

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

Журнал «Нефрология» входит в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (редакция 17.06.2011 года)».

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

N.N.Gorskaya

Editorial advisory board

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), 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

«PUBLISHER
«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

Volume 17 • № 1 • 2013

ST.PETERSBURG • 2013

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
Н.Н.Горская

Редакционный совет

А.И.Гоженко (Одесса, Украина), К.Я.Гуревич (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 (Ганновер-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), 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
«ЛЕВША. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2013

Том 17 • № 1 • 2013

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 И.А.Румянцева
Художественное оформление обложки А.И.Приймак
Компьютерная верстка Н.В.Горожий

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства в сфере
массовых коммуникаций и охране культурного наследия.
Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005.
Сдан в набор 17.12.2012. Подписан в печать 01.02.2013.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 8. Тираж 650 экз.

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17,
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Нефрокорпус, журнал «Нефрология»
Тел.: (812) 346-39-26; факс: (812) 234-91-91
E-mail: akulikova952@gmail.com; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

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

© НЕФРОЛОГИЯ, 2013

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.

Глубокоуважаемые коллеги!



Профессор А.В. Смирнов

Рад сообщить вам о том, что, начиная с 2013 г, журнал «Нефрология» будет выходить шесть раз в год. Два выпуска журнала планируется сделать тематическими. В номере 3 будут опубликованы статьи по педиатрической нефрологии, ответственная за выпуск д.м.н., профессор Надежда Дмитриевна Савенкова, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ГБОУ ВПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, в течение ряда лет являющаяся редактором, хорошо известной рубрики нашего журнала «Вопросы педиатрической нефрологии».



Профессор Н.Д. Савенкова

В номере 5 будут опубликованы статьи нефрологов Юга России (Южного и Северо-Кавказского Федеральных Округов), ответственный за выпуск д.м.н., профессор Михаил Михайлович Батюшин, проректор по научной работе ГБОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета, заместитель директора НИИ урологии и нефрологии РостГМУ.

Обращаю внимание на то, что в связи с предполагаемым включением журнала «Нефрология» в международные текстовые базы данных медицинских и биологических публикаций на английском языке, внесены изменения в **Правила для авторов**.

Кроме того, Редакцией принято решение о том, что с 2013 г. будет обеспечен свободный доступ, не только рефератам, но и полным текстам статей, опубликованных в выпусках журнала двухлетней давности. Получить эти тексты можно будет, как на сайте журнала (<http://journal.nephrolog.ru>), так и на сайте Научной Электронной Библиотеки (<http://elibrary.ru/defaultx.asp>).



Профессор М.М. Батюшин

Надеемся на то, что реализация планов Редакции привлечет к журналу внимание новых читателей и авторов, будет способствовать развитию научного подхода к диагностике и лечению пациентов с патологией почек на основе принципов доказательной медицины.

*С наилучшими пожеланиями,
профессор А.В. Смирнов*

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(ФАКУЛЬТЕТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ)

П Л А Н

**сертификационных циклов повышения квалификации педиатров
по нефрологии «Актуальные вопросы педиатрической нефрологии» на 2013 год**

Контингент слушателей: педиатры и педиатры-нефрологи поликлиник,
нефрологических круглосуточных и дневных стационаров, центров.

Сроки проведения сертификационных циклов по педиатрической нефрологии ГБОУ ВПО СПбГПМУ
14.01 – 09.02.2013
14.01– 04.05.2013 (профессиональная переподготовка)
13.05 – 08.06.2013
09.09 – 05.10.2013
09.09 – 28.12.2013 (профессиональная переподготовка)
07.10 – 02.11.2013
01.11 – 14.12.2013

Индивидуальные курсы профессиональной переподготовки педиатров по нефрологии проводятся на базе нефрологического отделения клиники ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. Выдается диплом о профессиональной переподготовке педиатра по нефрологии.

Заявки просим присылать:

**194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, ГБОУ ВПО СПбГПМУ,
Деканат факультета, тел.: (812) 542-94-80**

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П. ПАВЛОВА**
**РАСПИСАНИЕ ЦИКЛОВ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ
НА КАФЕДРЕ НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА**
на 2013 год

№	Наименование цикла и контингент слушателей	Сроки проведения, продолжительность	Адрес проведения цикла	ФИО куратора
1	ТУ « <i>Клиническая нефрология и диализ</i> » Врачи нефрологических и диализных отделений	21.01 – 02.03	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
2	ПП « <i>Нефрология</i> » Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	21.01 – 27.04	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
3	ТУ « <i>Избранные вопросы терапии с основами нефрологии</i> » Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	21.01 – 16.02	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
4	ТУ « <i>Клиническая нефрология и диализ</i> » Врачи нефрологических и диализных отделений	18.03 – 27.04	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
5	ПП « <i>Нефрология</i> » Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	18.03 – 22.06	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
6	ТУ « <i>Избранные вопросы терапии с основами нефрологии</i> » Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	18.03 – 13.04	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
7	ТУ « <i>Сестринское дело в нефрологии и диализе</i> » Медицинские сестры отделений нефрологии и диализа	20.05 – 08.06	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, каб 233	Асс. А.А. Яковенко
8	ТУ « <i>Клиническая нефрология и диализ</i> » Врачи нефрологических и диализных отделений	16.09 – 26.10	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
9	ПП « <i>Нефрология</i> » Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	16.09 – 21.12	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
10	ТУ « <i>Избранные вопросы терапии с основами нефрологии</i> » Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	16.09 – 12.10	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
11	ТУ « <i>Сестринское дело в нефрологии и диализе</i> » Медицинские сестры отделений нефрологии и диализа	25.11 – 14.12	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, д. 17, 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, д. 17,
кафедра нефрологии и диализа.

Зав. кафедрой – профессор **Есаян 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 **Яковенко Александр Александрович**

Тел.: 812-234-5736

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

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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ГАРСИА-ДОНАИРЕ Ж.А., РУИЛОПЕ Л.М.
Кардио-васкулярно-ренальные связи
в кардиоренальном континууме

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

КАЮКОВ И.Г., ДОБРОНРАВОВ В.А., КУЧЕР А.Г.,
ЕСАЯН А.М., СМIRNOV А.В.
Почечные тубулярные ацидозы в практике
«взрослого» нефролога. Сообщение I. Роль почек
в регуляции кислотно-основного гомеостаза

ВАТАЗИН А.В., АСТАХОВ П.В., ЗУЛЬКАРНАЕВ А.Б.,
ВЕТЧИНИКОВА О.Н., КАНТАРИЯ Р.О.,
СИНЮТИН А.А., АРТЕМОВ Д.В.
Неспецифические механизмы ишемического
и реперфузионного повреждения почечного
аллотрансплантата и способы воздействия на них

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

ДОБРОНРАВОВ В.А., ВЛАДИМИРОВА Ю.Ф.,
БОРОВСКАЯ Е.А., ВАСИЛЬЕВ А.Н., СМIRNOV А.В.
Ишемия миокарда у больных на программном
гемодиализе: результаты 7-летнего проспективного
обсервационного исследования

ПРОЛЕТОВ Я.Ю., САГАНОВА Е.С., ГАЛКИНА О.В.,
ЗУБИНА И.М., БОГДАНОВА Е.О., СИПОВСКИЙ В.Г.,
СМIRNOV А.В.
Роль некоторых биомаркеров в оценке характера
хронического повреждения почек у пациентов
с первичными гломерулопатиями

ЗОРЧЕВА Р.И., ИКОНОМОВ В.Х., ПАСКАЛЕВ Д.Н.
Он-лайн гемодиализация и удаление фосфатов
у больных с терминальной почечной недостаточно-
стью, получающих лечение гемодиализом

Экспериментальные исследования

ГОРШКОВ А.Н., МАРУСОВ И.В., ЯГМУРОВ О.Д.,
ИГНАТОВ Ю.Д., КУЗНЕЦОВА Н.А., ПЕТРОВА Ю.А.
Морфологические аспекты нефротоксического дей-
ствия нестероидных противовоспалительных средств

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**Актуальные проблемы урологии**

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., АММО Р.М., ТКАЧУК В.Н.
Повреждающее действие ударной волны
при выполнении дистанционной ударно-волновой
литотрипсии у больных нефролитиазом

АЛЬ-ШУКРИ А.С., ЖАРКИХ А.В., СЛЕСАРЕВСКАЯ М.Н.
Опыт применения лазерной абляции у женщин
в постменопаузальном периоде с лейкоплакией
мочевого пузыря

LEADING ARTICLE

11 GARCÍA-DONAIRE J.A., RUILOPE L.M.
Cardiovascular and renal links along the
cardiorenal continuum

REVIEWS AND LECTURES

20 KAYUKOV I.G., DOBRONRAVOV V.A., KUCHER A.G.,
ESSAIAH A.M., SMIRNOV A.V.
Renal tubular acidosis in practice of «adult»
nephrologist. Communication 1. Kidneys role in acid
base homeostasis regulation

42 VATAZIN A.V., ASTAKHOV P.V., ZULKARNAEV A.B.,
VETCHINNIKOVA O.N., KANTARIA R.O.,
SINUTIN A.A., ARTEMOV D.V.
Nonspecific mechanisms of ischemic and reperfusion
injury of renal allograft and its modalities

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

49 DOBRONRAVOV V.A., VLADIMIROVA Yu.F.,
BOROVSKAYA E.A., VASILEV A.N., SMIRNOV A.V.
Myocardial ischemia in patients on maintenance
haemodialysis: results of 7-year prospective
observational study

60 PROLETOV Ia.Iu., SAGANOVA E.S., GALKINA O.V.,
ZUBINA I.M., BOGDANOVA E.O., SIPOVSKII V.G.,
SMIRNOV A.V.
The role of several biomarkers in estimation of kidney
injury in patients with primary glomerulopathies

70 ZORTCHEVA R.Y., IKONOMOV V.Ch., PASKALEV D.N.
On-line hemodiafiltration and phosphate removal in end
stage renal disease patients on hemodialysis

Experimental investigations

73 GORSHKOV A.N., MARUSOV I.V., YAGMUROV O.D.,
IGNATOV Yu.D., KUZNETSOVA N.A., PETROVA Yu.A.
Morphologic aspects of nonsteroidal antinflammatory
drugs nephrotoxic effect

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

78 AL-SHUKRI S.Kh., AMMO R.M., TKACHUK V.N.
Shock wave damaging effect at carrying out
extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with
nephrolithiasis

84 AL-SHUKRI A.S., ZHARKIH A.V., SLESAREVSKAYA M.N.
Laser ablation experience in women at postmenopausal
period with urinary bladder leukoplakia

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., БОРОВЕЦ С.Ю., КУРНАКОВ А.М.,
АЛЬ-ШУКРИ А.С., НЕВИРОВИЧ Е.С.

Сравнительная оценка состояния кровотока
при трансректальном ультразвуковом исследовании
с доплерографией у больных с доброкачественной
гиперплазией и раком простаты

Гериатрическая нефрология

АРЬЕВ А.Л., КУНИЦКАЯ Н.А.

Возраст и патология почек у пациентов
с хроническим подагрическим артритом

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

КУНИЦКАЯ Н.А.

Поражение почек при сочетании метаболического
синдрома и подагры в пожилом возрасте

СИПОВСКИЙ В.Г., ТРОФИМЕНКО И.И.,
СМИРНОВ А.В., ТИТОВА В.А., ПИРОЖКОВ И.А.,
СИПОВСКАЯ Е.Б., ШУМИЛИНА А.А., ИВАНОВА О.А.

Случай диагностики и лечения гигантоклеточного
гранулематозного интерстициального нефрита
при саркоидозе

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

ДОБРОНРАВОВ В.А.

Депозиты C1q и C1q-нефропатия

ЮБИЛЕИ

К 60-ЛЕТИЮ АШОТА МОВСЕСОВИЧА ЕСАЯНА

65 ЛЕТ АНАТОЛИЮ ИВАНОВИЧУ ГОЖЕНКО

89

AL-SHUKRI S.Kh., BOROVETZ S.Yu., KURNAKOV A.M.,
AL-SHUKRI A.S., NEVIROVICH E.S.

Comparative evaluation of blood flow state at transrectal
ultrasonography with dopplerography in patients with
benign hyperplasia and prostate cancer

Geriatric nephrology

94

ARYEV A.L., KUNITSKAYA N.A.

Age and kidney pathology in patients with chronic gouty
arthritis

PRACTICAL NOTES

98

KUNITSKAYA N.A.

Renal irritation at a combination of metabolic syndrome
and gout at elderly patients

102

SIPOVSKY V.G., TROFIMENKO I.I., SMIRNOV A.V.,
TITOVA V.A., PIROJKOV I.A., SIPOVSKAYA E.B.,
SHUMILINA A.A., IVANOVA O.A.

Case of diagnostics and treatment of giant cells
granulomatous interstitial nephritis in sarcoidosis

LETTERS TO THE EDITOR

111

DOBRONRAVOV V.A.

C1q deposits and C1q-nephropathy

JUBILEE

113

ASHOT MOVSESOVICH ESSAIAN

115

ANATOLY IVANOVICH GOZHENKO

© Ж.А.Гарсиа-Донаире, Л.М.Руилопе, 2013
УДК 616.12+616.61

Ж.А. Гарсиа-Донаире¹, Л.М. Руилопе^{1}*

КАРДИО-ВАСКУЛЯРНО-РЕНАЛЬНЫЕ СВЯЗИ В КАРДИОРЕНАЛЬНОМ КОНТИНУУМЕ

J.A. García-Donaire, L.M. Ruilope

CARDIOVASCULAR AND RENAL LINKS ALONG THE CARDIORENAL CONTINUUM

¹Hypertension Unit, Hospital 12 de Octubre, Avenida Córdoba s/n, 28041 Madrid, Spain

РЕФЕРАТ

Кардиоренальный синдром включает в себя широко известные взаимоотношения между функцией почек и болезнями сердечно-сосудистой системы. Во всем мире как в развитых, так и в развивающихся странах, у большого числа пациентов имеется дисфункция сердца и почек различной степени выраженности. Причем, при поражении одной из систем оказывается заинтересованной и вторая. Подобная взаимосвязь отображает патогенез клинического состояния, именуемого кардиоренальный синдром. Для болезней почек и сердечно-сосудистой системы характерны схожие этиологические факторы риска. Причиной подавляющего большинства сосудистых событий служит прогрессирующий атеросклероз. Более того, сердечно-сосудистые события редко встречаются у пациентов при отсутствии лежащих в их основе болезней, напротив, в типичных случаях они являются результатом финальной стадии патологического процесса, который, при отсутствии контроля указанных факторов, приводит к прогрессирующему повреждению сосудов, включая поражение жизненно важных органов, в частности, почек и сердца. Хроническая болезнь почек является новейшим фактором риска, который, присоединяясь на определенном этапе, усиливает как повреждение сосудов, так и сердца.

Ключевые слова: кардиоренальный континуум, кардиоренальный синдром(ы), кардиоренальные взаимоотношения.

