ и фракции выброса левого желудочка (ФВ), ЛЖ, конечного диастолического (КДО) и конечного систолического (КСО) объемов, характеризующими нагрузку сердца объемом. Обнаруженный факт отсутствия различий между сократительной деятельностью сердца и СКФ, вероятно, был обусловлен включением системы компенсации, в частности, почечного контура ауторегуляции кровотока,

приводящего к поддержанию перфузии клубочков почек на достаточном уровне. Вместе с тем, повреждение почечной паренхимы наблюдалось практически у всех больных. Вероятно, компоненты гемической гипоксии, присутствующие у всех больных с ХСН 2–4-м ФК в большей степени, нежели компоненты циркуляторной гипоксии, определяли влияние на функционирование почечной паренхимы. Проявления почечной дисфункции в виде гиперкреатининемии и макрогематурии достоверно ассоциировались с прогрессированием ХСН до конечной стадии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У всех пациентов с ХСН 2–4-м ФК наблюдается ХБП: снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² встречается в 93,2%, протеинурия – 14,2%, эритроцитурия – 8%, лейкоцитурия – 7,8%, макрогематурия выявляется в 4,8%, олигурия – в 18,2% и никтурия – в 77,7%.

2. Прогрессирование ХСН до конечной стадии ассоциировано с изолированным протеканием гиперкреатининемии, макрогематурии, эритроцитурии более 2×10⁶/л.

3. Повышению ФК ХСН способствует устойчивое сопряжение нескольких симптомов: снижение СКФ и повышение мочевины крови, гиперкреатининемия и эритроцитурия, гиперкреатининемия и протеинурия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Фомин ИВ, Беленков ЮН, Мареев ВЮ. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-СН. *Сердечная недостаточность* 2006;3:112-115
2. Васюк ЮА. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН. *Сердечная недостаточность* 2003;4(2):107-110
3. Сторожаков ГИ. *Основные направления в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью (руководство для врачей терапевтов врачей общей практики)*. М., 2008; 312
4. Damman K, Navis G, Voors AA. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007;13(8):599-608
5. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351:1285-1295
6. Go AS, Yang J, Ackerson LM et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006;113(23):2713-2723

Поступила в редакцию 03.06.2010 г.
Принята в печать 17.11.2010 г.

© А.И.Гоженко, Б.А.Насибуллин, О.П.Горобец, В.Н.Михальчук, В.С.Гойдык, 2010
УДК 616-097-022:616.61

*А.И. Гоженко¹, Б.А. Насибуллин¹, О.П. Горобец¹, В.Н. Михальчук¹,
В.С. Гойдык²*

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ СПИДОМ

A.I. Gozhenko, B.A. Nasibullin, O.P. Gorobets, V.N. Mikhal'chuk, V.S. Goydyk

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES KIDNEY AT PATIENTS WITH AIDS

¹ Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта Министерства здравоохранения Украины, ²Одесский областной Центр по профилактике и борьбе со СПИДом, г. Одесса, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ было оценить структурно-функциональные изменения в почках у ВИЧ-инфицированных больных с проявлениями мочевого синдрома. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проанализирован характер функциональных изменений почек у 119 больных, находившихся на стационарном лечении Одесского областного Центра по профилактике и борьбе со СПИДом. Морфологические исследования почек проведены на материале, полученном от 53 умерших больных СПИДом и 7 больных, у которых ВИЧ/СПИД не был выявлен, но сопутствующим заболеванием был пиелонефрит. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Симптомы мочевого синдрома определяются практически у всех больных СПИДом. При этом у 61,9% больных без сопутствующего пиелонефрита отмечается наличие мочевого синдрома. Морфологические исследования ткани почек отмечают диффузные, глубокие структурные изменения элементов коркового и мозгового вещества. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Пиелонефрит был выявлен у 84% больных, при этом у 78,2% определяли симптомы мочевого синдрома. Морфологические изменения, выявленные при гистологическом исследовании почек, носят дистрофически-атрофический характер.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция/СПИД, мочевой синдром, корковое вещество почек, мозговое вещество почек.

ABSTRACT

THE AIM. The purpose of the research was to estimate structural-functional changes in the kidney at HIV-infected of patients with the displays of urinary syndrome. **PATIENTS AND METHODS.** Evaluated the character of functional changes of kidney in 119 patients at the Regional Center of prophylaxis and fight against AIDS stationar of Odessa. Morphological research of kidney was conducted on material when got from 53 dead patients AIDS and 7 patients in whom HIV/AIDS was not exposed, but a concomitant disease was pyelonephritis. **RESULTS.** The signs of urinary syndrome were determined practically for all of patients with AIDS. Thus at 61,9% patients without a concomitant pyelonephritis the presence of urinary syndrome is marked. Morphological research of tissue of kidney is marked by the diffuse, deep structural changes of cortex and medulla. **CONCLUSION.** A pyelonephritis was exposed in 84% patients, while in 78,2% were determined the signs of urinary syndrome. Morphological changes exposed at histological research of kidney, carry dystrophic-atrophic character.

Key words: HIV-infection/AIDS, urinary syndrome, renal medulla, renal cortex.

ВВЕДЕНИЕ

ВИЧ-инфекция/СПИД является одной из наиболее важных и острых проблем в мире [1–3]. Украина, по данным ВОЗ, считается одной из неблагоприятных стран в Европе по распространению ВИЧ-инфекции/СПИДа [4].

СПИД, обусловленный вирусом иммунодефицита человека, представляет собой тяжелое системное поражение организма, ведущим проявлением которого выступает грубое расстройство иммунного ответа [5, 6]. В силу системности поражения организма ВИЧ можно полагать, что поч-

ки могут быть одним из органов мишеней при СПИДе. Тем более, что, согласно данным литературы, снижение показателей иммунитета у населения коррелирует с ростом хронических воспалительных заболеваний мочеполовой сферы [7–9].

Одним из основных клинических проявлений патологии почек является мочевой синдром. Его главные составляющие: протеинурия, цилиндрурия, лейкоцитурия и эритроцитурия. Следует отметить, что мочевой синдром обязательно присутствует при поражении почек, но достаточно часто встречается при заболеваниях легких, печени, сердечно-сосудистой системы. Развитие мочевого синдрома у ВИЧ-инфицированных пациентов связывают с повреждением почки инфекционным агентом, токсинами, аутоиммунным процессом [10, 11]. Вме-

Гоженко А.И. 65039, г. Одесса, ул. Канатная, д. 92, ГП Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта Министерства здравоохранения Украины; тел.: 8048-722-53-64, факс 8048728-14-52, E-mail: medtrans2@rambler.ru

сте с тем, характер и механизм повреждения почек при СПИДе изучены недостаточно.

Исходя из вышесказанного, целью исследования было оценить структурно-функциональные изменения в почках у ВИЧ-инфицированных больных в стадии СПИДа с проявлениями мочевого синдрома.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Материалом настоящего исследования послужили данные, полученные при обследовании 119 больных, находившихся на стационарном лечении в Одесском областном Центре по профилактике и борьбе со СПИДом. Из них 66 (55,46%) были выписаны и 53 (44,54%) – умерли. Среди больных обследованного контингента женщин было 47 (39,5%), мужчин 72 (60,5%). Средний возраст обследованных $36,2 \pm 7,1$ года, т.е. все больные находились в возрасте социальной активности.

При анализе клинического материала у 119 ВИЧ-инфицированных больных учитывали клиническую и патогенетическую стадию ВИЧ-инфекции, наличие оппортунистической инфекции, сопутствующую патологию, данные лабораторных методов исследования.

Морфологические исследования почек проводены на материале, полученном от 53 умерших больных СПИДом и 7 больных (группа сравнения), у которых ВИЧ/СПИД не был выявлен (5 случаев – инфильтративный туберкулез легких, фаза обсеменения; 2 случая – цирроз печени, фаза декомпенсации), но сопутствующим заболеванием был пиелонефрит. Для этого использовали кусочки верхних и нижних полюсов почек, а также участки, извлеченные из передней и задней поверхности срединного отдела почек. Материал фиксировали 28 дней в 4% параформальдегиде. Затем отдельно из мозгового и коркового вещества формировали кусочки объемом $\geq 1 \text{ см}^3$, которые проводили через спирты возрастающей концентрации и заливали в целлоидин по общепринятым методам. Из полученных блоков изготавливали микротомные срезы толщиной 7 мкм, которые окрашивали гематоксилином-эозином с докраской фуксилином. Полученные препараты исследовали под световым микроскопом («Leika») и оценивали: в корковом веществе – состояние капиллярного клубочка и мембраны почечных телец, интерстиция и извитых канальцев, в мозговом веществе – дистальных канальцев, интерстиция и сосудов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно классификации ВОЗ по клиническим стадиям ВИЧ-инфекции, в I и II стадиях не было

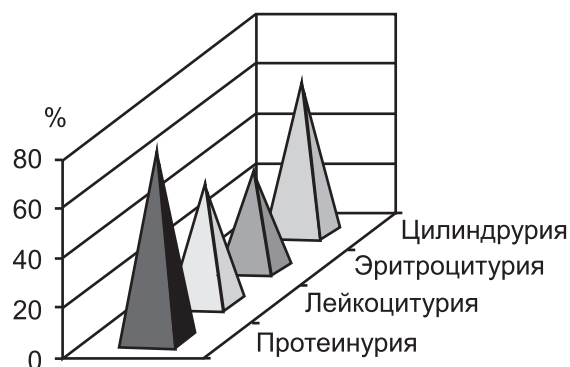


Рис. 1. Мочевой синдром у больных СПИДом при пиелонефрите.

больных, в III стадии – 7 больных (5,9%), в IV стадии – 112 (94,1%). По степени иммунологической недостаточности, в зависимости от абсолютного количества CD4^+ -Т-лимфоцитов, отмечали: уровень CD4 более 500 мкл^{-1} у 7 (5,9%) больных, от 500 до 200 мкл^{-1} – 25 (21%), $200 - 50 \text{ мкл}^{-1}$ – 57 человек (47,9%), менее 50 мкл^{-1} – 30 (25,2%) больных. Одним из сопутствующих заболеваний определялся пиелонефрит (100 чел.).

Оценивая функцию почек у больных СПИДом с сопутствующим пиелонефритом, мы выявили протеинурию у 77 человек, что составляет 77%; лейкоцитурия (лейкоциты были в пределах 3–5–8 в поле зрения) определялась у 49 (49%) больных; эритроцитурия, с количеством эритроцитов в пределах 2–3–5 в поле зрения – 38 (38%); цилиндрурия отмечалась у 59 больных (59%); бактерийурия присутствовала у 84 человек (рис.1). Также признаки мочевого синдрома находили у 13 (61,9%) из 21 больного, у которых не был диагностирован пиелонефрит. Кроме того, у группы больных с пиелонефритом у 25 пациентов (25%) имело место повышение уровня креатинина в плазме крови (от 120 до 815 ммоль/л), а также у 3 человек – без наличия сопутствующего пиелонефрита.

Гистологические исследования почек проводились у умерших больных СПИДом, при этом у всех был диагностирован пиелонефрит.

При микроскопическом исследовании коркового вещества почек больных с тяжелой соматической патологией и сопутствующим хроническим пиелонефритом (группа сравнения) в препаратах определяются почечные тельца, располагающиеся неравномерно по препарату. Наружная (базальная) капсула их утолщена, огрублена, фиброзирована, боуменово пространство расширено. Капиллярные клубочки округлой формы с мелкопетливой структурой и отеком.

Эндотелий капилляров набухший, ядра округлые, в цитоплазме вакуоли. Внутрпочечные сосуды – с утолщенными фиброзированными стен-

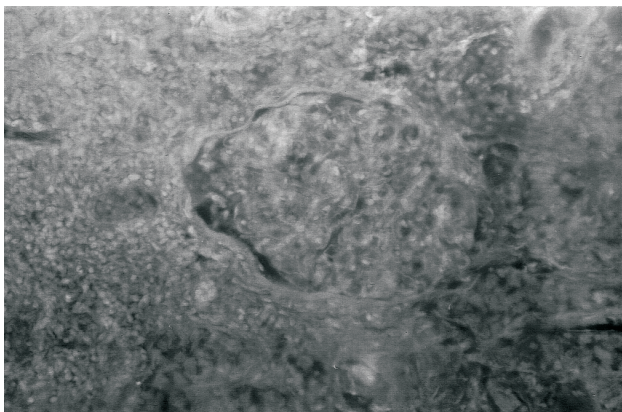


Рис. 2. Почка больного СПИДом, IV клиническая стадия; сопутствующий диагноз – хронический пиелонефрит. Почечное тельце с разрышенной мембраной, гидропией эндотелия и мезангия. Неравномерная умеренная инфильтрация интерстиция. Гематоксилин–эозин. Ув. $\times 300$.

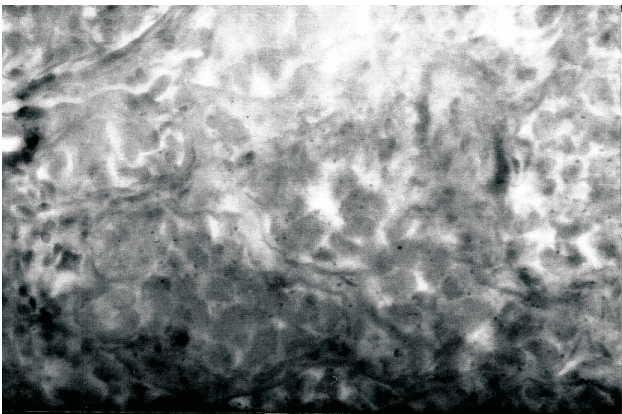


Рис. 3. Почка больного со СПИДом, IV клиническая стадия; сопутствующий диагноз – хронический пиелонефрит. Проксимальный каналец неправильной формы с неупорядоченной внутренней структурой. Гематоксилин–эозин. Ув. $\times 300$.

ками. Межуточная ткань в корковом веществе увеличена за счет скопления фиброзных волокон, ее инфильтрация лимфоидными элементами выраженная, неоднородная. Проксимальные канальцы с утолщенной плотной базальной мембраной, с расширенными просветами, которые заполнены коллоидными, ярко эозинофильными массами. Эпителий извитых проксимальных канальцев утолщен, ядра маленькие темные, цитоплазма эпителиоцитов – гомогенная эозинофильная. Наряду с измененными, вышеописанными участками, определяются участки практически обычного вида: почечные тельца округлые, капиллярный клубочек мелкопетлистый, эндотелий слегка набухший. Проксимальные канальцы со слегка расширенным просветом, эпителий кубический, обычного вида. В интерстиции увеличено количество фиброзных волокон. Определяются также небольшие очаги деструкции ткани почки, в этих очагах наблюдается гомогенная серовато-розовая масса с обрывками мембран, разрозненными фиброзными волок-

нами, инфильтрированная гистио- и лимфоидными элементами в небольшом количестве.

При микроскопическом исследовании мозгового вещества почек больных группы сравнения обращало на себя внимание значительное увеличение объема интерстициальной ткани. Она представлена скоплениями лимфоидных и гистиоцитарных элементов, а также прослойками огрубевших фиброзных волокон. На этом фоне определяются группы канальцев. Можно выделить несколько вариантов канальцев. Наряду с канальцами обычного вида, встречаются канальцы, у которых фиброзная капсула отечно разрышена, эпителиоциты плоские, бледно окрашены, ядра их округлые (набухшие), выступают над уровнем эпителиоцитов. Просвет канальцев расширен. Также есть канальцы, в которых местами слущен эпителий, а в просвете определяются коллоидные массы эозинофильной окраски. Наблюдаемые в мозговом веществе почки сосуды имеют утолщенную, фиброзированную стенку.

Исследование гистологических препаратов коркового вещества из почек больных СПИДом показало, что распределение немногочисленных почечных телец в их корковом веществе достаточно равномерное. Наружная мембрана почечных телец утолщена и разрышена за счет набухания и фрагментации фиброзных волокон, а также набухания базалиоцитов. Боуменово пространство у части телец расширено, у части почечных телец в этом пространстве, ближе к наружной мембране, концентрируется коллоидное вещество сероватоза розового цвета. Капиллярный клубочек располагается в центре, капилляры мелкопетлистые, мезангий характеризуется проявлениями гидропической дистрофии (рис. 2). Эндотелий в них частично набухший, частично с вакуолизацией. Межпетлевое вещество отечное. Вблизи некоторых почечных телец скопление гистиолимфоцитарных элементов, частью обычного вида, частью с признаками гидропической дистрофии клеточных элементов. Межуточное вещество коры участками резко увеличено и представлено бесструктурным веществом с единичными лимфоидными элементами и волокнами коллагена, а на некоторых – тонкими прослойками коллоидно-волоконистой структуры, слегка отечное, лимфоцитарные скопления немногочисленные, умеренно выраженные. Изменениям подверглись и проксимальные канальцы. Общим для них всех является утолщение базальных мембран, частью за счет огрубления фиброзных волокон, частью за счет отека набухания. Многие канальцы на срезе имеют неправильную форму, внутри таких канальцев клеточные элемен-

ты располагаются неупорядоченно, сами клетки неправильной формы с неразличимым содержимым (рис. 3). Можно выделить несколько вариантов изменения канальцев. Во-первых, канальцы с расширенным просветом и обычным кубическим эпителием.

Ядра эпителиоцитов мелкие, темные, цитоплазма набухшая, отечная. Во-вторых, канальцы с резко увеличенными в размерах эпителиоцитами, приобретающими округлую форму с темным однородным содержимым. В-третьих, канальцы с резко расширенным просветом и уплощенным, темным эпителием, ядра эпителиоцитов мелкие и темные (пикнотичные). Наконец, определяются структуры, принадлежность которых к канальцам подтверждается наличием плотной однородной наружной мембраны, внутри же они заполнены полиморфными клетками с огромными, округлыми, однородными, умеренно окрашенными ядрами. Имеются также лизирующие канальцы.

При микроскопии мозгового вещества почек больных СПИДом, у которых сопутствующим диагнозом был хронический пиелонефрит, обнаружено следующее: в интерстиции определяется достаточно большое количество огрубевших волокон, скопление вокруг сосудов гистиоцитов, базофилов. Во всех случаях в интерстиции отмечается скопление ярко эозинофильного коллоида. В большей части исследованных случаев имеют место диапедезные кровоизлияния. Лимфоцитарная инфильтрация не выявлена ни в одном из исследованных случаев. Периодически в ткани мозгового вещества определялись фиброзные очаги, в которых просматривались остатки деформированных разрушенных канальцев с дистрофичным эпителием и остатками мембран.

Изменения дистальных канальцев были весьма разнообразны. Наряду с канальцами обычного вида, в которых расположены эпителиоциты с бахромчатым внутренним краем и зернистой цитоплазмой со светлыми ядрами, определяются тяжи, состоящие из дистрофических эпителиоцитов, окруженных мембраной. Встречаются также канальцы, эпителий в которых частично слущен, частично характеризуется бледной цитоплазмой и пикнотичным ядром. Следует отметить, что базальная мембрана всех канальцев резко утолщена и состоит из огрубевших волокон.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, наши исследования показали, что признаки мочевого синдрома определяются практически у всех больных СПИДом. При этом у 84% больных диагностируется пиелонефрит, а у

61,9% больных без сопутствующего пиелонефрита отмечается наличие мочевого синдрома.

В то же время, проведенные морфологические исследования ткани почек умерших больных СПИДом с сопутствующим пиелонефритом отмечают диффузные, глубокие структурные изменения элементов коркового и мозгового вещества. В почечных тельцах имеют место: гидропические изменения эндотелиоцитов, фрагментация волокон наружной мембраны, появление коллоидных включений в боуменовых пространствах. В проксимальных канальцах отмечаются пикноз ядер эпителиоцитов, изменение форм и размеров их тел, набухание мембран канальцев и фрагментация их волокон. Интерстиций коркового вещества увеличен за счет коллоидных включений и волокнистых структур, а лимфоидных элементов и тем более их инфильтрации практически не выявлено.

Исходя из морфологических изменений в почках больных СПИДом, подтвердить диагноз пиелонефрита не представляется возможным, а наличие мочевого синдрома, очевидно, обусловлено глубокими дистрофическими изменениями ткани почек.

Можно полагать, что резкое угнетение гуморального иммунитета с наличием иммунной дисфункции изменяет характер морфологических нарушений в почках при клинически диагностируемом пиелонефрите у больных СПИДом. Причем, если при пиелонефрите наблюдаются довольно грубые изменения интерстиция коркового вещества, то у больных СПИДом с клиническим диагнозом сопутствующего пиелонефрита преобладают дистрофические изменения в канальцах с преимущественным гетерогенным повреждением эпителия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пиелонефрит у ВИЧ-инфицированных больных в стадии СПИДа является одним из наиболее часто клинически диагностируемых заболеваний, сопровождающихся мочевым синдромом. При этом, особенностью структурных нарушений в почках является их дистрофически-атрофический характер с преимущественным поражением эпителия проксимальных канальцев и отсутствием лимфоцитарной инфильтрации коркового вещества почки, как классического признака пиелонефрита. Частота и длительность нарушений функций почек и явлений азотемии, связанных с морфологическими изменениями, свидетельствуют о формировании у пациентов хронической почечной болезни, как следствие прогрессирования патологического процесса в почках.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Онищенко ГГ. Основные направления деятельности по противодействию эпидемии ВИЧ/СПИДа в Российской Федерации. *Иммунология* 2006; 27(6): 356-361
2. Соколова ЮВ, Сизякина ЛП. Особенности секреции цитокинов и их рецепции в динамике ВИЧ-инфекции. *Иммунология* 2007; 28(6): 324-327
3. Aral SO, Padian NS, Holmes KK. Advances in multilevel approaches to understanding the epidemiology and prevention of sexually transmitted infections and HIV: an overview. *J Infect Dis* 2005; 191 (1): S1-S6
4. Бочкова ЛВ, Немцов АВ. Розвиток епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу в Одеській області. *Инфекционный контроль* 2007; 4: 3-10
5. Меньшиков ИВ, Бедулева ЛВ. Идиотип-антиидиотипические взаимодействия в патогенезе СПИДа. *Иммунология* 2006; 27(5): 316-321
6. Мухина НА, ред. *Нефрология: национальное руководство*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2009; 720
7. Дріаньська ВЄ, Драннік ГГ, Степанова НМ та ін. Стан імунітету у хворих на хронічні інфекції сечової системи. *Український журнал нефрології та діалізу* 2007; 14(2): 13-17
8. Павлюк СО. Патогенетичне взаємовідношення вірусної і бактеріальної інфекції нирок. *Урологія* 2006; 8(1): 35-39
9. Norris PhJ, Rosenberg ES. Cellular immune response to human immunodeficiency virus. *AIDS* 2001; 15(2): S16-S21
10. Гоженко АІ, Горобець ОП, Гойдик ВС и др. Мочевой синдром у ВІЧ-інфіцированих больных в стадії СПИДа. *Нефрология* 2008; 12 (4): 54-58
11. Гоженко АІ, Горобець ОП, Гойдик ВС та ін. Пієлонефрит у ВІЛ-інфікованих хворих у стадії СНІДу. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология* 2008; 11;(1-2): 233-236

Поступила в редакцию 30.09.2010 г.

Принята в печать 17.11.2010 г.

© Н.Н.Трикоменас, О.В.Бугрова, Л.В.Гирина, А.А.Никоноров, А.Т.Багаутдинов, К.А.Нагорнова, 2010
УДК 616.153.962.4-008.61:616.5-002.524

*Н.Н. Трикоменас¹, О.В. Бугрова¹, Л.В. Гирина², А.А. Никоноров²,
А.Т. Багаутдинов³, К.А. Нагорнова¹*

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ, НЕ АССОЦИИРОВАННАЯ С ГЕПАТИТОМ С ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

*N.N. Trikomenas, O.V. Bugrova, L.V. Kirin, A.A. Nikonorov,
A.T. Bagautdinov, K.A. Nagornova*

CRYOGLOBULINEMIA NOT ASSOCIATED WITH HEPATITIS C IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

¹Кафедра факультетской терапии, ²кафедра биохимии с курсом физколлоидной и токсикологической химии Оренбургской государственной медицинской академии, ³Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, г.Оренбург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить связь криоглобулинемии (КГЕ), ассоциированной с системной красной волчанкой (СКВ) с особенностями течения СКВ. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 100 больных с системной красной волчанкой, 65 из которых имели КГЕ. У всех пациентов оценивали наличие компонентов комплемента С3, С4, ЦИК, РФ, IgG и IgM, антител к нативной и денатурированной ДНК, лимфоцитов CD3+, CD4+ и CD8+, CD4/CD8, наличие Cor- и NS- неструктурированных антигенов, определение РНК вируса гепатита С и ДНК вируса гепатита В методом ПЦР, IgM и IgG к вирусу герпеса методом ИФА. Криоглобулины (КГ) определяли в сыворотке крови по методике Meltzer и оценивали по уровню криокрита, а также спектрофотометрически при длине волны $\lambda=492$ нм. Для оценки взаимосвязи КГЕ с особенностями течения СКВ были обследованы 50 больных в динамике через 1 год. Контрольную группу составили 30 человек. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов с КГЕ отмечалось достоверно более тяжелое течение заболевания, нередко с поражением почек, ЦНС, крови и сердца, что сопровождалось более низким уровнем CD3+, CD4+ и С3-компонента комплемента при нарастании CD8+ по сравнению с пациентами без КГЕ. Титр антифосфолипидных антител был более высоким в группе с КГЕ. Наблюдение в динамике показало, что у больных с КГЕ чаще выявляется прогрессирование заболевания с развитием цереброваскулита, рецидивами активного волчаночного нефрита с тяжелым нефротическим синдромом. В 3 случаях наблюдался летальный исход, чего не было у пациентов без КГЕ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Наличие КГЕ у больных с СКВ связано с клинико-иммунологическими особенностями течения болезни и способствует неблагоприятному течению процесса.

Ключевые слова: криоглобулинемия, системная красная волчанка, течение заболевания.

ABSTRACT

THE AIM. Assess the relationship cryoglobulinemia (CGE), associated with systemic lupus erythematosus (SLE) with features of the clinical course of SLE. **PATIENTS AND METHODS.** A total of 100 patients with systemic lupus erythematosus, 65 of whom had KGE were examined. All patients evaluated the presence of complement components C3, C4, CEC, RF, IgG and IgM, antibodies to native and denatured DNA, lymphocyte, CD3, CD4 and CD8, CD4/CD8, and the presence of Cor-NS-unstructured antigens, determination of HCV RNA C and HBV DNA by PCR, IgM and IgG antibodies to the herpes virus by ELISA. Cryoglobulins (CG) were determined in serum by the method of Meltzer and assessed in terms of cryocrit, as well as spectrophotometrically at a wavelength $\lambda = 492$ nm. To assess the relationship CGE with features of the clinical course of SLE were examined 50 patients in the dynamics of next year. The control group consisted of 30 persons. **RESULTS.** Patients with CGE had significantly more severe course of illness, often with renal, central nervous system, blood and heart diseases, which was accompanied by lower levels of CD3+, CD4+, and C3-complement component with an increase in CD8+ compared with patients without CGE. Titer of antiphospholipid antibodies was higher in the group with CGE. Observation of the dynamics showed that in patients with CGE often revealed disease progression with the development of cerebrovasculitis, recurrence of active lupus nephritis with severe nephrotic syndrome. In 3 cases there was death, which was not in patients without CGE. **CONCLUSION.** The presence of CGE in SLE patients is associated with clinical and immunological features of the disease and contributes to an unfavorable course of the process.

Key words: cryoglobulinemia, systemic lupus erythematosus, course of disease.

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) – мульти-системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, патогенетически связанное с гиперпро-

дукцией широкого спектра аутоантител, вызывающих иммуновоспалительное повреждение тканей и нарушение функции внутренних органов [1]. В состав иммунных комплексов могут входить и криоглобулины (КГ) [2].

Криоглобулины – иммуноглобулины, способные

Трикоменас Н.Н. 460052, г.Оренбург, мкр 70 лет ВЛКСМ, д.9, кв.9.Тел.: 8-922-530-01-52; E-mail: trikomenas@yandex.ru

к преципитации при низкой температуре (4 °C) и восстановлению при 37 °C [3]. Существуют указания на связь тяжести СКВ с наличием криоглобулинов в сыворотке крови больных [4]. Криоглобулинемия (КГЕ) выявляется при СКВ с различной частотой, которая составляет, по данным разных авторов, от 17 до 80% [4–8].

Депозиты иммунных комплексов, содержащих преципитаты КГ, сопровождаясь потреблением комплемента и откладываясь в стенках сосудов малого и среднего калибров, приводят к развитию иммунокомплексного васкулита, усугубляющего поражение внутренних органов при СКВ, в первую очередь почек. Выраженность повреждения почек варьирует от латентно протекающего нефрита до тяжелых форм быстро прогрессирующего нефрита с нефротическим синдромом [5, 6, 9–15]. Наблюдаются вовлечение в патологический процесс нервной системы в виде симметричной сенсомоторной полинейропатии [6, 16], цереброваскулита [5] и печени [17–19].

Существуют данные о некоторых лабораторных изменениях у больных с СКВ при наличии криоглобулинемии (значительная гипокомplementемия, гипергаммаглобулинемия, повышение уровня трансаминаз [16, 20–23], но данные об особенностях клинического течения СКВ в сочетании с криоглобулинемией немногочисленны. Тем не менее, ряд авторов указывают на ухудшение прогноза заболевания у больных с СКВ, вследствие частого и тяжелого поражения почек [3, 5, 16, 21].

Окончательно не решены вопросы, касающиеся течения заболевания и прогноза у больных с системной красной волчанкой при наличии криоглобулинемии.

Целью работы явилось оценить взаимосвязи КГЕ с особенностями течения СКВ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 100 больных с системной красной волчанкой (95 женщин и 5 мужчин). Диагноз верифицировали на основании диагностических критериев Американской ассоциации ревматологов (1982 г.) [24]. Оценка клинической активности проводилась согласно классификации В.А. Насоновой [2], а также в баллах согласно индексам SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), SLEDAI-K2 [24]. Использовался индекс повреждения SLICC/ACR DAMAGE INDEX [24].

Средний возраст обследованных больных составил $36,6 \pm 12,9$ года; средняя продолжительность заболевания – $10,2 \pm 8,4$ года. У большинства пациентов определялись хроническое течение – у 52 (52%) и II степень активности заболевания по клас-

сификации В.А.Насоновой (1972) – у 62 (62%). Всем больным были рассчитаны индексы активности по SLEDAI и SLEDAI K2, по которым большинство пациентов имели от 5–9 баллов (35 и 33% соответственно). По индексу повреждения SLICC/ACR DAMAGE INDEX у большинства пациентов – у 56 (56%) было 1–2 балла.

В исследование в целом не включались пациенты с СКВ при наличии вирусов гепатита В, С и вируса герпеса. В пяти случаях впоследствии был выявлен неактивный вирусный гепатит С. В дальнейшем эта группа пациентов анализировалась раздельно.

Помимо общепринятых методов лабораторного обследования, у больных проводилось определение в сыворотке крови компонентов комплемента С3, С4, циркулирующих иммунных комплексов, ревматоидного фактора (количественное определение параметра), IgG и IgM, лимфоцитов CD3+, CD4+ и CD8+, CD4/CD8. Выполнялось обследование пациентов на вирусы гепатитов В, С (наличие Core- и NS-неструктурированных антигенов, определение ДНК и РНК вирусов методом ПЦР) и вирус герпеса (определение IgM и IgG методом ИФА).

Криоглобулины определялись в сыворотке крови по методике М. Meltzer [21]. Криоглобулины оценивались по уровню криокрита [23]. Тип криоглобулинов определялся согласно содержанию криокрита – процента криопреципитата к общему объему сыворотки, а также спектрофотометрически при длине волны $\lambda=492$ нм. КГЕ 1-го типа имеет самую высокую концентрацию КГ, обычно более 1000 мг/л (криокрит более 7,1%), КГЕ 2-го типа – более 500 мг/л (криокрит 3–7%), КГЕ 3-го типа – обычно менее 100 мг/л (криокрит 1–2,9%). Содержание КГ, соответствующее 80–100 мг/л (криокрит 0,4–0,9%), считается сомнительным; содержание КГ менее 60–80 мг/л (криокрит менее 0,4%) определяет отрицательный результат [23].

Для оценки влияния КГЕ на течение СКВ были обследованы 50 больных в динамике через 1 год. Контрольную группу составили 30 человек, сопоставимых с больными по полу, возрасту и сопутствующей патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 100 обследованных больных с СКВ криоглобулинемия обнаружена у 65 (65%) пациентов, из них у 5 (5%) человек в процессе динамического наблюдения был выявлен неактивный гепатит С; 35 (35%) пациентов КГЕ не имели.

Группу пациентов с КГЕ составили 65 пациентов. У большинства больных содержание КГ было средним ($298,6 \pm 2,5$ мг/л; $1,3 \pm 0,08\%$) – 36 (55%), что

Клиническая характеристика пациентов с КГЕ и без нее

Признак	С КГЕ, n=65 число / %	Без КГЕ (n=35) число / %	Достовер- ность признака
Фебрильная лихорадка	7/11	0	p<0,05
Эритема лица и области декольте	53/82	22/63	p<0,05
Синдром Роуэлла	1/2	0	нд
Язвенно-некротический васкулит	1/2	0	нд
Эндокардит Либмана–Сакса	5/8	0	p<0,04
Миокардит	10/15	1/3	p<0,03
Коронариит	1/2	0	нд
Кумбс-положительная гемолитическая анемия	28/43	8/23	p<0,05
Тромбоцитопения	14/22	2/6	p<0,05
Волчаночный нефрит	50/77	20/57	p<0,02
Тромбофлебит	2/3	0	нд
Пневмонит	5/8	2/6	нд
Асептические некрозы головок бедренных костей	5/8	0	p<0,04
Вторичный АФС	18/28	5/14	p=0,06

Примечание. АФС – антифосфолипидный синдром; нд – недостоверно.

Лабораторная характеристика пациентов с СКВ при наличии или отсутствии КГЕ

Признак	Контроль, n=30, X±SD	Пациенты с КГЕ, n=65, X±SD	Пациенты без КГЕ, n=35, X±SD
СОЭ, мм/ч	5,9±0,4	28,9±2*•	22,3±2,5*
СРБ, мг/л	1,2±0,2	4,9±0,9*•	5,3±1,1*
Компонент С3, г/л	1,38±0,05	1±0,04*•	1,2±0,06*
Компонент С4, г/л	0,34±0,02	0,2±0,01*	0,2±0,02*
CD3+, %	68,6±6,3	77,7±1,3*•	78,2±1,5*
CD4+, %	37,4±4,2	37,8±1,4*	42,4±1,8*
CD8+, %	29,8±6,9	41,5±2,4*•	34,4±2,8*
CD4+/CD8+	1,3±0,3	1,1±0,1*•	1,5±0,2*
CD3 абс.	1736,2±413,6	1713,8±93,5*	1884,2±187*
CD4 абс.	938,8±193,5	843±57,8*•	1100,6±129,6*
CD8 абс.	682±217,3	902,5±77*•	695,4±105,5
АТ к кардиолипину, ед	4,4±0,4	14,5±3,4*•	11±2,8*
АТ к β2 ГП-1, ед	4,3±0,4	23,4±6*•	18,7±6,3*
РРТ-LA, чувств. к ВА, с	35,8±0,2	40,8±1,8*•	40±1,6*
Д-димер, мкг/дл	0,27±0,02	1,1±0,3*•	0,9±0,2*
фактор Виллебранда, %	95,6±5,4	192,2±9,5*•	164±10*

Примечание. АТ – антитела; β2 ГП-1 – β2-гликопротеид-1; РРТ-LA, чувств. к ВА – АЧТВ; чувствительное к волчаночному антикоагулянту; СРБ – С-реактивный белок; *p<0,05 – достоверность признака при сравнении с контрольной группой; •p<0,05 – достоверность признака при сравнении с группой без КГЕ.

соответствует 3-му типу КГЕ; с сомнительной КГЕ (79,4±1,01 мг/л; 0,52±0,03) было 19 (29%); высокое содержание КГ (477,3±48 мг/л; 3,4±0,2%) было 9 (14%), что косвенно указывало на 2-й тип КГЕ. Максимальное содержание КГ было у 1 пациентки (2%) – (1020 мг/л; 10%), что, вероятно, указывает на КГЕ 1-го типа (моноклональную).

Пациенты с КГЕ были моложе (34,7±12,9 и 40,2±2, p>0,05), чем пациенты без КГЕ, средняя давность болезни у них была достоверно ниже (8,9±0,9 и 12,5±0,07, p<0,05). В группе с КГЕ достоверно чаще наблюдалось острое и подострое течение заболевания (55 и 34%, p<0,05), была выше активность заболевания по индексам SLEDAI и SLEDAI K2 (38,5 и 17%, p<0,05), чем в группе без

Таблица 1 КГЕ. Индекс повреждения SLICC/ACR достоверно не отличался от группы без КГЕ, однако у 12 (18%) индекс составил более 3 баллов, что не наблюдалось в группе без КГЕ.

В группе больных с КГЕ достоверно чаще встречались поражения сердца в виде эндокардита Либмана–Сакса в анамнезе и миокардита, крови (Кумбс-положительная гемолитическая анемия и тромбоцитопения), волчаночный нефрит (с нефротическим синдромом), фебрильная лихорадка. У пациентов с КГЕ в два раза чаще встречался антифосфолипидный синдром (АФС), хотя достоверности с группой без КГЕ эта разница не достигла.

Достаточно тяжелые поражения кожи, такие как синдром Роуэлла и язвенно-некротический васкулит, встречались только в группе с КГЕ, так же как и коронариит, хотя и в единичных случаях. Тромбофлебит был также выявлен только у пациентов с КГЕ. Такое тяжелое поражение легких, как пневмонит, отмечалось несколько чаще в группе с КГЕ, хотя и недостоверно (табл. 1).

Анализ лабораторных данных показал, что в группе с КГЕ была ожидаемо достоверно более высокая СОЭ; уровни С3-компонента комплемента, СРБ, CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ – достоверно ниже, а CD8+ – достоверно выше по сравнению с группой без КГЕ. Достоверно реже в группе с КГЕ встречался ревматоидный фактор.

**Исходы СКВ у пациентов с КГЕ
и без нее в динамике через 1 год**

Исходы		С КГЕ n=33		Без КГЕ n=17	
		число	%	число	%
Динамика по SLEDAI	Улучшение	11	33	9	53
	Ухудшение	6	18	2	12
Динамика по SLICC/ACR	Без перемен	30	91	14	82
	Ухудшение	0	0	3	18
Летальный исход	-	3	9	0	0

Помимо этого, количество антифосфолипидных антител было достоверно выше в группе с КГЕ. Обращает на себя внимание факт, что в группе с КГЕ имелись достоверно более высокие уровни фактора Виллебранда и Д-димера, что проявилось и достоверной прямой корреляционной связью между количеством КГ и уровнем Д-димера ($R=0,57$, $p<0,05$) (табл. 2).

Мы проанализировали течение СКВ у 50 обследованных больных в динамике через 1 год, 33 из которых были с КГЕ, а 17 – не имели КГЕ. Среди пациентов, имеющих КГЕ, у 1 (3%) было максимальное содержание КГ (1-го типа), у 4 (12%) – высокое (2-го типа), у 13 (40%) – среднее (3-го типа), у 15 (45%) – сомнительная КГЕ. Уровень иммуносупрессивной терапии у этих пациентов в течение 1 года соответствовал степени активности болезни. Группа пациентов для динамического наблюдения подбиралась с условием соответствия иммуносупрессивной терапии: только глюкокортикоидную терапию (ГКС) получали 55% больных с КГЕ и 53% – без КГЕ, ГКС в сочетании с цитостатиком (ЦС) – 45 и 47% больных соответственно.

Среди 50 пациентов через 1 год у 9 (18%) с КГЕ криоглобулинемия не регистрировалась, а у 5 (10%) пациентов из группы без КГЕ через 1 год она была выявлена.

Через 1 год улучшение по индексу SLEDAI отмечалось у меньшего количества больных с КГЕ по сравнению с пациентами без КГЕ (33 и 53% соответственно). Усиление активности по SLEDAI было, напротив, выше в группе с КГЕ, чем без нее (18 и 12% соответственно) ($p>0,05$) (табл. 3).

При анализе органических поражений были выявлены ряд изменений. Количество пациентов, позитивных по КГ и имеющих активный волчаночный нефрит с нефритическим синдромом, через 1 год увеличилось с 11 (33%) до 12 (36%), при этом у одной пациентки наблюдался рецидив активности волчаночного нефрита с развитием тяжелого нефротического синдрома; количество пациентов с

нефритическим синдромом увеличилось с 8 (24%) до 9 (27%), а с неактивными формами нефрита осталось неизменным – 7 (21%). У пациентов без КГЕ динамики поражения почек не наблюдалось.

При индивидуальном анализе в группе с КГЕ у 2 (6%) за время наблюдения развился цереброваскулит, у 1 (3%) пациентки наблюдалась стойкая иммунная панцитопения без тен-

денции к улучшению на фоне терапии. Трое пациентов (9%) умерли: 1 пациент – от полиорганной недостаточности, 1 – от сепсиса, 1 – от тромбоза мелких ветвей почечной артерии; у них было достаточно высокое содержание КГ (в среднем 570 ± 31 мг/л или $3,2\pm 0,2\%$). Летальных исходов в группе без КГЕ через 1 год не было.

При сравнении групп с КГЕ и без КГЕ также были получены достоверные различия в отношении ряда лабораторных показателей.

У пациентов с КГЕ показатели СОЭ, IgA, антитела к $\beta 2$ -ГП-1 и PPT-LA, чувствительное к ВА, достоверно не отличались от исходных. У пациентов с КГЕ в динамике через 1 год уровни СРБ, С3-компонента комплемента, IgM и антител к КЛ стали достоверно выше исходных, а уровни ЦИК, ревматоидного фактора, С4-компонента комплемента и IgG – достоверно ниже исходных ($p<0,05$).

Отмечалась динамика параметров клеточного иммунитета: у пациентов с КГЕ такие параметры, как относительные CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ и абсолютные CD4+, стали достоверно выше в динамике через 1 год, а цитотоксические относительные и абсолютные CD8+ – достоверно ниже, чем исходные показатели ($p<0,05$). Абсолютный уровень CD3+ достоверно не отличался от исходных параметров.