ABSTRACT

The cardiorenal syndrome includes the widely known relationship between kidney function and cardiovascular disease. A large number of patients have various degrees of heart and kidney dysfunction worldwide, both in developed and developing countries. Disorders affecting one of them mostly involve the other. Such interactions represent the pathogenesis for a clinical condition called cardiorenal syndrome. Renal and cardiovascular disease shares similar etiologic risk factors. The majority of vascular events are caused by accelerated atherosclerosis. Moreover, cardiovascular events rarely occur in patients without underlying disease; rather, they typically take place as the final stage of a pathophysiological process that results in progressive vascular damage, including vital organ damage, specifically the kidney and the heart if these factors are uncontrolled. Chronic kidney disease is a novel risk factor included at this stage that accelerates both vascular and cardiac damage.

Key words: cardiorenal continuum, cardiorenal syndrome, cardiorenal relationships.

Введение

Взаимосвязь между деятельностью почек и сердца является необычайно важной для осуществления регуляторных функций и контроля гемодинамики. Почки играют центральную роль в поддержании объёмного гомеостаза организма, электролитного баланса, а также регуляции артериального давления [1]. Взаимоотношения между сердцем и почками осуществляются на множественных уровнях, включая ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), симпатическую нервную систему (СНС), натрийуретические пептиды, эндотелин и антидиуретические гормоны [2]. Поэтому понимание взаимодействия двух этих важных систем является ключевым моментом для улучшения ведения паци-

ентов с кардиоренальной болезнью. Старение популяции и растущая заболеваемость артериальной гипертензией, сахарным диабетом типа 2, ожирением, а также другие сердечно-сосудистые (СС) факторы риска ассоциируются с увеличением количества новых случаев патологии сердца и почек. Поэтому неудивительно, что распространенность сердечной недостаточности и хронической болезни почек (ХБП) продолжает расти. Кроме того, было показано, что снижение функции почек даже легкой и умеренной степени коррелирует с более высокой

* Перевод статьи из журнала International Journal of Nephrology Volume 2011 (2011), Article ID 975782, 8 pages doi:10.4061/2011/975782, представленной в свободном доступе. Публикуется на основании «Creative Commons Attribution License», позволяющей неограниченное использование, распространение и воспроизводство на любых носителях, при условии правильного цитирования оригинальной работы и с согласия авторов.

заболеваемостью и смертностью пациентов с сердечной недостаточностью и острым коронарным синдромом [3]. Тесная взаимосвязь между ХБП и растущей СС-заболеваемостью и смертностью уже была продемонстрирована в ряде эпидемиологических и клинических исследований [4]. Более того, хотя уровень смертности от ишемической болезни сердца в течение последних 10 лет снизился на 35%, как следствие контроля факторов СС-риска и оптимальных режимов терапии, у пациентов с ХБП за этот же период подобной тенденции не наблюдалось. Значительное число пациентов с ХБП умирают вследствие СС-осложнений ещё до того, как они достигнут терминальной почечной недостаточности (ТПН), а нарушение функции почек у пациентов с первичной патологией сердца представляет значительно более высокий риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой болезни (ССБ) [5]. Таким образом, учитывая старение популяции и контроль факторов СС-риска, в особенности артериальной гипертензии, крайне необходимо понимание механизмов нарушения функции почек как патогенетического фактора развития ССБ.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе кардиоренальной болезни

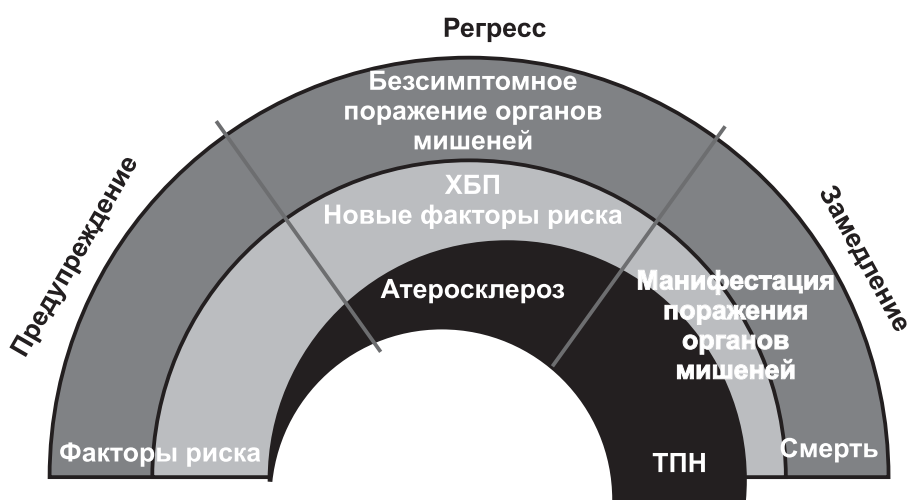
Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти и инвалидизации по всему миру. СС-события редко отмечаются у пациентов без предсуществующей болезни, напротив, в типичных случаях они являются финальной стадией патологического процесса, обуславливающего прогрессирующее повреждение сосудов. Эта

стадия получила название кардиоренального континуума [6]. На рисунке изображена общая структура кардиоренального континуума, в упрощенном виде отражающая последовательность развития атеросклеротического процесса, начиная с I стадии, на которой факторы риска ССБ выявляются и могут корректироваться, если для их контроля применяются оптимальные терапевтические подходы. Недавно состоявшаяся конференция по достижению консенсуса представила классификацию кардиоренальной болезни, включая деление на пять подтипов кардиоренальных синдромов в соответствии с их патофизиологическими механизмами [7].

Для почечных и СС-заболеваний характерны одни и те же этиопатогенетические факторы риска, включающие артериальную гипертензию, дислипидемию, нарушения метаболизма глюкозы, курение, ожирение и низкую физическую активность. В случае адекватного контроля указанных факторов возможно предотвращение развития атеросклеротического процесса и последующего поражения органов-мишеней (ПОМ), т.е., СС-событий. Таким образом, профилактика может осуществляться не только на I стадии, но и на протяжении всего континуума. По мере развития кардиоренального процесса прогрессирует атеросклеротическое повреждение сосудов и может выявляться субклиническое поражение органов. Это является промежуточной стадией в континууме сосудистой болезни и детерминантой риска ССБ в целом. На данном этапе подключаются ХБП и ряд состояний, ассоциированных со снижением функции почек, таких как анемия, вторичный гиперпаратиреоз или накопление атерогенных субстанций, становятся новыми факторами риска ССБ и ускоряют развитие сосудистой болезни.

Терапевтические воздействия на этом этапе могут вызвать регресс СС-повреждения, как это было показано в исследовании LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension), в котором более низкое отношение альбумин/креатинин мочи и уменьшение гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) были ассоциированы с более низкой частотой развития СС-событий. Таким образом, необходимо устанавливать

Кардиоренальный континуум



Графическое отображение кардиоренального континуума. ТПН – терминальная почечная недостаточность.

чёткие цели по коррекции факторов СС-риска. В настоящее время доступны многочисленные данные, касающиеся ключевой роли ПОМ в определении факторов риска ССБ у индивидуумов с наличием или отсутствием артериальной гипертензии. Если не достигнуто уменьшение поражения сердечно-сосудистой системы, процесс продолжается с развитием СС-событий и прогрессированием ХБП до клинически явной нефропатии и ССБ.

Хотя предупредительные стратегии должны присутствовать на протяжении всего континуума, вмешательства на данном этапе способны лишь сдерживать появление СС и почечных событий [8]. Эта последняя стадия представляет собой ситуацию дальнейшего прогрессирования сосудистой болезни, приводящего к появлению клинически явного ПОМ (инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт, транзиторная ишемическая атака, явная почечная дисфункция и поражение периферических сосудов), которое, в конечном итоге, завершится терминальной почечной недостаточностью (ТПН) или смертью. На этом этапе самое лучшее, что мы можем сделать, это отсрочить развитие подобных событий.

Сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с заболеванием почек

Кардиоренальный континуум является патофизиологическим континуумом, который описывает развитие на молекулярном и клеточном уровнях процессов, которые манифестируют клинически как болезнь. На протяжении двух последних десятилетий огромное число исследований обеспечили большой объем знаний, касающихся терапевтических воздействий, которые могут вмешаться в течение континуума.

Итак, процесс начинается с оценки факторов риска ССБ. На этой I стадии кардиоренальной болезни превентивные стратегии являются наиболее важными для прерывания её прогрессирования [9]. Это подтверждается рядом данных, продемонстрировавших, что у пациентов с высоким риском, при отсутствии признаков повреждения почек, может отмечаться положительный эффект от раннего терапевтического воздействия. В ходе многоцентрового, двойного слепого рандомизированного исследования Benedict (Bergamo nephrologic diabetes complications trial), оценивавшего возможность фармакологической интервенции предотвратить микроальбуминурию у пациентов высокого риска при отсутствии признаков органного поражения, было показано, что интервенция уменьшает встречаемость микроальбуминурии [10]. Прольют свет

на этот вопрос данные и других продолжающихся исследований, в том числе исследования ROADMAP (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) – плацебо контролируемого многоцентрового двойного слепого исследования с использованием параллельных групп, исследующего эффект блокатора рецепторов ангиотензина (БРА) медоксомила олмесартана на частоту появления новых случаев микроальбуминурии у гипертензивных пациентов с сахарным диабетом типа 2 и целевым уровнем артериального давления <130/80 мм рт. ст. Кроме того, ROADMAP также будет анализировать эффекты медоксомила олмесартана на ретинопатию и другие микрососудистые осложнения [11]. Исследование диабетической ретинопатии при приёме кандесартана (DIRECTs) разработано с целью исследования первичной (частота появления) и вторичной (прогрессирование) профилактики диабетической ретинопатии посредством блокады первого типа рецепторов ангиотензина 2 с помощью кандесартана у нормотензивных пациентов с сахарным диабетом типа 1 с нормоальбуминурией и вторичной профилактики у нормотензивных или леченых гипертензивных пациентов с сахарным диабетом типа 2 с нормоальбуминурией. Эти серии исследований также поддержат превентивные стратегии, направленные на предупреждение прогрессирования атеросклеротического процесса, приводящего к развитию повреждения сердечно-сосудистой системы [12].

Оптимальное ведение пациентов с наличием нескольких факторов риска является ключевым, особенно при сочетании артериальной гипертензии с другими состояниями. Понимание того, что некоторые антигипертензивные препараты способны вызывать нежелательные метаболические эффекты, заставляет анализировать в исследованиях по антигипертензивной терапии встречаемость новых случаев сахарного диабета. Практически все такие исследования, анализирующие новые случаи сахарного диабета как конечные точки, показали значительно большую заболеваемость у пациентов, получавших терапию диуретиками и/или бета-блокаторами, в сравнении с пациентами получавшими лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ), БРА или антагонистами кальция [13–16]. Также было показано, что применение БРА [17] и и-АПФ [13], ассоциируются со значительно меньшей частотой новых случаев сахарного диабета, чем применение антагонистов кальция. В исследовании ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) производится сравнение

телмисартана, рамиприла и их комбинации в профилактике сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с высоким риском [18]. Блокатор рецепторов ангиотензина телмисартан был выбран для исследования ONTARGET в связи с его стойким антигипертензивным действием в течение 24-часового промежутка между дозами [19]. Препаратом сравнения был выбран и-АПФ рамиприл, поскольку в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) было показано, что рамиприл снижает частоту СС-событий в похожей популяции пациентов [20]. У пациентов, включенных в исследование ONTARGET, имеется сосудистая болезнь (ИБС, облитерирующий артериосклероз периферических сосудов, инсульт) или сахарный диабет с ПОМ. Первичным исходом является суммарная конечная точка, включающая ССБ, смерть, инсульт, острый инфаркт миокарда и госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности. Также были включены различные варианты почечных исходов. Параллельным исследованием в рамках ONTARGET является TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-I- Intolerant Subjects with CV disease), сравнивающее протективный эффект на сердечно-сосудистую систему телмисартана и плацебо у пациентов с непереносимостью и-АПФ [18]. Уже опубликованы первые результаты этого исследования, в которых сделан акцент на то, что телмисартан был эквивалентен рамиприлу по эффективности лечения пациентов с сосудистыми заболеваниями или с сахарным диабетом с высоким риском, и что телмисартан переносился лучше [21]. Сочетание этих двух препаратов характеризовалось увеличением числа нежелательных явлений без увеличения эффективности. От этого исследования, включающего более 150 000 пациентов-лет, ожидаются новые данные, касающиеся превентивных мер на протяжении кардиоренального континуума. В исследовании TROPHY (Trial of Preventing Hypertention) была высказана гипотеза, что раннее начало терапии кандесартаном может предотвратить или отсрочить появление артериальной гипертензии. Основные результаты показали, что кандесартан был лучше в предотвращении развития артериальной гипертензии, чем плацебо [22]. В исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) оценивались положительные эффекты терапии статинами у пациентов с артериальной гипертензией [23]. Аторвастатин, который был добавлен к терапии более чем у 10 000 пациентов с артериальной гипертензией и дополнительными факторами риска ССБ и уровнем

общего холестерина сыворотки крови $<6,5$ ммоль/л, снижал уровень общего холестерина сыворотки на 19,9% в сравнении с плацебо. Это сопровождалось значительными положительными эффектами в отношении общего числа снижения сердечно-сосудистых и почечных событий (снижение на 36%) и инсульта (снижение на 27%). Недавно было досрочно завершено исследование ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patient Living with Systolic Hypertention), поскольку был достигнут исход предопределенной эффективности, и опубликованы результаты промежуточного анализа. Исследование включало более чем 11 400 пациентов, которые получали либо комбинированную терапию амлодипином и беназеприлом, или гидрохлортиазидом с беназеприлом. Первичная комбинированная конечная точка СС-заболеваемости и смертности была определена как смерть от сердечно-сосудистых причин, фатальный или нефатальный инфаркта миокарда, фатальный или нефатальный инсульт, реваскуляризация или нестабильная стенокардия, потребовавшие госпитализации. Терапия амлодипин/беназеприл значительно уменьшала СС-заболеваемость и смертность в сравнении с терапией гидрохлортиазид/беназеприл (относительный риск (ОР) 0,80; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,71–0,90) [24]. Механические и химические повреждения, являющиеся результатом воздействия этих взаимосвязанных факторов риска ССБ, способствуют общему прогрессированию сосудистого повреждения сосудов, начинающегося с эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Это приводит к повреждению органов-мишеней, таким как ГЛЖ, субклиническое атеросклеротическое поражение сосудов и повреждение почек, которое может быть обнаружено по наличию микроальбуминурии и нарушения функции почек – расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м² – или незначительное повышение креатинина сыворотки. На этой стадии процессы повреждения сосудов могут подвергнуться обратному развитию, и было показано, что подавление РААС является наиболее эффективным фармакологическим воздействием, наряду со строгим контролем факторов риска ССБ.

Международные рекомендации, посвященные артериальной гипертензии, признают микроальбуминурию, повышенный уровень креатинина сыворотки и снижение рСКФ основными факторами риска ССБ, которые способствуют повышению риска, привносимого другими сосуществующими факторами [25–27]. Диагноз повреждения почек, индуцированного артериальной гипертензией,

обычно базируется на выявлении сниженной функции почек и/или повышенной экскреции с мочой альбумина. Снижение функции почек классифицируется в соответствии с рСКФ, рассчитанной по формуле MDRD (Modification of Diet and Renal Disease), учитывающей возраст, пол, расу и креатинин сыворотки [28]. Значения рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² указывают на ХБП 3 стадии, тогда как значения <30 и 15 мл/мин/1,73 м² указывают на ХБП 4 и 5 стадии соответственно [29]. Формула Коккрофта–Гольта рассчитывает клиренс креатинина (CrCl) на основании возраста, пола, массы тела и креатинина сыворотки [30]. Эта формула применима при СКФ >60 мл/мин/1,73 м², но переоценивает CrCl на стадиях ХБП 3–5 [31]. Обе формулы помогают выявить ухудшение функции почек легкой степени, когда показатели креатинина сыворотки ещё находятся в пределах нормальных значений.