У пациентов с КГЕ уровень Д-димера стал достоверно ниже, чем был исходно ($p<0,05$), а уровень фактора Виллебранда – достоверно выше от исходного ($p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

КГЕ была выявлена у большинства пациентов с СКВ – 65%, что соответствует данным ряда исследователей (от 17 до 80%) [1, 5–25]. Индексы активности SLEDAI и SLEDAI K2, СОЭ продемонстрировали достоверно более высокую активность заболевания у пациентов с КГЕ, что также подтверждают данные, полученные рядом авторов [5, 19, 25, 26]. Такая высокая активность заболевания может объясняться тем, что КГ способны активировать систему комплемента как по

классическому пути (так как обладает повышенным аффинитетом к ранним компонентам компонента C1q, C4b, C3b), так и по альтернативному (при наличии комплекса IgA-РФ) [10]. Очевидно, именно этот факт объясняет достоверное снижение C3-компонента комплемента у пациентов с СКВ, имеющих КГЕ, в сравнении с группой пациентов СКВ без КГЕ, где гипокомплементемия носила менее выраженный характер.

Констатируемые в нашем исследовании клинические особенности СКВ с КГЕ в виде более частой эритемы лица и тяжелого кожного поражения (синдром Роуэлла, язвенно-некротический васкулит), легких (пневмонит), сердца (миокардит, коронариит), центральной и периферической нервной системы, а также почек (волчаночный нефрит), очевидно, связаны с высокой иммунологической активностью болезни и сосудистым поражением вследствие отложения КГ, что было ранее отмечено рядом авторов [5, 9, 10, 25–27, 29].

Особенностью КГЕ в нашем исследовании оказалась несколько более частая встречаемость асептического некроза головок бедренных костей, поражения крови в виде Кумбс-положительной гемолитической анемии, что может быть связано с тем, что пациенты с КГЕ оказались в большинстве случаев позитивными по антифосфолипидным антителам, встречающимися в высоких концентрациях; большинство больных имели симптомокомплекс вторичного АФС.

Имеющийся дисбаланс лимфоцитов по уровню CD3+, CD4+, CD4+/CD8+, констатируемый у наших пациентов вне зависимости от КГЕ, был ожидаем [10]. Интересно, что анализ этих параметров при наличии КГЕ обнаружил достоверные отличия в отношении снижения общего пула CD3+ – Т-лимфоцитов, Т-лимфоцитов CD4+ с хелперной активностью и CD4+/CD8+ при повышении цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+. Возможно, это связано со способностью КГ специфически взаимодействовать с Fc- и C-рецепторами иммунокомпетентных клеток, в частности, с Т- и В-лимфоцитами [4, 10]. Поскольку КГ 2-го и 3-го типов образуют особый тип иммунных комплексов, обладающих криосвойствами, можно предположить, что КГ, также как обычные иммунные комплексы без криосвойств, способны связываться с Fc-рецепторами для IgG и IgM на В-лимфоцитах и участвовать в регуляции гуморального иммунитета [10].

У наших пациентов достоверно более часто выявлялась КГЕ со средним содержанием КГ (3-го типа) – 55%, высокое содержание КГ (2-й тип) было у 14%, сомнительная КГЕ – у 29%; в одном

случае была выявлена моноклональная КГЕ 1-го типа. Ранее в литературе у больных с СКВ моноклональная КГЕ не описывалась, однако диагноз СКВ в данном случае не вызывал сомнений, пациентка имела давность заболевания более 30 лет, в процессе обследования был выявлен неактивный вирусный гепатит С. Динамическое наблюдение за этой больной не обнаружило в дальнейшем развития лимфопролиферативного заболевания.

Таким образом, тяжелые органические поражения при СКВ могут быть обусловлены не только повреждением сосудов криопреципитатом, но и антифосфолипидными антителами, наличие которых способствует фиксации C3-компонента комплемента на тромбоцитах и дополнительно повреждает сосудистую стенку. Отчасти это может подтверждать высокий титр фактора Виллебранда и уровня Д-димера у этих пациентов. Полученные данные подтверждены проведенным факторным и регрессионным анализом, показавшим единую природу поведения КГ и антифосфолипидных антител, взаимосвязь КГ, фактора Виллебранда и Д-димера. Ранее в 1991 г. А.А. Барануксайте и соавт. [5] было впервые обнаружено, что в составе КГ при СКВ могут выявляться антитела к КЛ. Кроме того, отмечена связь между наличием антител к КЛ в криопреципитате и развитием цереброваскулита, но не было проведено исследований, посвященных влиянию КГ на течение вторичного АФС при СКВ.

Для оценки влияния КГЕ на течение и прогноз больных с СКВ было предпринято динамическое наблюдение за 50 пациентами, 33 из которых имели КГЕ, а 17 – не имели. Оказалось, что течение СКВ с КГЕ было более тяжелым, у пациентов в меньшей степени отмечалось снижение активности болезни (практически в два раза), наоборот, у 18% против 12% в группе сравнения имелось усиление активности заболевания по SLEDAI и SLEDAI K2. В двух случаях (6%) мы наблюдали развитие цереброваскулита, в 1 (3%) – рецидив активного волчаночного нефрита с развитием тяжелого нефротического синдрома, еще в одном случае – стойкую иммунную цитопению без тенденции к улучшению на фоне терапии. Имелось 3 случая смерти: 1 – от сепсиса, 1 – от полиорганной недостаточности и 1 – от тромбоза мелких ветвей почечной артерии. У этих пациентов исходно было наиболее высокое содержание КГ; 2 пациента имели вторичный АФС. В сравниваемой группе случаев смерти не было. Наши данные соответствуют данным литературы, в частности С.Л. Christian и соавт. [28] констатировали смерть среди пациентов с СКВ и КГЕ в 67% за период 3-летнего наблюдения [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Частота выявления КГЕ у пациентов с СКВ составляет 65%. Преобладает 3-й тип КГЕ.

2. Течение заболевания при наличии КГЕ отличается большей тяжестью – выявляется достоверно более частое поражение почек и нервной системы (ЦНС), преобладают острое и подострое течение заболевания и высокая степень активности СКВ.

3. В группе с КГЕ выявляются большое количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и низкий уровень CD3+, CD4+, С3-компонента комплемента, что говорит о более высокой иммунологической активности заболевания.

4. При наблюдении пациентов в динамике отмечалось снижение активности заболевания у больных как в группе с КГЕ, так и без нее по индексам SLEDAI и SLEDAI K2, но ухудшение течения СКВ отмечалось в большей степени у пациентов с КГЕ в виде повышения активности заболевания у 18%, развития цереброваскулита – у 6% и летального исхода – в 3 (9%) случаях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Насонова ВА, Бунчук НВ, ред. *Ревматические болезни: руководство для врачей*. Медицина, М., 1997
2. Насонова ВА. *Ревматические болезни*. Медицина, М., 1989; 160-172
3. Altenberg L. Measuring the Cryocrit in Cryoglobulinemia. Comments by Lee Altenberg. Cryoglobulin Assay (revised 24.03.1997)/www.dynamics.org/cryo/Cryocrit.html
4. Сатыбалдыев АМ, Сычев ГЛ, Иванова СМ, Меркулова ИБ. О значении криоглобулинемии в клинике ревматических болезней на примере жителей Москвы (оседлое население) и Тынды (пришлого население Сибири). *Тер архив* 1998; (11): 60-64
5. Баранускайте АА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ и др. Клинико-иммунологические особенности больных системной красной волчанкой с криоглобулинемией. *Ревматология* 1991; (2): 3-5
6. Вермель АЕ. Криоглобулины и криоглобулинемия. *Клин мед* 2000; (12):14-19
7. Вест СД. *Секреты ревматологии*. «Бином», М., «Невский диалект» СПб, 1999; 285-290
8. Erhardt CC, Mumford P, Maini RN. Differences in immunochemical characteristics of cryoglobulins in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus and their complement binding properties. *Ann Rheumatic Dis* 1984; (43): 451-456
9. Козловская ЛВ, Гордовская НБ, Малышко ЕЮ и др. Криоглобулинемическое поражение почек: особенности течения и лечение. *Нефрология и диализ* 2002; (1): 4-8
10. Константинова НА. *Криоглобулины и патология*. «Медицина», М., 1999; 24-141
11. Милованов ЮС, Комягин ЮВ, Козловская ЛВ, Гордовская НБ. Криоаферез при лечении больных криоглобулинемическим мезангиокапиллярным гломерулонефритом с острой почечной недостаточностью. *Тер архив* 2001; (2): 48-50
12. Мухин НА, Козловская ЛВ, Малышко ЕЮ и др. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С. *Тер архив* 2000; (6): 5-9
13. Назаренко ГИ, Кишкун АА. *Клиническая оценка результатов лабораторных исследований*. «Медицина», М., 2002; 293-300
14. Agnello V. The etiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Springer Semin Immunopathol* 1997; (19):111
15. Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arth Rheumatism* 1999; 12: 2507-2516
16. Rieu V, Cohen P, Andre M.-H et al. Characteristic and outcome of 49 patients with symptomatic cryoglobulinaemia. *Rheumatology* 2002; 41: 290-300
17. Балобанова РМ, Шекшина ЕВ, Козлов ЛВ. Иммунологические особенности ревматоидного артрита у больных, инфицированных вирусами гепатита В, С, и с криоглобулинемией. *Тер архив* 2004; (11): 74-77
18. Козловская ЛВ, Милованова СЮ. Криоглобулинемический гломерулонефрит, ассоциированный с инфекцией, обусловленной вирусом гепатита С. Возможности и ограничения противовирусной терапии. *Болезни почек* 2006; (4): 14-17
19. Grey HM, Kohler PF. Cryoimmunoglobulins. *Semin Hematol* 1973; (10): 87-112
20. Ferri C, Greco F, Longombardo G et al. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1991; (6): 621-624
21. Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia – a study of twenty-nine patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. *Am J Med* 1966; 40(6): 828-836
22. Tissot J-D, Pietroggrand M, Testoni L, Invernizzi F. Clinical implications of the types of cryoglobulins determined by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis. *Haematologica* 1998; (83): 693-700
23. Tomas L. *Labor and Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 1998; 698-700
24. Насонов ЕЛ. *Клинические рекомендации. Ревматология*. «ГЭОТАР-Медиа», М., 2007: 141-167
25. Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова МИ. *Диффузные болезни соединительной ткани*. Медицина, М., 2004; 32-48
26. Cacoub P, Costedoat-Chalumeau N, Lidove O, Alric L. Cryoglobulinemia vasculitis. *Current Opinion Rheumatol* 2002; 14: 29-35
27. Morra E. Cryoglobulinemia. *Hematology* 2005; 368-372
28. Christian CL, Hatfield WB, Chase PH. Systemic lupus erythematosus. Cryoprecipitation in sera. *J Clin Invest* 1963; 6: 823-829
29. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *New Engl J Med* 1993; 328: 465-470

Поступила в редакцию 20.09.2010 г.

Принята в печать 17.11.2010 г.

© С.А.Савостьяник, В.В.Спас, Р.Э.Якубцевич, Л.Ч.Добренко, Т.Э.Янулевич, О.Н.Бородавко, 2010
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-08.847.8

*С.А. Савостьяник¹, В.В. Спас², Р.Э. Якубцевич², Л.Ч. Добренко¹,
Т.Э. Янулевич³, О.Н. Бородавко³*

АДЕКВАТНОСТЬ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕМОДИАЛИЗА И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ АУТОГЕМОМАГНИТОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*S.A. Savostiyanick, V.V. Spas, R.E. Yakubtsevich, L.C. Dobrenko,
T.E. Yanulevich, O.N. Borodavko*

PERMANENT HEMODIALYSIS ADEQUACY AND EXTRACORPORAL AUTOHEMOMAGNETIC THERAPY IN PATIENTS WITH ESRD

¹Отделение гемодиализа с экстракорпоральными методами детоксикации Гродненской областной клинической больницы, ²кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом клинической биохимии Гродненского государственного медицинского университета, ³клинико-диагностическая лаборатория Гродненской областной клинической больницы, Республика Беларусь

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Изучить динамику показателей, характеризующих адекватность программного гемодиализа (ПГД) (в том числе, показателей хронического воспаления и эритропоэза) у больных с хронической болезнью почек (ХБП), находящихся на ПГД, при использовании экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии (ЭАГМТ). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 88 пациентов (43 – контрольной и 45 – экспериментальной групп) с ХБП 5-й стадии. В лечении больных экспериментальной группы использовались курсы ЭАГМТ из 6 процедур с повтором через 4 мес. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** После комбинации ПГД и ЭАГМТ у диализных больных отмечалось достоверное повышение Kt/V, URR, уровней гемоглобина, эритроцитов, альбумина. При этом достоверно снижалась концентрация ферритина. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Угроза осложнений у диализных пациентов при ХБП 5-й стадии подчеркивает необходимость их своевременного выявления и адекватной коррекции. В дополнение к традиционной диализотерапии может быть использована ЭАГМТ, в том числе для повышения адекватности ПГД.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, адекватность гемодиализа, экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия.

ABSTRACT

THE AIM of the study was to assess the dynamics indices related to hemodialysis (HD) adequacy (including chronic inflammation factors, indices of the erythropoiesis) in patients with chronic kidney disease (CKD) at the stage of program haemodialysis from the point of view of the influence of extracorporeal autohemomagnetic therapy (EAHMT). **PATIENTS AND METHODS.** 88 patients (control-43, experiment-45) with ESRD were under 2-years observation. Course of EAHMT (6 procedures) was used during of a haemodialysis session and was repeated in 4 months. **RESULTS.** Significant elevation of Kt/V, URR, erythrocytes, hemoglobin, albumin, but ferritin plasma level was decreased after the course of EAHMT. **CONCLUSION.** Risk of the complications from disorders, related to ESRD, stresses the necessity of timely detection and adequate correction of them. Periodical courses of EAHMT can be included in traditional treatment in ESRD patients, and also to low such a risk and to elevate permanent haemodialysis adequacy.

Key words: chronic kidney disease, haemodialysis adequacy, extracorporeal autohemomagnetic therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Широкое внедрение в клиническую практику интермиттирующего гемодиализа стало поворотным пунктом в продлении жизни больных с ХБП 5-й стадии. Усилия множества исследователей, клиницистов направлены на поиск решения проблем,

связанных с диализотерапией. Стремление снизить огромные расходы на почечно-заместительную терапию не должно приводить к снижению ее эффективности и ухудшению качества жизни диализных больных.

Проблема адекватности ПГД возникла сразу же вслед за внедрением последнего в практику. Классически количественная оценка диализной дозы базируется на удалении веществ с малым молекулярной массой, чаще всего мочевины.

Савостьяник С.А. 230017, г.Гродно, Республика Беларусь, бульвар Ленинского комсомола, д. 52, Гродненская областная клиническая больница, отделение гемодиализа; Тел./факс: +375-152-43-90-51; E-mail: svetlana-savostyanik@ya.ru

Предложенный Gotch и Sargent в 1985 г. индекс адекватности диализа (Kt/V), а также процент снижения мочевины в ходе диализа (URR), наиболее часто используют для оценки качества диализа [1]. Так, в США стандарт адекватности в соответствии с указаниями DOQI (Dialysis Outcomes Quality Initiative) рекомендует поддерживать одно-пуловый Kt/V выше 1,2 и URR не менее 65%. Мочевина не является истинным высокотоксичным веществом, однако ее накопление совершенно небезобидно. Она ингибирует активность NaK_2Cl -переносчика, поддерживающего постоянный объем клеток [2], уменьшает сродство кислорода к гемоглобину [3], снижает синтез NO на посттрансляционном уровне. Низкий же уровень мочевины в крови коррелирует с неблагоприятным исходом у диализной группы больных [4, 5].

Многообразие симптоматики уремии обеспечивается накоплением целого ряда уремических токсинов. В 1999 г. Европейская группа по уремическим токсинам Европейского Общества Искусственных Органов (ESAO) на основании научных публикаций идентифицировала 90 уремических токсинов, из них: 45 низкомолекулярных (до 500 Да) водорастворимых соединений; 25 токсинов, связанных с белками (так называемые «средние молекулы» от 500 до 12000 Да) и подгруппа с молекулярной массой более 12 000 Да. Элиминация средне- и крупномолекулярных токсинов требует специального оборудования (on-line гемодиализ-фильтрация), сверхпроницаемых (для удаления токсинов до 50–60 кДа) и high-flux (для элиминации соединений до 15–20 кДа) мембран или проведения других методов экстракорпоральной детоксикации (например, аферезных или сорбционных методов). Группа средних молекул с молекулярной массой около 12 000 Да (цитокины, хемокины) приобретает важное значение, так как уремия в настоящее время рассматривается как состояние «хронического воспаления» [6]. На фоне уремии происходит

также аккумуляция эндогенных ингибиторов NO-синтазы, что является серьезным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [7].

Показатели эритропоеза и преддиализный уровень альбумина также являются важным отражением адекватности ПГД. Наиболее значимыми последствиями анемии являются осложнения со стороны сердца: возрастает сердечный выброс, развивается гипертрофия левого желудочка и, в последующем, его дилатация со снижением фракции выброса и развитием застойной сердечной недостаточности [8, 9]. Уровень альбумина в плазме ниже 40 г/л ведет к возрастанию риска смерти, а больные с концентрацией альбумина менее 30 г/л находятся в группе высокого риска смерти [10].

Целью исследований в медицине является достижение оптимального клинического результата путем рационального применения менее затратных методов терапии. Ранее доказан факт усиления детоксикационного потенциала методов экстракорпоральной детоксикации при их сочетании с ЭАГМТ в лечении экзогенных отравлений [11, 12]. Такая методика используется при проведении гемосорбции, плазмафереза для ускорения элиминации из организма экзо- и эндотоксинов, так как в условиях воздействия на кровь переменного магнитного поля за счет улучшения гемореологии обеспечивается усиленный приток ядов из тканей в кровь, облегчается их выведение с мочой. Интерес к исследованию влияния ЭАГМТ на уровень некоторых показателей, характеризующих степень эндотоксикоза при уремии и доступных в повседневной клинической практике, дал основания для выполнения настоящей работы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В рамках исследования проводилось проспективное динамическое 2-летнее наблюдение за группой 88 больных (из них 43 – женщины, 45 – мужчин) с 5-й стадией ХБП, находящихся на ПГД (12–

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп обследуемых больных

Показатель	Эксперимент	Контроль
Число случаев	n = 45	n = 43
Пол	Мужчин – 22, женщин – 23	Мужчин – 23, женщин – 20
Средний возраст больных, г.	48,4	47,8
Стаж диализотерапии, мес.	58,3±6,2	56,9±6,5
Основное заболевание	Гломерулярные болезни почек – 35 Тубулоинтерстициальный нефрит – 3 Сахарный диабет – 6 ВАМП – 1	Гломерулярные болезни почек – 34 Тубулоинтерстициальный нефрит – 2 Сахарный диабет – 5 Поликистоз, ВАМП – 2

Таблица 2

Влияние ЭАГМТ на динамику показателей эндотоксикоза, как синдрома хронического воспаления, у больных на ПГД ($\bar{X} \pm m$)

Этапы исследования		Показатели				
<i>I этап исследования</i>		<i>Общий белок, г/л</i>	<i>Альбумин, г/л</i>	<i>СРБ, мг/л</i>	<i>Ферритин, мкг/л</i>	<i>IgE, Ед.</i>
До начала исследования	До ЭАГМТ	68±0,82	41,8±0,71	10,29±3,2	1019,6±261,0	124±64,8
	К	69,16±2,38	42,77±0,78	5,11±2,46	-	130±44,5
Через 2 нед.	После ЭАГМТ	68,8±0,95	43,17±0,64m	9,41±3,07	525,6±226,8m	112,4±69,9
	К	67±2,27	42,71±0,84	7,63±3,41	-	150,7±100,5
Контроль, через 1 мес.	После ЭАГМТ	68,63±1,06	43,15±0,6m	7,73±2,34	-	119±80,5
	К	67,07±1,85	42,31±0,79	4,36±2,18	-	169±115,7
<i>II этап исследования</i>		<i>Общий белок, г/л</i>	<i>Альбумин, г/л</i>	<i>СРБ, мг/л</i>	<i>Ферритин, мкг/л</i>	<i>IgE, Ед.</i>
До начала повторного курса	До ЭАГМТ	67,5±0,94	41,91±0,83	9,6±3,69	-	100,8±70,6
	К	69,93±1,01	42,11±0,99	12,37±4,21	-	143±48,2
Через 2 нед.	После ЭАГМТ	71,45±1,36m	43,57±0,7m	5,36±2,08	-	21,33±9,35
	К	68,35±1,41	42,35±1,03	11,12±3,8	-	137±35,04
Контроль, через 1 мес.	После ЭАГМТ	71,82±1,3m	43,45±0,6m	2,02±1,22m	-	74,4±41,64
	К	69,1±1,32	42,5±0,72	9,6±4,04	-	144±19,5

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4. m – достоверность различий в сравнении с исходными данными (до начала исследования на I и II этапах) каждого этапа исследования; $p < 0,05$. К – контрольная группа больных.

13,5 ч/нед) в отделении гемодиализа с экстракорпоральными методами детоксикации УЗ «Гродненская областная клиническая больница». С целью объективизации исследования наблюдаемые пациенты были объединены в две группы. Первая (экспериментальная) группа ($n=45$) включала больных, которые в рамках проводимой традиционным способом диализотерапии параллельно получали курсы ЭАГМТ (по 6 процедур) с периодичностью каждые 4 мес. Вторую (контрольную) группу ($n=43$) составили диализные пациенты, получавшие ЭАГМТ в виде плацебо-процедур. Распределение больных по группам проводилось с помощью компьютерной программы – генератора случайных чисел. Характеристика больных, вошедших в исследование, представлена в табл. 1.

Пациенты обеих групп в рамках ПГД получали трижды в неделю бикарбонатный ГД по артериовенозному варианту на аппаратах «Fresenius 4008B» (Германия) с использованием полисульфоновых мембран («Frebor», Беларусь–Германия). При этом режим диализотерапии, тип и площадь диализирующих мембран оставались неизменными. Все пациенты лечились амбулаторно, отмечали удовлетворительное состояние и не имели декомпенсированных диализных и уремических осложнений. Обеспеченная доза диализа определялась показателями Kt/V и URR (urea reduction rate), которые рассчитывались, исходя из сывороточного уровня мочевины, как молекулы-маркера элиминации низкомолекулярных веществ, до и после сеанса ГД.

ЭАГМТ проводилась аппаратом «NemoSPOK»

(ООО «Магномед», Беларусь–Германия) при воздействии на кровь импульсного магнитного поля (60–200 Гц), модулированного частотой 10 Гц, при индукции 140 ± 10 мТл во второй половине сеанса ПГД в течение 30 мин (курс из 6 процедур повторяли через 4 мес). Кровь обрабатывали во время ее протекания по участку венозной магистрали, помещенной в зазор излучателя.

Содержание общего белка и сывороточного альбумина определяли на аппарате «Architect» («Abbot», США) микробиуретовым и бромкрезоловым зеленым методами соответственно. Уровень средних молекул (УСМ) в плазме пациентов исследовали по методике А.Бабеля [13]. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) оценивали латексным полуколичественным методом. Содержание общего IgE определяли методом иммуноферментного анализа при помощи набора фирмы «DRG» (США). Концентрацию и размеры циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) исследовали методом преципитации в двух разведениях полиэтиленгликоля с последующим спектрофотометрическим анализом. Число эритроцитов, концентрацию гемоглобина в крови, уровень гематокрита исследовали на анализаторе ABX «Micros» фирмы «Roche» (Франция). Уровень сывороточного железа определяли биохимическим методом на аппарате «Architect® c8000 System» (США) реактивами фирмы «Human» (Германия). Трансферрин исследовали реактивами фирмы «Abbot Laboratories» (США) на аппарате «Architect® c8000 System» (США) методом иммунотурбидиметрии.

Таблица 3

**Влияние ЭАГМТ на показатели адекватности диализотерапии
и эндотоксикоза у больных с ХБП 5-й ст. ($\bar{X} \pm m$)**

Этапы исследования		Показатели				
I этап исследования		Kt / V	URR, %	УСМ, Ед.	ЦИК: концентрация	ЦИК: размеры
До начала исследования	До ЭАГМТ	1,342±0,04	64±1,9	0,811±0,049	3,122±0,173	1,260±0,048
	К	1,337±0,072	67,6±1,8	0,725±0,05	2,958±0,18	1,300±0,08
Через 2 нед.	После ЭАГМТ	1,43±0,031m	69±1,1m	0,74±0,039	2,938±0,201	1,288±0,08
	К	1,322±0,064	67±2,1	0,792±0,10m	3,535±0,47	1,300±0,08
Контроль, через 1 мес	После ЭАГМТ	1,46±0,048m	70,3±1,4m	0,705±0,056m	-	-
	К	1,32±0,049	67,8±1,5	0,717±0,03	-	-
II этап исследования		Kt / V	URR, %	УСМ, Ед.	ЦИК: концентрация	ЦИК: размеры
До начала повторного курса	До ЭАГМТ	1,33±0,037	64,7±1,6	0,843±0,07	-	-
	К	1,345±0,069	68±2,4	0,702±0,05	-	-
Через 2 нед.	После ЭАГМТ	1,37±0,044	67±1,4	0,775±0,04	-	-
	К	1,35±0,061	66,8±2,7	0,77±0,047	-	-
Контроль, через 1 мес	После ЭАГМТ	1,41±0,04 m	68± 1,6m	0,781±0,04	-	-
	К	1,35±0,04	69±1,7	0,8±0,04m	-	-

Уровень ферритина определяли методом иммуноферментного поляризационного анализа на аппарате «Abbot AxSYM® system» (США) реактивами фирмы «Abbot Laboratories» (США).

Данные параметры изучали в динамике на двух этапах исследования, каждый из которых включал следующие подэтапы: исходные данные, через 2 нед комбинированного с ЭАГМТ лечения (или с плацебо-ЭАГМТ) и контроль изучаемых параметров через 1 мес после такого лечения. Статистическую обработку результатов осуществляли методами параметрической статистики с использованием пакета программ «Statistika 6.0 Windows» (Stat Soft inc., USA). Характер распределения оценивали по тестам на нормальность Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и Лиллиефорса. Различия считали достоверными по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$. Летальность пациентов определяли количеством умерших больных в пересчете на 100 пациенто-лет наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне проведенной традиционным образом диализотерапии у больных после включения в комплексное лечение курсов ЭАГМТ отмечались следующие изменения параметров, характеризующих уремический синдром с точки зрения системной воспалительной реакции: достоверное повышение уровней общего белка (на II этапе исследования), альбумина (на I и II этапах исследования) после курсов ЭАГМТ (табл. 2). На этом фоне отмечалось достоверное снижение концентрации сывороточного ферритина, и при этом наблюдалась постоянная тенденция к снижению С-реактивного белка (СРБ). Уровень IgE после курсов ЭАГМТ

имел тенденцию к снижению. Последний в некоторой степени отражает гипериммунизацию диализных больных при постоянном контакте их крови с материалом экстракорпорального контура. Данные изменения могут характеризовать некоторый регресс признаков синдрома «хронического воспаления».

Проведен анализ динамики индексов Kt/V и URR, как показателей удаления мочевины и степени адекватности диализа: данные показатели достоверно повысились после магнитотерапии (на I этапе исследования). Это повышение стойко сохранялось в течение последующего месяца (повторные значения через 1 мес на двух этапах исследования) (табл. 3). УСМ после курсов ЭАГМТ имел тенденцию к снижению. После включения магнитотерапии отмечалась также тенденция к снижению концентрации ЦИК и увеличению их размеров, что означает снижение доли более токсичных малых по размеру ЦИК.

При традиционной коррекции анемии у диализных больных (дозы эритропоэтина, препаратов железа не изменялись) после включения в комплексную терапию курсов ЭАГМТ отмечалась динамика параметров, характеризующих эритропоэз: достоверное нарастание уровней эритроцитов, гемоглобина, гематокрита после курсов гемомагнитотерапии (табл. 4).

Примером позитивного влияния ЭАГМТ на результаты лечения являются данные годичной летальности наблюдаемых пациентов. Так, за 2009 г. в экспериментальной группе она составила 5,21/100 пациенто-лет, в контрольной – 8,20/100 пациенто-лет. Сопутствующие заболевания также определяют клиническую тяжесть и прогноз лечения в

Таблица 4

Влияние ЭАГМТ на показатели эритропоэза у больных с ХБП 5-й ст. ($\bar{X} \pm m$)

Этапы исследования		Показатели		
<i>I этап исследования</i>		<i>эритроциты</i>	<i>гемоглобин</i>	<i>гематокрит</i>
До начала исследования	До ЭАГМТ	3,64±0,08	117,88±3,35	0,321±0,008
	К	3,55±0,11	115,04±4,23	0,319±0,011
Через 2 нед.	После ЭАГМТ	3,84±0,09m	124,18±2,93m	0,338±0,008m
	К	3,54±0,10	113,38±3,74	0,312±0,0105
Контроль, через 1 мес	После ЭАГМТ	3,77±0,10	124,69±3,38m	0,339±0,009m
	К	3,53±0,12	111,34±4,03	0,314±0,011
<i>II этап исследования</i>		<i>эритроциты</i>	<i>гемоглобин</i>	<i>гематокрит</i>
До начала повторного курса	До ЭАГМТ	3,69±0,09	113,43±3,4	0,331±0,011
	К	3,68±0,11	115,39±5,168	0,338±0,015
Через 2 нед.	После ЭАГМТ	3,86±0,12	120,52±3,61m	0,346±0,012
	К	3,66±0,08	113,41±3,29	0,326±0,009
Контроль, через 1 мес.	После ЭАГМТ	3,90±0,11m	120,31±3,45m	0,356±0,012m
	К	3,71±0,08	117,05±2,927	0,339±0,01

долгосрочной перспективе. Частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений в 2009 г. в обеих группах наблюдения была примерно одинаковой: в основной – 13, в контрольной группе – 12 случаев. Продолжительность же стационарного лечения составила: 66 и 107 дней соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данную работу мы проводили с учетом ранее доказанных лечебных эффектов ЭАГМТ. Повышение текучести крови увеличивает площадь контакта форменных элементов и фиксированных на их поверхности токсичных веществ с поверхностью сорбента или полупроницаемой мембраны [11, 12]. Гемомагнитотерапия позволяет достичь меньшей травматизации форменных элементов крови в процессе ее перфузии по экстракорпоральному контуру, угнетает адгезивную и агрегационную функцию тромбоцитов и снижает активность свёртывающей системы крови. Потенцирующее детоксикационное действие ЭАГМТ обеспечивается улучшением макро- и микрореологии крови за счет снижения вязкости плазмы, угнетения сладжирования эритроцитов и повышения их деформируемости [14, 15].

В качестве факторов риска, ведущих к развитию осложнений и высокой летальности у пациентов с ХБП 5-й стадии, получающих почечно-заместительную терапию, рассматриваются отклонения, ассоциированные с уремическим эндотоксикозом: артериальная гипертензия, анемия, интоксикация продуктами почечной экскреции, метаболический ацидоз и тому подобные. В последнее время стало очевидным, что в развитии терминальной стадии ХБП имеет значение дополнительный интегральный компонент – системная воспалительная реакция или состояние «хронического воспаления».

Высокий уровень С-реактивного белка и сывороточного ферритина, низкий уровень альбумина являются наиболее показательными признаками подобного состояния. Такое воспаление нередко ассоциируется с атеросклерозом или сердечной недостаточностью. Воспаление является также одной из наиболее частых причин малоэффективности ЭПО-терапии и трудно корригируемой анемии [16]. Положительная динамика в отношении показателей, характеризующих хроническое воспаление (уровни ферритина, СРБ, альбумина), после включения курсов ЭАГМТ может способствовать нивелированию синдрома «хронического воспаления», который у гемодиализных пациентов связан с основным заболеванием, присоединением инфекционных осложнений и постоянным контактом крови с инородной поверхностью.

Общеизвестно, что ключевые показатели качества жизни и диализотерапии связаны со значениями Kt/V и URR. Последние отражают степень элиминации низкомолекулярных токсинов при проведении ГД и являются показателями его адекватности. Достоверное повышение данных показателей после включения в терапию ЭАГМТ способствует обеспечению более высокой дозы диализа, что может улучшить результаты лечения.

Постоянно совершенствуются методы элиминации уремических токсинов из организма больных при ХБП. Золотым стандартом проведения почечно-заместительной терапии является on-line гемодиализация. Однако ее практическая реализация требует наличия специального оборудования и дополнительных материальных затрат. Использование во время процедур ГД сверхпроницаемых и высокопроницаемых мембран ограничивается соединениями с определенной молекулярной массой (до 50–60 кДа и до 15–20 кДа соответственно),

а величина размера пор коррелирует со степенью потери альбумина и других компонентов крови.

Использование ЭАГМТ в комплексном лечении больных с ХБП 5-й стадии, как крайнего проявления уремического синдрома, может стать дополнительной лечебной и профилактической мерой. Периодическое проведение курсов гемагнитотерапии в качестве немедикаментозного и относительно недорогого метода лечения приближает традиционную диализную терапию к максимально эффективной за счет повышения обеспеченной дозы диализа, а также коррекции гипоальбуминемии и анемии. Низкочастотная гемагнитотерапия может расширить арсенал способов лечения, влияющих на состояние хронического воспаления, ассоциированного с ХБП, и войти в перечень мероприятий профилактики ряда осложнений: инфекции, расстройства гемостаза и микроциркуляции, непереносимость диализной мембраны и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭАГМТ эффективно дополняет традиционное лечение больных, находящихся на ПГД. Включение гемагнитотерапии в комплексное диализное лечение позволяет: сделать ПГД более адекватным, корректировать уровень альбуминемии, быстрее достигать целевых уровней гемоглобина, гематокрита, что позволяет эффективно и длительно поддерживать их при использовании меньших доз ЭПО. Таким образом, ключевые клинические индикаторы, влияющие на прогноз, улучшаются при комбинации ПГД и ЭАГМТ.

Полагаем, что внедрение новой и относительно недорогой технологии ЭАГМТ в комплексную диализную терапию может иметь не только научно-практическое, но и социально-экономическое значение.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28: 526-534
2. Lim J, Gasson C, Kaji D. Urea inhibits NaK2Cl cotransport in human erythrocytes. *J Clin Invest* 1995; 96: 2126-2132
3. Monti J, Brunet P, Berland Y et al. Opposite effects of urea on hemoglobin-oxygen affinity in anemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1995; 48: 827-831
4. Owen W, Lew N, Liu Y et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001-1006
5. Vanholder R, Ringoir S. Adequacy of dialysis: a critical analysis. *Kidney Int* 1992; 42: 540-558
6. Гусев ЕЮ, Соломатина ЛВ, Журавлева ЮА, Зубова ТЭ. Системная воспалительная реакция у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ* 2008; 10 (3-4): 248-253
7. Zoccali C, Mallamaci F, Mass R et al. Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 339-345
8. Keith D, Nichols G, Gullion C et al. Mortality of chronic kidney disease in large HMO population. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 620
9. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1325-1335
10. Даугирдас ДжТ, Кьеллstrand КМ. Хронический гемодиализ: кинетическое моделирование мочевины. В: Даугирдас ДжТ, Блейк ПДж, Инг ТС, ред. *Руководство по диализу*, 3-е изд. Центр диализа, М., 2003; 144-171
11. Костюченко АЛ. *Эфферентная терапия*. СПб., 2000; 11-140
12. Лужников ЕА, Гольдфарб ЮС. *Физиогемотерапия острых отравлений*. М., 2002; 200
13. Камышников ВС. *Справочник по клинико-биохимической диагностике*. Беларусь, Минск, 2000; 1: 346-347
14. Остапенко ВА, Плетнев СВ. Биологическое действие магнитных полей. *Эфферентная терапия* 2004; 10 (4): 21-24
15. Ciejk E. The effects of low magnetic field on select parameters of blood coagulation. *Pol. Merkurizus Lek* 2005; 110 (19): 148-151
16. Gunnell J. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 63-72

Поступила в редакцию 23.09.2010 г.

Принята в печать 17.11.2010 г.

© У.В.Харламова, О.Е.Ильичева, 2010
УДК 611.018.74+616-008.841.5]:616.61-008.64-036.12-085.38

У.В. Харламова¹, О.Е. Ильичева¹

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

U.V. Kharlamova, O.E. Il'icheva

STATE OF ENDOTHELIAL FUNCTION AND HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

¹Кафедра внутренних болезней и военно-полевой терапии Челябинской государственной медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценить состояние эндотелиальной функции и показателей агрегационной функции тромбоцитов, коагуляционного гемостаза, антикоагулянтной активности у пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено обследование 89 пациентов на гемодиализе. Всем пациентам определяли концентрации стабильных метаболитов сыворотки крови (нитритов, нитратов, суммарных метаболитов оксида азота), показатели липидограммы, уровень гомоцистеина. Изучались: агрегационная функция тромбоцитов, коагуляционный гемостаз, антикоагулянтная активность, тесты активации свертывания крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Средние концентрации гомоцистеина, фактора Виллебранда у гемодиализных больных были выше, чем в группе сравнения. Концентрация стабильных метаболитов оксида азота в обследуемых группах была достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц. Выявлено достоверное повышение атерогенных липопротеинов у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. Выявленные изменения показателей гемостаза указывают на наличие признаков активации внутрисосудистого свертывания крови. По данным корреляционного анализа, многофакторного регрессионного анализа, отмечено существование взаимосвязи между концентрацией гомоцистеина, атерогенных показателей липидограммы, фактора Виллебранда и показателями гемостазиограммы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У больных, получающих лечение программным гемодиализом, имеется активация внутрисосудистого свертывания крови, не выявляемая рутинными коагулологическими исследованиями. У пациентов, находящихся на гемодиализе, выявлена дисфункция эндотелия. По данным корреляционного анализа, многофакторного регрессионного анализа, отмечено существование взаимосвязи между показателями функции эндотелия и гемостазиограммы.

Ключевые слова: гемостаз, эндотелиальная дисфункция, гемодиализ.

ABSTRACT

THE AIM of the study – to assess the state of endothelial function and indices of aggregation of platelet function, coagulation hemostasis and anticoagulant activity in patients on program hemodialysis treatment. **PATIENTS AND METHODS.** Examined 89 patients on hemodialysis. All patients measured the concentration of stable metabolites in blood serum (nitrites, nitrates, total metabolites of nitric oxide), indicators of lipid profile, homocysteine levels. The aggregation of platelets, coagulation hemostasis, anticoagulation activity, activation of blood coagulation tests were studied. **RESULTS.** Mean concentrations of homocysteine, von Willebrand factor in hemodialysis patients were higher than in the comparison group. The concentration of stable metabolites of nitric oxide in the studied group was significantly lower than in healthy individuals. Significant improvement of atherogenic lipoproteins in patients on hemodialysis was discovered. The changes in hemostasis indicate the presence of signs of activation of intravascular coagulation. According to the correlation analysis, multivariate regression analysis indicated the existence of a relationship between homocysteine concentration, indicators of atherogenic lipid profile, von Willebrand factor and indicators hemostasiogrammy. **CONCLUSION.** In patients receiving hemodialysis treatment there is activation of intravascular coagulation of blood does not reveal the routine coagulation studies. In patients on hemodialysis was revealed endothelial dysfunction. According to the correlation analysis, multivariate regression analysis there is an interrelation between indices of endothelial function and hemostasiogramma.

Key words: hemostasis, endothelial dysfunction, hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время большинство пациентов, нуждающихся в почечно-заместительной терапии терминальной почечной недостаточности, получают лечение программным гемодиализом. Частыми осложнениями этой процедуры являются нару-

шения свертывания крови. Прежде всего, это обусловлено активацией свертывания при взаимодействии потока крови с диализной мембраной, материалом сосудистых протезов и магистралей экстракорпорального контура [1]. Кроме того, у гемодиализных пациентов, годами получающих гепарин, наблюдается истощение в эндотелиальных клетках запасов ингибитора тканевого факто-

Харламова У.В. 454007, г. Челябинск, пр. Ленина, д. 19, кв. 4;
Тел.: 89124723820, E-mail: top120@yandex.ru

ра, подавляющего активность внешнего механизма свертывания крови [2].

Дополнительным фактором риска тромбообразования у пациентов, получающих терапию программным гемодиализом, является развитие эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальные клетки сосудов в норме обладают высокой антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активностью, обусловленной синтезом в них простациклина, оксида азота, антитромбина III и активаторов плазминогена. При развитии эндотелиальной дисфункции появляются нарушения фибринолитической и антикоагулянтной активности стенки сосудов. Снижение антитромбогенной активности сосудистой стенки вносит существенный вклад в тромбогенез [3]. Таким образом, представляется актуальным изучение показателей системы гемостаза и эндотелиальной функции у пациентов, получающих терапию программным гемодиализом.

Цель исследования – оценить состояние эндотелиальной функции и показателей агрегационной функции тромбоцитов, коагуляционного гемостаза, антикоагулянтной активности у пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 89 больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом в отделении гемодиализа на базе МУЗ ГКБ №8 г. Челябинска. Гемодиализ проводили на аппарате «Fresenius» с использованием бикарбонатного диализирующего раствора и полисульфоновых диализаторов F 8 и F 10 HPS. Продолжительность сеанса гемодиализа составляла 4–5 ч 3 раза в неделю. Обеспеченная доза диализа (индекс $spKT/V$) составляла не менее 1,3 по логарифмической формуле Дж. Даугирдаса.

Биохимические и иммуноферментные методы исследования проведены в центральной научно-исследовательской лаборатории Челябинской государственной медицинской академии (зав. д-р мед. наук, проф. Л.Ф. Телешева).

Всем пациентам проводили определение концентрации стабильных метаболитов сыворотки крови (нитритов, нитратов, суммарных метаболитов оксида азота), показателей липидограммы: холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов.

Уровень гомоцистеина исследовали методом иммуноферментного анализа на анализаторе «AXIS-SHEILD» (Diagnostics Limited UK).

Расширенное гемостазиологическое исследование выполнено по общепринятым методикам на лазерном агрегометре «Биола LA 230-2» (Россия) и полуавтоматическом коагулометре «CD4» (Швейцария). Проводилось изучение агрегационной функции тромбоцитов, коагуляционного гемостаза (определяли активированное частичное тромбопластиновое время, АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), тромбиновое время, активированное время рекальцификации (ABP), фибриноген; антикоагулянтной активности (антитромбин III), тестов активации свертывания крови (растворимые фибрин-мономерные комплексы – РФМК). Забор крови проводился из артериальной магистрали перед проведением процедуры гемодиализа до введения низкомолекулярного гепарина.