Снижение СКФ и увеличение риска ССБ также можно выявить на основании повышенного уровня цистатина С сыворотки [32]. Если повышенная концентрация креатинина сыворотки или низкая рСКФ (или CrCl) указывают на сниженный уровень фильтрации плазмы на гломерулярном уровне, то увеличение экскреции альбумина или белка с мочой свидетельствуют о нарушении гломерулярного фильтрационного барьера, ведущего к увеличению экскреции альбумина. Было показано, что микроальбуминурия является предиктором развития клинически явной диабетической нефропатии у пациентов как с сахарным диабетом типа 1, так и с сахарным диабетом типа 2 [33]. Тем не менее, только примерно у 40% пациентов с сахарным диабетом типа 2 разовьётся микроальбуминурия, и из них примерно у 50% микроальбуминурия появиться в течение последующих 10 лет [34]. Напротив, было показано, что у пациентов с артериальной гипертензией как с наличием сахарного диабета, так и без него, микроальбуминурия, даже ниже принятых в настоящее время пороговых значений [35], является предиктором СС-событий. В ряде исследований сообщается о стойкой взаимосвязи между СС-смертностью и не СС-смертностью и отношением белок/креатинин мочи $>3,9$ мг/г у мужчин и $7,5$ мг/г у женщин [36]. Таким образом, термин «микроальбуминурия» может вводить в заблуждение (поскольку он ошибочно предполагает также незначительность повреждения) и должен, теоретически, быть заменен на термин «альбуминурия низкого уровня» [37]. Микроальбуминурия может определяться в разовых анализах мочи путем определения отношения концентрации альбумина мочи к концентрации креатинина мочи (анализ

суточной мочи и ночных порций мочи не рекомендуется в связи с неаккуратностью сбора мочи). Начальные данные о том, что наличие микроальбуминурии увеличивает риск ССБ, появились при наблюдении пациентов группы высокого риска [38]. Данные исследования HOPE [39] подтвердили прогностическое значение микроальбуминурии, которое оказалось по значимости аналогично ишемической болезни сердца и было одинаково как для пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, так и без него.

Также было продемонстрировано значение экскреции альбумина с мочой, как фактора риска ССБ, как у пациентов с артериальной гипертензией без сахарного диабета, так и в общей популяции [40]. Некоторые из этих исследований указывают на то, что взаимосвязь между альбумином мочи и риском ССБ представляет собой континуум, берущий свое начало задолго до принятой пороговой точки. Несомненно, что как экскреция альбумина с мочой, так и снижение СКФ, независимо ассоциированы с повышенным риском ССБ, который особенно высок в случае одновременного сосуществования обоих нарушений [41]. В сущности, распространенность альбуминурии как микро, так и макро, увеличивается при падении расчетной СКФ менее <60 мл/мин/1,73 м² [42].

Пациенты, у которых развивается ТПН, составляют меньшинство в группе ССБ и могут считаться выжившими, поскольку ССБ являются причиной большинства смертей у пациентов с ХБП до развития ТПН [43]. И наоборот, далеко зашедшие стадии ССБ способствуют развитию ХБП и, таким образом, взаимосвязь между ХБП и ССБ приобретает характер порочного круга. То, что ХБП и ССБ настолько прочно взаимосвязаны, привело к возрастанию интереса к перестройке функции почек в исследованиях, включающих пациентов с артериальной гипертензией, а также пациентов с сердечной недостаточностью и постинфарктным кардиосклерозом. Этот интерес в полной мере оправдан, так как во всех указанных ситуациях нарушение функции почек является предиктором развития СС-событий или смерти.

Даже с самых ранних стадий ХБП увеличивает риск ССБ у любого пациента с артериальной гипертензией и у любого пациента с установленными формами ССБ [44]. Снижение частоты СС-событий в популяции пациентов с ХБП требует внедрения эффективных комплексных терапевтических воздействий, защищающих и почку, и СС-систему. Указанные воздействия должны применяться на самых ранних стадиях ХБП, и строгий контроль

артериального давления у любого пациента с повышенным глобальным риском ССБ и высоким артериальным давлением является обязательным. В отсутствии других факторов риска ССБ высокий уровень артериального давления позволяет отнести пациентов к группе с высокими дополнительными факторами риска ССБ. Напротив, для такой же оценки пациентов с тремя или более ассоциированными факторами риска ССБ, ПОМ, сахарным диабетом или другими ассоциированными клиническими состояниями требуется только лишь высокий нормальный или даже более низкий уровень артериального давления. Соответственно пациенты с артериальной гипертензией и высоким дополнительным риском ССБ могут быть обнаружены на любой из трех стадий континуума, включающего ССБ и болезни почек. Как только обнаруживается минимальное снижение функции почек, риск ССБ продолжает нарастать, вплоть до развития ТПН.

По мере снижения функции почек развивается ПОМ, а ХБП привносит в общую картину ряд клинических характеристик, которые повышают вероятность появления СС-события при прогрессировании атеросклеротического процесса. Вызванные ХБП анемия и вторичный гиперпаратиреоз глобально ухудшают исходы пациентов, независимо от наличия миокардиопатий, а коррекция этих состояний является ключевым моментом в плане снижения абсолютного риска ССБ [45, 46]. Среди пациентов, страдающих артериальной гипертензией, которые наблюдались авторами, у 7,6% отмечалось снижение функции почек, определяемое по уровню креатинина сыворотки, и у 25% имелось снижение CrCl [47]. Продолжительные клинические исследования, проводимые, в отдельных сообществах выявили, что ХБП является независимым фактором риска для комбинированного исхода исследования, включая инфаркт миокарда, фатальную сердечную недостаточность, инсульт и смерть [48]. Среди пациентов с эссенциальной гипертензией и нормальной функцией почек (определяемой как рСКФ >90 мл/мин/1,73 м²), те, у кого в течение 13 лет наблюдения развилась ХБП, имели в 2,5 раза более высокий уровень СС-событий, чем пациенты с сохранной функцией почек [49]. Как уже было широко подтверждено в популяции пациентов с артериальной гипертензией, чем выше риск ССБ, тем выше заболеваемость ХБП [50].

Данные о взаимосвязи между дисфункцией почек и нежелательными СС-событиями были изначально документированы для популяции пациентов с ТПН, у которых повышена смертность от ССБ. Около 50% пациентов с ТПН умирают от ССБ –

это уровень смертности, намного превышающий уровень смертности от ССБ в общей популяции, с коррекцией на возраст. Это несоответствие наблюдается во всех возрастных группах, но наиболее выражено у пациентов молодого возраста с ТПН, у которых уровень смертности от ССБ в 300 раз выше, чем в контрольной группе того же возраста с нормальной функцией почек [51]. К моменту развития ТПН у 40% пациентов имеются признаки хронической сердечной недостаточности, и 85% этих пациентов имеют нарушение структуры и функции левого желудочка (ЛЖ).

Также было показано, что взаимосвязь между почечной патологией и СС-смертностью распространяется также на пациентов с более умеренным снижением функции почек. Более того, большинство пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² умирали вследствие причин, ассоциированных с ССБ, а не в результате прогрессирующего снижения функции почек до ТПН. Кроме того, имеются также доказательства структурных и функциональных нарушений сердца. Данные о структурных особенностях сердца в популяции пациентов с дисфункцией почек описаны с помощью эхокардиографической техники и сравнительных критериев для диагностики ГЛЖ, выявивших, что распространенность ГЛЖ у пациентов с CrCl >30 мл/мин составляет 16%, а у пациентов с CrCl <30 мл/мин – 38% [52]. Таким образом, ГЛЖ распространена у пациентов с почечной дисфункцией еще до стадии, требующей проведения диализа и, значит, распространенность ГЛЖ коррелирует со степенью дисфункции почек. Есть много данных, показывающих, что взаимосвязь между почечной дисфункцией и повышенным уровнем СС-смертности охватывает весь спектр почечной дисфункции, включая минимальную степень поражения почек. Более того, указанная взаимосвязь, по-видимому, сохраняется в популяциях с выраженными различиями исходного состояния СС-здоровья. ГЛЖ является независимым предиктором неблагоприятного прогноза в популяции пациентов с артериальной гипертензией, и в исследовании LIFE продемонстрировано, что связь ГЛЖ с экскрецией альбумина не зависит от возраста, артериального давления, сахарного диабета, расы, уровня креатинина сыворотки или курения [53]. Распространенность микроальбуминурии была примерно в 2 раза выше у пациентов с артериальной гипертензией и с концентрической или эксцентрической ГЛЖ и незначительно повышена в группе с концентрическим ремоделированием левого желудочка по сравнению с пациентами с нормальной геометрией левого желудочка. Хотя

клиническая значимость дисфункции почек и ГЛЖ у пациентов с артериальной гипертензией еще полностью неясна, существуют многочисленные сообщения о взаимосвязи альбуминурии с заболеваемостью и смертностью.

Исследование LIFE также показало, что простое измерение отношения альбумин/креатинин мочи еще больше оптимизирует стратификацию риска по геометрии ЛЖ и что пациенты с ГЛЖ имеют повышенный риск развития альбуминурии. Эти данные требуют дальнейшего изучения для совершенствования лечения и формирования рекомендаций. У пациентов с сахарным диабетом риск развития конечных точек ССБ прогрессивно повышается при более высоких показателях отношения альбумин/креатинин мочи. Существующие данные показывают, что альбуминурия, даже ниже обычно принятого у пациентов с диабетом порогового уровня, определяет повышенный риск СС-заболеваемости и смертности. Отношение альбумин/креатинин мочи не прогнозирует риск инфаркта миокарда. Возможно, сахарный диабет сам по себе является сильным предиктором СС-заболеваемости и смертности, частично перекрывая влияние альбуминурии, как фактора риска, в популяции с относительно низкими уровнями альбуминурии. Результаты других исследований предполагают, что альбуминурия ниже утвержденных значений является фактором риска хронической сердечной недостаточности у пациентов с наличием или отсутствием сахарного диабета, указывая на то, что взаимосвязь между альбуминурией и риском ССБ в других популяциях не может напрямую применяться у пациентов с артериальной гипертензией без сахарного диабета [54].

Тотальный и строгий контроль совокупности факторов риска ССБ и терапевтического воздействия для регресса уже развившегося повреждения сосудов должен быть краеугольным камнем медицинской стратегии, поскольку кардиоренальный континуум, если его не разорвать, приводит к развитию ХБП (протеинурия, рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²), манифестации ССБ и инсульта. Воздействие на этом этапе сводится к задержке развития сердечно-сосудистых и почечных событий [27]. Сердечно-сосудистые события и последующие летальные исходы значительно сокращаются при уменьшении отношения альбумин/креатинин мочи и стабильности СКФ. При прогрессировании дисфункции почек до терминальной стадии появляется протеинурия. У пациентов с сахарным диабетом типа 2, по данным исследования RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II

Antagonist Losartan), изменение альбуминурии в первые 6 мес лечения примерно линейно соотносилось с уровнем долгосрочной нефропротекции: каждые 50% снижения альбуминурии в первые 6 мес были связаны с 45% снижением риска развития ТПН при последующем наблюдении [55]. Более того, при вторичном анализе в исследовании IDNT (Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial) было продемонстрировано, что риск почечной недостаточности в течение первого года исследования снижался при отсутствии повышения протеинурии [56]. В последующем в этих двух исследованиях (IDNT и RENAAL) было показано, что БРА (ирбесартан или лозартан) были более эффективны, чем традиционная терапия или блокаторы кальциевых каналов в отношении замедления прогрессирования нефропатии, независимо от контроля артериального давления. Более того, при вторичном анализе двух этих больших исследований была продемонстрирована взаимосвязь между эффектом БРА и достигнутыми уровнями артериального давления. Можно также сделать вывод, что оптимальные уровни артериального давления имели тенденцию усиливать ренопротективные эффекты БРА в обоих исследованиях. В большой когорте пациентов с артериальной гипертензией, микроальбуминурией и сахарным диабетом типа 2, участвовавших в исследовании MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes-Heart Outcomes Prevention Evaluation) при сравнении иАПФ с другими вариантами лечения, они были более эффективными в снижении частоты развития клинически явной нефропатии [57]. Более того, в исследовании IRMA-2 (Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria) было показано, что терапия БРА ирбесартаном была гораздо более эффективна, чем традиционная терапия, как для предотвращения развития выраженной протеинурии, так и в содействии обратному развитию микроальбуминурии до нормоальбуминурии у пациентов с сахарным диабетом типа 2, несмотря на одинаковые уровни артериального давления [58].

Глобальный терапевтический подход, ориентированный на почечные исходы

Прогрессирование ХБП, заключающееся в снижении СКФ, происходит с различной скоростью, при этом более быстрая степень снижения обычно отмечается у пациентов с диабетической нефропатией в связи с наличием протеинурии. Имеется ряд методов лечения, эффективных в отношении замедления скорости снижения функции почек. Среди них можно отметить препараты, снижающие

артериальное давление, предпочтительно и-АПФ и/или антагонисты ангиотензина II, малосолевая и низкобелковая диеты, гиполипидемические препараты [59]. К сожалению, для достижения максимальной эффективности указанных методов лечения, в соответствии с рекомендациями Европейского общества артериальной гипертензии/Европейского общества кардиологии, необходимо выявление пациентов на ранних стадиях заболевания, до развития значительной потери функции почек. Эта задача упрощается путём оценки СКФ и измерения микроальбуминурии у каждого пациента с артериальной гипертензией. Имеется сильная связь между уровнем отношения альбумин/креатинин мочи приблизительно >2 мг/г или расчетным уровнем экскреции 2 мг/сут со смертью от ССБ, инфарктом миокарда, инсультом и повышенным артериальным давлением. Как следствие, снижение уровня альбуминурии в течение лечения приводит к уменьшению числа сосудистых осложнений при артериальной гипертензии и, таким образом, снижает риск в целом. Есть данные, что у пациентов с сахарным диабетом типа 2 с диабетической нефропатией, а также у пациентов с недиабетическими заболеваниями почек, степень снижения альбуминурии на фоне блокады РААС ассоциирована с повышением уровня нефропротекции, а также со снижением уровня риска ССБ [60]. Уменьшение как систолического, так и диастолического артериального давления является важным фактором снижения микроальбуминурии. Несмотря на четкую связь между уровнями артериального давления и альбуминурией, иАПФ и БРА проявляют более выраженную способность снижения микроальбуминурии у пациентов с артериальной гипертензией в сравнении с другими группами препаратов, такими как антагонисты кальция, бета-блокаторы или диуретики [61].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Hall JE, Brands MW, Shek EW. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens* 1996; 10(10): 633–639
- Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *NEJM* 1999; 341(8): 577–585
- Brown JR, Cochran RP, Leavitt BJ, et al. Multivariable prediction of renal insufficiency developing after cardiac surgery. *Circulation* 2007; 116(11): 1139–1143
- Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States medicare population, 1998 to 1999. *JASN* 2005; 16(2): 489–495
- Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, et al. Comparison of outcomes after percutaneous coronary revascularization with stents in patients with and without mild chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol* 2002; 89(1): 54–57
- Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation* 2006; 114(25): 2871–2891
- Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010; 31(6): 703–711
- Ruilope LM, Kjeldsen SE, de la Sierra A, et al. The kidney and cardiovascular risk—implications for management: a consensus statement from the European Society of Hypertension. *Blood Press* 2007; 16(2): 72–79
- Keaney WF. Metabolic pathogenesis of cardiorenal disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(6): 1372–1375
- Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *NEJM* 2004; 351(19): 1941–1951
- Haller H, Viberti GC, Mimran A, et al. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *J Hypertens* 2006; 24(2): 403–408
- Sjölöf AK, Bilous R, Chaturvedi N, et al. The Diabetic REtinopathy Candesartan Trials (DIRECT) Programme: baseline characteristics. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2005; 6(1): 25–32
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363(9426): 2022–2031
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–886
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9153): 611–616
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356(9227): 359–365
- The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997
- The ONTARGET/TRANSCEND investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-I-Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; 148: 52–61
- Battershill AJ, Scott LJ. Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2006; 66(1): 51–83
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *NEJM* 2000; 342: 145–153
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *NEJM* 2008; 358(15): 1547–1559
- Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *NEJM* 2006; 354(16): 1685–1697
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT:LLA) *Lancet* 2003; 361: 1149–1158

24. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *NEJM* 2008; 359(23): 2417–2428
25. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19): 2560–2572
26. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25(6): 1105–1187
27. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(7): 2034–2047
28. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the modification of diet in renal disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(1): 84–93
29. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089–2100
30. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31–41
31. Ruilope LM, Zanchetti A, Julius S et al. Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. *J Hypertens* 2007; 25(7): 1473–1479
32. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006; 145(4): 237–246
33. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *NEJM* 1996; 335(22): 1682–1683
34. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997; 314(7083): 783–788
35. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002; 20(3): 353–355
36. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106(14): 1777–1782
37. Årnlov J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the framingham heart study. *Circulation* 2005; 112(7): 969–975
38. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990; 300(6720): 297–300
39. Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286(4): 421–426
40. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fagerberg B. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997; 80(2): 164–169
41. Sarafidis PA, Bakris GL. Microalbuminuria and chronic kidney disease as risk factors for cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(9): 2366–2374
42. Segura J, Ruilope LM. Minor abnormalities of renal function: a situation requiring integrated management of cardiovascular risk. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19(4): 429–437
43. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, et al. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med* 2007; 167(11): 1130–1136
44. Ruilope LM, Lahera V, Rodicio JL, Romero JC. Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? *Hypertension* 1994; 23(1): 3–9
45. Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(11): 3403–3410
46. Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2006; 36(2): 51–62
47. Segura J, Campo C, Ruilope LM. How relevant and frequent is the presence of mild renal insufficiency in essential hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4(5): 332–336
48. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(5): 1307–1315
49. Segura J, Campo C, Gil P, et al. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(6): 1616–1622
50. Ruilope LM. The kidney as a sensor of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(3): S165–S168
51. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116(1): 85–97
52. Tucker B, Fabbian F, Giles M, et al. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12(4): 724–728
53. Wachtell K, Olsen MH, Dahlöf B, et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hypertens* 2002; 20(3): 405–412
54. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004; 110(1): 32–35
55. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *NEJM* 2001; 345(12): 861–869
56. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *NEJM* 2001; 345(12): 851–860
57. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259
58. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *NEJM* 2001; 345(12): 870–878
59. Feringa HHH, Karagiannis SE, Chonchol M, et al. Lower progression rate of end-stage renal disease in patients with peripheral arterial disease using statins or angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(6): 1872–1879
60. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. A patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139(4): 244–256
61. Ruilope LM, Alcazar JM, Hernandez E et al. Long-term influences of antihypertensive therapy on microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int* 1994; [suppl 45]: S171–S173

Перевод с английского: Е.В. Воронкова

Поступила в редакцию 26.12.2012 г.
Принята в печать 21.01.2013 г.

© И.Г.Каюков, В.А.Добронравов, А.Г.Кучер, А.М.Есян, А.В.Смирнов, 2013
УДК [616-008.841.5:612.014.462.6]:612.46

*И.Г. Каюков^{1,2}, В.А. Добронравов^{1,3}, А.Г. Кучер³, А.М. Есян²,
А.В. Смирнов^{1,3}*

ПОЧЕЧНЫЕ ТУБУЛЯРНЫЕ АЦИДОЗЫ В ПРАКТИКЕ «ВЗРОСЛОГО» НЕФРОЛОГА. СООБЩЕНИЕ I. РОЛЬ ПОЧЕК В РЕГУЛЯЦИИ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ГОМЕОСТАЗА

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

RENAL TUBULAR ACIDOSIS IN PRACTICE OF «ADULT» NEPHROLOGIST. COMMUNICATION 1. KIDNEYS ROLE IN ACID BASE HOMEOSTASIS REGULATION

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, ²кафедра нефрологии и диализа, ³кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

В работе кратко суммированы современные представления о транспорте кислот и оснований в почках и регуляции этих процессов. Обращено внимание на ряд недостаточно освещенных в отечественной научно-медицинской литературе вопросов: молекулярную структуру некоторых переносчиков, вовлеченных в данные процессы, роль локальных сенсоров pH, pCO₂ и бикарбоната, особенности транспорта газов через клеточные мембраны и др. Сделана попытка показать, дефекты каких механизмов транслокации протонов и бикарбоната в почечных канальцах могут лежать в основе редких и своеобразных заболеваний – почечных тубулярных ацидозов.

Ключевые слова: почечные тубулярные ацидозы, почечный транспорт кислот и оснований, регуляция.

ABSTRACT

This review briefly summarizes the current understanding about of acid-base transport in the kidney and the regulation of these processes. Attention was turned to range of questions which are deficiently observed in national science-medical literature: molecular structure of some transporters, involved in these processes, role of local pH, pCO₂ and bicarbonate sensors, characteristics of gases transport through cell membranes etc. Was made an effort to show defects in which mechanisms of proton and bicarbonate translocation in renal tubules form the basis for rare and unique diseases – renal tubular acidosis.

Key words: renal tubular acidosis, renal transport of acids and bases, regulation.

ВВЕДЕНИЕ

Почечные тубулярные ацидозы (ПТА) – разнородная группа патологических состояний, в основе которых находятся дефекты канальцевой реабсорбции бикарбоната (HCO₃⁻) либо экскреции ионов водорода (протонов), либо то и другое вместе.

ПТА могут быть первичными (практически всегда, генетическими) и вторичными. Промежуточное положение занимают ПТА, ассоциированные с наследственными заболеваниями, непосредственно не приводящими к дефектам протеинов, вовлеченных в транспорт кислот и оснований в почках.

Одно из основных условий детерминации

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54. Тел.: (812) 346-39-26; факс: (812) 234-91-91; E-mail: kaukov@nephrolog.ru

синдрома почечного тубулярного ацидоза – почти всегда нормальная или околонормальная величина скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Этим ПТА принципиально отличаются от метаболических ацидозов, возникающих при прогрессировании хронической болезни почек (ХБП). Кроме того, ПТА характеризуются гиперхлоремическим метаболическим ацидозом с нормальным анионным интервалом плазмы (АИП), тогда как ацидоз на поздних стадиях ХБП может сопровождаться гипо- или нормохлоремией с нарастанием АИП [1–3].

ПТА впервые был описан в 1935 г., подтверждения того, что в основе этого состояния лежит канальцевое расстройство, были получены в 1946 г., наконец, в 1951 г. оно было обозначено как «почечный тубулярный ацидоз» [1].

ПТА долгое время считались прерогативой педиатров, однако в последние годы растет число пациентов с этими заболеваниями в практике «взрослых» нефрологов. При этом часть больных – лица, с уже установленным диагнозом и вышедшие по возрасту из-под наблюдения педиатров. Другие – пациенты, у которых ПТА впервые установлен во взрослом возрасте. Тем не менее, наша практика, в том числе многолетнего преподавания в системе последиplomного образования, свидетельствует о недостаточном знакомстве отечественных специалистов с этими своеобразными заболеваниями. Поэтому целью настоящей работы является попытка восполнения данного пробела.

Понять этиологию, патогенез, а во многом клинику и подходы к диагностике и лечению ПТА, невозможно без хорошего знания механизмов почечного транспорта кислот и оснований в почках и регуляции данных процессов. В связи с этим именно таким вопросам посвящена первая из двух запланированных частей настоящего сообщения.

Следует иметь в виду, что данная работа не является глубоким аналитическим обзором. Она носит чисто «просветительский» характер. Поэтому в ряде случаев мы сочли возможным ограничить библиографию ссылками на обзорные статьи, в которых рассматриваются те или иные стороны затрагиваемой проблемы. Заинтересованный читатель, ознакомившись с этими обзорами, может далее перейти к более детальному изучению того или иного вопроса по оригинальным сообщениям.

Общие представления о транспорте кислот и оснований в почках

Почки, наряду с легкими, играют важнейшую роль в кислотно-основном гомеостазе. Если функция легких сводится в основном к выведению избытка летучих кислот, главным образом, угольной, то участие почек в поддержании кислотно-основного равновесия более сложно. Во-первых, они поддерживают относительный избыток бикарбоната во внеклеточной жидкости, что, в свою очередь, позволяет более-менее нормально функционировать бикарбонатной буферной системе. Во-вторых, почки удаляют излишние протоны, источником которых служат нелетучие кислоты.

Бикарбонат является низкомолекулярным веществом и легко фильтруется в клубочках. За сутки гломерулярной фильтрации подвергаются (фильтрационная нагрузка, фильтрационный заряд) приблизительно 4000–4500 ммоль этого аниона. Примерно 95% его количества реабсорбируется в канальцах, а 5% экскретируется с мочой.

Из реабсорбируемого бикарбоната обратному всасыванию подвергается [4]:

- $\approx 80\%$ в проксимальных канальцах;
- $\approx 16\%$ в толстом восходящем отделе петли Генле и дистальном извитом канальце;
- $\approx 4\%$ в собирательных трубках.

Восполнение буферной емкости бикарбонатной системы (проксимальная реабсорбция бикарбоната) требует, по крайней мере, следующего: секреции ионов водорода с помощью Na^+/H^+ -обменника (NHE-3) и вакуолярной H^+ -АТФазы (V-АТФаза) через апикальные мембраны клеток тубулярного эпителия; наличия люменальной карбоангидразы (CAIV) типа IV (в щеточной кайме клеток проксимального канальца); цитозольной карбоангидразы типа II (CAII) и выхода бикарбоната через базолатеральные мембраны с помощью электрогенного Na^+ -зависимого бикарбонатного котранспортера (NBC; NBC1; kNBC1). Кроме того, почка должна регенерировать примерно 50 ± 100 ммоль/сут «нового» бикарбоната в процессе секреции кислотной нагрузки, возникающей за счет системного метаболизма.

Процесс секреции кислот (протонов) протекает, главным образом, в собирательных трубках. Он требует достаточного количества буферных оснований в просвете канальца и участия ряда транспортных протеинов в секретирующих кислоты вставочных α -клетках кортикальных собирательных трубок и связующих канальцев, к которым относятся люменальная V-АТФаза, CAII и базолатеральный хлор-бикарбонатный обменник (AE1) [4–6].

Проксимальная реабсорбция бикарбоната в общих чертах протекает следующим образом (рис. 1). Бикарбонат, поступивший в просвет проксимального канальца за счет клубочковой фильтрации,

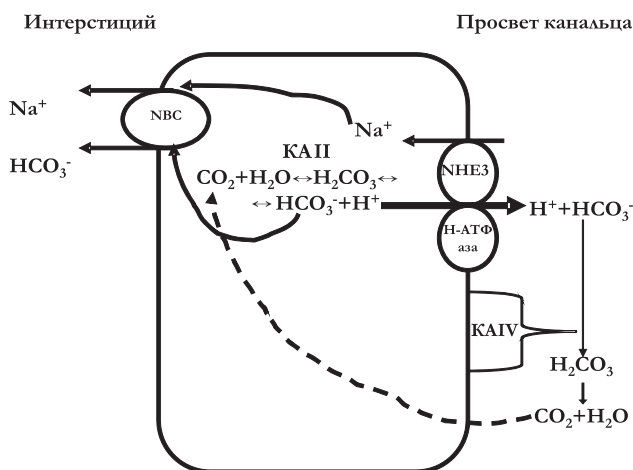


Рис. 1. Почечные механизмы поддержания кислотно-основного гомеостаза. Проксимальные канальцы (объяснения в тексте).

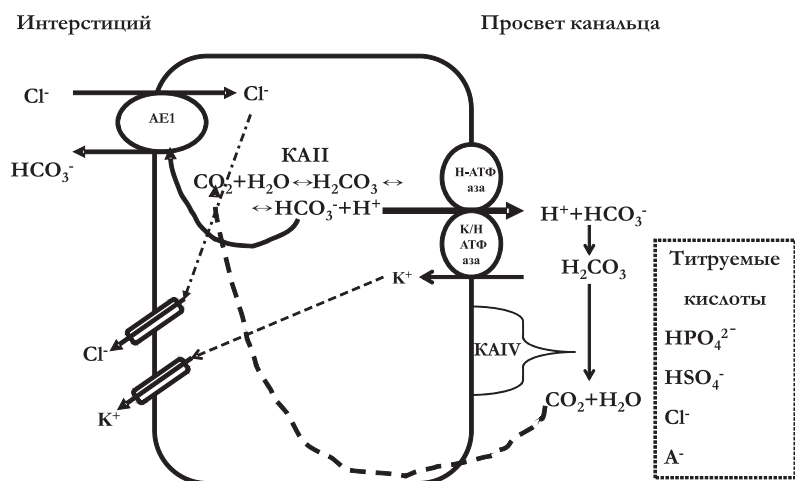


Рис. 2. Почечные механизмы поддержания кислотно-основного гомеостаза α (А)-клетки связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок (объяснения в тексте).

взаимодействует с протонами, секретирующими сюда же из канальцевых клеток с помощью уже упомянутых люменальных NHE3 и вакуолярной H^+ -АТФазы. При этом NHE3 является основным путем поступления ионов водорода в просвет канальца. За счет данного обменника секретируется 60–70% протонов, а 30–40% – H^+ -АТФазы.

Связывание бикарбоната с водородом приводит к образованию угольной кислоты, которая под влиянием КАИВ, расположенной в щеточной кайме эпителия проксимальных канальцев, распадается на воду и углекислый газ. CO_2 , при этом, диффундирует по ткани почек, легко проникая и внутрь клетки (см. рис. 1). Интересно, что переход углекислого газа через апикальную клеточную мембрану происходит не путем простой диффузии, как предполагалось ранее, а по хорошо известным водным каналам – AQP1, в изобилии здесь представленным. Аквапорин-1, таким образом, играет роль не только своеобразной «водопроводной», но и «газовой» трубы [6].