В качестве контрольной группы были обследованы 20 здоровых добровольцев сопоставимого возраста (10 женщин и 10 мужчин, средний возраст – $43,9 \pm 15,5$ лет).

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета статистических прикладных программ SPSS for Windows. Данные представлены как «среднее $\pm$ стандартное отклонение». Значимость различий для количественных данных между группами оценивалась с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Статистическая связь между количественными показателями выявлялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Методом множественного пошагового регрессионного анализа изучалась степень влияния различных факторов на исследуемый. Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее время одним из методов оценки степени нарушений эндотелиальной функции является определение содержания факторов в крови, концентрация которых сопоставима с морфофункциональными изменениями эндотелиального плацдарма. К ним относятся: фактор Виллебранда, гомоцистеин, стабильные метаболиты оксида азота, показатели липидного обмена.

По результатам проведенного исследования (табл. 1) выявлено, что средние концентрации гомоцистеина, фактора Виллебранда у гемодиализных больных были выше, чем в группе сравнения. Концентрация стабильных метаболитов оксида азота в обследуемых группах была достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц. При исследовании показателей липидограммы выявлено достоверное повышение атерогенных липопротеинов у пациентов, находящихся на программном ге-

**Показатели исследования функции эндотелия
в обследуемых группах**

Показатель	Пациенты, получающие лечение программным гемодиализом, n = 89	Группа сравнения, n=20	p
Гомоцистеин, мкмоль/л	22,07±7,56	7,12±2,56	0,001
Нитраты, ммоль/л	10,5±3,2	18,6±1,0	0,003
Нитриты, ммоль/л	3,6±3,0	4,8±2,3	0,02
Суммарная концентрация стабильных метаболитов оксида азота, ммоль/л	13,8±3,0	23,4±2,2	0,004
ХС, ммоль/л	5,3±0,6	5,0±0,1	0,008
Триглицериды, ммоль/л	2,1±0,8	1,3±0,2	0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5±0,4	3,1±0,1	0,04
ХсЛПВП, ммоль/л	0,9±0,1	1,3±0,3	0,001
Фактор Виллебранда, %	126,06±40,08	75,02±	0,005

Таблица 1

воротки крови: нитратов ($R = -0,21$, $p = 0,04$), нитритов ($R = -0,3$, $p = 0,009$), суммарных метаболитов оксида азота ($R = -0,34$, $p = 0,03$). Вместе с тем, отмечена положительная взаимосвязь между концентрацией гомоцистеина и агрегацией тромбоцитов ($R = 0,42$, $p = 0,05$), ОХС ($R = 0,28$, $p = 0,04$), концентрацией ХС ЛПНП ($R = 0,26$, $p = 0,04$), триглицеридов ($R = 0,22$, $p = 0,05$). Выявлена положительная взаимосвязь между концентрацией нитритов сыворотки крови и суммарной концентрацией

Показатели гемостазиограммы у пациентов на гемодиализе

Показатель	Пациенты на гемодиализе, n = 89	Группа сравнения, n=20	p
АВР, с	58,88±6,25	64,77±12,33	0,04
АЧТВ, с	31,88±3,84	38,18±9,22	0,24
ПТВ, с	14,63±1,54	15,27±1,63	0,45
Фибриноген, г/л	4,75±1,18	2,28±0,31	0,0004
Тромбиновое время, с	15,29±0,33	17,02±0,56	0,18
Антитромбин III, %	84,16±5,19	95,16±11,42	0,12
РФМК, мг/дл	6,79±3,82	2,16±0,18	0,00001
Агрегация тромбоцитов, %	2,66±1,82	2,05±0,44	0,13

Таблица 2

стабильных метаболитов оксида азота ($R = 0,8$, $p = 0,0001$), нитратов ($R = 0,4$, $p = 0,0001$). Отмечена отрицательная взаимосвязь между концентрацией фактора Виллебранда и АЧТВ ($R = -0,4$, $p = 0,007$), АВР ($R = -0,3$, $p = 0,05$). Выявлена положительная связь между концентрацией фактора Виллебранда и РФМК ($R = 0,33$, $p = 0,02$), ПТВ ($R = 0,31$, $p = 0,03$), концентрацией гомоцистеина ($R = 0,4$, $p = 0,04$).

модиализе, при этом концентрация ХС ЛПВП была достоверно ниже, чем в группе сравнения.

При изучении показателей гемостаза (табл. 2) у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом, показатели АЧТВ, ПТВ, антитромбина III, тромбинового времени, агрегация тромбоцитов достоверно не отличались от таковых у практически здоровых доноров. Однако значение антитромбина III у больных на почечно-заместительной терапии находилось на нижней границе референтных величин. Уровень РФМК, фибриногена у пациентов на гемодиализе был достоверно выше, чем в группе сравнения. Длительность активированного времени рекальцификации у больных с терминальной почечной недостаточностью была достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц, что указывает на повышенный риск тромбообразования у пациентов, находящихся на почечно-заместительной терапии. Выявленные изменения показателей гемостаза указывают на наличие признаков активации внутрисосудистого свертывания крови.

При проведении корреляционного анализа выявлены отрицательные взаимосвязи между концентрацией гомоцистеина и антитромбина III ($R = -0,38$, $p = 0,05$), тромбиновым временем ($R = -0,3$, $p = 0,04$), стабильных метаболитов оксида азота сы-

стеина ($R = 0,4$, $p = 0,04$).

Многофакторный регрессионный анализ показал независимое влияние уровня гомоцистеина на концентрацию нитритов ($\beta = 0,198$; $p = 0,008$), тромбиновое время ($\beta = -0,28$; $p = 0,06$). В ходе многофакторного регрессионного анализа выявлено независимое влияние на концентрацию фактора Виллебранда гомоцистеина ($\beta = 0,29$; $p = 0,03$), ПТВ ($\beta = 0,48$; $p = 0,002$), агрегации тромбоцитов ($\beta = 0,55$; $p = 0,05$), концентрации ОХС ($\beta = 0,73$; $p = 0,05$), концентрации ХС ЛПНП ($\beta = 0,72$; $p = 0,0000001$), суммарной концентрации стабильных метаболитов оксида азота ($\beta = -1,23$; $p = 0,0000001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным нашего исследования, у пациентов, находящихся на терапии программным гемодиализом, выявлена дисфункция эндотелия. Уровень гомоцистеина у пациентов на гемодиализе был достоверно выше, чем у практически здоровых доноров. По-видимому, могут иметь место как нарушения почечного обмена гомоцистеина [4], так и системные нарушения его метаболизма [5]. Проведенный анализ состояния липидного спектра у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемоди-

ализом, выявил существенные изменения. Эти изменения выражались в увеличении ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и снижении ХС ЛВП. Известно, что дисбаланс в обмене жиров прогрессирует по мере ухудшения функции почек, с другой стороны – снижение функции почек усугубляет уже имеющиеся нарушения метаболизма липидов. Если на этапе сохранной функции почек более выражены гипо- и диспротеинемия, то на азотемической стадии развития болезни среди обменных нарушений больший удельный вес приобретают гипер- и дислипидемия [6]. Средний уровень нитратов сыворотки крови был ниже у всех больных в сравнении с донорами. Снижение активности продукции оксида азота (NO) в эндотелии связано со снижением эндотелий-зависимой вазодилатации. Гемодиализ способствует инактивации NO за счет образования при контакте лейкоцитов с диализной мембраной большого количества свободных радикалов [7]. Вместе с тем, существуют данные о связи гомоцистеина с продукцией NO через NO-синтазу, что позволило объяснить механизм дисфункции эндотелия [8]. Альтернативно гомоцистеин может приводить к накоплению ассиметричного диметиларгинина, являющимся эндогенным ингибитором NO-синтазы [9, 10]. Процессы аутоокисления гомоцистеина в плазме приводят к окислительной инактивации NO [11, 12]. Процесс окисления гомоцистеина способствует и окислению липопротеидов низкой плотности, что стимулирует процессы атерогенеза [13]. Окисленные липиды стимулируют экспрессию провоспалительных цитокинов, непосредственно инактивируют азотную окись, являются цитотоксичными по отношению к эндотелиоциту [11]. В итоге сосуды теряют эластичность, снижается их способность к дилатации, что в значительной степени обусловлено дисфункцией эндотелия [12, 14].

При изучении показателей гемостаза выявлено, что у больных, получающих терапию гемодиализом, несмотря на нормальные значения рутинных коагуляционных тестов, имеются признаки активации внутрисосудистого свертывания крови. При уремии развиваются тромбофилическое состояние, вклад в которое вносят гиперфибриногенемия, гипергомоцистеинемия, снижение концентрации антитромбина III, повышение фактора Виллебранда, дислипидопропротеинемия [15]. Процедуры гемодиализа за счет контактной активации свертывания при взаимодействии потока крови с диализной мембраной, материалом сосудистых протезов и магистралей экстракорпорального контура усиливают тромбогенный потенциал крови [1]. Кроме того, у гемодиализ-

ных пациентов, годами получающих гепарин, отмечается истощение в эндотелиальных клетках запасов ингибитора тканевого фактора, подавляющего активность внешнего механизма свертывания крови [2].

У пациентов на гемодиализе выявлены тесные взаимосвязи между показателями гемостаза и эндотелиальной функции. Установлено, что гомоцистеин вмешивается в метаболизм арахидоновой кислоты, что приводит к повышению адгезии и агрегации тромбоцитов вследствие увеличения высвобождения тромбоксана A₂ в тромбоцитах, подавления синтеза простагландина в эндотелиоцитах, увеличения высвобождения на эндотелии фактора Виллебранда. Выявлено, что гомоцистеин стимулирует агрегацию тромбоцитов, нарушает функцию тканевого активатора плазминогена, способствует связыванию липопротеина(а) с фибрином, а также ингибирует функцию естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин III и протеин C. Кроме того, гомоцистеин стимулирует некоторые факторы свертывания – V, X и XII [16, 17].

Фактор Виллебранда может координировать образование фибрина и с помощью тромбоцитов, способствовать образованию тромбов на стороне повреждения клеток эндотелия; этот гликопротеид может опосредовать начальную адгезию тромбоцитов к субэндотелию путем присоединения его к специфическим рецепторам мембран тромбоцитов [18]. В случае повреждения клетки эндотелия гомоцистеином, окисленными липопротеинами освобождение фактора Виллебранда увеличивается, что приводит к активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза [19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных, получающих лечение программным гемодиализом, имеется активация внутрисосудистого свертывания крови, не выявляемая рутинными коагулологическими исследованиями.

2. У пациентов, находящихся на гемодиализе, выявлена дисфункция эндотелия: отмечено достоверное повышение уровней гомоцистеина, атерогенных показателей липидного спектра, фактора Виллебранда по сравнению с практически здоровыми лицами; концентрация конечных метаболитов оксида азота сыворотки крови у диализных пациентов оказалась достоверно ниже, чем в группе сравнения.

3. По данным корреляционного анализа, многофакторного регрессионного анализа, отмечено существование взаимосвязи между показателями функции эндотелия и гемостазиограммы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ильин АП, Богоявленский ВФ. *Тромбофилия при гемодиализе у больных хронической почечной недостаточностью и ее фраксинопрофилактика и терапия*. Казань, 2001; 3-32
2. Cella G, Vertolli U, Naso A. et al. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) activity in uremic patients during hemodialysis. *Thromb Res* 1996; 81: 671- 677
3. Манухина ЕБ, Малышев ИЮ. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога. *Росс кардиологич журн* 2000; (5): 55-63
4. Bostom A, Brosnan JT, Hall B. Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney in vivo. *Atherosclerosis* 1995; 116: 59-62
5. Suliman ME, Divino Filho JC, Barany P. et al. Effects of high-dose folic acid and pyridoxine on plasma and erythrocyte sulfur amino acids in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1287-1296
6. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. и др. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2004; (3): 89-99
7. Hoenich NA. Platelet and leucocytes behaviour during haemodialysis. *Contrib Nephrol* 1999; 125: 120-132
8. Lang D, Kredan MB, Lang D, Moat SJ. et al. Homocysteine-induced inhibition of endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta: Role for superoxide anions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 5: 257-261
9. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ. et al. Does folic acid decrease plasma homocysteine and improve endothelial function in patients with predialysis renal failure? *Circulation* 2000; 102: 871-875
10. Van Guldener C, Lambert J, Janssen MJ, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent vasodilatation and distensibility of large arteries in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 14-18
11. Kanani P, Sinkey C, Browning R. et al. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans. *Circulation* 1999; 100: 1161-1168
12. Tawakol A, Forgiione M, Stuehlinger M. et al. Homocysteine impairs coronary microvascular dilator function in humans. *JACC* 2002; 40 (6): 1051-1058
13. Loscalo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996; 98 (1): 5-7
14. Tawakol A, Omland T, Gerhard M. et al. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependant vasodilatation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119-1121
15. Sagripanti A, Cupisti A, Baicchi U. et al. Plasma parameters of the protrombotic state in chronic uremia. *Nephron* 1993; 63: 273-278
16. Mayer E, Jacobsen D, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 517-527
17. Stein J, Mc Bride P. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1301-1306
18. Bardic R, Rugerri ZM, Savion N et al. Platelet aggregation on extracellular matrix: effect of a recombination GPIIb-binding fragment of von Willebrand factor. *Thromb Haemos* 1993; 70: 522-526
19. Blann AD. Von Willebrand factor and the endothelium in vascular disease. *Brit J Biomed Sci* 1993; 50: 124-134
20. Ruggery ZM, Ware J, Ginsberg D. Von Willebrand factor. *Thrombosis and Haemorrhage* 1994; 67: 305-329

Поступила в редакцию 22.09.2010 г.

Принята в печать 17.11.2010 г.

© А.Ю.Жариков, О.С.Талалаева, Я.Ф.Зверев, В.В.Лампатов, О.В.Азарова, А.В.Кудинов, Ю.Г. Мотин, 2010
УДК 616.613-003.7-08.272]-092.4

*А.Ю. Жариков¹, О.С. Талалаева¹, Я.Ф. Зверев¹, В.В. Лампатов¹,
О.В. Азарова², А.В. Кудинов¹, Ю.Г. Мотин³*

РОЛЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕФРОЛИТИАЗА

*A.Yu. Zharikov, O.S. Talalaeva, Ya.F. Zverev, V.V. Lampatov, O.V. Azarova,
A.V. Kudinov, Yu.G. Motin*

THE ROLE OF ANTIOXIDANT THERAPY IN EXPERIMENTAL PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF NEPHROLITHIASIS

¹Кафедра фармакологии Алтайского медицинского университета, ²кафедра общей химии Алтайского медицинского университета, ³кафедра гистологии Алтайского медицинского университета, г. Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ РАБОТЫ явилось изучение влияния α -токоферола ацетата, классического антиоксиданта, на течение экспериментального нефролитиаза. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Самцы крыс Wistar на протяжении 3 нед получали в виде питья 1% раствор этиленгликоля, затем, в течение последующих 3 нед, на фоне продолжавшегося применения этиленгликоля им вводился внутрь масляный раствор α -токоферола ацетата в дозе 300 мг/кг. В моче, собранной за сутки, определяли концентрацию оксалата, кальция и фосфата, pH мочи, а также активность маркерных ферментов лактатдегидрогензы (ЛДГ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) и N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы (НАГ). На 24-й и 42-й дни эксперимента определяли показатели активности процесса свободно-радикального окисления в почках крыс, гистохимически методом Косса на почечных срезах крыс идентифицировали кальций-позитивные отложения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Применение α -токоферола ацетата обусловило существенное облегчение течения экспериментального нефролитиаза. В значительной степени подавлялся оксидативный стресс; уменьшалась до нормальных значений активность маркерных ферментов; более чем на 60% снижалась концентрация в моче оксалат-ионов, а также снижалась до уровня, соответствующего здоровым крысам, концентрация в моче ионов кальция. Кроме того, наблюдался сдвиг pH мочи в щелочную сторону. Эти изменения привели к существенному уменьшению количества и размеров кальциевых депозитов в почках. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В результате проведенных экспериментов установлена важная роль антиоксидантной терапии в фармакологической коррекции экспериментального нефролитиаза.

Ключевые слова: нефролитиаз, фармакологическая коррекция, антиоксидантная терапия, α -токоферола ацетат.

ABSTRACT

THE AIM. The study was undertaken to study the influence of α -tocopherol acetate, a classical anti-oxidant, in the course of experimental nephrolithiasis. **MATERIAL AND METHODS.** Wistar male rats for 3 weeks were given as a drink 1% solution ethylene glycol, then, within the next 3 weeks, amid continued use of ethylene glycol the oil solution of α -tocopherol acetate 300 mg / kg was injected. In the urine collected per day, measured the concentration of oxalate, calcium and phosphate, pH of urine and the activity of marker enzymes lactate dehydrogenase (LDH), γ -glutamyltransferase (GGT) and N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG). On the 24-th and 42-th days of the experiment was determined by the activity rate of free radical oxidation in the rat kidney. Histochemical method by Coss has been used for determination calcium-positive deposits on kidney slices of rats. **RESULTS.** Application of α -tocopherol acetate caused significant relief during the trial of nephrolithiasis. To a large extent suppressed by oxidative stress, decreased to normal values of the activity of marker enzymes, more than 60% decreased the concentration in urine oxalate ions, and decreased to the level corresponding to the healthy rats, the concentration in urine of calcium ions. In addition, pH urine it was displaced in an alkaline side. These changes resulted in a significant decrease in the number and size of calcium deposits in the kidneys. **CONCLUSION.** As a result of experiments established the important role of antioxidant therapy in the pharmacological correction of experimental nephrolithiasis.

Key words: nephrolithiasis, pharmacological correction, antioxidant therapy, α -tocopherol acetate.

ВВЕДЕНИЕ

В конце XX в. сформировался значительный интерес к изучению роли свободно-радикального

окисления (СРО) в патогенезе оксалатного нефролитиаза. Несмотря на разрозненность толкований причин оксидативного стресса, сегодня общепризнано, что активные формы кислорода (АФК) вносят весьма существенный вклад в литогенные процессы, нарушая целостность уротелия в тонком

Зверев Я.Ф. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, Алтайский медицинский университет, кафедра фармакологии; Тел.: (3852) 26-08-35; E-mail: zverev@asmu.ru

отделе петли Генле, где начинается процесс камнеобразования, и в просвете собирательных трубок, где окончательно формируется ядро precipitation [1]. Кроме того, установлено, что АФК провоцируют структурную перестройку молекул ингибиторов кристаллизации, в первую очередь – протеина Тамма–Хорсфалла, что приводит к утрате их антилитогенных свойств [2, 3]. Описанные процессы создают условия, при которых под влиянием пересыщенной нерастворимыми биоминералами мочи образуются почечные конкременты [1]. Данные, подтверждающие взаимосвязь активации в почках СРО и развития оксалатного нефролитиаза, были получены ранее и в нашей лаборатории. Оказалось, что при моделировании экспериментального нефролитиаза наблюдались характерные признаки оксидативного стресса, а также ослабление антиоксидантной защиты в почках, сопровождавшиеся отложением в зоне почечного сосочка кальций-позитивных депозитов [4]. В связи с этим перспективным, на наш взгляд, направлением фармакологической коррекции оксалатного нефролитиаза может стать применение лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантной активностью. Однако экспериментальных данных, способных внести ясность относительно эффективности антиоксидантной терапии, сегодня недостаточно. Поэтому мы решили изучить влияние α -токоферола ацетата, классического антиоксиданта, на течение экспериментального нефролитиаза, что и явилось целью настоящего исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводились на 30 самцах крыс линии Wistar, находившихся в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи, в условиях стандартной диеты. Согласно общепринятой схеме моделирования экспериментального нефролитиаза на протяжении 3 нед животные получали в виде питья 1% раствор этиленгликоля (ЭГ) [5–7]. Затем в течение последующих 3 нед на фоне продолжавшегося применения ЭГ крысам ежедневно вводился внутрь масляный раствор α -токоферола ацетата в дозе 300 мг/кг. На протяжении всего эксперимента один раз в 3–4 дня в моче, собранной за сутки, определялась концентрация ионов Ca^{2+} , PO_4^{3-} , $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$, а также креатинина. Оксалат-ионы в моче определялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В качестве элюентов использовались 0,1% раствор серной кислоты и 80% ацетонитрил при градиенте последнего от 0 до 100%. Скорость подачи элюентов – 100 мкл/мин, объем элюирования – 1000 мкл, температура хроматографической колонки – 35°C.

Детекцию осуществляли при длине волны $\lambda=210$ нм. Расчеты проводили по методу сравнения со стандартом, используя для построения калибровочного графика раствор оксалат-ионов в концентрации 1 мг/мл (фирма «Fluka»). Ионы кальция в моче определяли методом фотоэлектроколориметрии (ФЭК) по реакции с о-крезолфталейн-комплексом при длине волны $\lambda=590$ нм. Фосфат-ионы в моче также определяли методом ФЭК. В основе данной методики лежит реакция образования фосфорно-молибден-ванадиевого комплекса, имеющего характерную желтую окраску, которая детектируется при длине волны $\lambda=440$ нм.

Кроме того, каждые 7 дней проводилось определение активности в моче маркерных ферментов повреждения почечного эпителия: лактатдегидрогеназы – ЛДГ (КФ1.1.1.27), γ -глутамилтрансферазы – ГГТ (КФ2.3.2.2), N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы – НАГ (КФ3.2.1.52). Активность ЛДГ определялась методом спектрофотометрии при длине волны $\lambda=340$ нм. В основе метода лежит реакция восстановления пирувата до молочной кислоты. Эта реакция катализируется ЛДГ, а ее скорость пропорциональна активности фермента. Каталитическая активность ГГТ, для измерения которой использовался метод ФЭК, рассчитывалась пропорционально количеству n-нитроанилина, образующегося в результате реакции взаимодействия L- γ -глутамил-3-карбоксит-4-нитроанилида и глицилглицина. Детектирование n-нитроанилина осуществляли на фотоэлектроколориметре при длине волны $\lambda=400$ нм. Определение НАГ проводилось по модифицированной методике Maruch [8]. Согласно этой методике активность НАГ пропорциональна количеству n-нитрофенола, образующегося в результате реакции гидролиза n-нитро-N-ацетил- β -глюкозамида, которую катализирует указанный фермент. Измерение количества n-нитрофенола производилось спектрофотометрически при длине волны $\lambda=400$ нм. Активность всех определяемых ферментов рассчитывалась относительно концентрации креатинина в моче, выражавшейся в мг/л, и обозначалась в единицах, как U/мг креатинина.

На 21-й и 42-й день эксперимента часть крыс подвергались декапитации путем дислокации шейного позвонка под эфирным наркозом с соблюдением требований Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей» (Страсбург, 1986 г.) и Федерального закона Российской Федерации «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г. У декапитированных крыс изымались почки, которые служили матери-

**Влияния α -токоферола ацетата в дозе 300 мг/кг
на показатели свободно-радикального окисления
в условиях экспериментального нефролитиаза, $\bar{X} \pm m$**

Таблица 1

ТБРП, мкмоль	ОПА, %	КАТ, %	СОД, %	ГПО, %	ОАА, %
Интактные					
7,3 $\pm$ 0,40	54,3 $\pm$ 2,36	13,2 $\pm$ 0,66	19,6 $\pm$ 1,85	45,2 $\pm$ 1,89	20,9 $\pm$ 2,69
3 нед. заболевания					
12,9 $\pm$ 1,03*	66,8 $\pm$ 1,67*	15,5 $\pm$ 1,06	18,4 $\pm$ 1,90	30,1 $\pm$ 1,85*	18,2 $\pm$ 1,73
3 нед. лечения					
<u>2,9$\pm$0,30*</u>	<u>54,2$\pm$3,89</u>	<u>11,8$\pm$1,05</u>	<u>11,9$\pm$0,86</u>	<u>20,3$\pm$1,77*</u>	<u>38,4$\pm$4,18*</u>

Примечание. Здесь и в табл. 2 – звездочками обозначены достоверные изменения относительно интактных значений; подчеркнуты достоверные изменения относительно 3-й недели заболевания.

алом для изучения активности процессов СРО, а также для морфологических исследований.

Активность процессов СРО оценивали по совокупности показателей оксидантного и антиоксидантного статуса, которые определялись в гомогенате коркового вещества почек. Суммарный показатель концентрации всех прооксидантов и свободно-радикальных метаболитов – общую прооксидантную активность (ОПА) – оценивали по интенсивности окраски флюоресцентного комплекса, образующегося при взаимодействии продуктов перекисного окисления ТВИН-80 с тиобарбитуровой кислотой. Дополнительно определяли концентрацию в ткани малонового диальдегида (МДА) и других тиобарбитуратреактивных продуктов окисления жирных кислот (ТБРП). Для оценки антиоксидантного статуса клеток определяли показатели общей антиоксидантной активности (ОАА) и активности антиоксидантных ферментов: каталазы (КАТ), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). ОАА оценивали по степени ингибирования Fe^{2+} /аскорбат-индуцированного окисления ТВИН-80 гомогенатом ткани (гемолизатом эритроцитов). Активность КАТ определяли по подавлению ферментом окисления молибдата натрия перекисью водорода. Активность СОД оценивали по содержанию в пробе нитроформазана, окрашенного продукта восстановления нитротетразолия супероксидными радикалами. Маркером активности ГПО служило определение неокисленного глутатиона по цветной реакции с реактивом Элмана.

Морфологические исследования проводились при помощи метода светоптической микроскопии. В качестве фиксирующей жидкости применялся 10% раствор формалина. Для оценки изменений коркового и мозгового веществ почки срезы ткани толщиной 4–6 мкм окрашивались гематоксилином

и эозином. На срезах толщиной 10–15 мкм гистохимическим методом Косса определялось наличие соединений кальция и проводилось морфометрическое исследование величины выявленных депозитов и их количества.

Полученные результаты обрабатывали статистическим методом вариационных рядов с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные эксперименты показали, что в результате трехнедельного применения ЭГ были зафиксированы характерные признаки развития оксалатного нефролитиаза. Учитывая специфичность цели, поставленной в исследовании, в первую очередь акцентировали внимание на активации процессов СРО. Как видно из табл. 1, пик экспериментальной патологии сопровождался мощным оксидативным стрессом, при котором почти в 2 раза увеличилась концентрация в почках ТБРП и на 12,5% возросла ОПА. Кроме того, наблюдалось снижение в 1,5 раза активности ГПО, одного из основных антиоксидантных ферментов, что свидетельствует об ослаблении антиоксидантной защиты в тканях почек.

По современным представлениям, усиление свободно-радикальной активности при нефролитиазе напрямую коррелирует с пересыщением мочи оксалат-ионами [1]. В проведенных нами экспериментах были получены результаты, хорошо согласующиеся с данной точкой зрения. Из данных, представленных в табл. 2, следует, что уже на 3-й день от начала эксперимента концентрация оксалатов в моче крыс составила 1,2 $\pm$ 0,12 мг/мл, тогда как у интактных животных анионы щавелевой кислоты в моче не обнаруживались. В дальнейшем, на протяжении всего периода моделирования нефролитиаза, величина данного показателя находилась на стабильно высоком уровне в 1,0–1,4 мг/мл, что позволяет сделать вывод о выраженном пересыщении мочи ионами $C_2O_4^{2-}$.

Одновременно были зафиксированы определенные признаки пересыщения мочи ионами кальция. Из той же табл. 2 видно, что у здоровых животных в 1 мл мочи в среднем содержалось 0,8 $\pm$ 0,04 мкмоль катионов Ca^{2+} . Однако параллельно с началом применения ЭГ сформировалась тенденция к увеличению мочевой концентрации данного электролита, в результате чего к исходу третьей недели эксперимента она выросла на 53% ($p < 0,001$).

Таблица 2

Влияния α -токоферола ацетата в дозе 300 мг/кг на показатели функции почек у крыс в условиях экспериментального нефролитиаза, $\bar{X} \pm t$

Дни эксперимента	Диурез, мл/сутки	Оксалат, мг/мл	Фосфат, мг/мл	Кальций, мкмоль/мл	Ph	Cr, ммоль/сутки	ЛДГ	ГГТ	НАГ×10 ⁻³
Интактные	4,7±0,51	-	7,6±0,18	0,8±0,04	5,8±0,25	7,5±0,27	0,25±0,009	0,25±0,026	6,7±0,56
Моделирование нефролитиаза									
3-й	5,0±0,68	1,2±0,12*	6,7±0,32	1,7±0,10*	5,7±0,15	5,1±0,29*	0,33±0,025*	0,29±0,036	11,0±1,40*
7-й	5,5±1,70	1,0±0,10*	7,3±0,50	0,9±0,03	5,9±0,28	7,2±0,71			
10-й	4,4±0,82	1,1±0,12*	8,9±0,49*	1,1±0,10*	5,9±0,23	6,5±0,60			
14-й	4,9±1,13	1,4±0,09*	7,3±0,38	Не определялось	5,6±0,06	7,9±0,56			
17-й	6,2±1,57	1,3±0,20*	8,6±0,52*	1,0±0,09*	5,9±0,13	8,3±0,93	0,61±0,040*	0,36±0,022*	11,0±1,18*
21-й	4,5±0,72	1,1±0,08*	7,9±0,33	1,2±0,07*	5,9±0,15	7,6±0,45			
Лечение									
3-й	5,5±0,91	1,3±0,16*	9,4±0,69*	1,3±0,04*	6,9±0,31*	6,5±0,45	0,45±0,028*	0,10±0,022*	8,3±0,24*
7-й	5,0±0,76	1,2±0,06*	7,2±0,50	1,1±0,09*	7,3±0,30*	7,7±0,52			
10-й	6,8±1,03	0,8±0,11*	7,7±0,44	0,8±0,04	7,8±0,26*	9,3±0,79*			
14-й	6,2±1,19	0,6±0,06*	7,3±0,41	1,1±0,05*	Не определялось	8,2±0,53			
17-й	7,9±1,42*	0,7±0,08*	6,8±0,58	0,9±0,05	6,0±0,19	9,3±0,80*	0,28±0,024	0,25±0,011	6,2±0,46
21-й	8,3±1,45*	0,7±0,05*	5,7±0,42*	0,9±0,04	6,0±0,07	11,3±1,40*			

На этом фоне в течение первых трех недель уровень мочеотделения, концентрация фосфат-ионов в моче и уровень экскреции креатинина существенных изменений не претерпевали.

Отметим, что описанные выше процессы происходили в условиях достаточно кислой среды мочи, поскольку значения pH мочи в этот период варьировали в диапазоне 5,6–5,9. По-видимому, данные условия можно расценивать как благоприятные для образования в почках кристаллического материала, учитывая, что оксалаты кальция различной гидратированности осаждаются из пересыщенного раствора в диапазоне pH 4,8–7,0 [9].

Наглядной демонстрацией развития патологического процесса явилось ярко-выраженное поступательное усиление активности в моче маркерных ферментов. Как видно из табл. 2, активность ЛДГ к исходу 21-го дня опыта возросла в 2,5 раза, активность ГГТ за тот же период увеличилась на 44%, а аналогичный показатель для НАГ за первые 3 нед опыта увеличился в 1,6 раза.

Веским подтверждением развития оксалатного нефролитиаза у крыс послужили результаты морфологического исследования. Оказалось, что по всему периметру почечного сосочка, в просвете собирательных трубок и прилегающем интерстиции отмечалось наличие многочисленных кальциевых депозитов (21,4 $\pm$ 4,03 в поле зрения), средний размер которых составил 16,5 $\pm$ 1,68 мкм.

Таким образом, трехнедельное применение ЭГ спровоцировало развитие у экспериментальных животных оксалатного нефролитиаза, сопровождавшегося пересыщением мочи оксалат-ионами и ионами кальция, усилением ферментативной активности в моче, активацией процесса СРО и образо-

ванием кальцийсодержащих конкрементов в почках.

На этом фоне длительное применение α -токоферола ацетата привело к существенному облегчению патологического процесса. Как и ожидалось, индуцированный на пике заболевания оксидативный стресс в значительной степени подавлялся (см. табл. 1). После проведенного курса терапии было зафиксировано резкое снижение концентрации в почечной ткани ТБРП до уровня не только в 4,5 раза ниже показателей, соответствующих 21-му дню экспериментальной патологии, но и в 2,5 раза меньше цифр, характерных для интактных животных. Кроме того, к исходу третьей недели применения антиоксиданта до нормальных значений снижалась ОПА, а также более чем в 2 раза увеличивалась ОАА.

Важно отметить (см. табл. 2), что в результате применения α -токоферола ацетата значительно ослаблялась интенсивность пересыщения мочи. Так, например, концентрация оксалат-ионов в моче уже после 10 дней введения препарата снизилась в 1,4 раза. Впоследствии этот показатель продолжал уменьшаться, и к окончанию эксперимента был на 46% ниже цифр 21-го дня заболевания.

Концентрация ионов кальция в моче также снижалась. Начиная с 10-го дня, вплоть до конца периода наблюдений, она уменьшилась до нормальных значений, соответствующих здоровым крысам.

В отношении динамики изменений концентрации в моче фосфат-ионов, следует отметить, что на протяжении практически всего периода лечения она стабильно держалась на уровне 21-го дня, а в последний день применения α -токоферола ацетата достоверно уменьшилась в 1,4 раза.

В этих условиях обращает на себя внимание, что на фоне применения α -токоферола ацетата происходил сдвиг pH мочи крыс в щелочную сторону, особенно в первые 2 нед лечения. В этот период прослеживалась четкая тенденция к увеличению pH мочи, в результате чего данный показатель вплотную приблизился к уровню 8,0.

Наглядной демонстрацией облегчения патологического процесса на фоне антиоксидантной терапии явилось многократное ослабление ферментативной активности в моче подопытных животных. Уже к исходу 2-й недели введения препарата показатели активности всех трех маркерных ферментов снижались до уровня, соответствующего таковому у здоровых крыс, после чего они не изменялись вплоть до конца эксперимента (см. табл.2).

Наконец, морфометрическое исследование выявило, что в результате трехнедельного курса применения α -токоферола ацетата количество кальциевых депозитов в области почечного сосочка уменьшилось в среднем на 20% (с $21,4 \pm 4,03$ до $17,6 \pm 2,39$ в поле зрения), а их размер – в 3,1 раза (с $16,5 \pm 1,68$ до $5,4 \pm 0,28$ мкм; $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что деструктивное действие свободных радикалов кислорода в отношении уротелия и почечных макромолекул, выполняющих функцию ингибиторов кристаллизации, вносит весьма существенный вклад в процесс формирования почечных конкрементов при оксалатном нефролитиазе. В одном из опубликованных ранее обзоров литературы мы подробно рассматривали возможные причины оксидативного стресса, его патогенетические механизмы и роль в развитии мочекаменной болезни [1]. Здесь же еще раз напомним, что, по современным представлениям, активацию СРО так или иначе принято связывать с пересыщением мочи оксалат-ионами. Проведенные нами эксперименты во многом подтвердили данную точку зрения (или, по крайней мере, ей не противоречили). Так, спровоцированное потреблением крысами этиленгликоля пересыщение мочи оксалат-ионами сопровождалось мощным оксидативным стрессом в почках на пике экспериментальной патологии. Параллельно наблюдалось многократное усиление ферментативной активности в моче, что свидетельствовало о массивном цитолизе нефроцитов, нарушении целостности клеточных мембран и дисфункции почечного эпителия. Очевидно, что указанные процессы взаимосвязаны, правда, из результатов нашего исследования не совсем ясно, что является причиной, а что – следствием

(справедливости ради отметим, что данный вопрос во всем мире вызывает острые дискуссии и пока далек от своего разрешения). Тем не менее, как показали результаты экспериментов, каскад развивающихся событий, в конечном счете, привел к развитию нефролитиаза, что было подтверждено морфологическими исследованиями. Учитывая вышеизложенное, логично было ожидать, что применение α -токоферола ацетата, направленное на устранение оксидативного стресса как одного из главных звеньев в цепи обозначенного выше каскада, могло бы способствовать облегчению течения экспериментального заболевания. Полученные в ходе исследования результаты в значительной мере оправдали эти ожидания.

Во-первых, являясь прямым неферментным антиоксидантом, α -токоферола ацетат нивелировал активацию СРО, что было прогнозируемо в качестве главного эффекта препарата. Важно, что на этом фоне уже после 14 дней лечения восстанавливалась нарушенная при заболевании структура почечных эпителиоцитов, а также их функциональная активность. Об этом наглядно свидетельствует динамика активности маркерных ферментов мочи, которая показала, что к исходу 2-й недели применения α -токоферола ацетата величина данного показателя для всех трех ферментов снизилась до уровня, соответствующего таковому у здоровых крыс.

Во-вторых, ежедневное введение препарата сопровождалось уменьшением концентрации в моче оксалат-ионов более чем на 60% по сравнению с периодом болезни. По-видимому, это можно объяснить следующим образом. По сути, синтез оксалат-ионов в организме происходит в результате окисления различных прекурсоров до щавелевой кислоты, происходящего в печени и контролируемого двумя ферментами – цитозольной лактатдегидрогеназой гепатоцитов и пероксидазой, локализующейся в пероксисомах [10]. Не исключено, что препарат, обладая способностью ингибировать окисление, подавляет данный процесс, ослабляя синтез оксалата и, как следствие, уменьшает его концентрацию в нефроне.

В-третьих, нельзя не обратить внимания на тот факт, что в результате проведенного курса терапии снижалась до нормы концентрация в моче крыс ионов кальция, а также уменьшалась (причем даже ниже интактных значений) мочевогоя концентрация фосфат-ионов. С одной стороны, вне всякого сомнения, это действие препарата – положительное, так как ослабление пересыщения мочи литогенными ионами уменьшает вероятность образования в нефроне нерастворимых биоминералов [11]. С

другой стороны полученные данные оказались во многом неожиданными, поскольку изначальных предпосылок для таких эффектов не было, учитывая, что химическое строение α -токоферола ацетата не предполагает у него способности прямо связывать ионы Ca^{2+} или PO_4^{3-} . На наш взгляд, зафиксированное действие препарата в какой-то мере может указывать на его определенное участие в регуляции кальций-фосфорного обмена, хотя, конечно, данное предположение требует дополнительных экспериментальных доказательств.

Наконец, результаты исследования выявили еще один положительный эффект α -токоферола ацетата в отношении экспериментального нефролитиаза: сдвиг pH мочи в щелочную сторону, когда на 7-й и 10-й дни опыта он соответственно превысил отметку в 7,0, а затем почти достиг 8,0 единиц. Как известно, растворимость кристаллов оксалата кальция и, в первую очередь, его наиболее стабильной формы – вевеллита, в щелочной среде возрастает, достигая своего максимума при значениях $\text{pH} > 8,5$ [9]. Поэтому с определенной долей уверенности можно предположить, что в указанный период лечения седиментация кристаллического материала из пересыщенной мочи и его последующая адгезия на уротелии была в значительной степени ослаблена.

Описанные стороны антиоксидантной терапии воплотились в главном – в уменьшении количества и размеров кальциевых депозитов. Особенно ярко это проявилось в отношении второго показателя, который за время лечения снизился более чем в 3 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение α -токоферола ацетата в качестве средства фармакологической коррекции экспериментального нефролитиаза облегчает течение за-

болевания за счет подавления оксидативного стресса в почечной ткани, ослабления пересыщения мочи, восстановления структуры и функциональной активности уротелия, а также уменьшения количества и размеров почечных конкрементов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Жариков АЮ, Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе. *Нефрология* 2009; 13 (4): 37-50
2. Зверев ЯФ, Жариков АЮ, Брюханов ВВ, Лампатов ВВ. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации. *Нефрология* 2010; 14 (1): 29-49
3. Sumitra K, Pragasam V, Sakthivel R et. al. Beneficial effect of vitamin E supplementation on the biochemical and kinetic properties of Tamm-Horsfall glycoprotein in hypertensive and hyperoxaluric patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1407-1415
4. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Талалаева ОС и др. О роли процессов свободно-радикального окисления в развитии экспериментального нефролитиаза. *Нефрология* 2008; 12 (1): 58-63
5. Жариков АЮ, Брюханов ВМ, Зверев ЯФ, Лампатов ВВ. Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза. *Нефрология* 2008; 12 (4): 28-35
6. Chen DH, Kaung HL, Miller CM et al. Microarray analysis of changes in renal phenotype in the ethylene glycol rat model of urolithiasis: potential and pitfalls. *BJU Int* 2004; 94 (4): 637-650
7. Hadjzadeh MA, Khoei A, Hadjzadeh Z, Parizady M. Ethanolic extract of nigella sativa L seeds on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Urol J* 2007; 4 (2): 86-90
8. Maruch D. Rapid colorimetric assay of β -galactosidase and N-acetyl- β -glucosaminidase in human urine. *Clin Chim Acta* 1976; 73: 453-446
9. Голованова ОА, Борбат ВФ. *Почечные камни*. Мед. книга, М., 2005; 172
10. Poore RE, Hurst CH, Assimosis DG, Holmes RP. Pathways of hepatic oxalate synthesis and their regulation. *Am J Physiol* 1997; 272 (1): 289-294
11. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ, Жариков АЮ. Современные представления о роли физико-химических факторов в патогенезе кальциевого нефролитиаза. *Нефрология* 2009; 13 (1): 39-50

Поступила в редакцию 02.07.2010 г.
Принята в печать 17.11.2010 г.

© С.Х.Аль-Шукри, В.Г.Иванов-Тюрин, 2010
УДК 616.62-003.7-089.876

С.Х. Аль-Шукри¹, В.Г. Иванов-Тюрин¹

НАШ ОПЫТ В ЛЕЧЕНИИ КАМНЕЙ МОЧЕТОЧНИКА ПРИ ПОМОЩИ ДИСТАНЦИОННОЙ УДАРНО-ВОЛНОВОЙ ЛИТОТРИПСИИ

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

OUR EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF URETERIC STONES WITH EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE LITHOTRIPSY

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить эффективность дробления камней мочеточника при помощи дистанционной ударно-волновой литотрипсии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Исследованы результаты дистанционной ударно-волновой литотрипсии камней мочеточников у 163 больных уретеролитиазом на литотрипторе «Дорнье-9000» (Германия). На этом аппарате можно дезинтегрировать как рентгенопозитивные, так и рентгенонегативные конкременты. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Полная фрагментация камня мочеточника после одного сеанса дистанционной ударно-волновой литотрипсии имела место у 131 (80,4%) больного; в том числе при локализации камня в верхней трети мочеточника у 91 (69,5%) больного, в средней трети мочеточника — у 40 (30,5%) больных ($\chi^2=7,57$; $p<0,006$). Полная фрагментация камня после двух сеансов ДУВЛ достигнута у 18 (11,0%) больных: у 6 (33,3%) больных — с камнями мочеточников в верхней трети и у 12 (66,7%) больных — с камнями в средней трети мочеточника ($\chi^2=6,72$; $p<0,01$). Частичная фрагментация камня после двух сеансов ДУВЛ отмечена у 14 (8,6%) больных. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ) является неинвазивным, наименее травматичным и высокоэффективным методом лечения больных, имеющих камни мочеточника размером до 1,0 см, локализованных на одном месте в мочеточнике менее 1,5 мес и имеющих плотность не более 1200 ед. по шкале Хоунсфильда.

Ключевые слова: уретеролитиаз, дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ).

ABSTRACT

THE AIM. To study the effectiveness extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) of the ureteral stones. **PATIENTS AND METHODS.** The remote results of shock wave lithotripsy of the ureteric stones in 163 patients were study. ESWL was performed with lithotripter «Dornier – 9000» (Germany). This method can disintegrate as X-ray positive and negative stones. **RESULTS.** Whole fragmentation of ureteric stones after one session of the ESWL occurred in 131 (80.4%) patients, including the localization of stone in the upper ureter in 91 (69.5%) patients in the middle third of the ureter – a 40 (30.5%) patients ($\chi^2 = 7.57$; $p < 0.006$). Complete stone fragmentation after two sessions ESWL achieved in 18 patients (11.0%) patients: in 6 (33.3%) patients with ureteric stones in the upper thirds and in 12 (66.7%) patients with stones in the middle third of the ureter ($\chi^2 = 6.72$; $p < 0.01$). Partial fragmentation of stone after two sessions ESWL was noted in 14 (8.6%) patients. **CONCLUSION.** ESWL is a non-invasive, least traumatic and highly effective method for treatment of patients with ureteric stones measuring up to 1.0 cm, localized in one spot in the urethra at least 1.5 months and having a density of no more than 1200 units on Hounsfield scale.

Key words: kidney stone disease, ureter, extracorporeal shock wave lithotripsy.

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний. В настоящее время больные мочекаменной болезнью составляют от 30 до 40% среди пациентов урологических стационаров и, несмотря на развитие и совершенствование новых методов диагностики, лечения и профилактики заболевания, отсутствует тенденция к уменьшению их числа [1]. Мочекаменная болезнь является причиной глубо-

ких и необратимых изменений в почках, что, в конечном итоге, приводит к хронической почечной недостаточности. Обращает на себя внимание высокая частота рецидивирования мочекаменной болезни (28–56%) [2, 3]. Из всех больных мочекаменной болезнью на камни мочеточника приходится около 50%, причем в последние годы наблюдается рост числа пациентов с камнями мочеточника [4–6]. Эти больные представляют собой группу больных с высоким риском развития гнойно-септических осложнений и почечной недостаточности [7–9]. Камни мочеточника почти всегда являются вторичными, т.е. миграционными. Они обра-

Иванов-Тюрин В.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, СПбГМУ им акад. И.П. Павлова, кафедра урологии; Тел.: 8(911)785-54-35; E-mail: ivan_tyurin@mail.ru

зуются обычно первично в почке, а затем спускаются в мочеточник. Первичное образование камней в мочеточнике – явление чрезвычайно редкое. В литературе описаны случаи образования камня в дивертикуле мочеточника, над структурой мочеточника [10]. По мере накопления опыта менялись взгляды на показания и противопоказания к дистанционной литотрипсии у больных мочекаменной болезнью [7, 8]. Для этого некоторыми урологами [5,11] были разработаны специальные классификации нефролитиаза, которые учитывали размеры и расположение камня, его форму, состояние мочевых путей и функцию почки. Показания и противопоказания к ДУВЛ были специальным предметом обсуждения на проходившем в 1996 г. в Екатеринбурге симпозиуме по литотрипсии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На кафедре урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова с 2007 по 2009 г. 163 больным выполнена дистанционная ударно-волновая литотрипсия камней мочеточников, в том числе 83 мужчинам и 80 женщинам.

Показанием к выполнению дистанционной ударно-волновой литотрипсии камней мочеточников являлось нахождение камня в верхней или средней трети мочеточника, размерами не более 1,0 см, остающегося на месте не более 1,5 мес, при отсутствии дистально расположенных анатомических изменений, приводящих к нарушению пассажа мочи, и сохранившейся функции почки. Средний возраст больных составил $32,6 \pm 3,3$ года. У 121 (74,2%) больного камень в мочеточнике находился не более 1 мес, а у 42 (25,7) больных – до 1,5 мес. У 142 (87,1%) больных хронический пиелонефрит до ДУВЛ был в латентной фазе воспаления, у 21 (12,9%) больных – в фазе ремиссии.

Плотность камней по шкале Хоунсфилда составляла от 301 до 500 ед. у 8 больных, от 501 до 800 ед. – у 39 больных, от 801 до 1000 ед. – у 92 больных, от 1001 до 1200 ед. – у 12 больных, свыше 1201 ед. – у 12 больных.

Среди 163 больных с камнями мочеточника, которым была выполнена ДУВЛ, у 104 пациентов (64%) камни находились в верхней трети мочеточника, у 59 (36%) – в средней трети мочеточника. Размеры камней мочеточника у больных были следующими: у 74 (45,3%) пациентов размеры конкрементов – 6–7 мм, у 59 (36,1%) – 8–9 мм и только у 30 (18,4%) – 10–11 мм. При размерах камня, находящегося в мочеточнике и имеющего размеры менее 6 мм или более 11 мм, ДУВЛ не выполняли.

Всем больным перед дистанционной ударно-волновой литотрипсией проводили стандартное урологическое обследование: общий анализ мочи, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование, обзорную и экскреторную урографию, динамическую сцинтиграфию почек.

Дистанционную ударно-волновую литотрипсию у всех 163 больных с камнями мочеточников выполняли на литотрипторе «Дорнье-9000» (Германия).

Рентгенопозитивные камни мочеточников были выявлены у 154 (94,5%) из 163 наблюдаемых нами больных, а рентгенонегативные – у 9 (5,5%) больных.

Для фрагментации камней, находящихся в мочеточнике, было необходимо выполнить один или два сеанса ДУВЛ: у 131 больных (79,4%) – один сеанс, у 32 (19,6%) – два сеанса. За один сеанс ДУВЛ больной получал от 1000 до 2400 ударных импульсов при напряжении генератора от 13 до 15 кВ. При размерах камня 6–7 мм число импульсов ударных волн для полного разрушения камня в среднем составило 1450 ± 150 , 8–9 мм – 1500 ± 200 , а при размерах камня 10–11 мм – 1900 ± 200 импульсов (табл. 1).

Повторные сеансы ДУВЛ чаще всего проводили при мощности генератора 13 кВ, а интервалы между сеансами составляли от 2 нед до 1–2 мес. Продолжительность сеанса ДУВЛ составляла обычно от 30 до 60 мин и зависела от размера и плотности камня и ряда других факторов. Во время дистанционной ударно-волновой литотрипсии для определения степени дезинтеграции камня применяли ультразвуковой и рентгенологический контроль. За 30 мин до начала ДУВЛ всем пациентам назначали инфузионную терапию с включением в водный раствор препаратов, улучшающих внутрипочечную микроциркуляцию (реополиглюкин, трентал) и обладающих мочегонным действием.

ДУВЛ у всех 163 наблюдаемых нами больных проводили без наркоза и у 124 (76,1%) – без всякой анестезии, так как были использованы мягкие параметры ударных волн, а у остальных пациентов дистанционную ударно-волновую литотрипсию проводили под нейролептаналгезией. После каждых 200 импульсов ударной волны обязательно проводили контрольное ультразвуковое и рентгенологическое исследование для определения степени дезинтеграции камня. Число импульсов для полного разрушения камня мочеточника в значительной степени зависело от его размеров, мощности генератора и плотности конкремента. Следует учитывать, что дезинтеграция камня, расположенно-

Среднее число импульсов ударной волны ($\bar{X} \pm m$) во время первого сеанса ДУВЛ и мощность генератора (кВ) у больных уретеролитиазом в зависимости от размера камня

Размер камня, мм	Число больных в группе	Мощность генератора и число импульсов		
		13 кВ	14 кВ	15 кВ
6–7	74	1100±200 (n=23)	1450±150 (n=31)	1650±250 (n=20)
8–9	59	1400±130 (n=21)	1500±190 (n=27)	1700±100 (n=11)
10–11	30	-	1800±260 (n=17)	2100±250 (n=13)
Всего	163	44	75	44

Среднее число импульсов ударной волны и число сеансов ДУВЛ у больных уретеролитиазом

Число сеансов ДУВЛ	Число больных	Суммарное число импульсов ($\bar{X} \pm m$)
Один	131	1700±290
Два	32	3100±400

го в мочеточнике, затруднена еще и потому, что не всегда камень в мочеточнике «омывается» со всех сторон мочой, что чаще имеет место при более крупных камнях. Вследствие этого затруднено определение границы между акустически неоднородными структурами, что ухудшает условия для разрушения камня во время дистанционной ударно-волновой литотрипсии. Оказалось, что при камнях мочеточников, плотно облегаемых слизистой оболочкой мочеточника (что можно было увидеть на экскреторных урограммах), необходимо увеличивать число импульсов и мощность генератора для дезинтеграции камня. Число импульсов возрастало пропорционально увеличению размеров камня. Соответственно числу сеансов возрастало и суммарное число импульсов ударной волны (коэффициент корреляции, $r=0,22$; $p<0,01$), составившее при одном сеансе 1700 ± 290 , а при двух сеансах – 3100 ± 400 (см. табл. 1). В табл. 2 приведены данные о среднем числе импульсов ударных

Среднее число импульсов ударной волны и средняя мощность генератора, необходимых для дезинтеграции камня мочеточника в зависимости от его плотности, $\bar{X} \pm m$

Плотность камня, ед. Хоунсфилда	Число больных	Среднее число импульсов ударной волны ($\bar{X} \pm m$)	Средняя мощность генератора, кВ, ($\bar{X} \pm m$)
301 – 500	8 (4,9%)	1000±105	13,5±0,3
501 – 800	39 (24%)	1270±206	13,9±0,6
801 – 1000	92 (56%)	1600±312	14,2±0,3
1001 – 1200	12 (7,36%)	1900±207	14,1±0,7
Более 1200	12 (7,36%)	2200±395	14,9±0,4

Таблица 1

волн в зависимости от количества сеансов дистанционной ударно-волновой литотрипсии. Суммарное число импульсов для полного разрушения камня зависело и от его плотности, определяемой по шкале Хоунсфилда (табл. 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке эффективности ДУВЛ камней мочеточников следует обязательно учитывать локализацию конкремента. Оказалось, что полная фрагментация камня после одного сеанса ДУВЛ имела место у 131 (80,4%) больного с камнями мочеточников, но при этом при локализации камня в верхней трети мочеточника – у 91 (69,5%) больного, в средней трети мочеточника – у 40 (30,5%) больных ($\chi^2 = 7,57$; $p < 0,006$). Полная фрагментация после двух сеансов ДУВЛ достигнута у 18 (11,0%) больных: у 6 (33,3%) больных – с камнями мочеточников в верхней трети и у 12 (66,6%) больных – с камнями мочеточников в средней трети ($\chi^2 = 6,72$; $p < 0,01$). Частичная фрагментация камня после двух сеансов ДУВЛ отмечена у 14 (8,6%) больных. Отсутствие эффективности от одного или двух сеансов дистанционной ударно-волновой литотрипсии не встретилось ни в одном случае. У 94 (59,1%) больных все фрагменты дезинтегрированных конкрементов после ДУВЛ камней мочеточника отошли в течение 1 мес, у 38 (23,9%) больных фрагменты отошли в течение 2 мес, а у 27 (17,0%) больных – в течение 3 мес, что подтверждалось рентгенологическим обследованием.

В ближайшем послеоперационном периоде активная фаза пиелонефрита была диагностирована реже (7/4,3% больных), тогда как в отдаленном послеоперационном периоде – у 12 (7,4%) пациентов. Одновременно с этим фаза ремиссии хронического пиелонефрита в ближайшем послеоперационном периоде была диагностирована у 25

Таблица 3

(15,3%) больных, а в отдаленном послеоперационном периоде – у 21 (12,9%) обследуемого. Лейкоцитурия у больных с камнями мочеточника, которым была выполнена ДУВЛ, до лечения была выявлена у 142 (87,1%) больных, в ближайшем послеопе-

рациональном периоде – у 129 (79,1%) больных, а в отдаленном послеоперационном периоде – у 128 (78,5%) больных. Следовательно, воспалительный процесс в почке после ДУВЛ камня, находящегося в мочеточнике, протекает благоприятно. Эти больные нуждаются в периодическом проведении антибиотикотерапии под контролем анализов мочи (к сожалению, антибиотикотерапия большинству больных в отдаленном послеоперационном периоде после ДУВЛ не проводилась) и в иммунотерапии в связи с имеющимся у них нарушением иммунитета. Выявленный у больных уретеролитиазом иммунодефицит служил основанием для включения в схему подготовки к ДУВЛ иммунокорректирующих средств. Мы использовали иммуномодуляторы Тималин и Простатилен. Доза Тималина, в соответствии с разработанными в клинике рекомендациями [12], составляла 10 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней.

В отдаленном послеоперационном периоде у 149 больных с полной фрагментацией камня мочеточника после ДУВЛ рецидив камнеобразования был выявлен у 3 (2,0%) больных в верхней трети мочеточника, у 4 (2,6%) больных – в средней трети мочеточника, у 2 (1,3%) больных – в нижней трети мочеточника и у 5 (3,3%) больных – в почке.

В отдаленные сроки после ДУВЛ функция пораженной почки у больных, на основании данных экскреторной урографии, улучшилась у 148 (90,8%) из 163 больных, осталась на прежнем уровне – у 7 (4,3%) и ухудшилась только у 8 (4,9%) больных, имеющих рецидивные камни. У 148 (90,8%) больных при ангиосцинтиграфии почек после ДУВЛ камня мочеточника заполнение их сосудистого русла симметрично, при динамической сцинтиграфии ренограммы – симметричны, временные параметры захвата и выделения РПФ (^{99m}Tc -Пента-тех) – нормальные с обеих сторон. У 8 (4,9%) больных уретеролитиазом после ДУВЛ камня мочеточника при динамической сцинтиграфии отмечено ухудшение временных параметров клубочковой фильтрации и выделения РПФ (^{99m}Tc -Пента-тех).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные указывают на то, что дистанционная ударно-волновая литотрипсия является неинвазивным, наименее травматичным и высокоэффективным методом лечения больных, имеющих камни мочеточника размером до 1,0 см, локализованных на одном месте в мочеточнике менее 1,5 мес и имеющих плотность не более 1200 ед.

по шкале Хоунсфильда. Факторами, влияющими на эффективность ДУВЛ у больных с камнями мочеточников, являются: степень дилатации и инфицирования мочевых путей, функциональное состояние почки, размеры, плотность и локализация камня, длительность нахождения камня в мочеточнике и состояние иммунной системы больного. Для прогнозирования результатов дистанционной литотрипсии рекомендована компьютерная томография с целью определения плотности конкремента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Больным с камнями в верхней и средней трети мочеточника, не поддающимся двум сеансам ДУВЛ, с размером камня более 1,0 см, имеющим плотность свыше 1200 ед. по шкале Хоунсфильда, находящемуся на месте более 1,5 мес, целесообразно выполнять альтернативные методы лечения. Показаны трансуретральная контактная уретеролитотрипсия (при локализации камня в средней трети мочеточника) или эндовидеохирургическая уретеролитотомия (при нахождении конкремента в средней и верхней трети мочеточника).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тиктинский ОЛ. *Мочекаменная болезнь*. СПб., 2000; 384
2. Джавад-Заде СМ. Прогнозирование эффективности дистанционной ударно-волновой литотрипсии почек и мочеточников. *Урология и нефрология* 1996; (3): 20-23
3. Schmidt E, Chaussy Ch. Extracorporeal shock wave lithotripsy of kidney and ureteric stones. *Urol Int* 1984; 30: 193-198
4. Лопаткин НА, Дзеранов НК. Дистанционная литотрипсия — новое направление в лечении мочекаменной болезни. *Клин мед* 1988; (8): 3-7
5. Дзеранов НК. *Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни*. Автореф. дис д-ра мед. наук. М., 1994; 57-59
6. Chaussy C, Schmiedt E, Yocham D et al. *Extracorporeal shock wave lithotripsy. New aspects in the treatment of kidney stone disease*. Munich, 1982; 112
7. Ackaert KS, Hop WC, Heemsker CA et al. Risk factors in outpatient extracorporeal shock wave lithotripsy. *Eur Urol* 1989; 16(5): 349-353
8. Ткачук ВН, Аль-Шукри СХ, Иванов АО и др. 14-летний опыт дистанционной ударно-волновой литотрипсии. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М., 2003; 303-304
9. Berman C, Chandhoke P. Impact of extracorporeal shock wave lithotripsy on the epidemiology of stone disease. *Urology* 1995; 153(4): 351
10. Тиктинский ОЛ. Уролитиаз. *Медицина*, Л., 1980; 192
11. Оболонков ВЮ, Халезов СП, Дзеранов НК. Дистанционное ударно-волновое разрушение камней почек и мочеточников на литостаре «Дорнье». *Урология и нефрология* 1988; (1): 3-7
12. Ткачук ВН, Аль-Шукри СХ, Комяков БК и др. Место дистанционной ударно-волновой литотрипсии в лечении больных нефролитиазом. Пленум Российского общества урологов: Тезисы. Ростов н/Дону, 1992; 176-178

Поступила в редакцию 03.06.2010 г.
Принята в печать 17.11.2010 г.

© А.А.Вялкова, В.А.Гриценко, Л.М.Гордиенко, 2010
УДК 616.617:616.9]-053.32

А.А. Вялкова¹, В.А. Гриценко², Л.М. Гордиенко¹

ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ – НОВЫЕ РЕШЕНИЯ СТАРОЙ ПРОБЛЕМЫ

A.A. Vyalkova, V.A. Grisenko, L.M. Gordienko

URINARY TRACT INFECTION IN CHILDREN – NEW WAYS OF SOLVING AN OLD PROBLEM

¹Кафедра факультетской педиатрии Оренбургской государственной медицинской академии, ²Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, г.Оренбург, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре проанализированы современные данные по этиологии, патогенезу, диагностике, терапии и профилактике инфекции мочевой системы у детей. Охарактеризован таксономический спектр возбудителей пиелонефрита с выделением приоритетных видов уропатогенов. Показана роль кишечного микробиоценоза как основного эндогенного источника возбудителей пиелонефрита. Выделены ключевые этапы патогенеза пиелонефрита – преморбидный, транслокации, колонизации, альтерации, персистенции или санации. Представлен материал о факторах уропатогенности возбудителей пиелонефрита и факторах риска развития данного заболевания с учетом их причастности к реализации отдельных этапов патогенеза. Освещены принципы диагностики, терапии и реабилитации больных пиелонефритом. Обосновано важное значение коррекции дисбиотических нарушений микрофлоры кишечника (с эрадикацией возбудителей из кишечного микробиоценоза) в профилактике рецидивов пиелонефрита.

Ключевые слова: дети, пиелонефрит, бактериурия, этиология, возбудители, патогенез, терапия, профилактика, кишечный микробиоценоз, дисбактериоз кишечника, коррекция.

ABSTRACT

In this review we analyzed recent data on the etiology, pathogenesis, therapy and prevention of urinary system infection in children. We characterized the taxonomic spectrum of pathogens pyelonephritis with allocation of priority species uropathogens. Intestinal microbiocenosis plays a great role as a major endogenous source of pathogens, that can cause pyelonephritis. We highlight all the key stages of the pathogenesis of pyelonephritis—premorbid, translocation, colonization, alteration, persistence or recovery. The material on risk factors, uropathogenic agents that can cause pyelonephritis is based on their role of involvement in the stages of pathogenesis. We highlight the principles of diagnosis, therapy and rehabilitation in children with pyelonephritis. The important part in preventing recurrence of pyelonephritis is in correcting dysbiosis.

Key words: children, pyelonephritis, bacteriuria, etiology, agents, pathogenesis, therapy, prevention, intestinal microbiocenosis, intestinal dysbiosis, correction.

Инфекции мочевой системы (ИМС) объединяют инфекционно-воспалительные заболевания органов мочевой системы без указания уровня поражения мочевого тракта [1–4]. При этом патологический процесс может локализоваться в почках (ренальные инфекции), протекая с наличием или отсутствием очагов гнойной деструкции почечной паренхимы, или в органах уротракта (лоханки и мочеводелительные пути), повреждая их слизистые оболочки и подлежащие ткани (рис. 1).

Пиелонефрит – это стадийный патологический процесс, характеризующийся тубулоинтерстициальным воспалением с периодическими атаками бактериальной инфекции без выраженной дезорганизации тканевой структуры пораженного органа, что

отличает его от гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) почек, при которых в почечной паренхиме (чаще – в корковом слое почек) образуются единичные, сливающиеся или множественные очаги тканевой деструкции (абсцесс, карбункул, апостематозный нефрит), хотя клиническая симптоматика данных вариантов ренальной инфекции в значительной степени сходна [5–7].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (1992) ИМС представлены многочисленными рубриками и подрубриками, входящими в состав четырех классов болезней – XIV, XV, XVI и XVIII (табл. 1).

Таксономическая характеристика возбудителей пиелонефрита у детей.

Видовые особенности инфекционных агентов влияют на характер воспалительного процесса в пораженных органах и тканях. Возбудителями пи-

Вялкова А.А. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, кафедра факультетской педиатрии ГОУ ВПО ОрГМА Росздрава. Тел.: 8(3532) 57-22-64, E-mail: repmanms@mail.ru

Таблица 1

**Инфекции мочевыделительной системы
в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (1992)**

Классы болезней	Рубрики (подрубрики)	Нозологические формы ИМС
XIV	N10	Острый тубулоинтерстициальный нефрит (в том числе, пиелонефрит)
	N11 (N11.8; N11.9)	Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (включая пиелит, пиелонефрит)
	N12	Пиелонефрит
	N20 (N20.9)	Камни почки и мочеточников (пиелонефрит калькулезный)
	N30 (N30.0; N30.1)	Цистит острый и хронический
XV	O23 (O23.0; O23.1; O23.2; O23.3; O24.4)	Инфекции мочеполовых путей (почек, мочевого пузыря, уретры, мочевых путей) при беременности
	O85	Послеродовой сепсис
	O86 (O86.2)	Другие послеродовые инфекции (инфекция мочевых путей после родов)
XVI	P36 (P36.4)	Сепсис новорожденных
	P39 (P39.3)	Неонатальная инфекция мочевых путей
XVIII	R82.7	Бактериурия

елонефрита у детей могут выступать микроорганизмы разной родовой (видовой) принадлежности, но приоритетными этиологическими агентами являются потенциально патогенные энтеробактерии [3, 4, 6, 8–10]. Среди них лидируют эшерихии (*E. coli*), доля которых в структуре уроизолятов при пиелонефрите может достигать 60–90%. Клебсиллы, протей и другие энтеробактерии занимают второе место и чаще высеваются у детей с хроническим непрерывно-рецидивирующим пиелонефритом в возрасте старше 15 лет. У детей с хроническим обструктивным пиелонефритом в возрасте 1–5 лет нередко обнаруживаются аэробные неферментирующие грамотрицательные палочки и неклостридиальные анаэробные бактерии, в том

числе в ассоциациях с другими микроорганизмами. Энтерококки (главным образом, *Enterococcus faecalis*) часто регистрируются при остром дизметаболическом пиелонефрите в возрасте до 1 года, стрептококки – при хроническом непрерывно-рецидивирующем обструктивном пиелонефрите в возрасте 10–15 лет, стафилококки – при маломанифестном течении пиелонефрита в возрасте 10–15 лет, хотя *Staphylococcus aureus* чаще ассоциируется с развитием ГВЗ почек. В редких случаях возбудителями пиелонефрита у детей могут выступать грибы рода *Candida*.

Представленный таксономический спектр этиологических агентов пиелонефрита у детей убеждает в том, что уропатогены принадлежат к типичным представителям аутофлоры тела человека и, прежде всего, его кишечника, что позволяет рассматривать кишечный микробиоценоз в качестве основного источника возбудителей данной патологии, способного аккумулировать потенциально патогенную флору и экспортировать ее в уротракт, а пиелонефрит – как вариант эндогенной инфекции [11–14].

Патогенез пиелонефрита и его этапы. Ключевым звеном в развитии пиелонефрита как эндогенной инфекционно-воспалительной патологии является процесс инфицирования мочевой системы, который «замыкает» конкретный эндогенный источник бактериальных патогенов (кишечный микробиоценоз) на орган-мишень (почки).

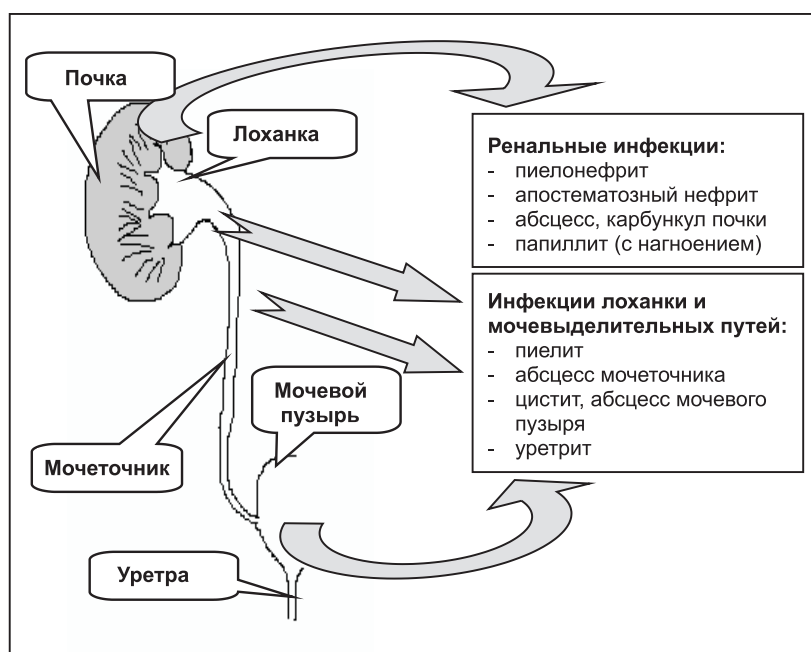


Рис. 1. Варианты ИМС по локализации воспалительного процесса.

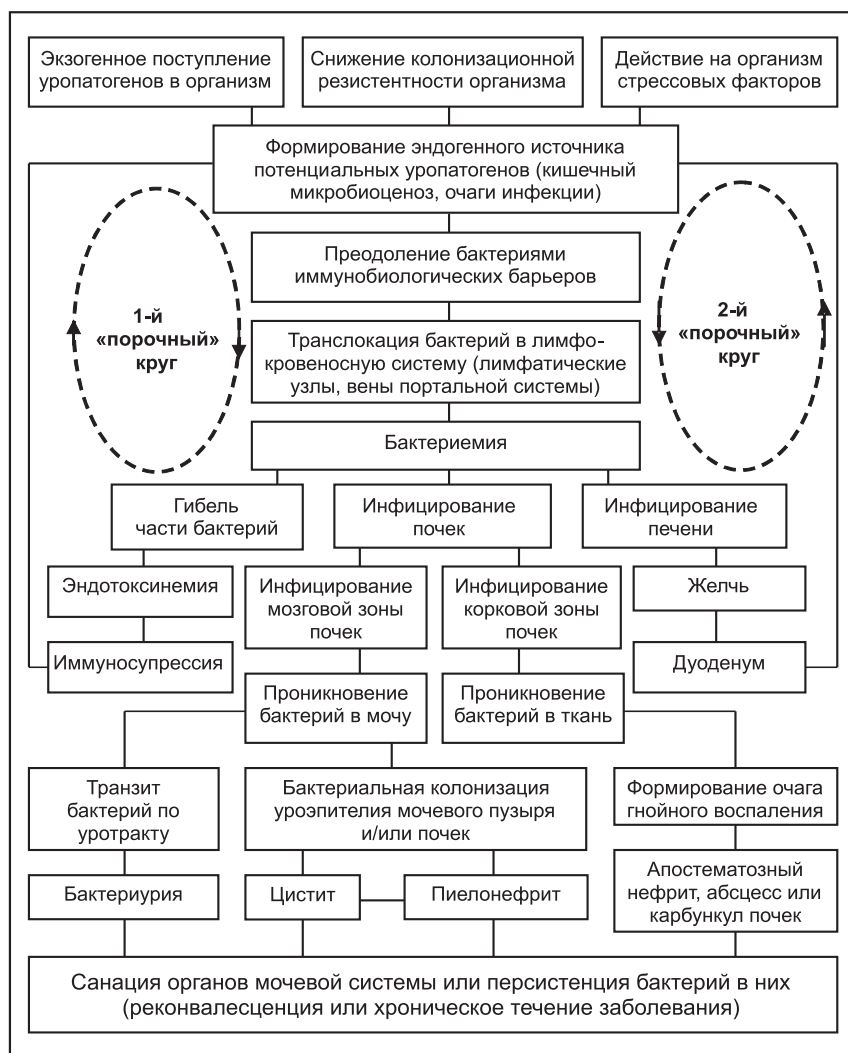


Рис. 2. Общая схема патогенеза эндогенных инфекций мочевой системы (Бухарин О.В. и соавт., 2001).

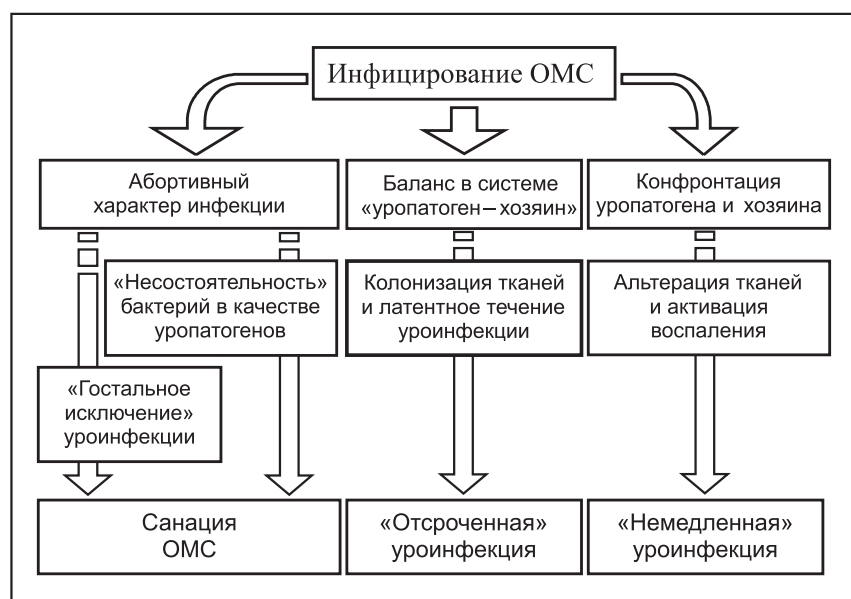


Рис. 3. Варианты исхода инфицирования органов мочевыделительной системы (Гриценко В.А., 2006).

Мы считаем [8, 11, 12, 15], что основной путь проникновения микроорганизмов в органы мочевой системы (ОМС) – лимфогематогенный перенос (транслокация) микроорганизмов из кишечника в почки с последующим инфицированием непосредственно почечной паренхимы или/и проникновением в мочу и фиксацией возбудителей на уроэпителии мочевого тракта (рис. 2). Подобные явления могут повторяться, периодически проявляясь эпизодами бактериурии без клинической симптоматики воспалительного заболевания («изолированная» бактериурия) или инициируя рецидивы пиелонефрита, что, в конечном итоге, зависит от уропатогенного потенциала микрофлоры и состояния макроорганизма, в совокупности определяющих результат паразитогостальных взаимодействий [8, 16].

Возможные исходы инфицирования ОМС можно свести к 3 вариантам (рис. 3):

- микроорганизмы, оказавшись в почках, могут транзитно, относительно ареактивно, пройти по уротракту; возможными причинами такого abortивного исхода инфицирования ОМС являются «несостоятельность» бактерий как возбудителей ИМС (из-за отсутствия у них соответствующих детерминант уропатогенности) или «гостальное исключение» уроинфекции (из-за эффективной работы системы антимикробной защиты органов мочевыделительной системы);

- бактерии, попавшие в ОМС, могут колонизировать уроэпителий мочевой системы на различной высоте – от канальцев нефрона до мочевого пузыря, но из-за сложившегося баланса в системе «уропатоген-хозяин» они не способны вызвать в почках или нижележащих отделах мочевого тракта «полноценный» инфекционно-воспалительный процесс,

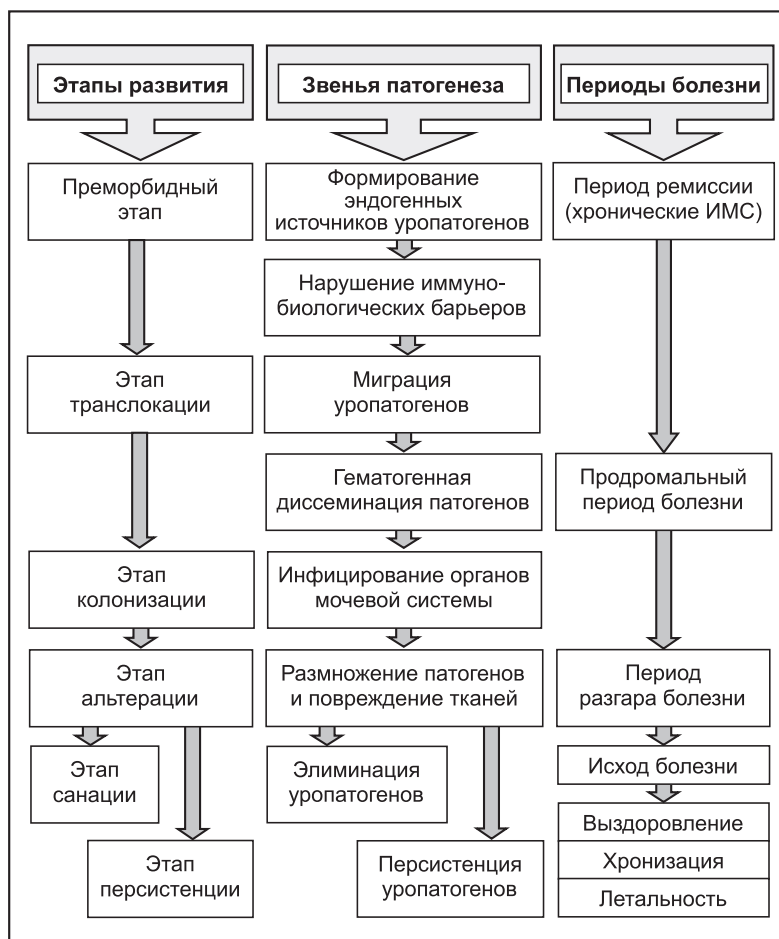


Рис. 4. Звенья патогенеза, этапы развития и клинические периоды эндогенных ИМС.

который принимает латентный характер с отсроченной манифестацией ИМС;

- при конфронтации в системе «уропатоген–хозяин» с альтерацией тканей пораженного органа и активацией воспалительной реакции развивается типичный инфекционно-воспалительный процесс с патоморфологическим своеобразием и клинической картиной ИМС, характерными либо для пиелонефрита или цистита, либо для ГВЗ почек.

Многовариантность исходов инфицирования органов мочевыделительной системы определяется как качественными особенностями урофлоры (наличие у нее детерминант уропатогенности), так и состоянием иммунобиологической защиты макроорганизма, его предрасположенностью к ИМС [1, 3, 16, 17].

Ключевые звенья патогенеза эндогенных ИМС, в том числе пиелонефрита, и взаимосвязанных этапов развития данной патологии [6, 11] отражают развитие острого или рецидива хронического пиелонефрита (рис. 4).

Эндогенная природа пиелонефрита определяет необходимость выделения *преморбидного этапа*, на котором происходит формирование в макроорганизме резервуара уропатогенов. Чаще этот пе-

риод пролонгирован и сочетается со стойкими нарушениями у ребенка микробиоценоза кишечника, что создает дополнительные условия для интервенции уропатогенов в ОМС. На этом этапе действие различных экзо- (физико-химические, биологические, психоэмоциональные) и эндогенных (гормональный дисбаланс, иммунодефицит, нейрогенные расстройства) факторов на макроорганизм способствует снижению его иммунобиологических барьеров [6, 19].

В такой ситуации потенциальные уропатогены, используя свои биоагрессивные свойства и преодолевая защитные рубежи макроорганизма, способны выйти за пределы исходного биотопа (кишечник), попасть в лимфокровеносное русло и гематогенно мигрировать в почки. Указанные процессы, составляющие «внутренний стержень» *этапа транслокации*, лежат в основе инфицирования почечной паренхимы, а потому – являются ключевыми звеньями патогенеза пиелонефрита. И хотя бактериальная транслокация из кишечника на низком уровне может идти относительно постоянно

даже у практически здоровых людей, ее последствия в виде развития ИМС регистрируются лишь при интенсификации этого процесса, вовлечении в него уропатогенной флоры и наличии дополнительных факторов риска [6, 12].

При инфицировании почек и мочевыводящих путей уропатогены оккупируют их тканевые структуры, образуя вторичные очаги вегетирования возбудителей – *этап колонизации*. При пиелонефрите этот процесс связан со специфической адгезией инфекционных агентов, попавших в мочу, на канальцевом и чашечно-лоханочном уроэпителии [8, 20].

Этап альтерации является результатом дальнейшего межклеточного и тканевого взаимодействия возбудителя и хозяина. Фиксация уропатогенов в почечной ткани (без или с их проникновением внутрь клеток [8, 21]) способствует активной репродукции возбудителей и выработке ими гистоповреждающих субстанций (токсины, ферменты, продукты метаболизма), что приводит к повреждению тканевых структур и инициации со стороны макроорганизма воспалительной реакции. Сила и характер этой реакции определяют интенсивность воспалительного процесса и степень клинической манифестации патологии. Именно данный

этап, по-видимому, является кульминационным в развитии эпизода пиелонефрита, обуславливая ту или иную форму его клинического проявления: торпидную, маломанифестную или с ярко очерченной симптоматикой.

При благоприятном исходе (в том числе, после корректно проведенной терапии) наступает **этап санации**, во время которого уропатогены элиминируются из ОМС, и наблюдается инволюция клинической симптоматики заболевания. Однако в ряде случаев конфронтация паразита и хозяина может трансформироваться в относительно «мирное» сожительство с длительным переживанием уропатогенов в почках (**этап персистенции**) с минимальными клинико-лабораторными проявлениями патологии (хронизация заболевания и переход в латентную форму). Подобное равновесное состояние возникает, когда факторы противоинфекционной защиты хозяина бессильны элиминировать возбудителя, выживание которого обеспечивается комплексом морфофункциональных механизмов персистенции. Персистенция уропатогенов в почках опасна не только возможностью наступления слабо предсказуемого обострения заболевания (возврат к этапу альтерации), но и риском его субклинического (а потому, не контролируемого) прогрессирования с развитием нефросклероза и хронической почечной недостаточности [22].

Продромальный период при обострении хронического пиелонефрита в большей степени связан с явлениями, сопровождающими процесс транслокации микрофлоры из кишечника во внутреннюю среду макроорганизма: проникновение бактерий в мезентериальные лимфатические узлы (МЛУ) и кровеносное русло, развитие эндотоксинемии (за счет выделения липополисахаридов при гибели и разрушении части микроорганизмов) и bacterи-емии, приводящей к инфицированию почек. Не исключено, что регистрируемые у больных с хроническим пиелонефритом клинические симптомы (рецидивирующий абдоминальный синдром – РАС, лихорадка, анорексия, слабость, другие симптомы интоксикации) являются результатом воспаления – мезентериита (мезаденита) как следствия инфицирования патогенами МЛУ и, очевидно, патогенетически связаны с многочисленными эффектами липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий [6, 18, 23, 24].

Наиболее грозными проявлениями эндотоксинемии служат изменение системного кровообращения (снижение артериального давления) и нарушение микроциркуляции в паренхиматозных органах, в том числе – почках (вплоть до развития «шокового органа»), которые в той или иной степе-

ни выявляются у больных пиелонефритом [12, 25]. Примечательно, что многие клинические и патоморфологические эффекты ЛПС ассоциированы с макрофагальной системой организма. Так, возникновение у больного лихорадки обусловлено выбросом макрофагами пирогенных субстанций; появление диареи связано с индуцированным подъемом уровня цАМФ; развитие гипотонии гладкомышечных элементов (в том числе – мочеточников и сфинктеров мочевого тракта) определяется повышенным содержанием простагландинов; нарушение микроциркуляции в почечной паренхиме связано с образованием внутрисосудистых микротромбов из-за склонности активированных тромбоцитов к агрегации, а повреждение почечной паренхимы – с увеличенным синтезом макрофагами фактора некроза опухолей (ФНО) и активных форм кислорода (O_2^*).