В цитозоле, CO_2 под влиянием уже КАП, вступает во взаимодействие с водой, формируя угольную кислоту. Напомним, что карбоангидразы ускоряют течение как реакции сольватации CO_2 , так и обратной – распада H_2CO_3 . Далее угольная кислота диссоциирует на бикарбонат и протон (см. рис. 1). Протоны за счет NHE3 и H^+ -АТФазы вновь секретируются в просвет канальца, где описанный ранее цикл повторяется, а бикарбонат через NBC1 на базолатеральной мембране поступает в интерстиций и по перитубулярными капиллярами возвращается в системный кровоток (см. рис. 1). В механизмы проксимальной реабсорбции бикарбоната, по-видимому, могут вовлекаться и ряд других переносчиков, например, SLC26A6 на апикальной

мембране, но несколько слов о некоторых из них будет сказано ниже.

Так или иначе, суть всех процессов, протекающих в проксимальных канальцах, сводится к тому, что избыток кислот (протонов) удаляется, а основания (бикарбонат), наоборот, сберегаются. Бикарбонат, как уже указывалось выше, пополняет буферную емкость бикарбонатной буферной системы.

Основные процессы дистальной ацидификации мочи протекают во вставочных А- или α -клетках связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок (рис. 2).

В главных чертах они выглядят следующим образом. Протоны, поя-

вившиеся за счет внутриклеточного метаболизма, секретируются через апикальные мембраны с помощью V-АТФазы. В просвете канальца они связываются с бикарбонатом, в конечном итоге, с помощью КАИВ, образуя воду и углекислый газ. CO_2 диффундирует внутрь клетки, где уже при участии КАП формируются протон и бикарбонат. Далее ионы водорода вновь секретируются в просвет канальца, а HCO_3^- реабсорбируется через базолатеральную мембрану за счет хлор-бикарбонатного обменника AE1 (см. рис. 2).

Кроме описанных выше механизмов, существенную роль в дистальной ацидификации мочи играют так называемые титруемые кислоты (ТК) и аммонийногенез (см. ниже).

Заметим также, что в связующих канальцах и кортикальных собирательных трубках, помимо вставочных А(α)-клеток, имеются также вставочные В- или β -клетки, которые характеризуются противоположной полярностью по сравнению с α -клетками. В этих эпителиях V-АТФазы экспрессируются на базолатеральных мембранах, а хлор-бикарбонатные обменники – на апикальных. Такие обменники обычно представлены пендрином. Данные клетки способны реабсорбировать кислые эквиваленты в условиях, когда плазма становится излишне щелочной. Баланс активности между α - и β - вставочными клетками имеет важное значение в коррекции рН плазмы [4, 5].

Кроме того, функционированию и регуляции пендринина в настоящее время уделяется большое внимание в силу его важного участия в почечном транспорте хлора. Например, пендрин-дефицитные мыши более чувствительны к ограничению поступления соли с рационом и у них не возникает нарастание АД в ответ на аналоги альдостерона [5].

По-видимому, в связующих канальцах и кортикальных собирательных трубках существует и третий тип вставочных клеток (не α -, не β -клетки). В этих клетках V-АТФаза экспрессируется и на базальных, и на люменальных мембранах, но апикальные $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменники представлены пендрином [5].

Существует также гипотеза о том, что α - и β -вставочные клетки представляют собой просто разные фенотипы одной и той же клетки. При этом преимущественная экспрессия V-АТФаз на апикальных или базолатеральных мембранах определяется их встраиванием в соответствующий полюс в зависимости от запросов организма. Идентичность α - и β -клеток остается предметом дискуссий. Однако различия в анионных транспортерах, находящихся на апикальном и базолатеральных полюсах (AE1 – α -клетки, пендлин – β -клетки), может служить прямым указанием на то, что данные клетки не являются просто зеркальным отражением друг друга [7].

С другой стороны нет сомнений в том, что в определенных ситуациях, например, в условиях ацидоза, β -клетки могут менять полярность и трансформироваться, если не в α , то α -подобные [8].

Механизмы такой трансформации изучены плохо, но есть данные, что здесь важную роль играет особый белок – генсин (hensin). Он секретируется в экстрацеллюлярное окружение, где полимеризуется и связывается с интегринами клеточных мембран, что, в свою очередь, служит конечным сигналом для данного превращения [9].

Основные транспортеры/протеины, вовлеченные в почечный транспорт кислот и оснований

Сложная система почечной поддержки кислотно-основного гомеостаза требует слаженной работы многих компонентов. В то же время дефекты соответствующих транспортеров/протеинов, вызванные теми или иными причинами, и составляют основу многих вариантов ПТА. Достижения современной молекулярной биологии существенно продвинули наши представления о строении и функционировании этих составляющих системы тубулярного транспорта бикарбоната и протонов.

Одним из ключевых игроков на поле реабсорбции бикарбоната в проксимальных канальцах является NHE3. В почках он представлен не только на апикальных мембранах проксимального нефротелия, но клеток толстого восходящего отдела петли Генле. Экспрессируется он также в желудочно-кишечном тракте, желчном пузыре, эпидидимисе и в небольшом количестве – головном мозге.

NHE3 входит в группу из 9 (NHE1 – NHE9) натрий-водородных обменников. Все они, в свою очередь, являются представителями очень обширного суперсемейства одновалентных катион-протонных антипортеров, весьма распространенных у разных видов живых организмов. Na^+/H^+ -обмен на люменальных мембранах эпителия проксимальных канальцев млекопитающих, помимо участия в сохранении бикарбоната, ответствен также за изотоническое обратное всасывание примерно двух третей профильтровавшихся NaCl и H_2O , секрецию аммония и вносит вклад в реабсорбцию цитрата, аминокислот, олигопептидов и белков [10].

У человека и грызунов NHE3 кодируется геном *SLC9A3*, расположенным на 5-й хромосоме (геномный локус – 5p15.3). В соответствии со своей физиологической ролью отсутствие NHE3 у нокаутных мышей сопровождалось развитием гиповолемии, гипотензии, умеренного метаболического ацидоза, снижением реабсорбции $\text{Na}^+/\text{H}_2\text{O}$ и HCO_3^- . Кроме того у нулевых по NHE3 мышей резко возрастала смертность при содержании на низкосолевого диеты [11].

Однако, насколько нам известно, у человека аномалий *SLC9A3*-гена, приводящих к дефектам NHE3 и, соответственно, нарушениям кислотно-основного и водно-солевого гомеостазов, к настоящему времени не описано.

Совсем другая ситуация складывается с мутациями гена *SLC4A4* (геномный локус – 4q13.3), кодирующего натрий-бикарбонатный котранспортер на базолатеральной мембране клеток проксимального канальца. Повреждения этого гена являются причиной проксимального ПТА (ПТА, тип II) с рецессивным путем наследования и поражениями глаз (табл. 1) [2, 3, 11, 12].

$\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -котранспортеры – семейство общих мембранных протеинов, опосредующих электро-нейтральный и электрогенный котранспорт бикарбоната и натрия. Электрогенный почечный тип $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -котранспортера (NBC, NBC1, kNBC1) локализован, главным образом, на базолатеральных мембранах клеток проксимального канальца и в следовых количествах обнаружен в медуллярных отделах петли Генле. Однако NBC1 экспрессируется в эндотелиальных клетках роговицы и эпителии двенадцатиперстной кишки. мРНК NBC1 кодирует протеин из 1035 аминокислотных остатков. Белок NBC1 содержит десять трансмембранных доменов и две интрацитоплазматических терминали [11]. Транспортная роль этого котранспортера заключается в переносе из клетки трех ионов бикарбоната вместе с одним ионом натрия (см. рис. 1).

Таблица 1

Некоторые формы наследственного почечного тубулярного ацидоза

Тип ПТА	Субтип и наследование	Возраст проявления	Клинические проявления	Транспортер (протеин)	Ген(ы)	Код OMIM
Дистальный (тип I)	Доминантное	Пожилые и взрослые	Умеренный (компенсированный) метаболический ацидоз Гипокалиемия (разной степени) Гиперкальцийурия Гипоцитратурия Нефролитиаз Нефрокальциноз Возможны рахит или остеомаляция	AE1	<i>SCL4A1</i>	179800
	Рецессивный	Дети	Метаболический ацидоз с гемолитической анемией (описан только в популяциях Юго-Восточной Азии)	AE1	<i>SCL4A1</i>	602722
	Рецессивный с ранней утратой слуха	Младенцы и дети	Метаболический ацидоз Ранний нефрокальциноз Рвота/дегидратация Замедление роста Рахит Двусторонняя нейросенсорная глухота, приводящая к потере слуха в детстве	B1 субъединица H ⁺ -АТФазы	<i>ATP6V1B1</i>	267300
	Рецессивный с поздней утратой слуха	Младенцы и дети	Как и в предыдущем случае, но с более поздним появлением глухоты (у ряда пациентов слух не нарушается)	a4 субъединица H ⁺ -АТФазы	<i>ATP6V0A4</i>	602722
Проксимальный (тип II)	Рецессивный с поражениями глаз	Младенцы	Метаболический ацидоз Гипокалиемия Поражения глаз (катаракта, глаукома, лентовидная кератопатия) Замедление роста Дефекты зубной эмали Нарушения интеллекта Кальцификация базальных ганглиев	NBC1	<i>SLC4A4</i>	604278
Комбинированный проксимальный и дистальный (тип III)	Рецессивный с остеопетрозом	Младенцы и дети	Метаболический ацидоз Гипокалиемия Остеопетроз Кровоточивость Глухота Ранний нефрокальциноз	CAII	<i>CA2</i>	259730

Карбоангидразы (особенно КАII) – следующий важнейший элемент, во многом определяющий состояние тубулярного транспорта оснований и кислот. КАII участвует в процессах не только проксимальной реабсорбции бикарбоната, но и дистальной ацидификации мочи (см. ниже) [13].

Кроме того, КАII, наряду с некоторыми транспортерами, тесно вовлечена в метаболизм костной ткани. Поэтому генетические дефекты КАII приводят к своеобразному, хотя и очень редкому варианту ПТА: комбинированному проксимальному и дистальному ПТА, рецессивному с остеопетрозом. Это же заболевание известно под названиями – ПТА, тип III; аутосомно-рецессивный остеопетроз с почечным тубулярным ацидозом; дефицит карбоангидразы II; синдром Guibaud–Vainsel и мраморная болезнь мозга [2, 3, 14–18].

Карбоангидразы – цинксодержащие металлоэнзимы, которые, как уже указывалось ранее, катализируют обратимую реакцию гидратации CO₂ согласно уравнению:



При этом CO₂ растворяется в воде и достигается равновесие между его концентрацией и концентрацией H₂CO₃. Некатализируемая гидратация CO₂ процесс относительно медленный, тогда как число оборотов для КАII составляет порядка 10⁶ с⁻¹.

В настоящее время известно 15 карбоангидраз, 12 из которых обладают ферментативной активностью. КАII экспрессируется как протеин с молекулярной массой 29 кДа, состоящий из 259 аминокислот. Кодировается она геном *CA2* (8q21.2). Помимо почек и костей, КАII распространена в цитозоле клеток многих других органов, например, мозга, глаз, желудка, кишечника, печени, поджелудочной железы, слюнных желез, матки и эритроцитах. В почечной ткани на КАII приходится примерно 95% общей карбоангидразной активности. При этом КАII встречается практически во всех отделах нефрона: проксимальных канальцах,

тонком нисходящем и толстом восходящем сегментах петли Генле, вставочных клетках кортикальных собирательных трубок, собирательных трубках наружного и внутреннего мозгового вещества. Однако применительно к физиологии кислотно-основного гомеостаза наибольшее значение имеет наличие КАП в эпителии проксимальных канальцев и вставочных А(α)-клетках связующих канальцев и собирательных трубок коры почек [2–6, 11].

В настоящее время доказано, что в своей деятельности КАП как в проксимальных, так и дистальных сегментах нефрона, тесно ассоциирована с функционированием ряда трансмембранных переносчиков не только на физиологическом, но и химическом уровне. Например, в проксимальных канальцах она связывается с определенной аминокислотной последовательностью (аминокислоты 915–1035: NBC1⁹¹⁵⁻¹⁰³⁵), расположенной на карбоксильной внутриклеточной терминали NBC1 [19] (см. рис. 1).

Это значительно облегчает перенос бикарбоната [11]. Кроме того, в проксимальных канальцах КАП вступает во взаимодействие с другим анионным транспортером, который мы уже упоминали – SLA26A6, находящимся в щеточной кайме люменального полюса клетки [20].

Этот обменник транспортирует разные анионы, например: хлор, йод, сульфат, формат, оксалат, нитрат [21]. Однако наибольшее физиологическое значение имеет перемещение бикарбоната или гидроксильного аниона (OH^-) в просвет канальца в обмен на хлор.

Активация $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обмена на клеточных мембранах различных органов вследствие дефекта кистозного трансмембранного регулятора (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – CFTR) имеет основное значение в патогенезе тяжелого наследственного заболевания – кистозного фиброза (муковисцидоза) [22].

Взаимодействие КАП с NHE3 на апикальных мембранах клеток проксимального канальца не доказано, хотя на С-терминали этого транспортера обнаружена последовательность аминокислот, способная связываться с карбоангидразой [23].

Во вставочных А(α)-клетках связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок КАП, прежде всего, взаимодействует с AE1, анионным обменником, расположенным на базолатеральных мембранах и переносящим в клетку анионы хлора в обмен на анионы бикарбоната (см. рис. 1). Как и в случае NBC1, связывание КАП с AE1 активирует работу последнего. Заметим, что AE и NBC транспортеры на 30–35% гомологичны [24], а их аминокислотные последовательности, связывающиеся с КАП, практически идентичны.

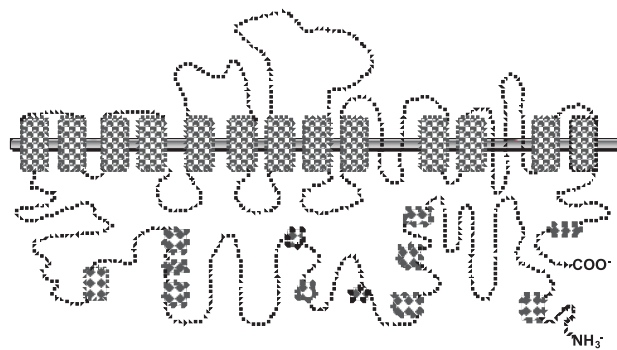


Рис. 3. Упрощенная схема строения AE1-обменника.

кислотные последовательности, связывающиеся с КАП, практически идентичны.

AE1 – кодируется геном *SLC4A1* на хромосоме 17 и является представителем семейства из 10 *SLC4*-генов, контролирующих бикарбонатные транспортеры. У млекопитающих, помимо почек, единственным другим крупным сайтом экспрессии AE1 являются эритроциты (eAE1). eAE1 нередко называют «полоса 3» («band 3») из-за его относительной позиции при электрофорезе мембранной фракции эритроцитов. Структура AE1 включает 12–14 трансмембранных доменов, ответственных за транспорт анионов и димеризацию, и NH_2 - и COOH -терминальные цитоплазматические окончания (рис. 3) [25].

Аминокислотные замены в ряде позиций экзодомальной петли eAE1 служат основой различий в одной из антигенных систем групп крови (система Диетго), но не сказываются на его функциях как анионного обменника [26].

В силу наличия входного промоутера, eAE1 на 65 аминокислотных остатков на его NH_2 -конце, длиннее, чем почечная изоформа (kAE1). Наличие этой NH_2 -концевой последовательности придает eAE1 дополнительную роль, которая включает содействие метаболизму в эритроидных клетках и поддержание структурной устойчивости эритроцитов за счет взаимодействия с комплексом ферментов гликолиза и элементами цитоскелета соответственно [27].

Интересно, что самая большая группа мутаций человеческих AE1 связана не с развитием тубулопатий, а с аутосомно-доминантными вариантами дисморфологической патологии красных кровяных клеток: наследственной сфероцитарной анемией (СА), которая также вызывается мутациями анкирина, спектрина и протеина 4.2, и Юго-Восточноазиатским овалоцитозом (ЮВАО). Однако при этих заболеваниях почечный транспорт кислот и оснований почти никогда не страдает [3, 28].

Одно из редких исключений – гомозиготы с мутацией AE1 V488M (Band 3 Coimbra; GTG → ATG), у которых присутствует тяжелая анемия и ренальный дефект ацидификации [29, 30].

Кроме того, в этих же клетках на люменальных мембранах имеется дополнительный транспортер, относящийся к семейству NBC – NBC3. Он переносит в клетку ионы натрия вместе с бикарбонатом, таким образом, способствуя реабсорбции последнего. Деятельность NBC3 непосредственно связана с H-АТФазой и активируется КАП [31].

Однако роль его в транспорте бикарбоната в почках не значительна (не более 15% от реабсорбируемого в собирательных трубках наружной медуллы) [32].

Как следует из изложенного выше, роль карбоангидраз в транспорте бикарбоната в почках очень велика, а их деятельность тесно ассоциирована с функционированием целого ряда других переносчиков. Такое взаимодействие чрезвычайно четко скоординировано, что позволяет говорить о наличии *бикарбонатного транспортного метаболона*. В данном метаболоне карбоангидразы обеспечивают усиление или ослабление транспорта бикарбоната, уменьшая или увеличивая снабжение транспортеров субстратом (рис. 4) [13].

Почечная V-АТФаза, бесспорно, один из важнейших компонентов ацидификации мочи. Ее нормальное функционирование не только решающим образом определяет объем экскреции ионов водорода почками, но и сказывается на состоянии

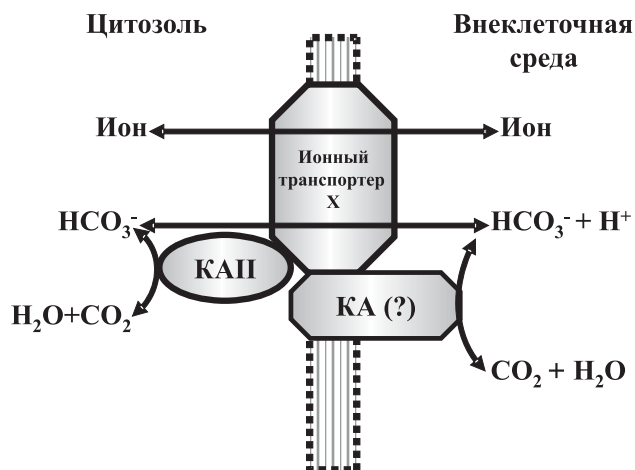


Рис. 4. Бикарбонатный транспортный метаболон. Схематическая модель, иллюстрирующая взаимодействия между КАП и мембрано-связанными изоформами карбоангидраз с бикарбонатными транспортерами (например, X=AE1, ? = CAIV). Карбоангидразы обеспечивают усиление или ослабление транспорта бикарбоната, уменьшая или увеличивая снабжение транспортеров субстратом. По J.M. Purkerson, G.J. Schwartz [11] с изменениями.

кислотно-основного гомеостаза в целом, а также может привести к повреждениям других органов и тканей (прежде всего, костной), в которых экспрессируются изоформы данных протонных насосов. Строение, функционирование, регуляция и дефекты таких помп описаны в целой серии подробных и очень глубоких обзоров [33–41].

Поэтому здесь мы только кратко остановимся на тех вопросах V-АТФаза-опосредованных механизмов транспорта протонов, которые имеют непосредственное отношение к теме нашего дальнейшего обсуждения.

Вакуолярная H⁺-АТФаза принадлежит к большому семейству АТФаз, которое может быть распределено на три подкласса: (1) АТФазы типа Р, такие как Na⁺, K⁺-АТФазы, Ca²⁺-АТФазы и K⁺, H⁺-АТФазы; (2) митохондриальные F₀F₁-АТФазы (АТФазы типа F); (3) вакуолярные H⁺-АТФазы (АТФазы типа V).

Вакуолярные H⁺-АТФазы экспрессируются практически во всех эукариотических клетках на внутриклеточных мембранах и на плазматических мембранах некоторых специализированных клеток (характерный пример – вставочные α-клетки). Роль V-АТФаз внутри клеток сводится к поддержанию оптимальной для деятельности многих ферментов кислотности в целом ряде интрацеллюлярных компартментов, таких как лизосомы, аппарат Гольджи, секреторные везикулы и эндосомы. V-АТФазы также имеют существенное значение в синаптической нейротрансмиссии, сперматогенезе и ремоделировании кости [33–35].

Роль V-АТФаз также велика в эндоцитозе бактериальных токсинов, вирусов, опухолевой инвазии и метастазировании [34, 35].

Почечная V-АТФаза очень близка к V-АТФазе дрожжей, и оба этих вида отчасти гомологичны широко распространенным в растительном и животном мире и очень подробно изученным АТФазам типа F. Несмотря на то, что последние обладают свойствами, противоположными V-АТФазам, и способствуют синтезу АТФ из АДФ, а не гидролизу аденозинтрифосфата, являясь по сути АТФ-синтазами (F₀F₁-АТФ синтаза), многим сведениям о строении и функционировании V-АТФаз мы обязаны данным, полученным при изучении F-АТФаз. На русском языке прекрасный обзор по F₀F₁-АТФ синтазам был недавно опубликован сотрудниками физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова Ю.М. Романовским и А.Н. Тихоновым [41].

Хотя проблема сходства V- и F-АТФаз остается предметом дискуссий [37].

Заметим, однако, что не исключены ситуации,

когда и V-АТФаза может начать работать как синтаза, а F_0F_1 -АТФ синтаза, как АТФаза [33, 41].

V-АТФаза состоит из двух основных доменов. Цитоплазматический домен V1 включает восемь различных субъединиц, обозначаемых заглавными латинскими буквами А – Н (рис. 5). Некоторые субъединицы в этом домене могут повторяться, поэтому его состав (стехиометрия) выглядит следующим образом: $A_3B_3CDE_2FG_2H$ (см. рис. 5). Молекулярная масса V1 составляет 640 кДа.

Кроме того, в субъединице А имеется определенный участок, отсутствующий у F_1F_0 -АТФ синтазы. Поэтому он получил название «негомологичной области». Данный участок вовлечен в обратимую диссоциацию V-АТФазы.

Интегральный V0 домен включает 6 различных субъединиц (а, с, с'', d, е и Ас45 у млекопитающих и а, с, с', с'', d и е у дрожжей). Его функцией и является транслокация протонов через мембрану. Молекулярная масса данного домена достигает 240 кДа.

Предприняты попытки разработки более строгой и подробной номенклатуры субъединиц V-АТФазы [33, 42].

Согласно последним предложениям, их наименования должны выглядеть, например, так: ATR6V0A1v1, где V0 – принадлежность к трансмембранному домену, A1 – гомолог 1 субъединицы а, v1 – сплайсинговый вариант 1. Соответственно ATR6V1C2v2 – гомолог 2, сплайсинговый вариант 2 субъединицы С-домена V1 [42].

Однако широкого распространения такие номенклатуры пока не получили. Поэтому более подробно мы их здесь характеризовать не будем.

V1 и V0 домены соединяются с помощью нескольких «стержней». Центральный стержень включает субъединицы D, F и d. Три периферических стержня состоят из субъединиц C, E, G и N-терминального цитоплазматического участка субъединицы а.

V-АТФаза действует по принципу ротора-статора. Центральный ротор образуют субъединицы D, F, d и протеолипиды с, с', с'', которые замыкаются в кольцо (см. рис. 5).

Субъединица а содержит два «полуканала», один из которых открыт внутрь клетки, другой – наружу, и аминокислотный остаток аргинина, имеющий очень важное значение в функционировании V-АТФазы (см. рис. 5). В свою очередь, в составе с, с', с'' субъединиц, образующих протеолипидное кольцо, имеются остатки глютаминовой кислоты (см. рис. 5).

В целом перенос протонов через плазматическую мембрану протекает следующим образом.

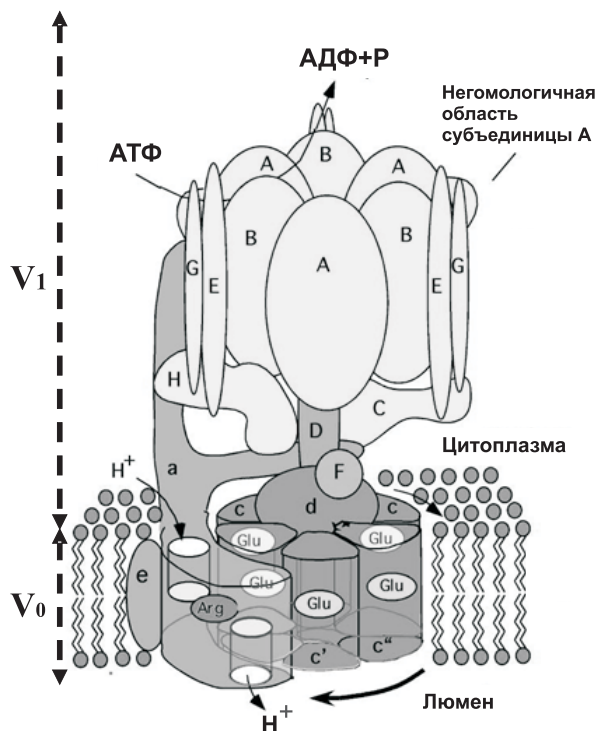


Рис. 5. Строение вакуолярной H^+ -АТФазы. Объяснения в тексте. По С.А. Wagner и соавт. [33], М. Toeи и соавт. [34], К.С. Jefferies и соавт. [35] и др.

Ион водорода сначала попадает в первый полуканал (открытый внутрь клетки), где к нему подходит одна из субъединиц протеолипидного кольца, содержащая остаток глютаминовой кислоты.

Протон связывается с этим остатком и далее за счет гидролиза АТФ происходит поворот ротора субъединицы (D, F, d и протеолипиды с, с', с''). В итоге протонированный остаток глютамина оказывается напротив второго полуканала, открытого во внеклеточное пространство (в данном случае в просвет канальца). Здесь глютаминовая кислота взаимодействует с остатком аргинина и вследствие изменения константы ассоциации освобождается от иона водорода. Свободный протон при этом выходит в канальцевую жидкость по второму полуканалу. Такая система может работать до тех пор, пока сохраняются запасы энергии, аккумулированной в АТФ, и пространственная организация самой молекулы V-АТФазы, позволяющая сопрягать во времени и пространстве процессы гидролиза аденозинтрифосфата и переноса протонов.

Каждая субъединица V-АТФазы контролируется собственным геном. Исключение, по крайней мере, у дрожжей, составляет субъединица а, которую кодируют два гена *VPH1* и *STV1*. Существенно также, что многие субъединицы V-АТФазы у млекопитающих встречаются в виде нескольких изоформ, при этом некоторые из них в значительной мере

специфичны для отдельных органов и тканей. Среди всех изоформ белков, составляющих V-АТФазу, лучше всего изучены варианты субъединицы α .

Изоформа $\alpha 4$ экспрессируется почти исключительно в почках и ответственна за достижение V-АТФазами апикальных мембран вставочных α -клеток связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок. Мутации $\alpha 4$ ассоциируются с одной из форм дистального ПТА (см. ниже).

Изоформа $\alpha 2$ была идентифицирована в апикальных эндосомах клеток проксимальных канальцев. Здесь ее функция, по-видимому, сводится к обеспечению низкого рН, необходимого для реализации из рецепторов мегалина и кубилина – пептидов, подвергающихся последующему эндоцитозу из тубулярной жидкости [43].

Следующий элемент V-АТФазы, который вызывает особый интерес, – субъединица В, точнее ее изоформа В1. Она экспрессируется как в почках (апикальные мембраны вставочных клеток), так и в волосковых клетках внутреннего уха. Поэтому мутации в В1 ведут к развитию ПТА с нейросенсорной глухотой [44].

V-АТФазы плазматических мембран играют особо важную роль в деятельности остеокластов, при участии которых они непосредственно вовлекаются в процессы костной резорбции. Остеокласты обладают способностью прикрепляться к кости и отграничивать часть внеклеточного пространства, в которую секретируются кислоты и поступают пищеварительные ферменты. Кислое окружение непосредственно растворяет костный матрикс и активирует секретирующиеся протеазы, которые принимают участие в резорбции кости [35].

У пациентов с генетическими дефектами изоформ V-АТФаз, экспрессирующихся на плазматических мембранах остеокластов, развивается наследственное заболевание, уже упомянутый остеопетроз, которое характеризуется нарастанием минеральной плотности кости и дефектами развития, вызванными неспособностью к костному ремоделированию. Однако мутации гена *TCIRG1*, кодирующего $\alpha 3$ -субъединицу V-АТФазы остеокластов и вызывающего, подчас, тяжелые формы аутосомно-рецессивного остеопетроза, не сопровождаются проявлениями почечного тубулярного ацидоза [45–48], что, впрочем, не удивительно, поскольку почечная V-АТФаза несет четвертую изоформу субъединицы α . Возможно, одним из наиболее значимых свойств V-АТФаз является их способность к обратимой диссоциации на два основных домена V1 и V0. Этот механизм считается весьма важным в регу-

ляции активности данных насосов. Интересно, что комплексы V1 и V0 по отдельности сохраняют свои свойства (V1 – гидролиз АТФ, V0 – пассивный перенос протонов). У дрожжей дефицит глюкозы способствует диссоциации V-АТФаз, а избыток этого углевода – новому строительству ансамбля. Диссоциация V-АТФаз происходит и у насекомых во время линьки. По-видимому, смысл диссоциации АТФазного комплекса при недостатке глюкозы или молдинге – сохранение резервов АТФ [33–35].

Диссоциация – ассоциация V-АТФаз (в том числе глюкозозависимая) обнаружена и во внутриклеточных органеллах клеток почек. Однако физиологическое значение данного процесса остается малопонятным [49, 50].

Еще менее известно об обратимой диссоциации V-АТФаз плазматических мембран вставочных α -клеток связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок.

В обратимой диссоциации V-АТФазного ансамбля важную роль играет уже упомянутый «негомолочный регион» каталитической субъединицы А. Мутации в этой области блокируют диссоциацию V-АТФаз на фоне дефицита глюкозы, но не меняют их каталитическую активность [51].

О последствиях таких мутаций для обратимой диссоциации (если она вообще существует) и функционирования V-АТФаз апикальных мембран клеток дистального отдела нефрона практически никаких сведений нет.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что обратимая диссоциация V-АТФазного комплекса внутриклеточных органелл имеет существенное значение в детерминации его активности. Однако абсолютно неясна роль данного процесса в регуляции деятельности V-АТФаз плазматических мембран клеток эпителия почечных канальцев. Скорее активность этих насосов определяется другими механизмами, основным из которых, по-видимому, является обратимое встраивание готовых V-АТФаз, происходящих из специализированной популяции внутриклеточных везикул, в апикальные мембраны вставочных клеток конца дистального канальца и собирательных трубок (рис. 6) [33–35].