С эндотоксинемией связаны различные иммунологические сдвиги (дисиммуноглобулинемия, снижение завершенности фагоцитоза). ЛПС энтеробактерий, подчиняясь закономерностям феномена гормезиса, в низких концентрациях стимулируют иммунную систему, а в высоких – наоборот, подавляют ее функциональную активность [6, 18]. Причем к иммуносупрессивному эффекту может приводить многократное поступление в системный кровоток небольших количеств ЛПС бактерий, что характерно для детей с дисбиозом кишечника, в том числе, больных хроническим пиелонефритом, у которых дисбиотические нарушения кишечной микрофлоры выявляются с высокой частотой [13, 18, 26–29]. В этой связи вполне закономерным явлением представляется трудно объяснимая вариабельность уровней сывороточных иммуноглобулинов разных классов, регистрируемая у больных хроническим пиелонефритом как при обострении, так и в период ремиссии заболевания [30, 31]. Суммируя имеющиеся факты, можно заключить – при указанной патологии у больных из-за имеющейся эндотоксинемии наступает своеобразная «разбалансировка» иммунной системы, по характеру тождественная сдвигам в иммунном статусе у людей с дисбиозом кишечника [23, 32]. Б.И. Шулуто (1998) придает эндотоксинам грамотрицательных бактерий одно из первостепенных значений в патогенезе пиелонефрита, рассматривая их в качестве основного фактора, индуцирующего каскад иммунопатологических процессов, сопряженных с повреждением почечной паренхимы, в том числе, за счет формирования циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Безусловно, ЛПС микроорганизмов играют существенную роль в развитии пиелонефрита, но его

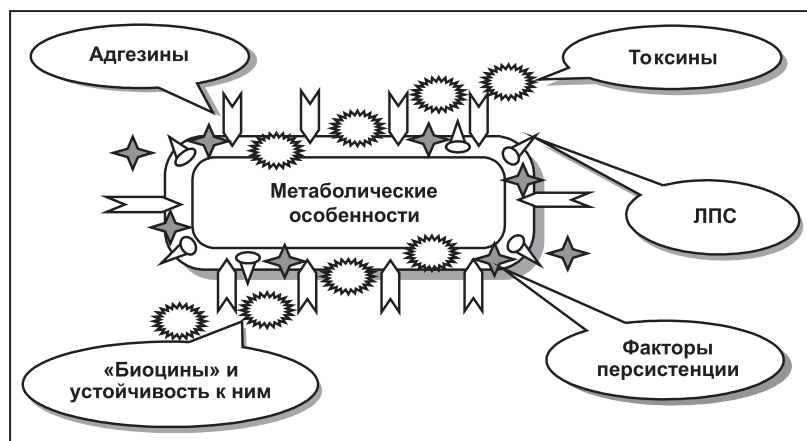


Рис. 5. «Феноменологический портрет» возбудителя пиелонефрита (структура уропатогенного потенциала энтеробактерий).

патогенез более сложен, а развитие заболевания зависит как от качественных свойств (факторы уропатогенности) возбудителей, так и от наличия факторов риска, обуславливающих предрасположенность макроорганизма к указанному заболеванию.

Механизмы уропатогенности возбудителей пиелонефрита. Уропатогенность является частным проявлением патогенности бактерий и отражает их потенциальную способность при проникновении в ОМС макроорганизма вызывать патологический процесс, проявляющийся различными клиническими вариантами ИМС. Способность микроорганизмов паразитировать в почках и уротракте человека определяется не одним, а комплексом необходимых для этого свойств, поскольку на разных этапах становления инфекционно-воспалительного процесса в мочевыделительной системе требуется приоритетная экспрессия бактериями отдельных патогенетически значимых признаков и/или их сочетаний. Это заставляет рассматривать уропатогенность как интегральный, в генетическом отношении – полидетерминантный, признак микроорганизмов, основой которого служат известные факторы их патогенности, в различных комбинациях встречающиеся у возбудителей ИМС [8, 33, 34].

Уровень современных знаний о биологических свойствах возбудителей ИМС позволяет выделить следующие основные атрибуты уропатогенности бактерий (рис. 5):

- *адгезины* – поверхностные образования пептидной природы – пили, фимбрии и др., обеспечивающие за счет неспецифического (электростатического, гидрофобного) и специфического (лиганд-рецепторного) связывания патогенов с клетками макроорганизма колонизацию инфицированных тканей хозяина;

- *инвазины* – соединения, нередко – с ферментативной активностью, ответственные за проник-

новение патогенов через биомембраны во внутреннюю среду и клетки макроорганизма;

- *токсины* – биомолекулы с различными деструктивными эффектами, вектор действия которых нацелен на повреждение тканей, дезорганизацию регуляторных систем и нарушение гомеостаза макроорганизма;

- *факторы персистенции* – комплекс многочисленных свойств и механизмов, определяющих защиту инфекционных агентов от эффекторов иммунитета и, тем самым, спо-

собствующих их выживанию и длительному персистированию в макроорганизме [35].

Кроме того, для паразитирования возбудителей в организме хозяина им требуются и другие свойства, имеющие отношение (хотя и косвенное) к патогенности бактерий и повышающие возможность их существования в специфических условиях внутренней среды макроорганизма. К таким характеристикам относятся:

- *метаболические особенности* патогенов, позволяющие им адаптироваться к определенным физико-химическим параметрам среды обитания (rH_2 , pH, pO_2 , осмоляльность) и дефициту трофических субстратов или/и микроэлементов (ионы железа, марганца и др.);

- *биоценоотические особенности* инфекционных агентов, связанные с продукцией ими *биоцинов* (бактерио- и микроцины, другие субстанции, обеспечивающие антагонистические эффекты в отношении микрофлоры слизистых оболочек, колонизируемых патогенами) или с их устойчивостью к аналогичным факторам индигенной микрофлоры макроорганизма (например, за счет проявления ими антибиотико- и бактериоцинорезистентности, каталазной/пероксидазной и супероксиддисмутазной активностей).

Таким образом, чтобы состояться в качестве возбудителя пиелонефрита, микроорганизмы должны обладать определенным набором патогенетически значимых свойств (признаки уропатогенности), среди которых ключевое место занимают факторы персистенции (факторы «иммунорезистентности»), обеспечивающие выживание возбудителей при контакте с эффекторами иммунитета во внутренней среде макроорганизма на всех основных этапах патогенеза ИМС. Объединяющим началом для данной группы факторов служит их антисанационная направленность. Однако при реализации бактериями своего уропатогенного потен-

Таблица 2

**Ведущие факторы риска (ФР) развития ИМС
(в соответствии с их причастностью к реализации отдельных этапов патогенеза)**

Этапы патогенеза эндогенных ИМС	Результат действия ФР	Группы факторов риска (ФР) развития ИМС	
		Эндогенные ФР*	Экзогенные ФР
1. Вегетирование уропатогенов в биотопах тела человека (преморбидный этап)	Снижение колонизационной резистентности и формирование эндогенных источников уропатогенов	ДБК, ОКИ, ОВИ, патология ЖКТ и печени Иммунодефицит Недоношенность, новорожденность	Контакт (в том числе – внутриутробный, семейный и госпитальный) с уропатогенами Антибиотико- и химиотерапия Искусственное вскармливание
2. Миграция уропатогенов во внутреннюю среду и ОМС макроорганизма (этап транслокации)	Ослабление иммунологических барьеров макроорганизма, развитие бактериемии и инфицирование почек и уротракта	ДБК, ОКИ, ОВИ, патология ЖКТ и печени Иммунодефицит (в т.ч. – при лейкозах, онкопатологии, эндокринопатиях)	Стрессовые воздействия (в том числе переохлаждение, травма и др.) Антибиотико- и химиотерапия Экотоксиканты
3. Фиксация уропатогенов в ОМС (почки и/или уротракт) макроорганизма (этап колонизации)	Облегчение колонизации уропатогенами инфицированных ОМС макроорганизма	Наличие в ОМС рецепторов для уропатогенов Нарушения пассажа мочи (в том числе при ПМР, АОМС, АПЖ, НДМП, МКБ, АПЖ, ДБК, беременности и др.)	Контакт при беременности с тератогенами Стрессовые воздействия Нарушение диеты (при склонности к нефролитиазу)
4. Инициация воспаления в ОМС макроорганизма (этап альтерации)	Потенцирование воспалительной реакции в тканях инфицированных ОМС макроорганизма	ТИН различной этиологии Рефлюкс-нефропатии, уропатии, МКБ Иммунодефицит	Стрессовые воздействия Экотоксиканты с иммуносупрессией и нефротоксичностью
5. Элиминация уропатогенов из ОМС (этап санации) или переживание уропатогенов в них (этап персистенции)	Снижение эффективности механизмов саногенеза, формирование условий для персистенции уропатогенов в ОМС макроорганизма	Нарушения гемо- и лимфоцинамики (в том числе в результате нефросклероза) Иммунодефицит (в том числе по s-IgA)	Экотоксиканты с иммунодепрессией и нефротоксичностью Антибиотико- и химиотерапия

Примечание. АОМС – аномалии органов мочевыделительной системы; АПЖ – аденома предстательной железы; ДБК – дисбиоз кишечника; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; МКБ – мочекаменная болезнь; НДМП – нейрогенная дисфункция мочевого пузыря; ОВИ – острые вирусные инфекции; ОКИ – острые кишечные инфекции; ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс; ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит.

циала важную роль играют дополнительные условия – факторы риска.

Факторы риска развития пиелонефрита.

Под факторами риска (ФР) понимают причины и/или условия (экзо- и эндогенные), увеличивающие вероятность развития заболевания, неблагоприятного его течения или исхода [1, 36]. Применительно к пиелонефриту они многочисленны и хорошо известны [3, 5, 31,]. С учетом «патогенетической причастности» отдельных факторов риска к реализации конкретных этапов патогенеза ИМС [6, 12, 17] их можно сгруппировать в несколько блоков (табл. 2):

1) факторы, снижающие колонизационную резистентность макроорганизма и обеспечивающие формирование у него эндогенных источников потенциально уропатогенных бактерий (преморбидный этап);

2) факторы, интенсифицирующие процесс транслокации бактерий из исходных биотопов в

лимфокровеносную систему макроорганизма и приводящие к развитию бактериемии и инфицированию почек и мочевого тракта (этап транслокации);

3) факторы, облегчающие фиксацию уропатогенов в ОМС и способствующие бактериальной колонизации паренхимы почек и мочевыводящих путей (этап колонизации);

4) факторы, благоприятствующие возникновению инфекционно-воспалительного процесса в ОМС, потенцирующие и модифицирующие его (этап альтерации);

5) факторы, снижающие эффективность механизмов санации ОМС и создающие условия для персистенции уропатогенов в них (этап персистенции).

Среди известных ФР развития пиелонефрита приоритетные позиции занимают дисбактериоз кишечника (независимо от его генеза), иммунодефицитные состояния (независимо от их типа – первичные или вторичные), стрессовые воздействия

(независимо от их природы) и нарушения уродинамики (независимо от их характера), поскольку эти факторы тесно ассоциированы с ключевыми звеньями патогенеза данного заболевания и, прежде всего, с процессами транслокации кишечной микрофлоры, инфицирования и колонизации почечной ткани [2, 14, 23, 37].

Так, дисбактериоз кишечника благоприятствует формированию и поддержанию в организме источника потенциальных уропатогенов, а также способствует миграции кишечной флоры во внутреннюю среду организма и ОМС; сочетание дисбиоза кишечника с эндотоксинемией и обусловленные эндотоксинемией изменения тонуса гладкой мускулатуры уротракта с развитием функциональных нарушений уродинамики облегчают фиксацию возбудителей на уроэпителии; ассоциированный с ней ЦИК-опосредованный тубулоинтерстициальный нефрит потенцирует развитие воспалительного процесса в почках при бактериальной интервенции и, наконец, нарастающий при ней вторичный иммунодефицит не только создает благоприятные условия для многократного инфицирования почек, но и способствует длительному переживанию уропатогенов в них. Следует учитывать, что нарушения микробиоценоза кишечника часто формируются у новорожденных (особенно недоношенных) и детей раннего детского возраста [19], а также у больных с острой и хронической воспалительной патологией, в том числе, при острых кишечных инфекциях (ОКИ), острых вирусных инфекциях (ОВИ), заболеваниях желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, печени и желчевыводящих путей [23, 29, 32, 38]. Дисбиотические состояния кишечника возникают при гипо- или авитаминозах, нерациональной антибиотико- и химиотерапии, раннем искусственном вскармливании и действии других экзогенных факторов [17, 23]. Если в патогенезе пиелонефрита нарушенный микробиоценоз кишечника выполняет функцию «аккумулятора» потенциальных уропатогенов, то стрессовые воздействия и иммунодефицитные состояния служат своеобразными «пусковыми» и «разрешающими» факторами, обеспечивающими возбудителям возможность транслоцироваться в почки, инициировать воспалительный процесс и длительно паразитировать в почечной ткани [17, 39]. Эффективной бактериальной колонизации почечной паренхимы в значительной степени способствуют нарушения уродинамики вследствие морфологических и/или функциональных причин, препятствующих нормальному оттоку мочи из почек и снижающих результативность их гидродинамической санации, что может быть обусловлено многочисленными анома-

лиями органов мочевой системы (АОМС), пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря (НДМП), мочекаменной болезнью (МКБ) и другими состояниями, ведущими к изменениям моторики и проходимости мочевыводящих путей и нарушениям внутривнепочечного пассажа мочи [1, 3, 31]. В фиксации уропатогенов в почках, помимо уростаза, существенная роль принадлежит присутствию на почечном уроэпителии рецепторных структур для адгезии возможных возбудителей пиелонефрита (их генетическая детерминированность и патогенетическая значимость вносят элемент фатальности в развитие ренальной инфекции, что находит свое отражение в наследственном характере данной патологии). В частности, рецепторный аппарат уроэпителиа у больных пиелонефритом часто содержит Р-антигены, повышающие тропность к почечной ткани эшерихий, несущих РАР-пили [3, 40]. Кроме того, снижению темпов элиминации бактерий из почек способствует дефицит секреторных иммуноглобулинов класса А (s-IgA), связанный либо с угнетением синтеза антител, либо с их разрушением уропатогенами под действием IgA-протеаз [6, 37, 41].

Известны ФР, потенцирующие и модифицирующие инфекционно-воспалительный процесс в почках (этапы альтерации и персистенции): тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) различного генеза, гипопластическая дисплазия почек, уропатии, рефлюкс-нефропатии и дизметаболические нефропатии, при которых наблюдается нестабильность цитомембран, индуцированная повышенным уровнем перекисного окисления липидов, и развивается прогрессирующий нефросклероз [12, 42].

Таким образом, острый пиелонефрит или обострение (рецидив) хронического пиелонефрита являются дискретными событиями на фоне сложных взаимоотношений, складывающихся между макроорганизмом и обитающей в нем микрофлорой. Их возникновение, течение и исход зависят как от качественных характеристик возбудителя (уропатогенный биофиль), так и от наличия эндо- и экзогенных ФР, что необходимо учитывать при диагностике, терапии и профилактике указанной патологии.

Клинико-микробиологические подходы к диагностике пиелонефрита. В современной нефрологии особое значение приобретает разработка оптимальных диагностических алгоритмов выявления комплекса наиболее информативных клинико-лабораторных признаков и патогенетически значимых факторов риска пиелонефрита [2, 15]. Для верификации диагноза и характеристики патомор-

фогистологических изменений пораженного органа высоко информативны данные инструментальных методов исследования (УЗИ почек с доплерографией интравенального кровотока, магнитно-резонансная урография, цистография, цистоскопия, урофлоуметрия, нефросцинтиграфия и др.). При оценке функционального состояния важны специальные лабораторные исследования парциальных почечных функций (нарушения реабсорбционной функции проксимальных почечных канальцев, появление в моче низкомолекулярных плазменных белков, в том числе β_2 -микроглобулина и лизоцима), что имеет принципиальное значение как для установления степени и характера повреждения органа, так и дифференциальной диагностики различных вариантов ренальной патологии. Среди диагностических методов в нефроурологии важное место занимают микробиологические исследования, позволяющие: подтвердить инфекционный генез развившей воспалительной патологии в ОМС, провести видовую идентификацию инфекционных агентов заболевания, оценить их уропатогенный потенциал и чувствительность к антибактериальным препаратам, обнаружить источники (резервуары) возбудителей ИМС. При этом ключевым клинико-лабораторным признаком пиелонефрита является бактериурия.

На основе анализа литературных данных и результатов собственных исследований, нами предложена *клинико-микробиологическая классификация бактериурии* [15], которая позволяет охарактеризовать этот клинико-лабораторный симптом, опираясь на градацию таких группирующих признаков, как течение бактериурии, степень обсемененности мочи, структура, видовой состав уромикрофлоры и наличие у нее маркеров уропатогенности, исход бактериурии и ее отношение к патологии (табл. 3).

В типичных эпизодах острого и рецидивов хронического пиелонефрита, когда на фоне яркой клинической картины заболевания отмечается высокая степень микробной обсемененности мочи, трудностей с интерпретацией выявленной бактериурии не возникает. Сложности в ее оценке появляются при обнаружении низкой степени бактериурии, а также в случаях отсутствия или «стертой» симптоматики ИМС, когда решается вопрос о наличии латентного или вяло текущего патологического процесса в ОМС.

Считается, что на ассоциированность бактериурии с ИМС указывает повторный высеив уромикрофлоры одного вида, даже если ее численность в моче не достигает диагностически значимого порога – 10^4 КОЕ/мл и выше [25, 31]. Л.М. Гордиенко (1995)

Таблица 3

Клинико-микробиологическая классификация бактериурии [Гриценко В.А., Вялкова А.А., Бухарин О.В., 1997]

Группирующие признаки	Варианты бактериурии с учетом градации группирующего признака
1. Бактериурия по течению	1.1. Эпизодная (однократная) 1.2. Рецидивирующая (периодически регистрируемая в течение 1 мес и более): 1.2а. со сменой вида уромикрофлоры 1.2б. без смены вида уромикрофлоры 1.3. Персистирующая (постоянно регистрируемая в течение 1 мес и более): 1.3а. со сменой вида уромикрофлоры 1.3б. без смены вида уромикрофлоры
2. Бактериурия по степени обсемененности	2.1. Низкая степень (<1000 КОЕ в 1 мл) 2.2. Средняя степень (<100 000 КОЕ в 1 мл) 2.3. Высокая степень (100 000 КОЕ и более в 1 мл)
3. Бактериурия по структуре уромикрофлоры	3.1. Монофлора (однотипные микроорганизмы) 3.2. Микст-флора (ассоциации микроорганизмов)
4. Бактериурия по видовому составу уромикрофлоры и других паразитов	4.1. Бактериальные агенты: 4.1.1. грамотрицательные аэробные палочки (энтеробактерии, псевдомонады и др.) 4.1.2. грампозитивные кокки (энтерококки и др.) 4.1.3. микобактерии туберкулеза 4.1.4. хламидии, микоплазмы 4.1.5. анаэробные неспорообразующие бактерии 4.1.6. L-трансформированные формы бактерий 4.2. Небактериальные паразиты: вирусы (вирусурия), грибы (микоурия), простейшие (протистурия); гельминты или их яйца (гельминтурия)
5. Бактериурия по наличию у флоры маркеров уропатогенности	5.1. Микрофлора без маркеров уропатогенности 5.2. Микрофлора с маркерами уропатогенности: 5.2а. с отдельными маркерами уропатогенности 5.2б. с комплексом маркеров уропатогенности
6. Бактериурия по исходу	6.1. Благоприятный исход: 6.1а. санация уротракта без лечения 6.1б. санация уротракта в результате лечения 6.2. Неблагоприятный исход: 6.2а. переход в рецидивирующую бактериурию 6.2б. переход в персистирующую бактериурию
7. Бактериурия по отношению к патологии	7.1. Симптом патологии нижних отделов уротракта (уретрит, простатит, цистит и др.) 7.2. Симптом патологии почек (пиелонефрит, абсцесс почки, апостематозный нефрит и др.) 7.3. Симптом экстранефроурологической патологии (бактериемия, дисбактериоз кишечника, стресс и др.)

указывает, что для определения патологического характера бактериурии у детей и ее связи с пиелонефритом можно использовать следующие дополнительные критерии: длительное систематическое обнаружение в моче микроорганизмов (независимо от их численности); видовая принадлежность уромикрорфлоры к энтеробактериям (доминирующие уропатогены); наличие у выделенной из мочи микрофлоры выраженных персистентных свойств (уропатогенный потенциал). При этом важное значение имеет динамический контроль (мониторинг) микробиологического уростатуса, который позволяет зарегистрировать тип течения бактериурии и изменения количественно-качественных параметров микрофлоры мочи.

Учитывая, что наибольшие трудности при идентификации возбудителей ИМС возникают при обнаружении в моче *E. coli* в невысоком титре, особую актуальность приобретают способы, позволяющие среди изолятов дифференцировать уropатогенные варианты кишечной палочки от непатогенных эшерихий – случайных контаминантов или транзитной флоры. Для идентификации уropатогенных *E. coli* – возбудителей пиелонефрита нами предложена математическая модель, основанная на интегральной оценке у уроизолятов эшерихий комплекса персистентных и других биологических свойств, информативность которых убывала в ряду: персистентные признаки (АИА, АКА, АЛА) > маркер антибиотикорезистентности > лактозонегативность, серорезистентность, гемолитическая активность > адгезивная способность (индекс адгезии) и колициногенная активность [14].

В обобщенном виде взгляд на результаты микробиологического исследования мочи можно свести к следующим позициям [6]:

- бактериурию следует трактовать, прежде всего, как признак инфицированности ОМС, и лишь после установления ее патологического характера – как симптом ИМС, поскольку в ряде случаев она может носить транзитный характер и быть проявлением экстранефроурологической патологии (бактериемия, сепсис, дисбиоз кишечника, стрессовые ситуации и т.п.), а не инфекционно-воспалительных заболеваний ОМС;

- к клинко-микробиологическим критериям патологического характера бактериурии (ассоциированности с ИМС) в порядке убывания их диагностической значимости относятся следующие ее особенности: наличие в моче уropатогенных вариантов микроорганизмов (т.е. обладающих комплексом маркеров уropатогенности) > персистирующий и рецидивирующий типы течения бактериурии > высокая и средняя степень бактериальной обсе-

менности мочи > принадлежность уроизолятов к доминирующим (энтеробактерии, стафило- и энтерококки) и «минорным» (псевдомонады, бактероиды, грибы рода *Candida* и др.) видам возбудителей ИМС;

- отсутствие бактериурии у больных с клинической симптоматикой ИМС не исключает данной патологии, а побуждает к проведению мониторинга микробиологического уростатуса с привлечением более чувствительных методов выявления возбудителей в моче (ПЦР-диагностика, техника культивирования анаэробных микроорганизмов, среды для выделения L-трансформированных форм бактерий).

Определенное диагностическое значение имеют клинко-лабораторные маркеры ИМС, однако они не патогномоничны для пиелонефрита и могут встречаться и при другой патологии [2, 31, 43]. Лейкоцитурия при разных вариантах ИМС встречается далеко не всегда, а степень ее выраженности подвержена вариabельности, отражающей динамику активности ренального инфекционно-воспалительного процесса и структурно-функциональных изменений почечной паренхимы [31, 43]. Применение количественных методов (проба Нечипоренко или Каковского–Аддиса) исследования существенно повышает диагностическую значимость обнаружения лейкоцитов в моче и позволяет выявить патологическую лейкоцитурию у большинства больных пиелонефритом (80–90%).

Важное место в диагностике пиелонефрита отводится активному поиску у больного патогенетически значимых и высоко информативных факторов риска (ФР) развития пиелонефрита [1, 5, 26, 27, 30]. Максимальной диагностической (и прогностической) информативностью (с учетом меры Кульбака) обладают такие признаки, как наличие у ребенка аномалий органов мочевогоделительной системы (2,5 усл.ед.), дизметаболических нарушений, сопровождающихся повышенной экскрецией с мочой оксалатов (1,5), уратов (1,1) и кальция (1,0), снижением антикристаллообразующей способности мочи (2,1), а также ряд клинко-микробиологических маркеров: наличие у ребенка симптомов дисбиоза кишечника (1,7), низкий титр (<10⁹ КОЕ/г) фекальной бифидофлоры (1,6), сниженное (<10) соотношение «бифидобактерии/энтеробактерии» в кишечнике (2,5) и обнаружение в кишечной микрофлоре энтеробактерий (в том числе эшерихий) с выраженными персистентными свойствами (1,5–3,3).

Терапия и профилактика пиелонефрита.

Лечение детей с пиелонефритом должно быть индивидуальным, комплексным, достаточным, но не

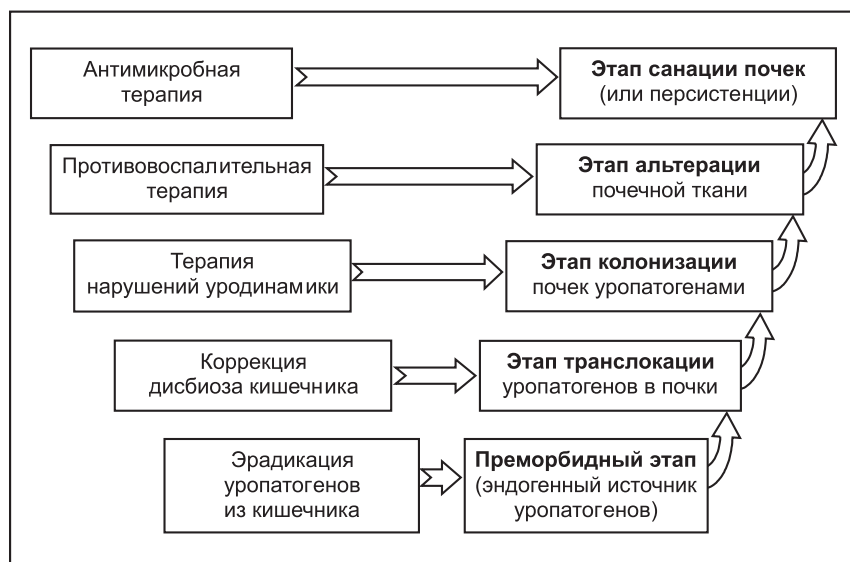


Рис. 6. Соответствие направлений этиопатогенетической терапии этапам развития пиелонефрита.

чрезмерным, и направленным, в первую очередь, на устранение причин, условий и механизмов развития заболевания, т.е. этиотропным и патогенетическим [2, 42, 44]. Его необходимо проводить по нескольким основным и взаимодополняющим направлениям в соответствии с ключевыми этапами патогенеза данного заболевания (рис. 6):

1. *Антимикробная терапия*, ориентированная на уничтожение возбудителей пиелонефрита в почках. Основная цель – санация ОМС от уропатогенных микроорганизмов.

2. *Противовоспалительная (в широком смысле) терапия* различными препаратами, в том числе – детоксикационными, иммуномодулирующими, антиоксидантными и противосклеротическими, а также средствами, улучшающими лимфо- и гемодинамику и функционирование митохондрий клеток почек. Основная цель – купирование деструктивно-воспалительных процессов (альтерация тканей) в почках с восстановлением их функций.

3. *Терапия функциональных и органических (обструктивных) расстройств уродинамики*. Основная цель – нормализация оттока мочи по уротракту, т.е. устранение причины, способствующей бактериальной колонизации ОМС.

4. *Коррекция дисбиотических нарушений кишечного микробиоценоза*. Основная цель – снижение вероятности транслокации кишечной микрофлоры и, следовательно, реинфицирования ОМС.

5. *Эрадикация потенциальных возбудителей ИМС из кишечника*. Основная цель – ликвидация эндогенного источника уропатогенов.

В настоящее время для санации ОМС от уропатогенных микроорганизмов имеется достаточно широкий и разнообразный арсенал антимикроб-

ных (более узко – антибактериальных) препаратов, включающий антибиотики, сульфаниламиды, производные нитрофурана, препараты из группы нефторированных хинолонов – производные 8-оксихинолина, налидиксовая и пипемидиновая кислоты. Однако достижение ожидаемого эффекта зависит не столько от объема имеющихся средств, сколько от правильного выбора конкретных препаратов на основе данных о чувствительности к ним выделенных возбудителей. Использование адекватных препаратов в необходимой дозе позволяет достаточно быстро (в течение нескольких дней) добиться элими-

нации бактерий из уротракта ребенка [6, 42], тогда как пролонгированный прием химиопрепаратов и антибиотиков (особенно широкого спектра действия) может негативно отразиться на состоянии микробиоценоза кишечника [29, 32, 38] и, фактически, является ятрогенной причиной формирования условий для транслокации кишечной микрофлоры и реинфицирования ОМС.

Наиболее оптимальным вариантом следует признать «ступенчатую терапию», предусматривающую последовательную смену пути введения антибиотиков из одной группы с парентерального вначале активной фазы заболевания на последующий их прием *per os* при стихании патологического процесса [2]. Антимикробные препараты, применяемые для элиминации уропатогенов из эндогенного источника, по сути, являются средствами реализации пятого направления этиопатогенетической терапии ИМС – минимизации отрицательных последствий употребления антибиотиков и химиопрепаратов, чему способствует более активное использование фитопрепаратов, антисептического действия которых определяется наличием в них лекарственных трав с биологически активными веществами: арбутина, таннина, алкалоидоподобных соединений и др. [31, 42, 43]. Интерес к фитопрепаратам возрос в связи с обнаружением у части из них (ромашка, мать-и-мачеха, тысячелистник и др.) ингибирующего влияния на персистентный потенциал возбудителей ИМС, характерного для некоторых антибиотиков (из групп аминогликозидов и цефалоспоринов третьего поколения) [45].

Несмотря на то, что при оптимальном выборе антимикробных препаратов санация ОМС от уропатогенов достигается относительно легко, она не

Таблица 4

**Общая характеристика дизбиозкорректирующих средств и препаратов,
рекомендуемых при терапии больных пиелонефритом**

Наименование мероприятий	Средства и препараты (примеры)	Дополнительные эффекты
Оптимизация моторно-секреторной функции кишечника	Антистрессоры (седативные фитопрепараты) Диетотерапия (стол 3 – при запорах, стол 4 – при диарее) Ферментные препараты (мезим-форте, креон), фестал, карсил, желчегонные, панзинорм, витамины	Стимуляция индигенной флоры Детоксикация
Организация функционального питания	Пищевые волокна (морковь, свекла, бананы и др.) Кисломолочные смеси (бифидо- и лактокефиры) Бифидогенные продукты (олигосахариды, соя, дрожжевой экстракт и др.), NAN кисломолочный, Нестожен 1,2, NAN 1,2 и др.	Улучшение перистальтики кишечника Стимуляция индигенной флоры Детоксикация
Регуляция индигенной флоры кишечника	Пребиотики: хилак-форте, лактулоза (дюфалак), парааминометилбензойная кислота (памба) Пробиотики: бифидо-, лакто- и колибактерины, линекс	Иммуномодуляция Деконтаминация кишечника от аллохтонной флоры
Устранение токсинов и токсичных продуктов кишечной микрофлоры (детоксикация)	Препараты на основе угля (СКН, карболен), природных полимеров (полипепфан), силикатов (сметка, неосмектин)	Деконтаминация кишечника от аллохтонной флоры Десенсибилизация
Селективная деконтаминация кишечника от потенциальных уропатогенов (эрадикация)	Антимикробные препараты Бактериофаги (моно- и полифаги) Иммуноглобулины (КИП, кипацид) Пробиотики (линекс, энтерол)	Иммуномодуляция Десенсибилизация Стимуляция индигенной флоры

Примечание. Таблица составлена с учетом данных, представленных в публикациях [Шендеров Б.А., Манвелова М.А., 1997; Бондаренко В.М. и соавт., 2003; Лобзин Ю.В. и соавт., 2003].

гарантирует окончательного выздоровления больного или наступление у него длительной ремиссии заболевания, поскольку в организме может сохраняться эндогенный источник возбудителей ИМС, а усугубляемые приемом антибиотиков и химиопрепаратов дисбиотические нарушения кишечной микрофлоры представляют реальную опасность реинфицирования почек и уртракта. Очевидно, указанные причины лежат в основе частого рецидивирования пиелонефрита, наблюдаемого после успешно проведенного устранения нарушений уродинамики у больных с обструктивными вариантами данной патологии (например после оперативной коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса) [12].

Для повышения эффективности терапии и предупреждения рецидивирования пиелонефрита необходимо проводить комплекс лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий с коррекцией дисбиотических нарушений кишечного микробиоценоза и эрадикацией потенциальных возбудителей ИМС из кишечника. Использование биопрепаратов (про- и пребиотики) уже находит место в рекомендуемых схемах терапии пиелонефрита как самостоятельное и патогенетически значимое, направленное на устранение, возникающих вследствие болезни и/или приема антибиотиков, сдвигов в кишечном микробиоценозе [2, 3, 42].

В настоящее время коррекция дисбаланса в

кишечном микробиоценозе базируется на нескольких ключевых взаимодополняющих принципах [23, 29, 38, 46]:

- оптимизация моторно-секреторной деятельности кишечника и организация функционального питания как основа для нормализации кишечного микробиоценоза;
- регуляция количественных параметров «ведущих» представителей индигенной флоры (главным образом, анаэробного звена) кишечного микробиоценоза как способ стабилизации микробиологического равновесия в кишечнике;
- устранение токсинов и токсичных продуктов жизнедеятельности кишечной микрофлоры как метод борьбы с общей интоксикацией организма, сопутствующей дисбиозу кишечника;
- селективная деконтаминация кишечника от представителей патогенной и потенциально патогенной (при ИМС – прежде всего, уропатогенной) микрофлоры как радикальный подход к ликвидации эндогенного источника возбудителей ИМС путем их эрадикации из кишечника.

Общая характеристика средств и препаратов, используемых для коррекции дисбиотических нарушений микрофлоры кишечника при пиелонефрите, представлена в табл. 4. Для восстановления нарушенного микробиоценоза кишечника требуются (учет особенностей микрофлоры и клинического состояния конкретного больного, комбинирован-

ное использование различных средств и препаратов). Основанием к прекращению лечебных мероприятий служит улучшение состояния больного (отсутствие клинических признаков дисбактериоза кишечника) и положительные результаты бактериологических исследований фекалий и мочи, проведенных (желательно двукратно) спустя 2–3 нед после окончания курса приема пробиотиков. При стабилизации кишечной микрофлоры соблюдение диеты и функциональное питание должны оставаться атрибутами повседневной жизни больных с пиелонефритом и лиц из группы риска по его развитию.

При пиелонефрите лечебно-реабилитационные мероприятия включают применение медикаментозной терапии препаратами:

- с иммуномодулирующим действием (иммунорикс, нуклеинат натрия, ликопид и др.);
- с антиоксидантной и антисклеротической активностью (витамины А, Е, С, β-каротин, селен-содержащие препараты – триовит, селцинк, пленил);
- с эффектом коррекции вторичной дисфункции митохондрий (препараты коэнзима Q₁₀, L-карнитин, никотинамид, димефосфон, кудесан и др.);
- с эффектом улучшения почечной лимфо- и гемодинамики (трентал, венорутон, троксевазин, актовегин, курантил – по показаниям).

Положительный эффект оказывают физиотерапевтические процедуры [31, 43].

При достижении клинико-лабораторной ремиссии в рамках профилактики обострений пиелонефрита рекомендуется настойчиво осуществлять противорецидивные мероприятия, ориентированные на уменьшение негативного воздействия факторов риска развития данных заболеваний, а именно:

- на ликвидацию эндогенного источника потенциальных возбудителей ИМС и условий для его формирования (селективная деконтаминация кишечника от возможных уропатогенов; уменьшение сроков пребывания в стационаре как способ предупреждения госпитальных уроинфекций);
- на предотвращение транслокации потенциальных уропатогенов из кишечника во внутреннюю среду макроорганизма (стабилизация кишечного микробиоценоза, особенно – его анаэробного звена; «антистрессовые» программы);
- на устранение причин, способствующих нарушению уродинамики и, тем самым, облегчающих колонизацию ОМС уропатогенами (консервативная или оперативная коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса; хирургическое «исправление» аномалий ОМС; борьба с нейрогенным мочевым пузырем и обменными нарушениями);
- на снижение иммунобиологической компро-

метированности ОМС (восстановление гемо- и лимфодинамики в пораженном органе; терапия ту-булоинтерстициального поражения; коррекция метаболических нарушений; десенсибилизирующая и иммунокорригирующая терапия).

Таким образом, достигнутые за последнее время успехи в расшифровке этиологии и патогенеза пиелонефрита, осознание роли дисбиоза кишечника как важного фактора риска его развития, накопленный опыт эффективной коррекции дисбиотических нарушений кишечной микрофлоры позволяют надеяться на значительный прогресс в терапии и профилактике данной патологии у детей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Калугина ГВ, Клушанцева МС, Шехаба ЛФ. *Хронический пиелонефрит*. Медицина, М., 1993; 240
2. Леванов АВ. Феномен бактериальной транслокации условно-патогенных микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта. *Антибиот и химиотер* 2001; 46(5): 28-30
3. Райхер ЛИ. Антиэндогенный иммунитет, формирование, функции и детекция. *Журн микробиол* 1998;(2): 9-12
4. Foxman B, Zhang L, Palin K, Tallman P et al. Bacterial virulence characteristics of *Escherichia coli* isolates from first-time urinary tract infection. *J Infect Dis* 1995; 171 (6): 1514-1521
5. Вялова АА. *Роль факторов предрасположенности в формировании и хронизации тубулоинтерстициального нефрита у детей*: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М., 1989; 46
6. Гриценко ВА. Микробиологические аспекты инфекции мочевыводительной системы. В: Бухарин ОВ, ред. *Экология микроорганизмов человека*. УрО РАН, Екатеринбург, 2006; 289-470
7. Коровина НА, Захарова ИН, Мумладзе ЭБ, Гаврюшова ЛП. Диагностика и лечение пиелонефрита у детей (Пособие для врачей). Медпрактика-М, М., 2003; 72
8. Гриценко ВА, Дерябин ДГ, Брудастов ЮА, Бухарин ОВ. Механизмы уропатогенности бактерий. *Журн микробиол* 1998;(6): 93-97
9. Дерябин ДГ. *Стафилококки: экология и патогенность*. УрО РАН, Екатеринбург, 2000; 239
10. Орлов ВГ, Крылов ВП. *Пять принципов комбинированной терапии кишечного дисбактериоза. Дисбактериозы и эубиотики*. М., 1996; 28
11. Бухарин ОВ, Гриценко ВА, Вялова АА. Факторы уропатогенности бактерий: роль в патогенезе и значение в диагностике пиелонефрита. *Нефрология и диализ* 2001; (4): 469-475
12. Вялова АА, Гриценко ВА. Роль инфекции в развитии соматической патологии у детей. В: *Соматические болезни у детей. Руководство для врачей*. В: Игнатова МС, ред. ИПК «Южный Урал», М.-Оренбург, 2002; 40-73
13. Гриценко ВА. Внекишечные эшерихиозы как междисциплинарная проблема: Нозология, эпидемиология, патогенез. *Эпидем и инф бол* 2000; (4): 49-53
14. Гриценко ВА. *Роль факторов персистенции в биологии и экологии Escherichia coli*: Дис. ...д-ра мед. наук. Оренбург, 2001; 315
15. Гриценко ВА, Вялова АА, Бухарин ОВ. Патогенетическое обоснование клинико-микробиологической классификации бактериурии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 1997; (5): 43-48
16. Straube E, Kretschmar M, Schmidt G et al. Is *Escherichia coli* invading tubuloe epithelial cells? *Zbl Bact* 1992; (277): 193-203
17. Гриценко ВА, Бухарин ОВ, Вялова АА. Факторы рис-

ка развития пиелонефрита у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 1999; (6): 18-24

18. Шендеров БА, Манвелова МА. Функциональное питание и пробиотики: микрoэкологические аспекты. Агар, М., 1997; 24

19. Зыкова ЛС, Челпаченко ОЕ. Влияние лекарственных препаратов на выраженность персистентных свойств у уропатогенных штаммов энтеробактерий у детей. *Журн микробиол* 1996; (3): 84-86

20. Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infection. Role of host defenses. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11 (3): 531-549

21. Watanabe DSA, Michelin LA, Montelli AC. Urinary tract infections by *Escherichia coli* – correlation of virulence, serogroups and clinical characteristics. *Rev Bras Patol Clin* 1991; 27(4): 111-117

22. Арьев АЛ. Терапевтические аспекты тубулоинтерстициального нефрита. Сб. трудов IV нефрологического семинара. ТНА, СПб., 1996; 34-40

23. Бондаренко ВМ, Грачева НМ, Мацулевич ТВ. Дисбактериозы кишечника у взрослых. КМК, М., 2003; 224

24. Набока ЮЛ. Вирусно-бактериальные ассоциации при пиелонефрите у детей: Дис. ...д-ра мед. наук. Ростов н/Дону, 2006; 216

25. Barnett BJ, Stephens DS. Urinary tract infection: an overview. *Am J Med Sci* 1997; 314: 245-249

26. Вострикова МВ. Клинико-микробиологические критерии диагностики инфекции мочевой системы у детей. Дис. ...канд. мед. наук. Оренбург, 2006; 143

27. Громова ГГ. Микробиологические критерии ранней диагностики пиелонефрита у детей. Дис. ...канд. мед. наук. Оренбург, 1996; 136

28. Данилова ЕИ. Клинико-микробиологическое обоснование применения пре- и пробиотиков в комплексной терапии хронического пиелонефрита у детей. Дис. ...канд. мед. наук. Оренбург, 2006; 133

29. Лыкова ЕА, Бондаренко ВМ, Воробьев АА и др. Бактериальная эндотоксинемия у детей с дисбиозом кишечника. *Журн микробиол* 1999; (3): 67-70

30. Гордиенко ЛМ. Клинико-микробиологические подходы к ранней диагностике пиелонефрита у детей. Дис. ...канд. мед. наук. Оренбург, 1995; 158

31. Клембовский АИ. Морфологическая характеристи-

ка почечной ткани у детей в норме и при патологии. В: *Болезни почек у детей*. М., 1973; 37-40

32. Воробьев АА, Абрамов НА, Бондаренко ВМ, Шендеров БА. Дисбактериозы – актуальная проблема медицины. *Вестн РАМН* 1997; (3): 4-7

33. Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 80-128

34. Levchenko E, Laby C, Levy J, Ham H, Piepsz A. Treatment of children with acute pyelonephritis: a prospective randomized study. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 878-884

35. Бухарин ОВ. Персистенция патогенных бактерий. Медицина, М., 1999; 367

36. Бржезовский ММ. Методологические аспекты изучения факторов риска неинфекционных заболеваний у детей. *Педиатрия* 1990; (3): 67-72

37. Анохин ВА, Бондаренко ВМ, Поздеев ОК, Халиуллина СВ. Бактериурия: этиология, механизмы формирования, прогноз. Фэн, Казань, 2004; 160

38. Шулутоко БИ. *Болезни печени и почек*. Ренкор, СПб., 1995; 480

39. Лобзин ЮВ, Макарова ВГ, Корвякова ЕР, Захаренко СМ. Дисбактериоз кишечника. Фолиант, СПб., 2003; 256

40. Smith H. Virulence determinants of *Escherichia coli*: present knowledge and questions. *Can J Microbiol* 1992; 38: 747-752

41. Бондаренко ВМ. Бактериальные IgA протеазы. *Журн микробиол* 1998; (2): 121-125

42. Яковлев СВ. Пиелонефрит в практике врача-терапевта. Университеты практического врача. В: *Инфекции в амбулаторной практике*. М., 2002, (1): 74-81

43. Езерский РФ. *Пиелонефрит у детей*. Медицина, Л., 1977; 216

44. Krzeska I, Ostojka J, Dzierzanowska D. The role of *E. coli* adhesiveness in the pathogenesis and clinical course of urinary tract infections. *Pol Tyg Lek* 1992; 47(7): 706-709

45. Игнатова МС, Вельтищев ЮЕ. *Детская нефрология: Руководство для врачей*. Л., 1989; 456.

46. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста*. СПб., 2008; 600.

Поступила в редакцию 06.10.2010 г.

Принята в печать 17.11.2010 г.

© А.Л.Арьев, Н.А.Овсянникова, 2010
УДК 616.831+616.1+616.61]-053.9

А.Л. Арьев¹, Н.А. Овсянникова¹

ГЕРИАТРИЧЕСКИЙ ЦЕРЕБРОКАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

A.L. Ariev, N.A. Ovsiannikova

GERIATRIC CEREBROCARDIORENAL SYNDROME

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

РЕФЕРАТ

В статье обосновывается новая концепция хронической полиорганной недостаточности в гериатрической практике – цереброкardiоренальный синдром. Цереброваскулярная болезнь, патология сердца и почек являются наиболее распространенными и социально значимыми заболеваниями, особенно среди пациентов пожилого и старческого возраста. В исследованиях последних лет продемонстрирована роль сердечно-сосудистой патологии и хронической болезни почек в развитии цереброваскулярных заболеваний. При этом прослеживаются единые патологические механизмы развития и прогрессирования как цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, так и хронической болезни почек. Это свидетельствует о существовании тесных цереброкardiоренальных взаимодействий.

Ключевые слова: цереброкardiоренальный синдром, хроническая полиорганная недостаточность, инсульт, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые заболевания.

ABSTRACT

In the article the new concept of chronic polyorganic insufficiency in geriatric practice – cerebrocardiorenal syndrome - is considered. Cerebrovascular disease, a heart and kidney pathology, is one of the most widespread and socially significant diseases, especially among patients of elderly and senile age. In the research of last years the role of a cardiovascular pathology and chronic kidney disease in development of cerebrovascular diseases was shown. Uniform pathological mechanisms of development and progressing of cerebrovascular and cardiovascular diseases and chronic kidney disease are thus traced. It testifies the existence of close cerebro-cardio-renal interactions.

Key words: cerebrocardiorenal syndrome, chronic polyorganic insufficiency, stroke, chronic kidney disease, cardiovascular diseases.

Цереброваскулярные заболевания являются одной из актуальных проблем современной медицины, в особенности гериатрической практики. Хорошо известно, что распространенность сердечно-сосудистой патологии и таких заболеваний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность, очень высока. В настоящее время к одной из наиболее значимых патологий относят и хроническую болезнь почек. В ближайшее время ожидается дальнейший рост числа цереброваскулярных заболеваний, патологии сердца и почек. Это связано, прежде всего, с процессом старения населения, а также увеличением частоты распространенности факторов риска, к которым относятся, прежде всего, артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет, ожирение.

Установлено, что механизмы прогрессирования различных по этиологии и патогенезу заболеваний во многом идентичны. В связи с этим, возрастает актуальность проблемы создания единой концеп-

туальной модели патофизиологического состояния, которая в равной мере могла бы отражать комплексный подход к диагностике, лечению и профилактике цереброваскулярной болезни, сердечно-сосудистой патологии, а также заболеваний почек.

Головной мозг, сердце и почки в организме человека функционируют достаточно автономно друг от друга. Вместе с тем, прослеживается четкая связь физиологических и патофизиологических механизмов цереброкardiоренальных взаимодействий.

Патогенез острых нарушений мозгового кровообращения тесно связан с патологией сердца. Общность этиологии и патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний привела к формированию общепринятых представлений об «ишемической болезни сердца и мозга» [1].

В исследованиях последних десятилетий продемонстрирована тесная взаимосвязь между кардиальной и церебральной патологией, возникающей вследствие различных сердечно-сосудистых заболеваний. Патология сердца является одной из наиболее значимых причин фатальных нарушений

мозговой гемодинамики. Больные с кардиальной дисфункцией имеют двойной риск развития инсульта в сравнении с группой пациентов без нарушений функций сердца [2]. Заболевания сердца, увеличивающие риск развития цереброваскулярной патологии, включают такие нозологии, как: инфаркт миокарда (риск увеличивается в 1,7 раза), постоянную форму фибрилляции предсердий (риск – в 8,5 раза), предсердные фибрилляции при ревматическом поражении сердечных клапанов (риск – в 25 раз). Левожелудочковые нарушения, выявленные на ЭКГ, дают увеличение риска в 4 раза, а наличие ИБС – в 2 раза. В целом, при тщательном обследовании сердечные изменения обнаруживаются у 75–80% больных, страдающих сосудистой патологией головного мозга [3]. У большинства больных с цереброваскулярными заболеваниями выявляется хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Благодаря широкому внедрению кардиологических методов диагностики в клиническую ангионеврологическую практику удалось существенно углубить понимание роли сердца в генезе ишемического инсульта.

Ишемический инсульт, представляющий собой клинический синдром острого сосудистого поражения мозга, может являться исходом различных по своему характеру патологических состояний системы кровообращения: сосудов и сердца [4].

Наиболее часто встречающимся и, как правило, тяжело протекающим вариантом острого нарушения мозгового кровообращения является атеротромботический инсульт. По данным НИИ неврологии РАМН [5], данная форма ОНМК диагностируется более чем у трети больных с ишемическим инсультом (34%). Атеротромбоз затрагивает, как правило, крупные магистральные артерии, имеющие значительные атеросклеротические изменения. Своевременная диагностика атеросклеротических изменений крупных артерий головного мозга – одно из важнейших направлений кардионеврологии. Оценка степени риска, целесообразности и метода оперативного вмешательства возможны только при комплексном обследовании состояния сердечно-сосудистой системы [6].

Кардиальные нарушения выявляются почти у 70% больных с ишемическим инсультом [3]. В настоящее время известны два кардиогенных механизма развития очаговой ишемии мозга: церебральная эмболия и сосудистая мозговая недостаточность, приводящие соответственно к кардиоэмболическому и гемодинамическому инсульту. По современным представлениям, основными критериями кардиоэмболического инсульта, наряду с характерными клиническими признаками, являет-

ся наличие потенциального кардиального источника эмболии при отсутствии признаков стенозирующего поражения артерий головы. Регистры инсульта последних десятилетий продемонстрировали, что 22–39% нарушений мозгового кровообращения являются по своей природе кардиоэмболическими.

Гемодинамический инсульт составляет от 8 до 53% среди всех ишемических инсультов. Механизм сосудистой мозговой недостаточности, составляющий основу данной формы инсульта, определяется как диспропорция между потребностью и возможностью обеспечения полноценного кровоснабжения головного мозга. Гемодинамический инсульт может быть следствием, как внезапно развивающейся сердечной патологии, в том числе острого инфаркта миокарда, так и скрытых преходящих циркуляторных нарушений, обнаружение которых требует длительного и непрерывного наблюдения за основными показателями сердечно-сосудистой системы, влияющими на уровень церебрального кровообращения, – состоянием ритма сердца и АД.

Выявлена взаимосвязь нарушений мозгового кровообращения и хронической болезни почек (ХБП). В перекрестном исследовании у 56,5% пациентов с ХБП методом магнитно-резонансной томографии был диагностирован ишемический инсульт (главным образом это были больные с нефросклерозом, развившимся на почве артериальной гипертензии), при этом частота его обнаружения прямо коррелирует со степенью снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [7]. В ряде исследований показано [7–9], что снижение СКФ является предиктором «молчащего» (silent) инсульта как независимо, так и во взаимосвязи с возрастом больных и уровнем АД. Снижение СКФ является независимым предиктором неблагоприятного исхода при ишемическом и геморрагическом инсульте [10]. У 54% обследованных пациентов с инсультами (378 человек из 821) выявлено снижение СКФ ≤ 60 мл/мин и диагностирована ХБП. Показатель смертности от инсульта в течение 1 года с момента заболевания у больных с СКФ 45–60 мл/мин был в 1,2 раза выше, а при СКФ ≤ 44 мл/мин – в 3,2 раза выше, чем у пациентов с сохранной функцией почек (СКФ ≥ 60 мл/мин). Низкие значения СКФ у больных ишемическим инсультом ассоциируются с более высокой смертностью [12].

Существование патогенетических связей кардиальной патологии и хронической болезни почек получило название кардиоренального синдрома [12]. Вероятность ХБП существенно повышается у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно при распространенном атеросклерозе и ХСН. Это объясняется как эффектами сердечно-

сосудистых факторов риска, так и стойкой гипоперфузией почечной ткани, глобальной и часто нарастающей при развитии относительной гиповолемии и (или) усугублении нарушений сократимости миокарда левого желудочка. Кроме того, в условиях гипоперфузии почечная ткань становится особенно уязвимой для повреждающего действия лекарств – нестероидных противовоспалительных препаратов, антибактериальных и рентгеноконтрастных средств.

С другой стороны – формирование ХБП сопровождается нарастающим повреждением сердца, центральных и периферических сосудов, которое ускоряет прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Клинически эти нарушения наиболее часто проявляются ишемической болезнью сердца, причиной которой является атеросклероз коронарных сосудов, и гипертрофией левого желудочка, способствующей декомпенсации и развитию ХСН. Повреждение сердечно-сосудистой системы начинается уже на ранних стадиях ХБП, проявляется существенным увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с 3-ей стадией заболевания и достигает максимума у больных с терминальной почечной недостаточностью, смертность которых от сердечно-сосудистых причин составляет около 50%.

В ряде исследований были получены данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с сердечно-сосудистой патологией даже незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или умеренно выраженная гиперкреатинемия ассоциируются с повышением показателей сердечно-сосудистой и общей смертности [13–15], т.е. даже умеренная (не терминальная) почечная дисфункция ухудшает прогноз у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Американская ассоциация сердца и почек и Совет по сердечно-сосудистым заболеваниям США разработали рекомендации по скринингу ХБП у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или с наличием их факторов риска. Согласно этим рекомендациям, все взрослые пациенты с сердечно-сосудистой патологией должны проходить скрининг ХБП с определением СКФ и соотношения альбумин / креатинин.

Единство патофизиологических взаимоотношений почечной и сердечно-сосудистой патологий позволило А.В. Смирнову и соавт. в 2005 г. создать новую патогенетическую концепцию, названную авторами «кардиоренальный континуум». Данная концепция расширяет и углубляет понятие ХБП [16].

Понятие «кардиоренальный континуум» подразумевает непрерывную совокупность патофизио-

логических процессов, происходящих параллельно в двух системах организма – сердечно-сосудистой системе и почках [17]. Введение наднозологического понятия «кардиоренальный континуум» позволило сосредоточить внимание исследователей на проблеме сохранности функции почек не только при первичной почечной патологии, но и при других заболеваниях, где почки являются органом-мишенью [16,18]. Вместе с тем, новая концепция обращает внимание врачей на тот факт, что почка – не просто орган-мишень при сердечно-сосудистой патологии, как принято было считать ранее, а орган, активно включающийся в цепь патогенетических событий (атерогенез, ремоделирование и др.).

Немаловажным является тот факт, что не только паренхиматозные болезни почек приводят к хронической почечной недостаточности, но и другие распространенные болезни, в первую очередь патология сердечно-сосудистой системы [17]. А.В. Смирнов и соавт. отмечают, что, рассматривая кардиоренальный континуум, следует говорить не о кардиоренальном синдроме в прежнем понимании этого термина, т.е. изменениях сердечно-сосудистой системы у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, а об особенностях течения и прогнозе болезней сердечно-сосудистой системы у пациентов с умеренной или начальной степенью снижения функции почек [16, 18].

То же можно сказать и в отношении взаимосвязи ХБП с патологией головного мозга. В исследованиях прежних лет речь шла об изменениях центральной нервной системы у больных с хронической почечной недостаточностью, прежде всего тех из них, которые получали лечение гемодиализом [19, 20]. Теперь же вопрос должен рассматриваться в свете новых представлений о взаимоотношениях церебральной, ренальной и кардиоваскулярной систем.

При развитии церебральной ишемии развивается стресс-реализующая реакция. Она осуществляется симпатoadреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой системами.

Выделяют несколько механизмов возникновения почечной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС), дисбаланс между системой NO и активными формами кислорода, воспаление, гиперактивация симпатической нервной системы.

У пациентов с дисфункцией почек альдостерон и ренин могут быть существенными независимыми факторами развития и прогрессирования как

кардиоваскулярных, так и почечных осложнений. Отмечаются следующие неблагоприятные цереброкardiоренальные влияния альдостерона: сосуды – эндотелиальная дисфункция, воспаление, оксидативный стресс; почки – гломерулосклероз, интерстициальный фиброз, протеинурия, почечная недостаточность; сердце – желудочковая гипертрофия, фиброз, контрактильная дисфункция, сердечная недостаточность. При гиперактивации РААС наблюдается снижение чувствительности почек к натрийуретическим пептидам, что приводит к неблагоприятным последствиям.

Оксидативный стресс является универсальным механизмом развития повреждения тканей организма. Он представляет собой важное патогенетическое звено развития самых разных состояний и болезней. Доказано, что оксидативный стресс и воспаление – взаимосвязанные процессы, которые индуцируют и усиливают друг друга, образуя замкнутый патогенетический круг [21, 22]. В головном мозге интенсивность окислительного метаболизма значительно выше, чем в других органах. Высокое содержание липидов в ткани мозга, низкая активность антиоксидантных систем повышают риск развития оксидативного стресса. Современные данные свидетельствуют о том, что оксидативный стресс выявляется уже на самых ранних стадиях развития ХБП, при этом он ускоряет атерогенез, вызывает эндотелиальную дисфункцию и, следовательно, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы [21, 23]. Отмечена прямая взаимосвязь степени почечной дисфункции и уровня периферической симпатической активности. Длительная симпатическая гиперактивность вызывает хроническую β-адренергическую резистентность как при почечной, так и при сердечной недостаточности.

Между всеми перечисленными патогенетическими факторами прослеживается тесная взаимосвязь и единые патологические механизмы развития и прогрессирования цереброваскулярных заболеваний, патологии почек (ХБП) и сердечно-сосудистой системы, что, в конечном счете, формирует в процессе онтогенеза хроническую полиорганную недостаточность. А совокупность параллельно протекающих патофизиологических процессов в церебральной, кардиальной и ренальной системах организма свидетельствует о существовании цереброкardiоренального синдрома.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гусев ЕИ. Ишемическая болезнь головного мозга. *Вестн РАМН* 1993; (7): 34-39

2. Dyken M, Wolf P, Barnett HJ et al. Risk factor in stroke. *Stroke* 1984; 15(11): 1105-1111
3. Фонакин АВ, Суслина ЗА, Гераскина ЛА. *Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте*. Инкарт, СПб., 2005; 224
4. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. *Ишемия головного мозга*. Медицина, М., 2001; 327
5. Суслина ЗА, Пирадов МА, Варакин ЮЯ и др. *Инсульт: диагностика, лечение, профилактика: Руководство для врачей*. Медпресс-Информ, М., 2008; 283
6. Симоненко ВБ, Широков ЕА. *Превентивная кардионеврология*. Фолиант, СПб., 2008; 223
7. Kobayashi M, Hirawa N, Yatsu K et al. Relationship between silent brain infarction and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24, (1): 201-207
8. Bugnicourt JM, Chillon JM, Godefroy O, Massy ZA. Relationship between silent brain infarction and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(6): 2005-2007
9. Yovchevski P., Goshev E., Kostov K. Chronic kidney disease, hypertension and silent brain infarction. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(12): 4083
10. Yahalom G, Schwartz R, Schwammenthal Y et al. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke* 2009; 40(4): 1296-1303
11. Hojs Fabjan T, Hojs R, Tetickovic E, Pecovnik Balon B. Ischaemic stroke—impact of renal dysfunction on in-hospital mortality. *Eur J Neurol* 2007; 14(12): 1351-1356
12. Моисеев ВС, Кобалава ЖД. Кардиоренальный синдром: почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Клин фармакология и терапия* 2002; 11(3): 16-18
13. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 629-636
14. McClellan WM, Langston RD Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(7): 1912-1919
15. Vanholder R, Massy Z, Argiles A et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(6): 1048-1056
16. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; (3): 7-15
17. Арьев АЛ. Кардиоренальный континуум. Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда, лиц пожилого и старческого возраста. Вып. 4. СПб., 2008; 210-214
18. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек. *Нефрология* 2008; 12(1): 7-13
19. Скоромец АА, Бондаренко ББ. Неврологические осложнения хронической почечной недостаточности. В: Рябов СИ, ред. *Хроническая почечная недостаточность: Руководство для врачей*. Л., 1976; 377-401
20. Овсянникова НА. *Клиническая и неврологическая характеристика больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на диализной терапии*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПбМАПО, СПб., 2005; 22
21. Тугужева ФА, Зубина ИМ, Митрофанова ОВ. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек: Обзор литературы. *Нефрология* 2007; 11(3): 29-47
22. Horl WH, Cohen JJ, Harrington JT et al. Atherosclerosis and uremic retention solutes. *Kidney Int* 2004; 66(4): 1719-1731
23. Zalba G, Fortuco A, Dnez J. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(10): 2686-2690

Поступила в редакцию 07.10.2010 г.
Принята в печать 17.11.2010 г.

© В.Л.Эмануэль, Е.С.Князева, 2010
УДК 616-003.261

В.Л. Эмануэль¹, Е.С. Князева²

ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ВЕРИФИКАЦИИ МОЧЕВОГО СИНДРОМА

V.L. Emanuel, E.S. Knyazeva

TECHNOLOGICAL SUPPORT OF URINARY SYNDROME VERIFICATION

¹Кафедра клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия, ²System Europe GmbH, г.Гамбург, Германия.

РЕФЕРАТ

В статье анализируются современные технологические методы верификации мочевого синдрома в условиях скрининговых исследований. Приводятся материалы по применяемым лабораторным методам, используемым при выполнении «общего анализа мочи» в клинико-диагностических лабораториях учреждений здравоохранения России и результаты этих исследований.

Ключевые слова: анализ мочи, химический состав, микроскопия осадка, мочевого синдром, ошибки диагностики, точная цитометрия.

ABSTRACT

Authors review modern screening methods of urinary syndrome verification. Methods used in Russian clinical laboratories for «general urine test» as well as results of these tests are considered.

Key words: urinalysis, urinary syndrome, diagnostic mistakes, urine sediment microscopy, urine flow cytometry.

Спустя почти многовековую историю проведения анализа мочи, медико-экономические соображения и, главное, прогресс в понимании патофизиологических процессов обуславливает необходимость более четко определить медицинские показания к различным исследованиям мочи.

Ни одна нация не может позволить себе осуществлять масштабный скрининг всех заболеваний. Большинство дорогостоящих скрининговых программ создаются с последующей проверкой позитивных находок. Вместе с тем, наиболее распространенным методом скринингового исследования является скрининг мочи.

Действительно, самым распространенным видом деятельности клинических лабораторий в нашей стране является анализ мочи: в год выполняется около 600 млн таких исследований, т.е. в 4 раза больше, нежели население страны.

Наиболее важный показатель в этом виде лабораторного анализа – выявление и определение величины протеинурии. Ниже проводим данные, любезно предоставленные Федеральной системой внешней оценки качества лабораторных исследований (ФСВОК). Все еще большое количество

лабораторий определяют белок в моче с помощью сульфосалициловой кислоты.

Причем эта доля не зависит от того, относятся эти лаборатории к первичному звену медицинской помощи или же нет. Однако в лабораториях первичного звена в 2 раза реже используют метод с пирогалловым красным, но в 3 раза чаще – методы сухой химии с регистрацией результата в непрерывной шкале измерений (методы с дискретной шкалой измерений относятся к полуколичественному анализу). А биуретовый метод определения белка в моче лабораториями поликлиник не используют совсем (рис. 1, 2).

В российских лабораториях количественный анализ мочи все еще выполняется на отечественных фотометрах, хотя на смену устаревшему оборудованию, благодаря Национальному приоритетному проекту «Здоровье», приходит все большее количество современных приборов, среди которых в лабораториях первичного звена получил распространение отечественный прибор Белур-600, а также приборы Clinitek Status, Clinitek-500, Uriscan и др.

При закупке наборов реактивов для количественного анализа белка в моче лаборатории предпочитают отдавать предпочтение отечественным производителям.

Эмануэль В.Л. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6/8, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; E-mail: logoped-vv@yandex.ru

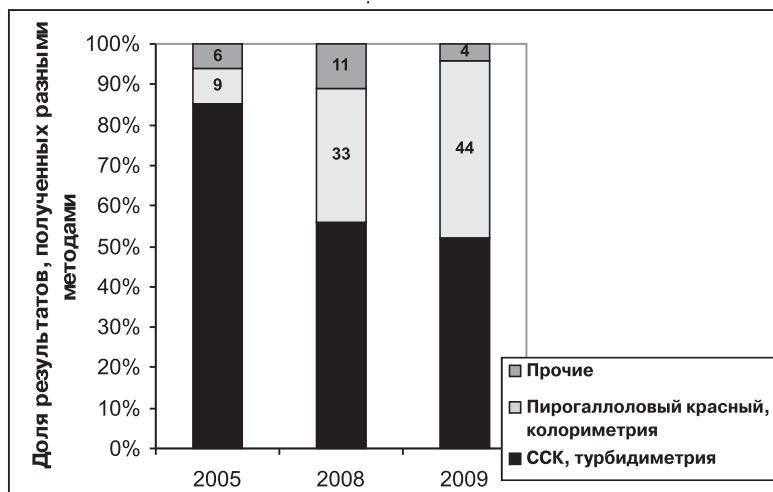


Рис. 1. Количественный анализ мочи.

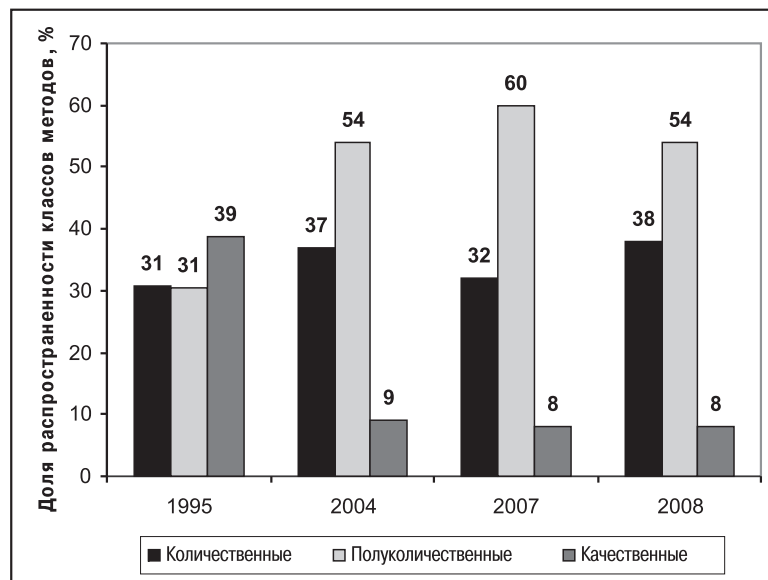


Рис. 2. Соотношение используемых классов методов (белок).

Однако первое место здесь принадлежит реактивам собственного приготовления – для метода с сульфосалициловой кислотой. Причем, такая ситуация, конечно, определяется финансовыми возможностями учреждений здравоохранения, но в формировании технологической политики отчетливо проявляются дефекты подготовки кадров по клинической лабораторной диагностике и, главное, разобщенность профессионального диалога между клиницистами и сотрудниками лабораторий. Клиницист, подчас, не требует применения более информативных технологий, а лаборатория остается достаточно консервативной (рис. 3–5).

Помимо количественных исследований, большое число анализов мочи выполняются скрининговыми полуколичественными методами, с использованием диагностических полосок. Нередко, к

сожалению, результат определяется на глаз, без инструментальной оценки.

Результаты внешней оценки качества анализов мочи (параметр из «общего анализа мочи» и иные биохимические параметры) за 2007 г., судя по данным ФСВОК (из доклада руководителя службы, Главного специалиста-эксперта Росздравнадзора по клинической лабораторной диагностике, проф. В.Н. Малахова) представлены в диаграмме, в которой приведены данные по лабораториям Санкт-Петербурга и России в целом (рис. 6).

С чем может быть связано получение не качественных результатов «общего анализа мочи»? Прежде всего, нужно помнить о том, что моча является очень «скоропортящимся продуктом» жизнедеятельности организма. Иначе говоря, многие компоненты мочи очень быстро разрушаются по мере хранения, особенно в условиях комнатной температуры и в обычной повседневной посуде, обычно повсеместно используемой.

Так, например, за 2 ч. хранения мочи (особенно при ее щелочной среде) в ней разрушаются половина форменных элементов и цилиндров, а количество микроорганизмов существенно увеличивается [1].

Эта критическая роль времени от момента сбора пробы мочи (в амбулаторных условиях – на дому у пациента) до времени проведения исследования (т.е. и время ее транспортировки в учреждение здравоохранения) нужно рассматривать и с точки зрения организации труда в клинко-диагностических лабораториях. Обычно при поступлении проб пациентов сотрудники лабораторий осуществляют регистрацию этих проб и только затем приступают к последовательному выполнению исследований по достаточно широкому перечню характеристик: определение физико-химических свойств (цвет, прозрачность, реакция, относительная плотность, белок, глюкоза, кетоны, билирубин, уробилиноген), а также осуществляют центрифугирование аликвоты пробы мочи и затем микроскопию осадка.

Иначе говоря, сроки выполнения того или иного вида лабораторного исследования при выполнении «общего анализа мочи» во многом зависят от количества проб мочи, поступивших в конкретную

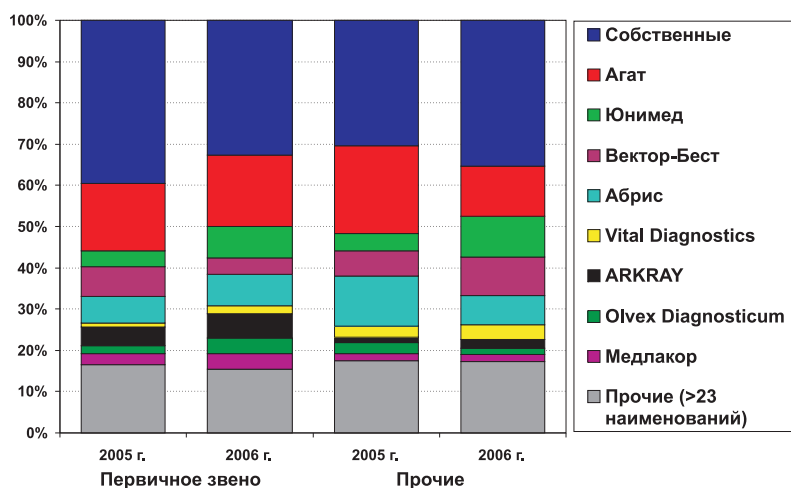


Рис. 3. Распространенность различных наборов для количественного анализа мочи в лабораториях.

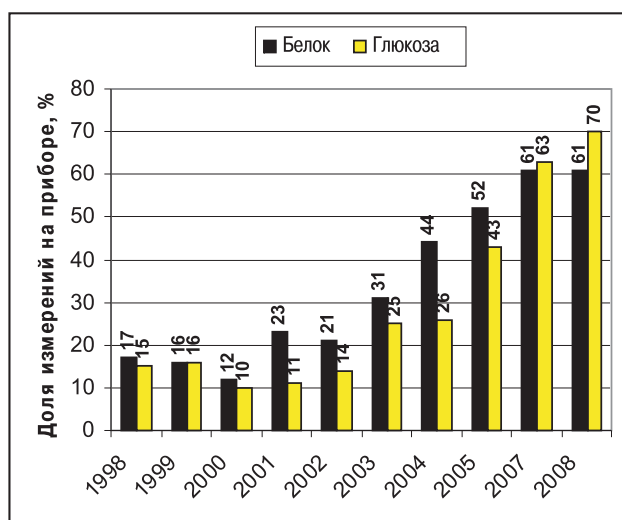


Рис. 4. Динамика соотношения использования визуальных и инструментальных способов регистрации измерений. Полуколичественный анализ.

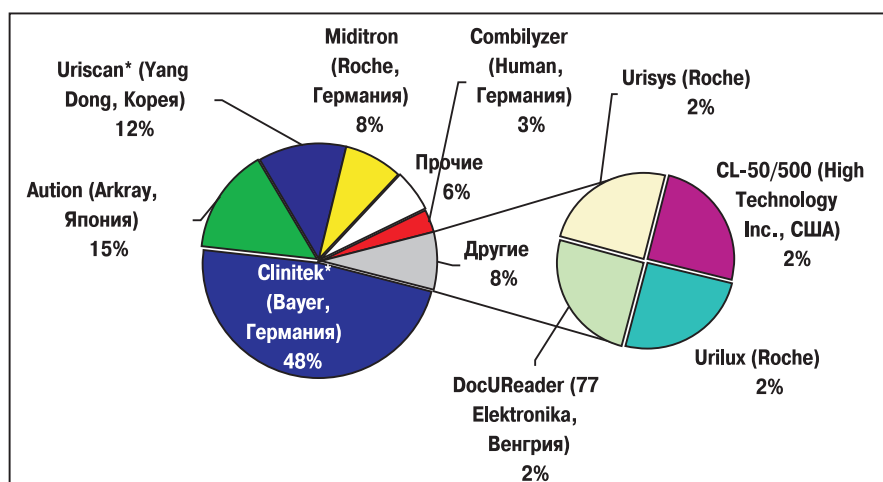


Рис. 5. Распространенность анализаторов мочи в 2008 г. (полуколичественный анализ).

лабораторию, и количества персонала, привлекаемого для выполнения этих исследований.

Поскольку основным вопросом является достоверность диагностической информации, то приоритетным представляется выполнение исследований методами «сухой химии», так называемыми тест-полосками. Согласно современной организации лабораторного анализа, такое исследование выполняется и как первый этап детального исследования мочи в условиях стационарного обследования.

Многofункциональные тест-полоски основаны на колориметрических реакциях и предназначены для определения следующих компонентов: лейкоцитов, бактерий (нитриты), эритроцитов, белка (альбумин), глюкозы, кетоновых тел, pH, относительной плотности мочи, билирубина, уробилиногена и аскорбиновой кислоты.

В рамках Национального проекта «Здоровье» учреждения здравоохранения первичного звена получили возможность использования «анализаторов мочи», различных фирм производителей.

Следующим этапом диагностического алгоритма является стандартизированное исследование осадка мочи, которое остается рутинным методом обнаружения почечных заболеваний. Однако необходимо отметить, что микроскопия осадка мочи обеспечивает лишь небольшое преимущество перед использованием тест-полосок, особенно в неотложных ситуациях. Когда результат тест-полосок на эритроциты, лейкоциты и белок/альбумин является отрицательным, микроскопия мочи обычно не нужна, но она необходима при динамическом наблюдении верифицированного больного.

Различают органическую и неорганическую части мочевого осадка. Органическая часть осадка представлена эритроцитами, лейкоцитами, цилиндрами и эпителием, а также бактериями и грибами. Неорганический компонент представлен, прежде всего, различными солями (диагностические методы оценки солей в моче будут изложены в следующем сообщении).

Различают органическую и неорганическую части мочевого осадка. Органическая часть осадка представлена эритроцитами, лейкоцитами, цилиндрами и эпителием, а также бактериями и грибами. Неорганический компонент представлен, прежде всего, различными солями (диагностические методы оценки солей в моче будут изложены в следующем сообщении).

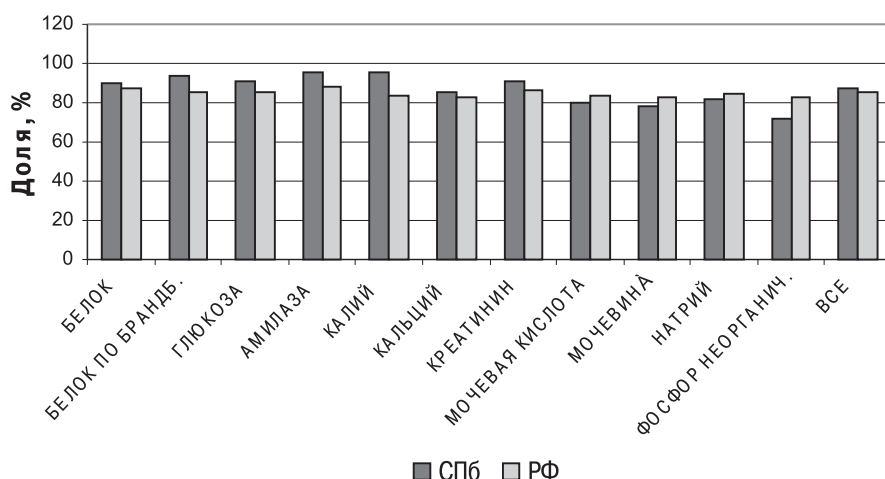


Рис. 6. Результаты внешней оценки качества анализов мочи. Доля удовлетворительных результатов.

Для улучшения дифференциации различных компонентов мочевого осадка удобно использовать суправитальное окрашивание осадка, принятое в странах Западной Европы. Красители позволяют обеспечивать стандартизацию для быстрого и точного обнаружения и идентификации нейтрофилов, эпителиальных клеток, цилиндров, клеток злокачественных новообразований и других элементов мочевого осадка. Данная методика рекомендована Европейской группой анализа мочи в рамках Европейской конфедерации лабораторной медицины.

Число клеток в моче может быть определено несколькими методами:

- 1) с помощью **полуколичественных** методов, позволяющих считать клетки в поле зрения микроскопа при большом или малом увеличении;
- 2) посредством **количественных** методов, подсчитывающих клетки в единице объема, или число клеток, экскретируемых в единицу времени.

Количество элементов мочевого осадка определяется пробами Аддиса–Каковского (суточная экскреция), Амбурже (выделение элементов в 1 мин, рассчитанное при сборе мочи за 3 ч) и Нечипоренко (выделение элементов в единице объема мочи при произвольном сборе пробы мочи).

Подсчет клеток, экскретируемых за определенный период, обеспечивает более точные результаты. Однако сбор мочи по Аддису–Каковскому подвержен значительной вариабельности, связанной, прежде всего, с изменениями, происходящими при хранении мочи в течение столь продолжительного времени, и поэтому в настоящее время представляет лишь исторический интерес. В России наибольшей популярностью пользуется проба Нечипоренко, хотя предпочтение должно быть отдано пробе Амбурже, поскольку результаты пробы Нечипоренко зависят от объема диуреза;

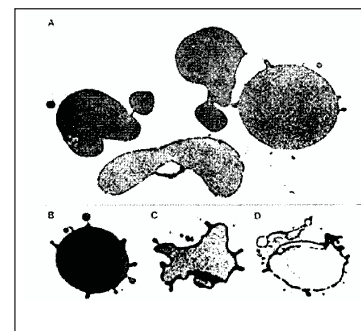


Рис. 7. Трансмиссионная электронная микроскопия, демонстрирующая различные виды дисморфичных эритроцитов.

3) с помощью **тест-полосок «сухой химии»**.

Одним из наиболее важных лабораторных симптомов заболеваний почек и мочевыделительного тракта является выявление эритроцитурии. Несмотря на обилие современных диагностических методов, далеко не всегда удастся установить причину эритроцитурии. После использования всех возможных методов исследования причина гематурии остается неизвестной в 5–10%.

В попытках установить уровень поражения при эритроцитурии различные авторы предлагают самые разнообразные методики, основанные на изучении морфологии эритроцитов мочевого осадка [2–5]. Известно, что эритроциты при прохождении через нефрон подвергаются различным морфологическим изменениям. Наблюдаемый широкий спектр морфологических изменений эритроцитов обозначили термином «**дисморфизм**», представленный на рис. 7.

Дисморфичные эритроциты различаются по форме (пойкилоцитоз) и размерам (анизоцитоз). Они, как правило, более мелкие, с неровными контурами и небольшими выростами клеточной мембраны, часто фрагментированы и могут сочетаться с наличием эритроцитарных или гранулярных цилиндров. Напротив, эритроциты внепочечного происхождения, одинаковые по размеру, с ровными контурами и имеют 2 основных морфологических типа клеток: неизмененные (эуморфичные или изоморфичные) с нормальным содержанием гемоглобина, похожие на клетки циркулирующей крови, и «клетки-тени» со сниженным содержанием гемоглобина; иногда встречаются еще и зубчатые клетки («эхиноциты»).

Присутствие более 80% дисморфичных эритроцитов в осадке мочи расценивалось авторами как **гломерулярная гематурия**, наличие же более 80%

неизменных эритроцитов – как *негломерулярная*; примерно равные количества и тех, и других – как *смешанная* [6].

Для морфологической характеристики клеток мочевого осадка применяется фазово-контрастная микроскопия. Следует отметить, что дисморфизм эритроцитов не указывает исключительно на клубочковое происхождение эритроцитурии, скорее на *почечное* ее происхождение, так как пациенты с интерстициальными поражениями почек также могут демонстрировать дисморфизм. Наиболее вероятное объяснение образования дисморфичных эритроцитов:

1) физическое давление, действующее на эритроциты, при прохождении через базальную мембрану вызывающее их механическое повреждение;

2) осмотическая «травма», изменения pH и воздействие тубулярных ферментов во время пассажа через каналы;

3) токсическое действие лизосомальных ферментов, высвобождающихся из разрушенных клеток в результате воспаления;

4) фагоцитоз клетками канальцевого эпителия.

Прохождение эритроцитов через узкие поры возможно лишь в том случае, если эритроциты, имеющие диаметр 7–8 мкм, сильно деформированы. Деформируемость, или способность клеток изменять свою форму под воздействием окружающих условий, – важная функция эритроцитов, которая обеспечивает их реологические возможности. Способность их к деформации определяется геометрией клетки, особенно отношением площади поверхности к объему (S/V), вязко-эластичными свойствами мембраны и внутренней вязкостью цитоплазмы. Разнообразные внешние воздействия вызывают биохимические изменения мембран эритроцитов, способствуя возникновению или ускорению их спонтанной деформации. Осмоляльность – основной определяющий фактор, способствующий клеточной фильтрации через узкие поры. Высокая осмоляльность приводит к сморщиванию клеток с нарастанием отношения S/V и повышению цитоплазматической вязкости. Напротив, при низкой осмоляльности эритроциты разбухают, становятся выпуклыми, уменьшается соотношение S/V , что ведет к повышенному сопротивлению фильтрации и гемолизу.

Иначе говоря, эритроциты, прошедшие через гломерулярную базальную мембрану в пространство Боумана, подвергаются изменениям и осмоляльности, и pH во время прохождения их через почечные каналы. Так, pH 7,4 в гломерулярном ультрафильтрате падает до 6,7 в проксимальном извитом канальце, вновь повышаясь до 7,4 на вер-

шине петли Генле, и становится 6,5–6,6 в дистальном отделе нефрона. Последующая ацидификация происходит в зависимости от кислотно-основного состояния организма. У взрослого человека величина осмотического градиента в почке на протяжении нефрона изменяется приблизительно в 4,5 раза – от 300 мосм/кг H_2O в корковом слое до максимальных значений 1450 мосм/кг H_2O у вершины почечного сосочка (в зависимости от водного баланса). Особенно резко изменяется осмоляльность в юкстамедуллярных нефронах.

Таким образом, исследование морфологии эритроцитов мочевого осадка является неинвазивным методом, позволяющим уточнить источник гематурии. Такой подход важен для скрининга пациентов и хотя он не приводит к установлению окончательного диагноза, но дает возможность врачу выбрать оптимальную тактику дальнейшего обследования.

Для фазово-контрастной микроскопии необходимо немедленно исследовать осадок свежесобранной мочи (не позже 1–2 ч) или применять фиксаторы (глутеральдегид или формальдегид), метод не лишен субъективной оценки. Несмотря на то, что сканирующая электронная микроскопия является более точным методом для определения морфологических изменений эритроцитов, фазово-контрастная микроскопия все же остается лучшим методом для обычной лабораторной практики. В повседневной практике сохраняется привычка констатации выявления «измененных» или, как их ранее называли, «выщелочных» эритроцитов, которая расценивается как косвенный признак почечной гематурии из-за влияния осмотического градиента при прохождении эритроцита по каналцу в зоне петли Генле. Однако необходимо учитывать, что эритроциты, попавшие в мочу в мочевом пузыре, могут стать «измененными» при контакте с гипосмолярной мочой.

Традиционно анализ осадка мочи в России выполняется ручным методом со всеми присущими этому методу недостатками, такими как плохая воспроизводимость, субъективность оценки, длительность и трудоёмкость выполнения и пр. Из-за отсутствия контрольных материалов анализ осадка мочи фактически остается вне сферы как внутрилабораторного, так и внешнего контроля качества. При рутинном ручном исследовании коэффициент вариации при подсчете элементов осадка мочи превышает 130%, что делает такой метод пригодным для клинического использования только в случаях выраженного отклонения от «нормальных» значений [7].

Помимо этого, частицы осадка не являются

одинаковыми и осаждаются при центрифугировании по-разному. Скорость седиментации различных частиц мочи при центрифугировании описывается сложной формулой и зависит от относительной плотности и вязкости мочи, а также от относительной плотности и радиуса соответствующих частиц. Разнообразие как частиц, так и химического состава мочи приводит к тому, что процент клеток, остающихся в супернатанте, сильно отличается в разных образцах [8]. Также цилиндры оказываются достаточно хрупкими и легко разрушаются при центрифугировании [9].

В то же самое время еще один широко используемый вид исследований, микробиологическое исследование мочи для определения бактериурии, является еще более длительным и требует для своего выполнения до двух дней, причем в зависимости от типа бактерий в некоторых случаях условия культивирования могут препятствовать полноценному росту [10–12].

Автоматизация анализа мочи до сих пор находится в стадии развития по сравнению с другими областями лабораторной диагностики, такими как гематология или клиническая химия, при том, что анализ мочи является самым распространенным лабораторным методом исследования и используется при диагностике фактически любых заболеваний, а для нефрологии и урологии имеет определяющее значение.

Все эти сложности учитывались при разработке первого в мире автоматического анализатора частиц осадка мочи UF-100, выпущенного на мировой рынок компанией Sysmex в 1995 г. За прошедшие годы использованная технология значительно эволюционировала, и в 2006 г. Sysmex предложил лабораториям второе поколение анализаторов мочи – приборы UF-1000i и UF-500i. Это новое поколение анализаторов было специально разработано для наилучшей детекции наиболее частых находок при анализе мочи.

Так же как и их предшественники, системы UF-1000i и UF-500i являются проточными цитофлуориметрами, основанными на передовой технологии полупроводникового лазера. Без какой-либо предварительной подготовки пробирки с нативной мочой помещаются на борт анализатора UF. После автоматического перемешивания образца для анализа аспирируется 1,2 мл мочи. В приборе аликвота мочи перемешивается в фиксированном соотношении со специальными реагентами – дилуентами и флуоресцентными красителями. Задача дилуентов – растворение аморфных кристаллов за счет поддержания определенного уровня pH, предобработка клеточных мембран для облегчения

дальнейшего окрашивания, а также предотвращение неспецифического окрашивания. Флуорохромы представляют собой полиметиновые красители, которые добавляются как в камеру для подсчета бактерий, так и в камеру для подсчета элементов осадка.

Полиметин, как флуорохром, имеет множество аналитических преимуществ. Он синтезируется искусственно, и длина, и структура цепи определяет диапазон световой адсорбции, который в случае UF точно соответствует длине волны лазера, равной 635 нм. Полиметин может обнаруживаться в крайне низких концентрациях, что особенно важно для анализа образца с очень малым содержанием клеточных элементов. Но основным свойством полиметиновых флуорохромов является их тропность к нуклеиновым кислотам, содержащимся в клетках – РНК и ДНК, причем интенсивность флуоресценции прямо пропорциональна концентрации РНК/ДНК в соответствующей частице. Окрашенные клетки проходят строго по одной через проточную камеру, где под действием возбуждающего лазера флуоресцируют; длина волны испускаемого флуоресцентного сигнала составляет 660 нм. Помимо интенсивности флуоресцентного сигнала каждой частицы, регистрируется длительность его пульса, а также интенсивность фронтального и бокового светорассеяния. Совокупность регистрируемых параметров подробно описывает размер частицы, ее форму и внутреннюю структуру, а также количество содержащихся нуклеиновых кислот. В каждом образце мочи анализируется до 65 000 частиц и на основе суммы полученной оптической информации через 40 с – 1 мин оператору выдаются данные о количественном содержании в моче эритроцитов, лейкоцитов, эпителиальных клеток (с подразделением на клетки плоскоклеточного эпителия и клетки почечного и переходного эпителия), бактерий, грибов, кристаллов, цилиндров, как гиалиновых, так и патологических, и сперматозоидов.

Одна из основных задач анализатора UF – отсортировать с высокой чувствительностью нормальные образцы. Такая чувствительность обеспечивается классификацией огромного количества частиц, анализом из нативной мочи для исключения известных источников ошибок традиционного микроскопического анализа и окрашиванием при оптимальных условиях специально разработанными реагентами. Результатом является то, что «отрицательные» образцы, а их, как правило, большинство, могут быть немедленно автоматически подтверждены, результат передан в лабораторную информационную систему и может быть сразу

выдан клиницисту. Реализация в лаборатории подхода совместного применения для анализа мочи ридера тест-полосок и проточного цитометра UF ведет к очень заметному сокращению количества образцов, требующих дальнейшей микроскопии. По данным разных авторов, при использовании такого подхода процент микроскопических исследований может быть снижен до 10–15 [13,14].

Среди «положительных» образцов одной из наиболее частых находок является подозрение на инфекцию мочевыводящих путей. Естественно, что при скрининге такие образцы не должны быть пропущены: каждый образец, показанный как отрицательный, должен быть действительно отрицательным. Используемая в канале бактерий анализатора UF реагентная система окрашивает исключительно бактерии, при этом наличие в образце клеточного дебриса не оказывает влияния на результат. Такая технология позволяет достоверно количественно подсчитывать бактерии даже в «пограничном» диапазоне 10^3 – 10^4 /мл. В комбинации с одновременным подсчетом в моче лейкоцитов и грибов такой анализ дает клиницисту быструю информацию о наличии или отсутствии инфекции мочевыводящих путей, позволяя при отрицательном результате значительно сократить слепое назначение антибиотикотерапии и уменьшить количество посевов мочи. По данным многочисленных исследований, в зависимости от примененного cut-off для бактериурии UF демонстрирует чувствительность и специфичность до 97 и 93% соответственно, а отрицательную и положительную прогностическую значимость – до 99,5 и 83% [15–18]. При использовании перед культурой мочи предварительного скрининга на анализаторе UF на наличие инфекции мочевыводящих путей количество посевов удалось сократить на 75% [19, 20].

Помимо инфекции мочевыводящих путей, другой клинически значимой находкой является гематурия. Описанные выше различные морфологические методы для определения источника кровотечения: фазо-контрастная микроскопия, световая микроскопия предварительно окрашенного по Райту образца и световая микроскопия нативного образца имеют чувствительность 91, 82 и 66% соответственно [21]. Таким образом, клинически значимая чувствительность показана только для метода, доступного далеко не во всех лабораториях, а достоверность информации о клеточной морфологии, полученной рутинным методом, сомнительна. В 80-е годы прошлого века были предприняты достаточно многообещающие попытки использовать для определения источника кровотечения показа-

тель распределения эритроцитов мочи по размеру, полученный на гематологическом анализаторе [22]. Однако этот метод показал также серьезные ограничения, так как частицы, схожие по размеру с эритроцитами мочи, например, бактерии или кристаллы, ошибочно принимаются анализатором за эритроциты. В отличие от гематологических анализаторов приборы серии UF лишены таких недостатков: на основе четкого выделения эритроцитов в образце, анализа их размера и распределения по размеру прибор в состоянии оценить морфологию эритроцитов и сообщить о своих находках оператору. В случае, если эритроциты нормальны по размеру и одинаковы по форме, генерируется сообщение «RBC isomorphic?», а если эритроциты дисморфны или имеются значительные вариации по размеру – сообщение «RBC dysmorphic?» или «RBC mixed?». Достоверность такой информации была также проверена в клинической практике и показано, что данная классификация имеет чувствительность 100% и специфичность 92,5% для выявления гломерулярного кровотечения, а для диагностики негломерулярных кровотечений – чувствительность 83% и специфичность 94% [23, 24].

Такие высокие аналитические характеристики обусловлены тем, что общее количество анализируемых элементов осадка очень велико – до 65000 частиц, а также с тем, что для каждой частицы, в частности эритроцита, оцениваются размер и форма, что в совокупности с большим общим количеством дает достоверную клиническую информацию.

Итак, анализ мочи, одна из древнейших медицинских технологий, получил в XXI в. новые возможности, такие, какие предоставляют новейшие автоматизированные анализаторы осадка мочи UF-1000i / UF-500i (Sysmex Corporation, Japan). Использование этих анализаторов позволяет значительно сократить время анализа, сделать его достоверным и исключает повальную микроскопию осадка мочи, позволив квалифицированному персоналу лабораторий сосредоточиться только на образцах, требующих внимания, а также предоставляет урологам и нефрологам дополнительную информацию об источнике кровотечения, что важно для дифференциальной диагностики заболеваний.

Использование UF-1000i / UF-500i как скринингового инструмента перед посевом мочи позволяет исключить слепое назначение антибиотиков, что ведет как к уменьшению расходов лечебного учреждения, так и к снижению риска генерации резистентной флоры. Для лаборатории же предварительный скрининг позволяет значительно снизить

количество последующих посевов, что также дает значительный экономический эффект.

В заключение, необходимо особо подчеркнуть не только высокую производительность анализатора, но и, главное, гарантированное качество выполнения исследований, которое может контролироваться в системе внешней оценки качества благодаря возможности применения контрольных материалов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kouri T, Fogazzi G, Gant V, Hallander H, Hofmann W, Guder WG, eds. European Urinalysis Guidelines. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60[supl.60]:S1-S96
2. Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatric Nephrol* 2000; 14:65-72
3. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy—part I: definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology* 2001;57:599-603
4. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS Jr et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy—part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. *Urology* 2001;57:604-610
5. Smith P, Morris A, Reller LB. Predicting urine culture results by dipstick testing and phase contrast microscopy. *Pathology* 2003;35:161-165
6. Смойер ВЕ. Гематурия. В: Шейман ДА, ред. *Патофизиология почки*. Бином, М, 1997; 138-154
7. Hannemann-Pohl K, Kampf SC. Automation of urine sediment examination: a comparison of the Sysmex UF-100 automated flow cytometer with routine manual diagnosis (microscopy, test strips, and bacterial culture. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(7):753-764
8. Ishii T, Hara T, Nakayama A, Matsumoto H. Examination of remaining cells by UF-100 in the supernatant after centrifugation Sysmex. *J Intern* 2003; 13(1):65-70
9. Takahashi M. *Atlas of urine sediment*. Uchido-Yagi-shoten, 2003
10. Burke JR. Urinary tract infections: investigation in young children. *Medicine Today* 2003; 4: 69-76.
11. Leman P. Validity of urinalysis and microscopy for detecting urinary tract infection in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 2002;9:141-147
12. Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med* 2000; 160:2537-2540
13. Delanghe JR, Kouri TT, Huber AR et al. The role of automated urine particle flow cytometry in clinical practice. *Clin Chim Acta* 2000; 301(1-2):1-18
14. Roggeman S, Zaman Z. Safely reducing manual urine microscopy analyses by combining urine flow cytometer and strip results. *Am J Clin Pathol* 2001;116(6):872-878
15. Gessoni G, Valverde S, Maturi P et al. Diagnosis of acute urinary tract infections using Sysmex UF-100. *Sysmex J Int* 2004;14: 18-22
16. Wang J, Zhang Y, Xu D, Shao W, Lu Y et al. Evaluation of the Sysmex UF-1000i for the diagnosis of urinary tract infection. *Am J Clin Pathol* 2010; 133(4): 577-582
17. De Rosa R, Grosso S, Bruschetta G et al. Evaluation of the Sysmex UF1000i flow cytometer for ruling out bacterial urinary tract infection. *Clin Chim Acta* 2010;411(15-16):1137-1142
18. Manoni F, Valverde S, Antico F et al. Field evaluation of a second-generation cytometer UF-100 in diagnosis of acute urinary tract infections in adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2002;8(10):662-668
19. Evans R, Davidson MM, Sim LR, Hay AJ. Testing by Sysmex UF-100 flow cytometer and with bacterial culture in a diagnostic laboratory: a comparison. *J Clin Pathol* 2006, 59(6):661-662
20. Kim SY, Kim YJ, Lee SM et al. Evaluation of the Sysmex UF-100 urine cell analyzer as a screening test to reduce the need for urine cultures for community-acquired urine tract infection. *Am J Clin Pathol* 2007; 128(6): 922-925
21. Mehta K, et al «Urinary red cell morphology to detect site of hematuria». *Indian Pediatr* 1994 Sep;31(9):1039-1045
22. Docci D, Delvecchio C, Turci A et al. Detection of glomerular bleeding by urinary-red-cell-size distribution. *Nephron* 1988;50(4):380-382
23. Hyodo T, Kumano K, Haga M, Sakai T et al. Detection of glomerular and non-glomerular red blood cells by automated urinary sediment analyzer. *Jpn J Nephrol* 1995; 37:35-43
24. Apelanld T, Mestad O, Hetland O. Assessment of haematuria: automated urine flowmetry vs microscop. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1615-1619

Поступила в редакцию 14.10.2010 г.

Принята в печать 17.11.2010 г.

© Йуст ван дер Хук, Евонт Дж. Хум, Гийс М.Т. де Йонг, Эмиль Н.В. Йанссенс, Воутер В. де Хердер, 2010
УДК 616.152:546.33+612.014.462.1

Йуст ван дер Хук^{1}, Евонт Дж. Хум¹, Гийс М.Т. де Йонг²,
Эмиль Н.В. Йанссенс², Воутер В. де Хердер¹*

Изучение клинического случая

ТЯЖЁЛАЯ ГИПОНАТРИЕМИЯ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ НАТРИЯ В МОЧЕ И ОСМОЛЯЛЬНОСТЬЮ

*Joost van der Hoek, Ewout J. Hoorn, Gijs M.T. de Jong, Emile N.W. Janssens,
Wouter W. de Herder*

Clinical Case Study

SEVERE HYPONATREMIA WITH HIGH URINE SODIUM AND OSMOLALITY

¹ Отдел внутренней медицины, Медицинский Центр Эрасмуса г.Роттердам, Нидерланды, ² Отдел внутренней медицины, Клиника Альберта Швейтцера, г.Дордрехт, Нидерланды

Ключевые слова: первичная недостаточность коры надпочечников, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ), гипонатриемия, осмоляльность.

Key words: primary adrenal insufficiency, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), hyponatremia, osmolality.

Клинический случай

Женщина, 49 лет (в анамнезе – в детстве бронхиальная астма, без применения терапии), доставлена на станцию скорой помощи с тошнотой и рвотой, продолжающимися в течение пяти дней, и спутанной речью, появившейся за день до настоящей госпитализации. Пациентка отрицала употребление алкоголя и запрещённых наркотических веществ. При обследовании артериальное давление составило 125/70 мм рт. ст., пульс был 72 уд/мин, ритмичный. У неё не было лихорадки и никаких признаков увеличения объёма внеклеточной жидкости. Результаты дальнейшего физикального и неврологического обследования не выявили никаких особенностей. Зоба, пигментации или витилиго обнаружено не было. Результаты лабораторных исследований пациентки представлены в таблице.

*Адрес для переписки с этим автором: Erasmus Medical Center, Department of Internal Medicine, P.O. Box 2040, 3000 CA Rotterdam, the Netherlands. Fax +31-10-7031146; e-mail j.vanderhoek@erasmusmc.nl

Данная статья была переведена с разрешения ААСС. ААСС не отвечает за точность перевода. Точка зрения, высказанная авторами, не обязательно отражает точку зрения ААСС или журнала. Перепечатано из Clin.Chem. 2009;55:11:1905–1909 с разрешения издательства. Оригинальная публикация © 2009. При цитировании статьи необходимо ссылаться на оригинальную публикацию в журнале «Клиническая химия» («Clinical Chemistry»).

Дополнительные диагностические исследования включали рентгенографию грудной клетки, ультразвуковое исследование брюшной полости и компьютерную томографию головного мозга, в результате которых не было выявлено никаких отклонений. Был заподозрен синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ)³. Однако уменьшение жидкости (500 мл/сут) не привело к увеличению концентрации натрия в сыроворотке крови.

В процессе обсуждения данного клинического случая предлагается ответить на следующие вопросы:

1. Каков дифференциальный диагноз у пациентки с тяжёлой гипонатриемией и высоким уровнем натрия в моче и осмоляльностью?
2. Назовите три гормона, которые в случае изменения их концентрации могут независимо друг от друга могут привести к гипонатриемии с высоким уровнем натрия в моче и осмоляльностью?
3. Что должно быть исключено перед постановкой диагноза?

³ Нестандартные аббревиатуры: СНСАДГ – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона; АКТГ – адренокортикотропный гормон; КРГ – кортикотропин-рилизинг гормон.

Обсуждение

В связи с отсутствием ответной реакции на терапию, применяемую при синдроме нарушения секреции антидиуретического гормона, были высказаны предположения о гипотиреозидизме и/или недостаточности надпочечников, особенно по причине того, что уровень глюкозы был также низкий. Уровень тиреоидстимулирующего гормона был 63 мЕ/л (референсный интервал 0,4–4,0 мЕ/л), свободного тироксина – 5 пмоль/л (референсный интервал 9–245 пмоль/л; для перевода уровня свободного тироксина из пмоль/л в нг/дл нужно показатели делить на 13). Измеренный уровень кортизола составил 151 нмоль/л (референсный интервал – 150–700 нмоль/л; для перевода уровня кортизола из нмоль/л в мкг/л нужно показатели делить на 0,0157), а в результате стимулирующего теста с 1–24 фрагментом адренокортикотропного гормона (АКТГ) уровень базального кортизола составил 56 нмоль/л, который увеличился только до 57 нмоль/л (нормальная реакция > 500 нмоль/л). Уровень АКТГ в сыворотке крови составлял 1124 нг/л (референсный интервал 7–50 нг/л; для перевода уровня АКТГ из нг/л в пмоль/л нужно умножить показатели на 0,220). Данные результаты подтвердили наличие и первичной недостаточности надпочечников, и первичный гипотиреоз. Наличие антител к коре надпочечников, тиреоидной пероксидазе, париетальным клеткам и внутреннему фактору позволяют диагностировать аутоиммунную полиэндокринопатию 2-го типа. Был введен внутривенно гидрокортизон (первоначально струйно 100 мг с последующим введением в количестве 200 мг за 24 ч), что скорректировало уровень сывороточного натрия (рисунок). После того, как был достигнут уровень натрия в сыворотке крови в пределах

значений референсного интервала, пациентка была переведена на пероральный приём гидрокортизона (10–5–5 мг в день) и L-тироксина (50 мкг).

Данный клинический случай имеет две основные черты. Во-первых, он иллюстрирует диагностические проблемы выявления тяжёлой гипонатриемии с высоким содержанием натрия в моче и осмоляльностью. Во-вторых, он довольно ярко иллюстрирует то, каким атипичным может быть проявление надпочечниковой недостаточности.

Врачебная тактика ведения больного с тяжёлой гипонатриемией

Когда врач сталкивается со случаем тяжёлой гипонатриемии, первый вопрос, который должен последовать – острая она или хроническая [1].

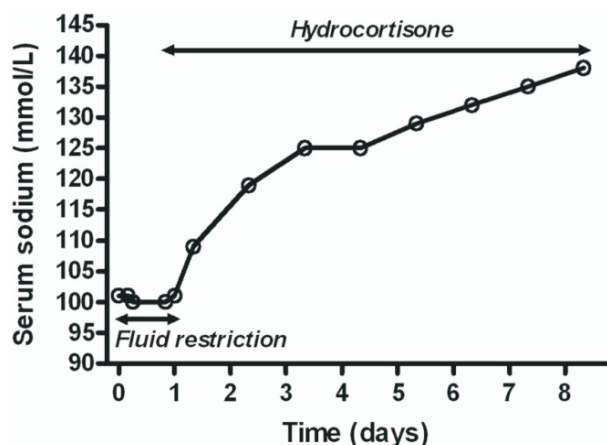
При острой гипонатриемии важным осложнением является возникновение отёка мозга, вследствие того, что клетки мозга имеют слишком мало времени для адаптации к клеточному отёку. И наоборот, когда хроническая гипонатриемия корректируется слишком быстро, возникает риск осмотической демиелинизации (клетки мозга адаптированы и подвержены к резкому изменению тонуса). Представленные симптомы у пациентки в данном клиническом случае требуют анализа, потому что тошнота и рвота могут быть симптомами и надпочечниковой недостаточности, и отёка мозга. По причине того, что симптомы могли длиться более двух дней, у пациентки может иметь место хроническая гипонатриемия, и уровень натрия в сыворотке крови не был своевременно скорректирован. Имеющиеся случаи подтверждают возможность таких последствий, потому что и первичная недостаточность надпочечников, и несбалансированное питание могут быть факторами риска осмотической демиелинизации [2].

После того, как было доказано наличие острой гипонатриемии, необходимо решить вопрос об усилении секреции вазопрессина (антидиуретический гормон), и если она есть, то каковы ее причины [1]. Вазопрессин не измеряется в рутинной клинической практике, несмотря на то, что уровень его стабильного предшественника – копептина может существенно прояснить ситуацию [3]. Осмоляльность мочи является хорошим показателем действия

Результаты лабораторных исследований

Исследуемый материал	Параметр	У пациента	Референсный интервал
Сыворотка крови	Натрий, ммоль/л	101	135–145
	Калий, ммоль/л	4,0	3,5–5,0
	Осмоляльность, мОсм/кг	209	280–300
	Глюкоза, ммоль/л ¹	3,5	4,0–7,6
	Кальций, ммоль/л	2,19	2,20–2,65
	Креатинин, мкмоль/л	69	75–110
	Мочевина, ммоль/л	2,9	2,5–6,4
	Мочевая кислота, ммоль/л	0,19	0,20–0,42
	Гемоглобин, ммоль/л	8,8	7,5–9,5
	Альбумин, г/л	42	35–50
Моча	Натрий, ммоль/л	95	– ²
	Осмоляльность, мОсм/кг	812	50–1200

Примечание. 1. Для перевода уровня глюкозы из наномоль/л в мг/дл нужно умножить на 18. 2. Нет данных об уровне референсного интервала для значений уровня натрия в моче, потому что данные значения зависят от диеты и клинических обстоятельств. В течение гипонатриемии, для дифференциальной диагностики могут быть использованы высокие или низкие уровни концентрации натрия, обычно с разделительной точкой (cutoff) 20 ммоль/л.



Концентрация натрия в сыворотке крови в начале, в течение лечения ограничением потребления жидкости, и гидрокортизоном.

вазопрессина на почки, и превышение осмоляльности мочи над осмоляльностью сыворотки крови почти всегда свидетельствует о высоком уровне циркулирующего вазопрессина. Если также активирована ренин-ангиотензиновая система, концентрация натрия в моче будет низкой, поскольку альдостерон стимулирует реабсорбцию натрия в дистальном отделе нефрона. Высокий уровень осмоляльности мочи с низким уровнем натрия в моче определяет внепочечную потерю натрия (что может происходить при гиповолемии, диарее и ожогах), сердечную недостаточность и цирроз печени. Дифференциальный диагноз гипонатриемии с высоким уровнем натрия в моче и осмоляльностью (как показано в данном клиническом случае) включает в себя анализ таких ситуаций, как возможное лечение мочегонными препаратами, первичную и вторичную надпочечниковую недостаточность, церебральный синдром с потерей солей, сольтеряющую почку и СНСАДГ [1]. Многие врачи, как правило, диагностируют СНСАДГ до исключения других причин. Однако, в соответствии с критериями, СНСАДГ является диагнозом исключения [1].

Некоторые диагностические тесты лучше, чем другие, помогают в дифференциальной диагностике. Например, клиническое определение объема внеклеточной жидкости у пациентов с гипонатриемией имеет низкую диагностическую чувствительность и специфичность [1]. Вместо этого, как представляется, концентрация мочевой кислоты является более ценным показателем в оценке объема внеклеточной жидкости при гипонатриемии. При увеличении объема внеклеточной жидкости (при СНСАДГ, гипокортицизме) реабсорбция мочевой кислоты в проксимальных канальцах почки подавляется, что приводит к её низкой концентрации в сыворотке крови и высокой фракционной экскреции. Обратная ситуация, как правило, характерна

для сниженного объема внеклеточной жидкости (например, как это происходит при использовании диуретиков, при первичной недостаточности коры надпочечников, а также при сольтеряющей нефропатии – нефропатия), несмотря на возражение, что церебральный синдром с потерей солей и некоторые формы почечной потери натрия могут также приводить к потере мочевой кислоты почками. В таких случаях необходимо также измерять мочевины (концентрация в сыворотке, близкая к верхней границе референсного интервала, низкая фракционная экскреция) как единицу уменьшения объема внеклеточной жидкости. Склонность к метаболическому алкалозу указывает на СНСАДГ или использование диуретиков, тогда как метаболический ацидоз наводит на мысли о первичной надпочечниковой недостаточности [4]. Гипокалиемия может сопровождать гипонатриемию при использовании диуретиков, тогда как гиперкалиемия больше характерна для первичной надпочечниковой недостаточности. У данной пациентки уровень мочевины был на нижней границе референсного интервала, хотя концентрация креатинина и мочевой кислоты были меньше референсного предела, подтверждая факт увеличения объема внеклеточной жидкости и один из двух диагнозов СНСАДГ или гипокортицизм (болезнь Аддисона). Еще один тест, помогающий отличить гипонатриемию вследствие разведения (за счет задержки воды) или истощения (за счет потери натрия), – оценка ответа на введение изотонического раствора.

Хотя СНСАДГ встречается чаще, чем надпочечниковая недостаточность, последствия могут быть тяжелыми, в случае не диагностирования надпочечниковой недостаточности [5, 6]. Определение кортизола может быть использовано для диагностики надпочечниковой недостаточности, но концентрация кортизола в диапазоне от 100 до 700 нмоль/л еще не исключает ее [5]. Поэтому лучшим тестом на сегодняшний день является АКТГ-стимулирующий тест. Мы не проводили АКТГ-стимулирующего теста с высокой дозой препарата (250 мкг синтетического АКТГ 1–24 на 1,73 м²). Однако таким же важным является АКТГ-стимулирующий тест с низкой дозой (1 мкг синтетического АКТГ 1–24 на 1,73 м²). Тест с низкой дозой может быть более чувствительным показателем реактивности коры надпочечников, и он был недавно утвержден для диагностики первичной надпочечниковой недостаточности [7]. В обоих тестах назначение синтетического АКТГ должно привести к тому, что у пациентов концентрация кортизола должна быть 500 нмоль/л или выше при нормально функционирующих надпочечниках [7].

Что касается терапевтического применения гидрокортизона, важно подчеркнуть, что гипонатриемию можно быстро скорректировать однократным введением гидрокортизона. Чтобы избежать осмотической демиелинизации, коррекция гипонатриемии должна быть ограничена 8 ммоль / л/сут [1]. Если увеличение в сыворотке крови натрия превышает этот лимит, следует подумать о применении гипотонических растворов и / или экзогенного вазопрессина [1, 2].

Нетипичное представление о первичной надпочечниковой недостаточности.

S. Soule ранее показал, что гипонатриемия, гиперкалиемия, гиперкальциемия, гипогликемия и эозинофилия присутствовали лишь в 78, 52, 21, 18 и 23% среди 50 пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью [6]. Он описал первичную недостаточность надпочечников как еще одну «великую “обезьяну” в медицине» [6].

Мы предлагаем два возможных объяснения, почему у пациентки, которую мы описываем, не было ни гипотонии, ни гиперкалиемии. Первое – она страдала изолированным гипокортицизмом с достаточной остаточной секрецией альдостерона для предотвращения потери натрия почками и осуществления секреции калия. Второе – возможно у нее присутствовал дефицит альдостерона, но защитные механизмы препятствовали развитию гипотонии и гиперкалиемии.

Если имел место изолированный гипокортицизм, то возникает следующий вопрос: почему пострадала секреция кортизола, а не альдостерона? Одно из возможных объяснений такое – ангиотензин II является более мощным регулятором, стимулирующим секрецию альдостерона, чем АКТГ – для кортизола. Другая причина состоит в том, что кортизол-продуцирующая пучковая зона была селективно нарушена. Например, можно предположить, что антитела почему-то обладают более высоким сродством к клеткам пучковой зоне, чем к клеткам клубочковой зоне. Патофизиологически дефицит кортизола является причиной гипонатриемии, которая реализуется через различные механизмы, в отличие от дефицита альдостерона. При низкой концентрации кортизола в крови обратная связь кортизола с гипоталамусом теряется. Как следствие, котрикотропин-рилизинг гормон (КРГ) больше не подавляется. Высокие концентрации КРГ стимулируют секрецию вазопрессина. КРГ и в меньшей степени вазопрессин являются веществами, увеличивающими секрецию АКТГ, что и объясняет высокую концентрацию АКТГ. Тот факт, что уровень мочевой кислоты в сыворотке был низким и уровень мочевины был близким к нижней

границе референсного интервала, может также говорить в пользу возможности изолированного гипокортицизма (см. выше и таблицу). Вторая возможная причина (отсутствие гипотонии и гиперкалиемии) заключается в том, что существовал дефицит альдостерона, но гипотензия и гиперкалиемия были предотвращены дополнительными механизмами. D.Z. Cherney и соавт. теоретически предположили 3 причины, почему значительный дефицит натрия не обязательно приводит к гемодинамической нестабильности [8]. Во-первых, гипонатриемия вызовет набухание эритроцитов, которое увеличит объем плазмы и соответственно фактический циркулирующий объем крови. Во-вторых, надвигающаяся гиповолемия приведет к тяжелому состоянию адренергической системы, которое, в свою очередь, вызовет венозную вазоконстрикцию, уменьшение размеров сосудистого компонента, а также может увеличить давление при наполнении желудочков. В-третьих, гипонатриемия предполагает набухание клеток, которое увеличит интерстициальное давление и может способствовать смещению объема от интерстициального пространства к внутрисосудистому пространству.

В дополнение к гипотонии гиперкалиемия по оценкам отсутствует примерно у 30–50% пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью [6, 9]. Возможными провоцирующими факторами являются низкое диетическое потребление калия (потеря аппетита часто встречается при надпочечниковой недостаточности) и потеря калия при рвоте. Другая возможная причина заключается в наличии циркулирующих катионных белков в контексте аутоиммунного заболевания или опухоли [9]. Эти белки могут активировать кальций-чувствительные рецепторы в толстой восходящей части петли Генле [9,10]. Активация этого рецептора может ингибировать работу фуросемид-чувствительного ко-транспортера ионов натрия, калия и хлора и вызывать мочегонный эффект с натрийурезом и калийурезом.

Для этой пациентки тяжелая изолированная гипонатриемия была единственным характерным признаком первичной надпочечниковой недостаточности. Надпочечниковая недостаточность всегда должна исключаться у лиц с необъяснимой гипонатриемией, которые имеют высокую концентрацию натрия в моче и ее осмоляльность.

NOTA BENE

1. Первичная недостаточность коры надпочечников может протекать без пигментации, ортостатической гипотонии, гиперкалиемии, гипогликемии, и гиперкальциемии.

2. Синдром несоответствующего антидиуреза является диагнозом исключения, который может быть поставлен, только если отсутствуют использование диуретиков, надпочечная и гипотизарная недостаточности, а также гипотиреоз.

3. Первичная недостаточность коры надпочечников может быть подтверждена низкими концентрациями кортизола, измеренного в любое время суток, но и при нормальных концентрациях кортизола необходимо выполнить АКТГ-стимулирующий тест для ее исключения.

4. Представление о надпочечниковой недостаточности без ортостатической гипотонии и гиперкалиемии может быть связано с изолированным гипокортицизмом или предотвращением этих симптомов защитными механизмами.

5. Дефицит кортизола приводит к гипонатриемии, так как дефицит кортизола стимулирует секрецию кортикотропин-рилизинг гормона, который, в свою очередь, стимулирует синтез вазопрессина, тогда как дефицит альдостерона приводит к гипонатриемии из-за потери натрия почками, гиповолемии и опосредованного барорецепторами выходу вазопрессина.

Благодарности

Вклад авторов: все авторы подтвердили, что они внесли свой вклад в интеллектуальное содержание этого документа и отвечают трём следующим требованиям: а) значительный вклад в развитие концепции и дизайна, приобретение данных или их анализ и интерпретация данных; б) составление или пересмотр интеллектуального содержания статьи и в) оконча-

тельное утверждение статьи для публикации.

Авторское изложение информации, потенциальный конфликт интересов: нет авторов, заявивших о любых потенциальных конфликтах интересов.

Роли спонсора: финансирование организации не играло никакой роли в исследовании, выборе пациентов, в обзоре и интерпретации данных, в подготовке или одобрении рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol* 2008;108:46-59
2. Lin SH, Hsu YJ, Chiu JS, Chu SJ, Davids MR, Halperin ML. Osmotic demyelination syndrome: a potentially avoidable disaster. *QJM* 2003;96:935-947
3. Fenske W, Stürk S, Blechschmidt A, Maier SG, Morgenthaler NG, Allolio B. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 123-129
4. Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1175-1184
5. Smith JC, Siddique H, Corral RJ. Misinterpretation of serum cortisol in a patient with hyponatraemia. *BMJ* 2004; 328: 215-216
6. Soule S. Addison's disease in Africa: a teaching hospital experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:115-120
7. Pura M, Kreze Jr A, Kento P, Vauga P. The low-dose (1 microg) cosyntropin test (LDT) for primary adrenocortical insufficiency: defining the normal cortisol response and report on first patients with Addison disease confirmed with LDT. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118(3):151-157
8. Cherney DZ, Davids MR, Halperin ML. Acute hyponatraemia and «ecstasy»: insights from a quantitative and integrative analysis. *QJM* 2002;95:475-483
9. Gagnon RF, Halperin ML. Possible mechanisms to explain the absence of hyperkalaemia in Addison's disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1280-1284
10. Quinn SJ, Kifor O, Trivedi S, Diaz R, Vassilev P, Brown E. Sodium and ionic strength sensing by the calcium receptor. *J Biol Chem* 1998; 273:19579-19586

Комментарий

*Глен Л. Хортин, * Нил С. Харрис, Виллиам И. Винтер*

*Glen L. Hortin, * Neil S. Harris, William E. Winter*

Отдел патологии, иммунологии и лабораторной медицины, Университет Флориды, г.Гайнессвил

Данный клинический случай иллюстрирует, что наличие лабораторных результатов, характерных для СНСАДГ, не исключает другие возможные причины гипонатриемии, такие как гипотиреоз и гипо-

кортизолизм. На сегодняшний день СНСАДГ является диагнозом исключения, но прогресс в развитии спектрометрии определяет развитие точного измерения АДГ в будущем.

Когда в результате анализа определяются низкие уровни натрия, необходимо, в первую очередь, исключить искусственную гипонатриемию. Когда

* Адрес для переписки с этим автором: Department of Pathology, Immunology, and Laboratory Medicine, University of Florida, Gainesville, FL 32610. E-mail ghortin@pathology.ufl.edu

уровень натрия определяется косвенными методами, псевдогипонатриемия появляется в связи с высоким уровнем сывороточных белков или липидов, которые, как правило, не ниже концентрации натрия, описанные в данном случае; однако следует рассматривать другие потенциальные причины больших ошибок в измерении уровня натрия (например, выборочное разведение внутривенной жидкости, хранение образцов крови при пониженной температуре, неполадки прибора, закупорка пробозаборников сгустками крови, сепараторами геля или криоглобулинами, ошибки при недостаточном количестве образцов или наличие пузырьков в пробах, или препятствующие вещества) [1–3]. Электроды могут быть загрязнены поверхностно-активными веществами, такими как спирты или другими компонентами, использующимися в качестве дезинфицирующих веществ для кожи, или поверхностно-активные вещества из других источников, таких как поверхности катетеров [3]. К счастью, квалифицированные сотрудники лаборатории могут обнаружить многие из этих ошибок перед выдачей результатов с помощью повторения анализа, путём сравнения новых результатов с предыдущими и по оценке других результатов теста того же образца. Может потребоваться новый забор образца. В данном случае очень низкий уровень осмоляльности независимо поддерживает серьёзный дефицит электролитов. По уровням альбумина и гемоглобина можно предположить, что никаких существенных разведений образцов не произошло. Рисунок иллюстрирует, что анализ дополнительных параметров исключает искусственную гипонатриемию.

Аутоиммунная полиэндокринопатия 2-го типа, чаще встречающаяся у женщин, чем у мужчин, является полигенным расстройством, возникаю-

щем в раннем детстве или у молодых взрослых. Она характеризуется первичной надпочечниковой недостаточностью или наличием антител к надпочечникам, а также аутоиммунным заболеванием щитовидной железы или сахарным диабетом 1-го типа [4]. Поскольку первичная надпочечниковая недостаточность, как правило, включает разрушение клубочковой и пучковой зоны коры надпочечников, то в данном случае было бы интересно определить уровень ренина и альдостерона.

Благодарности

Вклад авторов: все авторы подтвердили, что они внесли свой вклад в интеллектуальное содержание этого документа и отвечают трём следующим требованиям: а) значительный вклад в развитие концепции и дизайна, приобретение данных или их анализ и интерпретация данных; б) составление или пересмотр статьи интеллектуального содержания и в) окончательное утверждение для публикации статьи.

Авторское изложение информации, потенциальный конфликт интересов: нет авторов, заявивших о любых потенциальных конфликтах интересов.

Роли спонсора: финансирование организации не играло никакой роли в исследовании, выборе пациентов, в обзоре и интерпретации данных, в подготовке или одобрении рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Zweig MH, Glickman J, Csako G. Analytical interference caused by incompletely clotted specimens. *Clin Chem* 1994;40:2325–2326
2. Narayanan S, Guder WG. Preanalytical variables and their influence on the quality of laboratory results. *J IFCC* 2001;13:1–4
3. Koch TR, Cook JD. Benzalkonium interference with test methods for potassium and sodium. *Clin Chem* 1990;36:807–808.
4. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004;13;350:2068–2079

Комментарий

Роберт Ричардсон

*Robert Richardson**

Больница общего профиля Торонто, Торонто, ON, Канада.

У пациентов, страдающих хронической гипонатриемией, сохраняется действие вазопрессина на почки, что является причиной задержки воды и

попадания натрия во внеклеточную жидкость. В ходе обследований госпитализированных пациентов с гипонатриемией, стимулом к секреции вазопрессина служит малый фактический циркулирующий объем, действующий через барорецепторы примерно у двух третей больных. Оставшаяся

*Адрес для переписки с этим автором: Toronto General Hospital, 200 Elizabeth St., Toronto, ON, Canada. Fax 416-340-4999; e-mail robert.richardson@uhn.on.ca.

одна треть из них имеют различные стимулы для секреции вазопрессина, включая хирургическое вмешательство, тошноту, гипотиреоз, недостаточность надпочечников и СНСАДГ. Хотя объективное обследование часто чрезвычайно полезно в выявлении признаков измененного фактического циркулирующего объема (таких как отек, асцит, гипотензия, отклоняющееся от нормы яремное венозное давление), медицинский осмотр является ненадежным у значительной части пациентов.

Определение концентрации натрия в моче существенно помогает в дифференциальной диагностике. Концентрация должна быть низкой (менее 30 ммоль/л) со сниженным фактическим циркулирующим объемом, потому что натрий-сохраняющие факторы, включая ангиотензин II, катехоламины, симпатическую нервную систему и альдостерон, активируются и стимулируют реабсорбцию натрия в почечных канальцах. Когда концентрация натрия в моче высока, как в этом случае, в первую очередь следует подумать о СНСАДГ. Однако это правило имеет два важных исключения. Во-первых – использование диуретиков, которые могут приводить к выбросу в кровь вазопрессина, опосредованного барорецепторами, вследствие сниженного фактического циркулирующего объема при высокой концентрации в моче натрия. Во-вторых – надпочечниковая недостаточность, при которой дефицит альдостерона или кортизола может приводить к

секреции вазопрессина. Содержание натрия в моче высоко, вследствие дефицита альдостерона. Надпочечниковая недостаточность всегда должна исключаться в случаях тяжелой гипонатриемии, потому что классические клинические признаки и биохимические показатели могут отсутствовать.

Благодарности

Вклад авторов: все авторы подтвердили, что они внесли свой вклад в интеллектуальное содержание этого документа и отвечают трём следующим требованиям: а) значительный вклад в развитие концепции и дизайна, приобретение данных или их анализ и интерпретация данных; б) составление или пересмотр статьи интеллектуального содержания и в) окончательное утверждение для публикации статьи.

Авторское изложение информации, потенциальный конфликт интересов: нет авторов, заявивших о любых потенциальных конфликтах интересов.

Роли спонсора: финансирование организации не играло никакой роли в исследовании, выборе пациентов, в обзоре и интерпретации данных, в подготовке или одобрении рукописи.

*Перевод с английского
Н.М. Лазарева и О.П. Пестерева.*

Поступила в редакцию 21.10.2010 г.
Принята в печать 17.11.2010 г.

© А.В.Смирнов, И.И.Трофименко, 2010
УДК 616.611-002-08.332

А.В. Смирнов^{1,2}, И.И. Трофименко¹

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОСПОРИНА В ЛЕЧЕНИИ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ

A.V. Smirnov, I.I. Trofimenko

PRACTICAL ISSUES OF CYCLOSPORINE IN THE TREATMENT OF GLOMERULOPATHY

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

РЕФЕРАТ

На основании современных представлений о механизмах действия циклоспорина изложены практические рекомендации по его применению при различных формах идиопатических гломерулопатий.

Ключевые слова: циклоспорин, лечение гломерулопатий, фокально-сегментарный гломерулосклероз, болезнь минимальных изменений, мембранозная нефропатия.

ABSTRACT

Based on current concepts of mechanisms of action of cyclosporine the practical recommendations on its application in various forms of idiopathic glomerulopathies are provided.

Key words: cyclosporine, glomerulopathy treatment, focal segmental glomerulosclerosis, minimal change disease, membranous nephropathy.

Открытие новых механизмов действия циклоспорина (ЦС) и глюкокортикоидов (ГК) на уровне подоцита, очевидно, в скором времени потребует пересмотра тактики лечения взрослых пациентов со стероид-резистентной и стероидозависимой болезнью минимальных изменений (БМИ), мембранозной нефропатией (МН), идиопатическим фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) [1]. В последние годы все большее число нефрологов склоняются к мысли о том, что лечение ЦС в комбинации с ГК может быть терапией первой линии, по крайней мере, при МН и ФСГС [2–5]. Так, первичная комбинированная терапия ГК и ЦС при МН ассоциируется с более частой ремиссией нефротического синдрома (НС) по сравнению с лечением ГК и цитостатиками: соответственно 85 и 55%. Кроме того, такая схема терапии лучше переносится больными и реже сопровождается побочными эффектами [4, 6]. В последнем крупном метаанализе результатов терапии ФСГС у взрослых был сделан вывод, что имеющиеся на сегодняшний день данные не дают оснований рекомендовать алкилирующие цитоста-

тики (циклофосфан) в качестве терапии ФСГС у взрослых. И далее авторы заключают, что больший шанс войти в ремиссию (полную или неполную) имели пациенты, получавшие ЦС в дозе 3,5–5 мг/кг/сут по сравнению с больными, находящимися на монотерапии преднизолоном [7]. J.H.N. Ehrich и соавт. (2007), являющиеся убежденными сторонниками использования ЦС при ФСГС, четко продемонстрировали, что схема лечения стероид-резистентного ФСГС у детей, включавшая пульс-терапию ГК, а затем ГК в низких дозах (40 мг/м²) в сочетании с ЦС (150 мг/м²), приводит к полной ремиссии НС почти в 90% случаев в течение 24–30 мес наблюдения [5].