В условиях системного ацидоза происходит частичный экзоцитоз и внедрение внутриклеточных пузырьков, содержащих V-АТФазы в большом количестве, в плазматические мембраны вставочных α -клеток (см. рис. 6). При этом плотность данных насосов на люменальных мембранах увеличивается, и транспорт протонов нарастает. На фоне системного алкалоза процесс протекает в обратном порядке, и АТФаза-содержащие везикулы

подвергаются эндоцитозу (см. рис. 6). Поэтому можно сказать, что внутриклеточные пузырьки ведут себя подобно челнокам, доставляя V-АТФазы в нужном направлении в зависимости от потребностей организма.

Снижение клеточного pH ассоциируется с нарастанием содержания углекислого газа, который и индуцирует встраивание АТФаз-содержащих везикул в апикальные мембраны. Этот процесс, по крайней мере, частично регулируется инозитолтрифосфат киназой [49].

При нарастании люменального pH уровень внутриклеточного бикарбоната увеличивается, что стимулирует особую форму бикарбонатчувствительной аденилатциклазы (АДЦ) – растворимую АДЦ (pАДЦ; soluble adenylyl cyclase – sAC), которая в настоящее время рассматривается как важнейший молекулярный сенсор бикарбоната (см. ниже).

Помимо упомянутых выше механизмов регуляции активности V-АТФаз (обратимая диссоциация и экзоцитоз-эндоцитоз), существуют и ряд других. Например, модуляция сопряжения между гидролизом АТФ и транспортом протонов [52, 53] или обратимое образование дисульфидных связей в каталитическом центре субъединицы А, что ведет к изменениям гидролиза АТФ [54].

Однако эти механизмы направлены на поддержание необходимых значений pH в различных интрацеллюлярных компартментах и, скорее всего, не имеют прямого отношения к регуляции интенсивности секреции протонов через апикальные мембраны вставочных α -клеток.

K^+, H^+ -АТФазы (H^+, K^+ -АТФазы) – насосы, перемещающие протоны и калий против их концентрационных градиентов за счет затрат энергии, получаемой при гидролизе АТФ. K^+, H^+ -АТФазы относятся к P (P₂) классу АТФаз и имеют определенное сходство с хорошо известной Na^+, K^+ -АТФазой или Ca^{2+} -АТФазой. H^+, K^+ -АТФазы состоят из двух субъединиц: α и β . α -субъединица довольно велика по молекулярной массе (около 100 кДа) и включает 10 трансмембранных «завитков». Она определяет каталитическую активность и транслокацию ионов. Меньшая, β -субъединица (порядка 30 кДа) отвечает за трафик и процессинг энзима.

Наиболее известным представителем семейства H^+, K^+ -АТФаз является АТФаза, локализуемая в обкладочных клетках слизистой оболочки желудка («протонная помпа», $HK_{\alpha1} H^+, K^+$ -АТФаза, «желудочная» H^+, K^+ -АТФаза), специфическим ингибитором которой является омепразол. Другой субтип находится в эпителии толстого кишечника ($HK_{\alpha2} H^+, K^+$ -АТФаза, «кишечная» или «нежелудочная» H^+, K^+ -

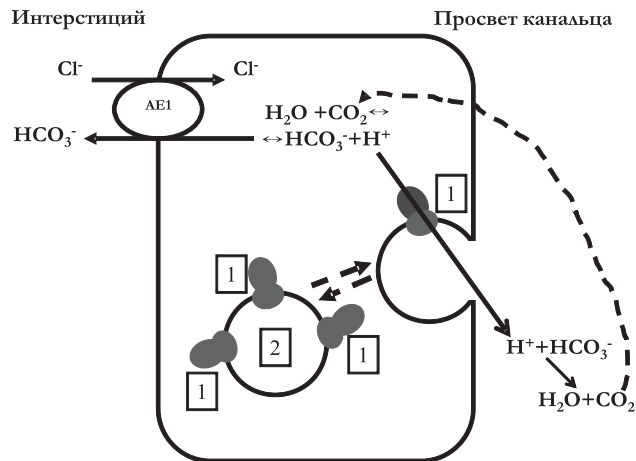


Рис. 6. Обратимый экзоцитоз-эндоцитоз АТФаз-содержащих везикул в $\alpha(A)$ -клетках связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок. 1 – V-АТФазы. 2 – АТФаза-содержащие внутриклеточные везикулы. Остальные объяснения в тексте.

АТФазы). Следовательно, H^+, K^+ -АТФазы существуют в двух основных изоформах, отличающихся по α -субъединице ($\alpha1$ и $\alpha2$; $HK_{\alpha1}$ и $HK_{\alpha2}$ соответственно), хотя известны и другие, например, $HK_{\alpha3}$ и $HK_{\alpha4}$. Описано также несколько сплайсинговых вариантов данного энзима. В почках крыс, кроликов и мышей, по-видимому, представлены оба важнейших типа H^+, K^+ -АТФаз. Распределение их по отделам нефрона несколько различается у разных видов [55].

У человека почечная локализация этого фермента исследована мало. В доступной литературе мы обнаружили только одну работу, посвященную данной теме. В ней, в частности, было показано наличие $HK_{\alpha1}$ и $HK_{\alpha4}$ (на 87% гомологична $HK_{\alpha2}$ -АТФазе) АТФаз во вставочных и, в меньшей степени, главных клетках собирательных трубок [56].

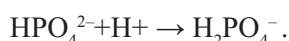
Так или иначе, согласно современным теоретическим воззрениям, H^+, K^+ -АТФаза присутствует на апикальном полюсе вставочных α -клеток и базальном – β -клеток. Такое распределение определяет ее значимость в почечных механизмах поддержания ионного и кислотно-основного гомеостаза.

Приводят ли генетически детерминированные дефекты H^+, K^+ -АТФазы к развитию ПТА у людей в точности не известно. Хотя описаны пациенты с метаболическим ацидозом, сопровождающимся выраженной гипокалиемией. Это позволило предполагать повреждение данного протонного насоса, как возможную причину ПТА. Однако молекулярно-генетический анализ у таких больных не выполнялся [57, 58].

Дополнительные механизмы ацидификации мочи

Титруемые кислоты. Как уже подробно рассматривалось выше, в дистальном отделе нефрона

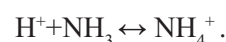
происходит секреция протонов, осуществляемая в основном АТФазами (см. рис. 2). При этом секреция положительно заряженных ионов водорода облегчается наличием в просвете канальца бикарбоната, несущего отрицательный заряд. Однако бикарбоната здесь уже немного (большая часть его уже реабсорбировалась в проксимальных канальцах). Поэтому дополнительный вклад в облегчение секреции протонов вносят анионные остатки ряда неметаболизируемых, нелетучих, сильных кислот, главным образом, неорганических: серной, соляной, но в основном фосфорной (см. рис. 2):



С химической точки зрения, такие кислоты выступают в качестве мочевых буферов, поэтому можно сказать, что часть протонов в просвете кортикальных собирательных трубок забуферивается их кислотными остатками. Уровень этих кислот определяется путем титрования основаниями, поэтому их часто называют «титруемыми кислотами» (ТК). Источником таких кислот в основном является метаболизм питательных веществ – белков и фосфолипидов [4, 59].

Аммионогенез, как уже отмечалось выше, играет весьма существенную роль в дистальной ацидификации мочи. Она определяется наличием аммиака в просвете дистального отдела нефрона.

При этом аммиак (NH_3) и аммоний (NH_4^+) образуют буферную пару, функционирующую согласно следующему уравнению:



Иными словами, аммиак способен в определенных ситуациях принимать на себя протоны, что, очевидно, (подобно ТК) должно облегчать работу протонным насосам за счет уменьшения концентрационного градиента ионов водорода между вне- и внутриклеточной средой [4, 60].

Аммиак является одним из центральных компонентов почечной регуляции кислотно-основного гомеостаза. В базальных условиях экскреция аммония обеспечивает 60–70% почечной нетто-экскреции кислот. В условиях ацидоза у человека с аммонием выводится уже 80–90% протонов. Уменьшение экскреции аммония, независимо от причин нарушения ацидификации мочи, является наиболее характерной чертой ПТА типа IV у людей [61].

Под термином «аммиониогенез» чаще всего объединяют два понятия: образование аммония в основном в эпителии проксимальных канальцев (собственно аммиониогенез) и транспорт аммония и аммиака в канальцевых клетках различных отделов нефрона. С физиологической и биохимической точек зрения, это, наверное, не совсем правильно, однако удобнее с позиций изложения. Поэтому здесь мы будем придерживаться аналогичного принципа.

Образование аммония, как только что было отмечено, происходит, главным образом, в проксимальном нефротелии, хотя клетки почти всех отделов нефрона продуцируют немного NH_4^+ . Аммоний синтезируется в основном из глутамина (Глт) и, возможно, в небольших количествах из аланина. Процесс этот достаточно сложен и вовлекает ряд ферментных систем. Протекает он в основном в митохондриях. При этом, наряду с аммонием, образуется эквивалентное количество бикарбоната (тот самый «новый» бикарбонат, который мы уже кратко упоминали). Бикарбонат реабсорбируется за счет уже известного нам NBC1 , а аммоний секретируется в просвет канальца, главным образом, с помощью NHE3 , в котором несущий позитивный заряд NH_4^+ замещает аналогично заряженный

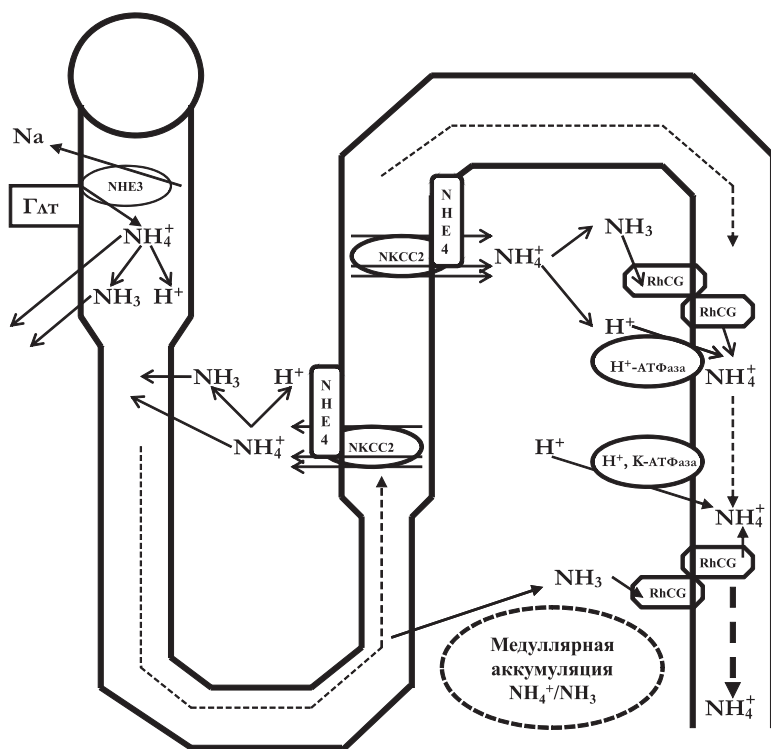


Рис. 7. Аммиогенез, транспорт аммиака и аммония в почках. По D. Weiner, J.W. Verlander [60], В.М. Коеппен [4] и др. Объяснения в тексте.

протон (рис. 7). Другими путями секреции аммония являются барий-чувствительные калиевые каналы и диффузия через апикальные мембраны NH_3 , который затем протонируется в просвете канальца. Не исключено, что часть аммония может транспортироваться через AQP1.

Значительная доля секретировавшегося аммония тут же вновь подвергается обратному всасыванию (в основном в S3-сегменте проксимального канальца). Далее реабсорбированный NH_4^+ поступает в печень, где конвертируется в мочевины.

Следующим важным местом реабсорбции аммония (и бикарбоната) в почках является толстый восходящий отдел петли Генле (ТлВПГ). Здесь главную роль играет апикальный Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспортер (NKCC2), который способен транспортировать внутрь клетки NH_4^+ вместо K^+ (см. рис. 7). Далее в клетке происходит диссоциация аммония на аммиак и протон. Аммиак за счет неуставленного механизма диффундирует в интерстиций, а протон забуферивается бикарбонатом, который поступает внутрь клетки через базолатеральную мембрану с помощью еще одного типа натрий-бикарбонатного котранспортера – NBCn1. Образовавшаяся угольная кислота распадается на воду и углекислый газ. Последний проникает в интерстиций, где вновь реагирует с водой, затем диссоциируя на ион водорода и бикарбонат. Бикарбонат вновь поступает внутрь клетки с помощью NBCn1, а NH_3 частично накапливается в интерстиции – частично проникает в окружающие канальцы, в том числе, в нисходящую часть петли Генле и собирательные трубки. В них же попадают ионы водорода, по-видимому, с помощью протонных насосов (V-АТФазы и H^+ , K^+ -АТФазы) и КАП по механизмам, которые уже подробно рассматривались выше (см. рис. 7).

Транспорт бикарбоната внутрь клеток ТлВПГ через NBCn1 имеет лимитирующее значение в реабсорбции аммония в этом отделе нефрона, поскольку его подавление существенно снижает обратное всасывание NH_4^+ [61].

Определенное значение в почечном транспорте аммония имеет его реабсорбция в тонком нисходящем отделе петли Генле. Здесь он реабсорбируется в виде NH_3 и лишь в небольшой степени в виде NH_4^+ . Молекулярные механизмы такого транспорта не известны, хотя не исключено, что определенную роль здесь может играть AQP1. В любом случае реабсорбция NH_3 в данном отделе нефрона способствует накоплению аммиака и аммония в интерстиции мозгового вещества (см. рис. 7).

Транспорт аммония в дистальных извитых канальцах, связующих канальцах и начальной ча-

сти кортикальных собирательных трубок трудно оценить. Хотя есть основания полагать, что здесь происходит его секреция, составляющая в базальных условиях 10–15% от общей экскреции NH_4^+ с мочой [62, 63].

Собирательные трубки также имеют важное значение в почечном транспорте аммония. Особый интерес представляют механизмы, по которым NH_4^+ проникает в просвет этих отделов нефрона. Долгое время считалось, что аммоний (в форме NH_3) поступает туда в форме простой диффузии. Однако результаты многих исследований последних лет показали, что данный процесс опосредуется рядом протеинов, основную роль среди которых играют так называемые резус-гликопротеины (Rh гликопротеины). Поскольку NH_3 , как известно, представляет собой газ, Rh-гликопротеины в его транспорте через биологические мембраны играют ту же роль, что и AQP1 для транспорта CO_2 [64], хотя, как уже отмечалось выше, AQP1 в некоторых отделах нефрона, по-видимому, может транспортировать и NH_3 .

У млекопитающих к настоящему времени идентифицировано, по крайней мере, три таких белка RhA-гликопротеин (RhAG/Rhag), RhB-гликопротеин (RhBG/Rhbg) и RhC-гликопротеин (RhCG/Rhcg). В тканях человека RhA-гликопротеин принято обозначать как RhAG, RhB, как RhBG и RhC, как RhCG [60].