Алгоритмы практического ведения пациентов с БМИ, МН и ФСГС, которые явились итогом работы международной группы экспертов, были опубликованы в журнале «Kidney International» в 2007 г. [3]. В этих схемах терапии, ориентированных на практических врачей, ЦС рекомендуется в случаях, резистентных к обычной комбинации ГК с цитостатиками, но допускается его применение и в качестве терапии первой линии, особенно у тех пациентов, у которых выявляются противопоказания к лечению ГК или отмечается стероид-резистентность (стероид-токсичность). Данные алго-

Трофименко И.И. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, тел. (812)-234-91-94, e-mail: it@nephrolog.ru

ритмы, переведенные на русский язык, недавно были опубликованы в журнале «Нефрология и диализ» [8].

Длительную историю применения ЦС в трансплантологии окружает ореол слухов и «личных мнений». Данная статья предназначена нефрологу, который сознательно остановил свой выбор на ЦС, исходя из имеющейся на сегодняшний день информации о механизмах его действия, причем не только на уровне Т- и В-лимфоцитов, и желает иметь в своем распоряжении сведения по безопасному его применению у нефрологических больных.

Первый вопрос, который интересует ответственного за свои действия врача-нефролога, – может ли он приступить к терапии ЦС, не имея практического опыта в ведении трансплантационных больных. На этот вопрос следует ответить утвердительно. Любой нефролог, имеющий практический опыт в применении ГК и цитостатиков, может применять ЦС, однако, при этом следует знать и заранее предусмотреть ряд моментов.

Во-первых, нефрологу необходимо быть уверенным в правильности морфологического диагноза нефропатии. В случаях БМИ, МН и ФСГС потребуются данные не только световой, но и электронной микроскопии. Последняя служит обязательным стандартом при решении вопроса о назначении ЦС, так как позволяет количественно оценить степень повреждения и сохранности подоцитов. Последний факт имеет решающее значение в прогнозировании результатов лечения (подробнее см. Смирнов А.В. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием. *Нефрология* 2010; 14(4):9-22).

Во-вторых, нефрологу необходимо иметь доступ к референтной лаборатории, способной качественно и воспроизводимо выполнять биохимические анализы крови на креатинин, мочевины, глюкозу, трансаминазы, мочевую кислоту, билирубин, калий, натрий, кальций и магний. Кроме того, в лаборатории должен быть налажен метод определения мочевой экскреции белка (оптимальным методом оценки протеинурии является исследование мочи с пирогалловым красным) и внедрен способ оценки суточной протеинурии путем расчета коэффициента протеин/креатинин (мг/г) в одноразовой порции мочи.

В-третьих, необходимо иметь официальную возможность амбулаторного наблюдения больных, о чем необходимо заранее договориться с руководством лечебного учреждения. Консультировать больных «в свободное от работы время», «от случая к случаю», по «собственной инициативе» в данной ситуации недопустимо.

В-четвертых, необходимо иметь возможность определения уровня ЦС в крови референтным методом и на официальной основе (ошибки иногда бывают на порядок).

В-пятых, надо заранее предусмотреть возможность повторной нефробиопсии с целью оценки хронической циклоспориновой нефротоксичности.

Сведения о препарате

С механизмом действия ЦС и его плейотропными эффектами на уровне подоцита читатель может подробно ознакомиться в статье, опубликованной в этом номере журнала [1]. В настоящее время золотым стандартом препарата «циклоспорин» является его микроэмульсионная форма – «Сандиммун – Неорал». Данный препарат выпускается в трех формах, в желатиновых капсулах по 10, 25, 50 и 100 мг в блистерной упаковке. В растворе для приема внутрь 100 мг/мл во флаконах по 50 мл с дозирующим устройством в виде шприца. В виде концентрата в ампулах (5 мл) для внутривенного введения 50 мг/мл. Для лечения гломерулопатий преимущественно используются капсулы, у детей – раствор для приема внутрь.

Микроэмульсионная формула ЦС (Неорал) является преконцентратом, которая при контакте с желчью и кишечным соком в просвете желудочно-кишечного тракта формирует микроэмульсию. Биодоступность старых форм выпуска циклоспорина колебалась в непредсказуемых пределах (от 5 до 89%) и в среднем составляла 30%. Неорал имеет гораздо лучшую биодоступность и меньшую вариабельность при абсорбции, как внутрииндивидуальную, так и межиндивидуальную. Тем не менее, внутрииндивидуальная вариабельность остается достаточно высокой и может составлять 20–50% площади под кривой. Эта вариабельность абсорбции требует частого мониторинга уровня препарата для поддержания стабильного режима дозирования [9].

Биодоступность у генерических форм циклоспорина может также колебаться в широких пределах, которые должны быть установлены самим врачом в ходе применения препарата (более частый и более строгий контроль уровня препарата в крови). Если имеется возможность применять только генерические формы, то необходимо остановить свой выбор на одной из них и на практике оценить степень биодоступности и эффективности препарата.

Крайне нежелательным является переход с одного препарата на другой.

После всасывания только небольшая часть ЦС циркулирует в крови в свободном виде ($\approx 7\%$), 60% – связано с эритроцитами, а 33% – с липопротеинами (низкой и высокой плотности). Циклоспорин

Таблица 1

Факторы, оказывающие влияние на фармакокинетику циклоспорина

Увеличение уровня циклоспорина в крови	Уменьшение уровня циклоспоринов в крови
• макролиды • недигидропиридиновые блокаторы Ca⁺⁺ каналов (изоптин, дилтиазем) • статины • высокие дозы стероидов • азоловые антигрибковые средства • ацетазоламид • грейпфрутовый сок	• барбитураты • рифампин • рифабутин • нафциллин • изониазид • карбазепин

интенсивно метаболизируется в печени и частично в клетках эпителия тонкого кишечника с помощью системы энзимов цитохрома P-450 3A (CYP3A4 и CYP3A5). Поэтому при использовании препаратов, взаимодействующих с системой цитохрома P450, уровень циклоспорина в крови может повышаться или снижаться (табл. 1). Необходимо также учитывать некоторые клинические факторы, способные оказывать влияние на уровень препарата в крови:

- пожилой возраст пациентов (повышает уровень ЦС в крови). Данное обстоятельство подлежит учету при определении начальной дозы препарата;
- нарушение желчеотделения (ухудшение абсорбции препарата в тонком кишечнике);
- диарея (ухудшение абсорбции препарата);
- гиперлиппротеидемия (гиперхолестеринемия) (ухудшает клиренс препарата, но одновременно снижает его уровень в крови).

Таблица 2

Частота побочных эффектов при терапии циклоспорином 661 пациента с различными морфологическими вариантами гломерулопатий*

• Гипертензия	- 9%
• Парестезии	- 6%
• Тремор	- 4%
• Головная боль	- 3%
• Гипертрихоз	- 18%
• Гиперплазия десен	- 16%
• Желудочно-кишечные симптомы	- 11%

* Примечание: Collabor. Study Group. Clin Nephrol. 1991; 35; Suppl 1: S48–S60.

Таблица 3

Побочные эффекты циклоспорина при лечении 661 пациента с различными формами гломерулопатий, послужившие причиной отмены препарата

• Острый инфаркт миокарда	- 0,2%
• Гипертрихоз	- 0,2%
• Гипертензия	- 0,6%
• Опухоли	- 0,7%
• Желудочно-кишечные симптомы	- 0,8%
• Инфекции	- 1,1%
• Ренальная дисфункция	- 3,7%

Определение полиморфизма генов энзимов системы цитохрома P450 в оценке показателей фармакокинетики препарата пока не вошло в широкую клиническую практику [10].

Побочные и токсические эффекты циклоспорина при длительном применении

Побочные, а тем более токсические эффекты циклоспорина при лечении гломерулопатий не столь часты по сравнению с применением препарата в трансплантологии (табл. 2). Еще реже они служат причиной отмены ЦС при лечении больных с различными морфологическими формами гломерулопатий (табл. 3). Охарактеризуем более подробно некоторые из побочных эффектов, имеющих наибольшее клиническое и практическое значение в ведении пациентов.

Артериальная гипертензия

Гипертензивный эффект ЦС является дозозависимым. Дозировка ЦС в пределах 1–4 мг/кг/сут увеличивает систолическое АД в среднем на 5 мм рт. ст. [11]. ЦС активирует PAC, увеличивает синтез в почечной паренхиме эндотелина-1 и тромбосана A2 (гипертензивные субстанции), одновременно снижает синтез вазодилатирующих простагландинов (ингибирование ЦС циклооксигеназы-2). Кроме того, ЦС вызывает системную вазоконстрикцию и сужение приносящей артериолы в клубочках (снижение СКФ и повышение уровня креатинина в крови!). Последний факт обуславливает усиление реабсорбции Na⁺ в проксимальных канальцах и, как следствие, задержку жидкости и увеличение объема циркулирующей плазмы (объемзависимый механизм гипертензии). Исходя из основных патогенетических механизмов артериальной гипертензии, связанной с приемом ЦС, следует проводить ряд превентивных мероприятий. Во-первых, все больные должны получать комбинированную гипотензивную терапию ингибиторами ангиотензин превращающего фермента (и-АПФ), блокаторами AT₁-рецепторов, мочегонными; во-вторых, с нефропротективной целью может применяться комбинация и-АПФ с AT₁-блокаторами или прямой ингибитор ренина (расилез) в комбинации с AT₁-

блокатором; в третьих, при резистентности артериальной гипертензии, а также при выраженном снижении СКФ (> чем на 30%) допустимо использовать дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин).

Следует помнить, что недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) способствуют увеличению концентрации ЦС в крови, а нифедипин увеличивает вероятность такого побочного эффекта, как гипертрофия десен. В отношении амлодипина сведений в литературе нет.

В период подбора доз гипотензивных препаратов желателен более частый контроль за основными показателями гомеостаза (креатинин, электролиты и др.), а не только за уровнем ЦС в крови. При увеличении уровня ЦС в крови более 250 нг/мл дозу препарата уменьшают.

Нефротоксичность

Нефротоксичность – это «ахиллесова пята» циклоспорина. Она проявляется либо в острой форме в первые 3 мес терапии ЦС (острая циклоспориновая нефротоксичность), либо в хронической (хроническая циклоспориновая нефротоксичность). Острая циклоспориновая нефротоксичность чаще регистрируется при лечении трансплантационных больных, но может наблюдаться и в случаях применения ЦС для лечения гломерулопатий. В основе патогенеза острой циклоспориновой нефротоксичности лежат сосудистые механизмы, аналогичные тем, которые являются причиной артериальной гипертензии. Таким образом, артериальная гипертензия может быть первым, сигнальным признаком возникшего развития острой нефротоксичности. Помимо повышения АД, острая циклоспориновая нефротоксичность проявляет себя снижением СКФ и увеличением уровня креатинина. При увеличении концентрации креатинина в крови более чем на 30% по сравнению с его базальным уровнем (даже в границах нормы) требуется снижение дозы циклоспорина – обычно на 1 мг/кг/сут. Если доза ЦС снижена на 1 мг/кг/сут и через 1–2 нед. уровень креатинина остается >30% от начального, ЦС временно отменяется. Когда креатинин снижается до уровня, не превышающего начальный на 15%, можно возобновить ЦС в более низких дозах [12].

Циклоспорин может оказывать токсическое действие на эпителий проксимальных, дистальных канальцев и собирательных трубочек. Итогом этого действия могут быть гиперкалиемия, гипомagneзиемия и гиперурикемия. Иногда отмечается гиперхлоремический метаболический ацидоз (дистальный тубулярный ацидоз). В основе описанных изменений лежит угнетение ЦС транспортных си-

стем проксимальных ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ -котранспортер) и дистальных ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ аза, $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ -обменник) канальцев [13]. Таким образом, острая циклоспориновая нефротоксичность обусловлена преимущественно сосудистыми механизмами (за исключением токсического повреждения канальцев), а поэтому не имеет, как правило, морфологического субстрата. В редких случаях можно обнаружить при исследовании биоптатов почки незначительную вакуолизацию эпителия проксимальных канальцев. Острая нефротоксичность дозозависима и при ее обнаружении дозу ЦС необходимо снизить, а в тяжелых случаях отменить (сделать перерыв в лечении). Следует учесть тот факт, что сравнивать частоту острой циклоспориновой нефротоксичности у больных с трансплантированной почкой с возможностью такой побочной реакции у пациентов, получающих ЦС в качестве лечения гломерулопатий, нельзя. Объясняется это тем, что в первом случае почка денервирована, а поэтому изначально предрасположена к возникновению сосудистых реакций. Кроме того, трансплантированная почка может находиться в состоянии тубулярного некроза (при отсроченной функции трансплантата). Очевидно, с этими фактами связана относительно низкая частота острой токсичности препарата при лечении ЦС гломерулопатий, которая только в редких случаях может служить причиной отмены препарата. В соответствии с известными механизмами острой циклоспориновой нефротоксичности следует рассматривать и возможности ее фармакопрофилактики (которые аналогичны мероприятиям по коррекции артериальной гипертензии). Арсенал препаратов, используемых с этой целью, может включать: блокаторы кальциевых каналов (амлодипин), ингибиторы АПФ, AT_1 -блокаторы, прямой ингибитор ренина (расилез). В литературе обговаривается целесообразность применения донаторов оксида азота (L-аргинин, молсидомин), витамина Е (антиоксидант). Однако эффективность их применения в качестве профилактических средств не доказана [14]. Особой формой острой циклоспориновой нефротоксичности (особенно в детской практике) является тромботическая микроангиопатия, обусловленная повреждением эндотелия микрососудов (ишемия, активация РАС, прямое токсическое действие ЦС), агрегацией тромбоцитов и активацией протромботических факторов. Клиническая картина этого осложнения представлена: кожной пурпурой, лихорадкой, гемолитической анемией (эритроциты с измененной формой), тромбоцитопенией, острым повреждением почек (острая почечная недостаточность, обусловленная микротромбозами капил-

ляров). Развитие тромботической микроангиопатии требует отмены препарата (в будущем возможно возобновление приема ЦС). Сочетанное применение ГК снижает риск этого осложнения, но не предупреждает его развития [15].

Хроническая циклоспориновая нефротоксичность может отмечаться даже в случаях строгого соблюдения режима дозирования ЦС под контролем уровня препарата в крови. Это объясняется, во-первых, тем, что уровень ЦС в крови не отражает его истинной концентрации в почечной паренхиме (она, как правило, бывает выше), а, во-вторых, тем, что в патогенезе хронической циклоспориновой нефротоксичности играют роль не только сосудистые причины (см. выше) и медиаторы фиброза (ангиотензин-II, TGF- β 1, остеопонтин), но также и иммунные факторы (тепловой шоковый протеин 70, Toll-like рецепторы, главный комплекс гистосовместимости II класса) и индуцируемые ими нуклеарный фактор κ B (NF- κ B), активирующий протеин-1 (AP-1). NF- κ B и AP-1 являются транскрипционными факторами и обуславливают увеличение синтеза в почечной паренхиме провоспалительных цитокинов и факторов роста [16]. Морфологическими эквивалентами хронической циклоспориновой нефротоксичности являются признаки тубулоинтерстициального фиброза и атрофии канальцев, наличие «полосатого» фиброза интерстиция и гиалиноза срединной оболочки артериол, гипертрофия юкстагломерулярного аппарата клубочков и микрокальцификация канальцев. В тяжелых случаях формируются ФСГС и глобальный гломерулосклероз [16]. В литературе высказывается мнение, что регулярный прием препаратов, блокирующих РАС и назначение спиролактона и статинов, способно предотвратить развитие выраженных изменений в почечной паренхиме. В диагностике хронической циклоспориновой нефротоксичности большое значение имеет нефробиопсия, которую лучше всего выполнять на регулярной основе (обычно 1 раз в год или реже в зависимости от показаний).

Дерматологические осложнения

В редких случаях может отмечаться алопеция и несколько чаще – гипертрихоз (туловище, спина, плечи, руки, шея), особенно у детей. Причиной данных осложнений является увеличение активности α -редуктазы в коже, превращающей тестостерон в дигидротестостерон в периферических тканях. В тяжелых случаях необходима отмена препарата.

Гиперплазия десен

Использование нифедипина увеличивает частоту этого осложнения. Чаще всего гиперплазия десен развивается спустя 3 мес после начала при-

ема ЦС. Считается, что тщательная гигиена полости рта предупреждает развитие этого осложнения. В качестве терапии рекомендуется 5-дневный курс азитромицина, а в тяжелых случаях – резекция тканей десны.

Неврологические осложнения

Головные боли, сонливость, депрессия, тремор, парестезии отмечаются почти в 20% случаев хронического приема ЦС. Перечисленные симптомы медленно и плохо отвечают на уменьшение дозы препарата. У детей могут наблюдаться судороги (отек головного мозга) и лейкоэнцефалопатия затылочной доли головного мозга (рвота, головная боль, нарушение зрения, спутанность сознания). Патогенез последнего осложнения неизвестен и требует отмены ЦС.

Кроме описанных осложнений, прием ЦС может сопровождаться гипербилирубинемией, гипергликемией, гиперлипидемией.

Практические советы по применению циклоспорины в нефрологической клинике

Чаще всего вопрос о применении ЦС (в подавляющем большинстве случаев в комбинации с ГК) возникает при БМИ, в случаях стероид-зависимости или стероид-резистентности, при МН и ФСГС. Однако применение ЦС может быть целесообразным и при других морфологических формах гломерулопатий, протекающих с НС. К ним можно отнести IgA-нефропатию и мембрано-пролиферативный гломерулонефрит, памятуя о том, что причиной НС является деструкция цитоскелета подоцитов.

Однако показания к назначению ЦС при этих морфологических формах должны быть более строгими. И, в частности, необходимо оценить степень выраженности тубулоинтерстициального склероза и состояние функции почек. Если тубулоинтерстициальный склероз выражен значительно, а функция почек существенно снижена (СКФ < 30 мл/мин), прибегать к терапии ЦС нецелесообразно.

При МН и при идиопатическом ФСГС применение ЦС в комбинации с ГК можно рассматривать в качестве терапии первой линии. В редких случаях абсолютных противопоказаний к применению ГК (желудочно-кишечное кровотечение, открытая язва желудка, тяжелый остеопороз, тяжелое течение сахарного диабета с плохо контролируемой гипергликемией, катаракта) можно прибегнуть к монотерапии ЦС. С целью выбора стратегии терапии при стероид-резистентной БМИ, МН или идиопатическом ФСГС следует ориентироваться на международные рекомендации (алгоритмы) D.C. Cattran и соавт. [17], достаточно подробно изложенные в статье Е.В. Захаровой, Л.С. Бирю-

ковой [8]. Особенно осмотнительным следует быть при решении вопроса о назначении одного из вариантов иммуносупрессивной терапии больным с МН. Как хорошо известно, у этих пациентов могут быть случаи спонтанной ремиссии (следует заметить, что при НС она никогда не бывает полной), но в то же время наличие НС может обусловить развитие осложнений (тромбоэмболии, инфекции, прогрессия атеросклероза с развитием острого инфаркта миокарда, инфекции). В настоящее время общепринятым положением является стратификация пациентов с МН в зависимости от уровня суточной протеинурии ($<3,5$; $3,5 - 8$ и более 8 г/сут), состояния функции почек. С нашей точки зрения, необходимо также учитывать возраст (пожилые пациенты быстрее теряют функцию почек), пол (у женщин течение МН более благоприятно) и данные нефробиопсии (выраженные изменения тубулоинтерстиция являются противопоказанием для назначения ЦС).

Так, у лиц с МН и суточной протеинурией менее $3,5$ г/сут, нормальной СКФ (90 мл/мин/ $1,73$ м² и более) отмечается наилучший прогноз в отношении общей и почечной выживаемости. Такие пациенты требуют назначения ренопротективной терапии: препаратов, блокирующих РАС, статинов и средств, предупреждающих развитие тромбозов (нефракционированный гепарин). Дозу препаратов (ингибиторов РАС) титруют по уровню снижения протеинурии. В тех случаях, когда протеинурия достигает $3,5$ г/сут и выше и не отвечает в течение 2 мес на назначение ренопротекторов, по нашему мнению, следует прибегнуть к одному из вариантов иммуносупрессивной терапии, в том числе ЦС в комбинации с ГК. (Некоторые авторы предлагают выжидать 6 мес и более).

В настоящее время в отношении комбинированного лечения ЦС и ГК существуют только рекомендации, ограничивающие начальную дозу циклоsporина с максимумом до 5 мг/кг/сут [7, 3].

Однако другие авторы считают, что максимальная терапевтическая доза ЦС не должна превышать $3,5-4$ мг/кг/сут [18]. По нашему мнению, стартовая доза ЦС не должна превышать $3,5$ мг/кг/сут и ее следует корректировать с учетом возраста и степени выраженности тубулоинтерстициальных изменений (уменьшение дозы на $25-30\%$). Данную точку зрения мы обосновываем тем, что концентрация ЦС в почечной паренхиме всегда выше, чем в плазме крови. Рассчитывая на местный эффект ЦС на уровне подоцита, концентрация его в крови (и соответственно суточная доза) может быть существенно ниже, чем в трансплантологии.

ЦС следует использовать с осторожностью у пациентов со СКФ <60 мл/мин/ $1,73$ м² и не использовать при СКФ ≤ 30 мл/мин. Хотелось бы еще раз обратить внимание на то, что при ведении конкретного пациента не следует полагаться на расчетные формулы СКФ, необходимо определять клиренс креатинина.

В качестве примера мы предлагаем следующий протокол комбинированной терапии ЦС и ГК при МН и при ФСГС.

Циклоспорин

1. Стартовая доза ЦС, скорректированная на возраст и функцию почек, не должна превышать $3,5$ мг/кг/сут и в среднем составляет $2-3$ мг/кг/сут. Суточную дозу делят на 2 приема с 12-часовым перерывом.

2. В первый месяц лечения уровень ЦС в крови контролируют 1 раз в неделю, подбирая дозу до оптимального значения по нулевой точке (C_0) в пределах $100-200$ пг/мл.

3. Контроль за уровнем препарата в крови (C_0) во 2-й месяц лечения осуществляют 1 раз в 2 нед, с 3-го по 6-й месяц – 1 раз в месяц и далее 1 раз в 2 мес.

4. В дни контроля уровня ЦС в крови назначают также: определение уровней креатинина, билирубина, глюкозы, трансаминаз и электролитов в крови. Оценивают динамику терапии по отношению альбумин/креатинин или исследуют суточную протеинурию.

5. Дозу ЦС снижают в случае увеличения его уровня в крови более 250 пг/мл (C_0) или при нарастании концентрации креатинина сыворотки крови более чем на 30% от базального уровня, либо при повышении концентраций билирубина или сывороточных трансаминаз.

6. Лечение ЦС в указанной дозировке проводят в течение 12 мес. Далее дозу ЦС постепенно (в течение 2 мес) уменьшают до $1-1,5$ мг/кг/сут (данную дозу сохраняют до общей продолжительности курса терапии – 24 мес).

7. Контроль за показателями осуществляют 1 раз в 2 мес.

Преднизолон

1. Начальная доза преднизолона составляет $0,6$ мг/кг/сут и сохраняется в течение 1 мес.

2. Далее дозу преднизолона постепенно (в течение 5 мес) снижают до $10-15$ мг/сут и сохраняют ее еще в течение 6 мес (общий срок 12 мес). При достижении ежедневной дозы преднизолона $20-30$ мг во избежание подавления функции надпочечников рекомендуется перевод на альтернирующую схему приема, когда пациент получает двойную суточную дозу через день. Однако пере-

вод на альтернирующую схему возможен и ранее, особенно у пожилых пациентов.

3. По истечении первых 12 мес дозу преднизолона постепенно (2,5 мг в 2 нед) снижают до поддерживающей – 5–7,5 мг/сут. Общая продолжительность терапии составляет 24 мес и при наличии показаний может быть продлена. При стойкой (не менее 6 мес) и полной ремиссии (суточная протеинурия < 0,2 г/сут.) дозы препаратов могут быть снижены до поддерживающих, ранее указанных сроков, но общая продолжительность приема препаратов и в этом случае должна составлять не менее 24 мес. Обращаем особое внимание практических врачей на тот факт, что в некоторых рекомендациях предусматривается отмена лечения в случаях отсутствия эффекта в течение первых 6 мес. В наших рекомендациях мы придерживаемся точки зрения Е. Alexopoulos и соавт. [2], считающих необходимым более длительный срок терапии, как в случае оценки первичного эффекта (не менее 12 мес), так и в случае всего курса терапии (24 мес). По нашим наблюдениям первичный положительный эффект терапии иногда наступает через 11 мес и более (обычно через 3–4 мес).

Спустя 12 мес после начала терапии необходимо решить вопрос о целесообразности нефробиопсии (оценка хронической циклоспориновой нефротоксичности). В нашей практике контрольные нефробиопсии выполняются на регулярной основе.

При ФСГС тактика применения ЦС принципиально остается такой же, как и при МН, за исключением длительности общего срока лечения, которая может достигать 5 лет. Однако применение преднизолона имеет свою специфику. В начале лечения в нашей практике мы назначаем 3 пульс-терапии (15 мг/кг, но не более 1000 мг на введение), далее в течение 1 мес используется преднизолон в дозе 1 мг/кг веса тела (но не более 80 мг/сут). После этого дозу преднизолона постепенно снижают (по 2,5 мг/нед) до общей дозы 0,6 мг/кг массы. В этой дозировке преднизолон дается еще в течение 1 мес, а затем доза постепенно (2,5 мг в 2 нед) уменьшается до поддерживающей 10–15 мг/сут. В случаях полной или неполной ремиссии НС поддерживающая терапия продлевается до 5 лет. При абсолютной неэффективности указанной схемы терапии в течение первого года лечения следует обсудить другие варианты лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ. Лечение гломерулопатий циклоспорином. Правильный подход с неверным обоснованием. *Нефрология* 2010; 14 (4): 9-22
2. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M et al. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (11): 3127-3132
3. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 2007; 72 (12): 1429-1447
4. Goumenos DS, Katopodis KP, Passadakis P et al. Corticosteroids and cyclosporin A in idiopathic membranous nephropathy: higher remission rates of nephrotic syndrome and less adverse reactions than after traditional treatment with cytotoxic drugs. *Am J Nephrol* 2007; 27 (3): 226-231
5. Ehrlich JH, Geerlings C, Zivicnjak M et al. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (8): 2183-2193
6. Goumenos DS. What have we learned from the use of cyclosporine A in the treatment of nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy? *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(10): 1695-1704
7. Braun N, Schmutzler F, Lange C et al. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16 (3): CD003233
8. Захарова ЕВ, Бирюкова ЛС. Роль циклоспорина в лечении идиопатического гломерулонефрита и волчаночного нефрита. *Нефрология и диализ* 2010; 12(2): 126-141
9. Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, Shannon MW, Borron SW, Burns MJ 4th ed., 2007; Saunders, 1584
10. Masuda S, Inui K. An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients. *Pharmacol Ther* 2006; 112(1): 184-198
11. Robert N, Wong GWK, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007893
12. Kelley's Textbook of Rheumatology, Ed. Firestein GS, Budd RC, Harris ED, et al. 8th ed., Saunders, 2064
13. Chapman JR, Nankivell BJ. Nephrotoxicity of cyclosporin A: short-term gain, long-term pain? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(8): 2060-2063
14. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(2): 481-508
15. Ponticelli C. De novo thrombotic microangiopathy. An underrated complication of renal transplantation. *Clin Nephrol* 2007; 67(6): 335-340
16. Yoon HE, Yang CW. Established and newly proposed mechanisms of chronic cyclosporine nephropathy. *Korean J Intern Med* 2009; 24(2): 81-92
17. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999; 56 (6): 2220-2226
18. Ponticelli C. Membranous nephropathy. *J Nephrol* 2007; 20(3): 268-287

Поступила в редакцию 18.10.2010 г.

Принята в печать 17.11.2010 г.

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В т. 14 ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» В 2010 г.

I. ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

1. Есаян А.М., Зарипова И.В. Эффективность и безопасность блокаторов рецепторов ангиотензина II у диализных пациентов. №3, с. 13.

2. Смирнов А.В. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием. №4, с. 9.

3. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. К проблеме модификации классификации хронической болезни почек. №2, с. 11.

4. Ферри С. Смешанная криоглобулинемия. №1, с. 11.

II. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

5. Брюханов В.М., Зверева А.Я. Роль почки в регуляции суточных ритмов организма. №3, с. 17.

6. Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации. №1, с. 29.

7. Нечепоренко Н.В., Калинина Н.М., Савенкова Н.Д. Гломерулонефриты, ассоциированные с вирусной инфекцией у детей и подростков. №2, с. 35.

8. Оранский С.П., Елисеева Л.Н. Профиль безопасности терапии эритропоэстимулирующими агентами при ренальной анемии в додиализном периоде: значение исследования TREAT. №4, с. 23.

9. Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Коробицын Л.П. Проблема соотношения пользы и риска терапии средствами, стимулирующими эритропоэз, при диабетической нефропатии. №3, с. 32.

10. Серов В.А., Шутков А.М., Мензоров М.В., Макеева Е.Р., Серова Д.В. Эпидемиология хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. №1, с. 50.

11. Старк З., Саварирайан Р. Остеопетроз. №2, с. 20

III. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

12. Батюшин М.М., Врублевская Н.С. Клинические проявления поражения почек при хронической сердечной недостаточности. №4, с. 27.

13. Ванчакова Н.П., Смирнов А.В., Красильникова Н.В. Роль аудиотерапии в комплексном ле-

чении больных с хронической болезнью почек хроническим гемодиализом. №3, с. 46.

14. Волков М.М., Смирнов А.В. Рентгенологическая оценка кальцификации брюшной аорты у больных с хронической болезнью почек, получающих гемодиализ: частота выявления и ассоциированные факторы. №3, с. 37.

15. Гоженко А.И., Насибуллин Б.А., Горобец О.П., Михальчук В.Н., Гойдык В.С. Структурные и функциональные изменения почек у больных СПИДом. №4, с. 31.

16. Левитина Е.В., Шишкин А.Н., Ниаури Д.А. Оценка эндотелиальной дисфункции и микроальбуминурии у беременных с метаболическим синдромом. №2, с. 46.

17. Макеева Е.Р., Шутков А.М., Серов В.А., Трошенкина О.В., Хитева С.В. Хроническая болезнь почек влияет на прогноз и стоимость стационарного лечения больных с хронической сердечной недостаточностью. №2, с. 51.

18. Мухомедова Т.В., Унароков З.М. Опыт применения sustained low efficiency dialysis (SLED) - технологий заместительной почечной терапии в лечении кардиоренального синдрома с диуретик-рефрактерными отеками. №1, с. 63.

19. Савостьяник С.А., Спас В.В., Якубцевич Р.Э., Добренко Л.Ч., Янулевич Т.Э., Бородавко О.Н. Адекватность хронического гемодиализа и экстракорпоральная аутогемоманитотерапия в лечении больных с терминальной почечной недостаточностью. №4, с. 42.

20. Трикоменас Н.Н., Бугрова О.В., Гирина Л.В., Никоноров А.А., Багаутдинов А.Т., Нагорнова К.А. Криоглобулинемия, не ассоциированная с гепатитом С при системной красной волчанке. №4, с. 36.

21. Харламова У.В., Ильичева О.Е. Состояние эндотелиальной функции и системы гемостаза у больных на гемодиализе. №4, с. 48.

22. Яковенко А.А., Кучер А.Г., Румянцев А.Ш. Значение интерлейкина-6 в патогенезе «уремической недостаточности питания» у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. №1, с. 56.

IV. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Экспериментальные исследования

23. Брюханов В.М., Смирнов И.В., Бондарев А.А., Зверев Я.Ф. Диуретическая активность фуросеми-

да у крыс на фоне применения лечебно-столовых минеральных вод с различной кислотностью. №2, с. 56.

24. Брюханов В.М., Смирнов И.В., Бондарев А.А., Зверев Я.Ф. Подкисление мочи как фактор, повышающий диуретическую и салуретическую активность фуросемида у крыс. №1, с. 77.

25. Жариков А.Ю., Талалаева О.С., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В., Азарова О.В., Кудинов А.В., Мотин Ю.Г. Роль антиоксидантной терапии в фармакологической коррекции экспериментального нефролитиаза. №4, с. 53.

26. Мотина Н.В., Зверев Я.Ф., Лепилов А.В., Лампатов В.В., Жариков А.Ю., Талалаева О.С. Оксидативное повреждение почек при экспериментальном оксалатном нефролитиазе. №1, с. 68.

27. Смирнов И.В., Брюханов В.М., Бондарев А.А., Зверев Я.Ф., Постников П.С., Филимонов В.Д. Сравнительное исследование диуретической и салуретической активности фуросемида и йод-фуросемида в эксперименте на крысах. №1, с. 73.

V. ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ

Актуальные проблемы урологии

28. Аль-Шукри А.С., Ткачук В.Н., Дубина М.В. Возможности молекулярно-генетических исследований для прогнозирования рака мочевого пузыря. №2, с. 67.

29. Аль-Шукри С.Х., Амдий Р.Э., Кузьмин И.В., Дарагма Г.И. Нарушение сократимости детрузора у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. №3, с. 52.

30. Аль-Шукри С.Х., Иванов-Тюрин В.Г. Наш опыт в лечении камней мочеточника при помощи дистанционной ударно-волновой литотрипсии. №4, с. 59.

31. Дарагма Г.И., Амдий Р.Э. Диагностика снижения сократимости детрузора у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. №2, с. 72.

32. Де Йонг И.Я., Бреусма А.Й., Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Рыбалов М.А. Эффективность ¹¹C-холин позитронно-эмиссионной томографии в диагностике рецидива рака предстательной железы после радиотерапии. №2, с. 60.

33. Завьялова Е.С., Корнеев И.А., Ягмуров О.Д., Аль-Шукри А.С. Значение классических морфологических признаков для прогнозирования течения переходного-клеточного рака мочевого пузыря. №1, с. 81.

34. Иванов-Тюрин В.Г., Аль-Шукри С.Х. Лечение камней мочеточника при помощи эндовидеохирургической уретеролитотомии. №3, с. 49.

35. Сапелкин А.В., Пономарева Ю.А., Крюкова Н.Ю. Изменение показателей почечного кровотока у больных уретеролитиазом в зависимости от различных методов послеоперационного дренирования верхних мочевых путей после рентгеноэндоскопических методов лечения. №1, с. 86.

VI. ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ

Вопросы педиатрической нефрологии

36. Арутюнян С.С., Савенкова Н.Д., Ларионова В.И. Аутосомно-доминантный поликистоз почек у взрослых и детей. №3, с. 58.

37. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Гордиенко Л.М. Инфекция мочевой системы у детей – новые решения старой проблемы. №4, с. 63.

VII. ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ

Гериатрическая нефрология

38. 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. №3, с. 69.

39. Арьев А.Л., Овсянникова Н.А. Гериатрический цереброкардиоренальный синдром. №4, с. 77.

VIII. KDIGO page

40. Практическое руководство KDIGO по предотвращению, диагностике, обследованию и лечению гепатита С у больных ХБП. №3, с. 76.

41. HCV-инфекция и трансплантация почки (образовательное пособие). №3, с. 86.

IX. МЕТОДИЧЕСКИЕ СООБЩЕНИЯ

42. Эмануэль В.Л., Князева Е.С. Технологическое обеспечение верификации мочевого синдрома. №4, с. 81.

X. КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

43. Левыкина Е.Н., Спиридонов В.Н., Суглобова Е.Д., Савченко М.А. К вопросу об определении эффективности сеанса гемодиализа по ионному диализансу. №3, с. 96.

XI. ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

44. Волков М.М., Каюков И.Г., Смирнов А.В.

Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция. №1, с. 91.

45. *Йуст ван дер Хук, Евонт Дж. Хум, Гийс М.Т. де Йонг, Эмиль Н.В. Йанссенс, Воутер В. де Хердер.* Изучение клинического случая. Тяжёлая гипонатриемия с высоким содержанием натрия в моче и осмоляльностью. №4, с. 89.

46. *Смирнов А.В., Виноградова Т.В., Воронкова Е.В., Каюков И.Г., Нутфуллина Г.М., Трофименко И.И., Шумилина А.А.* Первичная интестинальная лимфангиоэктазия (болезнь Вальдмана). №2, с. 78.

47. *Смирнов А.В., Трофименко И.И.* Практические вопросы применения циклоsporина в лечении гломерулопатий. №4, с. 96.

XII. НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

48. *Смирнов А.В., Трофименко И.И., Шумилина А.А., Иванов О.И., Сиповский В.Г., Титова В.А., Зверьков Р.В.* Быстро прогрессирующий нефритический синдром у пациентки с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с хроническим вирусным гепатитом С. №1, с. 104.

XIII. ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

49. *Паскалев Д., Петкова Д., Бойчева Д.* Фридрих Шиллер: врач и поэт (250 лет со дня рождения). №2, с. 85.

XIV. ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

50. Рецензия на руководство для врачей А.В. Папаяна, Н.Д. Савенковой «Клиническая нефрология детского возраста». СПб.: Левша. Санкт-Петербург, 2008. – 600 с. №2, с. 91.

XV. НЕКРОЛОГ

51. Памяти Евгения Симоновича Рысса. №3, с. 99.

XVI. УКАЗАТЕЛИ

52. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 14 журнала «Нефрология» в 2010 г. №4, с. 103.

53. Именной указатель. №4, с. 106.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

(ссылки даны на систематизированный порядковый указатель)

- Азарова О.В. 25
 Аль-Шукри А.С. 28, 33
 Аль-Шукри С.Х. 29, 30, 32, 34
 Амдий Р.Э. 29, 31
 Арутюнян С.С. 36
 Арьев А.Л. 38, 39
 Арьева Г.Т. 38
- Багаутдинов А.Т. 20
 Батюшин М.М. 12
 Бойчева Д. 49
 Бондарев А.А. 23, 24, 27
 Боровец С.Ю. 32
 Бородавко О.Н. 19
 Бреусма А.Й. 32
 Брюханов В.М. 5, 6, 23, 24, 27
 Бугрова О.В. 20
- Ванчакова Н.П. 13
 Виноградова Т.В. 46
 Волков М.М. 14, 44
 Воронкова Е.В. 46
 Воутер В. де Хердер 45
 Врублевская Н.С. 12
 Вялкова А.А. 37
- Гийс М.Т. де Йонг 45
 Гирина Л.В. 20
 Гоженко А.И. 15
 Гойдык В.С. 15
 Гордиенко Л.М. 37
 Горобец О.П. 15
 Гриценко В.А. 37
- Дарагма Г.И. 29, 31
 Де Йонг И.Я. 32
 Добренко Л.Ч. 19
 Добронравов В.А. 3
 Дубина М.В. 28
- Евонт Дж. Хум 45
 Елисеева Л.Н. 8
 Есяян А.М. 1
- Жариков А.Ю. 6, 25, 26
 Жулев Н.М. 38
- Завьялова Е.С. 33
 Зарипова И.В. 1
- Зверев Я.Ф. 6, 23–27
 Зверева А.Я. 5
 Зверьков Р.В. 48
- Иванов О.И. 48
 Иванов-Тюрин В.Г. 30, 34
 Ильичева О.Е. 21
- Йуст ван дер Хук 45
- Калинина Н.М. 7
 Каюков И.Г. 3, 44, 46
 Князева Е.С. 42
 Корнеев И.А. 33
 Коробицын Л.П. 9
 Красильникова Н.В. 13
 Крюкова Н.Ю. 35
 Кудинов А.В. 25
 Кузьмин И.В. 29
 Кучер А.Г. 22
- Лампатов В.В. 6, 25, 26
 Ларионова В.И. 36
 Левитина Е.В. 16
 Левыкина Е.Н. 43
 Лепилов А.В. 26
- Макеева Е.Р. 10, 17
 Мензоров М.В. 10
 Михальчук В.Н. 15
 Мотин Ю.Г. 25
 Мотина Н.В. 26
 Мухоедова Т.В. 18
- Нагорнова К.А. 20
 Насибуллин Б.А. 15
 Нечепоренко Н.В. 7
 Ниаури Д.А. 16
 Никоноров А.А. 20
 Нутфуллина Г.М. 46
- Овсянникова Н.А. 38, 39
 Оранский С.П. 8
- Паскалев Д. 49
 Петкова Д. 49
 Пономарева Ю.А. 35
 Постников П.С. 27
 Пчелин И.Ю. 9
- Румянцев А.Ш. 22
 Рыбалов М.А. 32
 Рысс Е.С. (о нем) 51
- Саварирайан Р. 11
 Савенкова Н.Д. 7, 36
 Савостьяник С.А. 19
 Савченко М.А. 43
 Сапелкин А.В. 35
 Серов В.А. 10, 17
 Серова Д.В. 10
 Сиповский В.Г. 48
 Смирнов А.В. 2, 3, 13, 14, 44, 46–48
 Смирнов И.В. 23, 24, 27
 Спас В.В. 19
 Спиридонов В.Н. 43
 Старк З. 11
 Суглобова Е.Д. 43
- Талалаева О.С. 25, 26
 Титова В.А. 48
 Ткачук В.Н. 28
 Трикоменас Н.Н. 20
 Трофименко И.И. 46–48
 Трошенькина О.В. 17
- Унароков З.М. 18
- Ферри С. 4
 Филимонов В.Д. 27
- Харламова У.В. 21
 Хитева С.В. 17
- Шишкин А.Н. 9, 16
 Шумилина А.А. 46, 48
 Шутов А.М. 10, 17
- Эмануэль В.Л. 42
 Эмиль Н.В. Йанссенс 45
- Ягмуров О.Д. 33
 Яковенко А.А. 22
 Якубцевич Р.Э. 19
 Янулевич Т.Э. 19

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 45861		Абонемент на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860																																																	
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		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													<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																																								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
Куда почтовый индекс адрес		Куда почтовый индекс адрес																																																	
Кому фамилия, инициалы		Кому фамилия, инициалы																																																	
Доставочная карточка на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861		Доставочная карточка на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860																																																	
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																																																	
Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов		Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов																																																	
на 200 год по месяцам <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													на 200 год по месяцам <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
Куда почтовый индекс адрес		Куда почтовый индекс адрес																																																	
Кому фамилия, инициалы		Кому фамилия, инициалы																																																	
Телефон:		Телефон:																																																	

	Абонемент на газету журнал		47959									
			индекс издания									
	НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:									
	наименование издания											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Куда		почтовый индекс		адрес							
	Кому		фамилия, инициалы									
	Доставочная карточка на газету журнал		47959									
			индекс издания									
	НЕФРОЛОГИЯ											
	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:								