RhAG экспрессируется в основном в эритроцитах. Результаты ряда исследований показывают, что в почке человека основным транспортером NH_3 является RhCG, который локализуется как на апикальных, так и базолатеральных мембранах эпителиев собирательных трубок (в том числе и мембранах главных и α -вставочных клеток) [65].

Существуют серьезные свидетельства в пользу того, что Rhcg играет решающую роль в экскреции аммония. При этом метаболический ацидоз значительно увеличивает экспрессию этого протеина в собирательных трубках наружного и внутреннего мозгового вещества, но не в коре [66].

Обратив внимание на рис. 7, нетрудно заметить, что в почках происходит непрерывная рециркуляция $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ на разных уровнях. В конечном итоге это ведет к аккумуляции аммония и аммиака в интерстиции внутренней медуллы. Данный процесс несколько напоминает деятельность поворотного-противоточно-множительной системы почек или системы почечного транспорта мочевины. Все три этих механизма приводят к формированию аксиального концентрационного градиента (большей концентрации в мозговом веществе по сравнению с

корковым), соответственно, для аммиака/аммония, осмотически активных веществ и мочевины. По-видимому, высокое содержание аммиака в медулле облегчает его секрецию в просвет собирательных трубок, что далее позволяет ему забуферивать ионы водорода и экскретировать их в виде аммония.

Генетические дефекты Rh-гликопротеинов, которые могли бы привести к системным расстройствам КОС у людей, нам не известны. Однако показано, что нефропатия, вызванная циклоспорином А у крыс, ассоциируется с уменьшением экспрессии Rhcg, что, возможно, служит причиной нарушений экскреции аммония и развития метаболического ацидоза в данной модели [67].

В конечном итоге, выведение протонов с мочой («почечная нетто-экскреция кислот» – ПНЭК) определяется алгебраической суммой их количества, забуференного ТК, NH_4^+ и HCO_3^- :

$$\text{ПНЭК} = U_{\text{ТК}} \times V + U_{\text{NH}_4^+} \times V - U_{\text{HCO}_3^-} \times V,$$

где U – концентрации в моче, ТК, NH_4^+ и HCO_3^- соответственно, V – объем мочи. В данном случае игнорируется выведение протонов в «чистом виде», концентрация которых в моче при ее pH 4 ничтожно мала (0,1 мэкв/л). При этом ПНЭК равна эндогенной нетто-продукции кислот (ЭНПК) в организме, составляющей при обычной «западной» диете около 1 мэкв/кг массы тела⁻¹×сут⁻¹ [4].

Гуморальная регуляция почечного транспорта кислот и оснований

Почечный транспорт кислот и оснований регулируется рядом гормонов и других биологически активных веществ, не являющихся в строгом смысле гормонами.

Альдостерон. Наиболее известным (но самым ли важным?) из таких гуморальных регуляторов является альдостерон. Многие врачи знают, что гипоальдостеронизм сопровождается гиперкалиемией и ацидозом, а гиперальдостеронизм – гипокалиемией и алкалозом. В большинстве случаев молекулярные механизмы воздействия альдостерона на почечный транспорт кислот и оснований остаются неизвестными. Тем не менее, установлен ряд положений, проливающих свет на роль этого минералкортикоида в ренальной поддержке кислотно-основного гомеостаза.

(1) Стимуляция альдостероном электрогенной реабсорбции натрия через люменальные эпителиальные натриевые каналы в дистальных отделах нефрона (ENaC) приводит к формированию люменнегативного потенциала, что, естественно, облегчает секрецию положительно заряженных протонов. (2)

Альдостерон оказывает прямое действие на секрецию катионов водорода через транскрипционные/трансляционные пути образования ряда протеинов-транспортёров. (3) В опытах на интактных животных было показано, что низкое потребление Na^+ сопровождается нарастанием почечной секреции H^+ , которое не связано с развитием сопутствующей гипокалиемии. (4) Метаболический ацидоз стимулирует секрецию альдостерона надпочечниками. (5) Адреналэктомия или подавление минералкортикоидных рецепторов вызывает метаболический ацидоз (дистальный ПТА типа IV) у крыс и людей. (6) Дистальный ПТА, вызванный адреналэктомией, может корректироваться применением только альдостерона. (7) Ряд моногенных заболеваний, связанных с дефектами синтеза, сигнальных путей или целевых протеинов альдостерона, изменяют секрецию протонов в собирательных трубках, что может вызывать метаболический ацидоз или алкалоз. (8) Гипоальдостеронизм может приводить к снижению синтеза аммония в проксимальных канальцах с последующим уменьшением почечной экскреции кислот (протонов) [33, 61].

Ряд этих положений, на наш взгляд, заслуживают дополнительных комментариев.

(1) По-видимому, основным (хотя далеко не единственным), последствием воздействия альдостерона на главные клетки связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок является увеличение плотности ENaC на апикальных мембранах данных клеток, что способствует входу в них Na^+ . Это и приводит к нарастанию электрогенной реабсорбции натрия через люменальные эпителиальные каналы, которое, очевидно, не должно сопровождаться эквивалентным увеличением обратного всасывания хлора и других анионов. Только в таком случае может сформироваться «люменнегативный потенциал» или по другой терминологии «люменнегативная трансэпителиальная разность потенциалов» (катионы натрия уходят, анионы остаются в просвете канальца, суммарный отрицательный заряд интратубулярной жидкости увеличивается). Очевидно, что в таком случае облегчается секреция положительно заряженных протонов в просвет канальца, например, за счет H^+ -АТФазы.

Увеличение реабсорбции Na^+ сопровождается реципрокным нарастанием секреции калия, что может стать одной из причин гипокалиемии при гиперальдостеронизме. Соответственно при гипоальдостеронизме ситуация будет обратной. Основные (хотя и не все) молекулярные механизмы действия альдостерона на транспорт натрия и калия на уровне

главных клеток связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок были представлены в одном из наших сообщений [68]. Поэтому здесь мы их подробно описывать не будем. Заметим только, что воздействие альдостерона, осуществляющееся через минералкортикоидные рецепторы (МР-рецепторы), замедляет убиквитин-зависимую деградацию ENaC, что и приводит к увеличению их плотности на апикальных мембранах клеток с последующим нарастанием входа в них натрия.

(2) Альдостерон, по-видимому, в той или иной степени контролирует деятельность практически всех транспортеров, вовлеченных в транслокацию протонов (H^+ -АТФаза, H^+ , K^+ -АТФаза, Rhcg) и бикарбоната (AE1, пендрин) во вставочных клетках собирательных трубок [55, 70–73].

Есть данные и о том, что альдостерон стимулирует активность и мембранную экспрессию NHE3 в клетках почек проксимальных канальцев человека [74].

Молекулярные и субцеллюлярные механизмы, за счет которых минералкортикоиды усиливают активность или экспрессию, или того или другого вместе, соответствующих протонных или бикарбонатных транспортеров, как правило, в точности не известны.

(7) Известно достаточно много моногенных заболеваний, связанных с развитием ацидоза или алкалоза. Хорошим примером первых может служить так называемый псевдогипоальдостеронизм типа I. При этом состоянии, несмотря на активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой оси, наблюдается потеря натрия, ассоциированная гиперкалиемией и гиперхлоремическим метаболическим ацидозом. Такие состояния вызваны подавляющими мутациями одного из трех генов, кодирующих все три субъединицы ENaC, или генетическими аномалиями МР-рецепторов. Своеобразным вариантом является псевдогипоальдостеронизм типа II, заболевания, также известного как «синдром Гордона». Он определяется аномалиями генов, контролирующих, так называемый WNK-киназы (with no lysine [K] kinases). Дефекты этих ферментов (WNK1 и WNK4) приводят к активации Na^+ , Cl^- -котранспортеров (NCC) в дистальных извитых канальцах и нарушениям встраивания ROMK-каналов в апикальные мембраны клеток собирательных трубок (WNK4 оказывает ингибирующий эффект на NCC, ENaC и ROMK). Это далее приводит к снижению почечной экскреции калия и развитию метаболического ацидоза. WNK4 контролируется альдостероном. Под влиянием этого минералкортикоида через другой тип

киназ – SGK1 (serum and glucocorticoid-regulated kinase) происходит фосфорилирование WNK4. Фосфорилированный фермент теряет способность подавлять активность NCC, ENaC и ROMK. При мутациях WNK4 становится нечувствительным к фосфорилированию, и его ингибирующий эффект на указанные выше транспортеры утрачивается. Мутации гена, кодирующего WNK4, и становятся причиной одного из вариантов синдрома Гордона (другой – связан с аномалиями гена, кодирующего WNK1, которая, в свою очередь, регулирует активность WNK4) [61, 75, 76].

Более подробно патогенез и клинику таких заболеваний мы предполагаем рассмотреть во второй части нашего сообщения. Здесь же заметим только, что практически все варианты как гипоальдостеронизма, так и псевдогипоальдостеронизма, с позиций нарушений кислотно-основного состояния, могут рассматриваться как формы гиперкалиемического дистального тубулярного ацидоза – ПТА типа IV.

Ангиотензин II (АТII) рассматривается как потенциальный активатор реабсорбции бикарбоната и секреции протонов в нефроне. Целевыми транспортерами для АТII считаются Na^+/HCO_3^- -котранспортер, Na^+/H^+ -обменники (по крайней мере NHE3) в проксимальных канальцах и V-АТФаза в проксимальных канальцах, дистальном извитом канальце и во вставочных клетках кортикальных собирательных трубок. Исследования на интактных животных и людях подтвердили стимулирующий эффект АТII на секрецию кислот и реабсорбцию бикарбоната. Такие воздействия, скорее всего, осуществляются через AT_1 -рецептор. Оба типа рецепторов АТII (AT_1 и AT_2) экспрессируются в почках. Причем AT_1 является доминирующим субтипом и широко представлен в почечных сосудах и практически по всей длине нефрона, по-видимому, включая вставочные клетки собирательных трубок [6, 33, 77–79].

Кроме того, АТII, возможно, способствует усилению секреции аммония в проксимальных канальцах в условиях ацидоза [80].

По-видимому, эффекты АТII на тубулярный транспорт кислот и оснований реализуются как изнутри канальца, так и со стороны интерстиция. Интересно, при этом, что концентрация данного пептида в просвете канальца оказывается выше, чем в плазме крови. АТII легко фильтруется в клубочках. Ангиотензиноген, ренин и ангиотензин I-превращающий фермент также присутствуют в канальцах, причем ангиотензиноген попадает туда за счет канальцевой секреции. Поэтому интратубулярное образование АТII происходит в результате

деятельности локальной (паракринной) ренин-ангиотензиновой системы [6, 33].

Результаты не всех исследований подтверждают, что АПГ является стимулятором реабсорбции бикарбоната и секреции протонов [81–84].

Такие расхождения обычно объясняют разным эффектом «низких» (10^{-9} М) и «высоких» (10^{-8} М) концентраций АПГ. Именно «высокие» концентрации данного пептида обеспечивают его ингибирующее действие на транспортеры, вовлеченные в транслокацию кислот и оснований в почечных канальцах. Не исключено, что эффект последних реализуется через AT_2 -рецепторы [6, 33].

Вазопрессин (антидиуретический гормон – АДГ; аргинин-вазопрессин – АВП). К настоящему времени появились ряд сведений, свидетельствующих о том, вазопрессин, помимо хорошо известных гидроосмотического и сосудосуживающего эффектов, играет определенную роль в регуляции почечного транспорта кислот и оснований. По-видимому, воздействие вазопрессина на эти процессы опосредуется рядом механизмов. В частности, он способствует секреции ренина за счет влияния на $V1a$ -рецепторы на апикальных мембранах клеток *macula densa*. При этом у $V1a$ -дефицитных мышей развивается гипоренинемический гипоальдостеронизм [85].

Однако влияние вазопрессина не исчерпывается только этим. Во вставочных клетках он, по-видимому, необходим для полной реализации эффекта альдостерона на H^+ -АТФазу, H^+ , K^+ -АТФазу и $Rhcg$, но не оказывает существенного влияния на $AE1$ и пендрин. Такое воздействие вазопрессина также опосредуется апикальными $V1a$ -рецепторами [86].

Тем не менее, неясно, насколько приложимы эти данные к почке человека. Если они для нее действительны, то у пациентов с центральным несахарным диабетом можно было бы ожидать развития почечного тубулярного ацидоза типа IV. Однако на деле сколь-нибудь отчетливых проявлений ацидоза у таких больных обычно не наблюдается.

Эндотелины. Эндотелин-1 (ЭТ-1) – мощный вазоконстриктор, продуцируемый эндотелиальными клетками, в последнее время начинает рассматриваться в качестве одного из основных гормонов в регуляции транспорта кислот и оснований в почках. В исследованиях на культуре эндотелиальных клеток почек было обнаружено нарастание секреции из них эндотелина в условиях ацидоза. У животных при ацидозе также выявлялись более высокие уровни ЭТ-1. Влияние последнего на почечный транспорт кислот и оснований, главным

образом, опосредуется ЭТв-рецепторами, представленными в нефроне (в основном на базальных мембранах канальцевых клеток). В проксимальных канальцах ЭТ-1 стимулирует реабсорбцию бикарбоната за счет Na^+/H^+ -обменников. В дистальных и собирательных трубках блокада ЭТв-рецепторов подавляет люменальную ацидификацию, индуцированную рационом, а активация этих рецепторов уменьшает снижение редуцированной секреции HCO_3^- и увеличивает транспорт протонов H^+ -АТФазой. Кроме того, адаптационное нарастание реабсорбции бикарбоната и секреции протонов в остатке резецированной почки подавляется блокадой ЭТв-рецепторов [5, 33, 87].

У экспериментальных животных ЭТ-1, по-видимому, также может стимулировать проксимальную и дистальную ацидификацию непрямым путем через нарастание минералкортикоридной активности (стимуляция секреции альдостерона надпочечниками) [88].

В то же время, исследования на здоровых людях с индуцированным метаболическим ацидозом (NH_4Cl) дали несколько неожиданный результат ЭТ-1. Оказалось, что у них назначение бозентана (антагонист ЭТА/ЭТВ-рецепторов) приводило к нарастанию нетто-экскреции кислот, стимуляции аммионогенеза и достоверному повышению концентрации бикарбоната в плазме крови. Такой эффект, однако, наблюдался только у испытуемых, находящихся на низконатриевой диете [89].

В целом, физиологическая значимость ЭТ-1, как регулятора почечного транспорта кислот и оснований, нуждается в уточнении. Существен и другой момент. Несомненная стимуляция ЭТ-1 ацидозом, возникающим при сокращении массы действующих нефронов, из-за вазоактивных свойств данного пептида может рассматриваться, как самостоятельный фактор прогрессирования хронической болезни почек, что подвигает к поиску воздействий, способных нивелировать негативные последствия таких процессов [87].

Калликреин в собирательных трубках угнетает секрецию бикарбоната и увеличивает его реабсорбцию. В клетках медуллярного дистального извитого канальца, имеющих некоторые черты вставочных клеток, калликреин ингибирует стилбен-чувствительный Cl^-/HCO_3^- -обменник. У мышей, дефицитных по тканевому калликреину, выявляется активация H^+ , K^+ -АТФазы во вставочных клетках [33, 90].

Тиреоидные гормоны стимулируют реабсорбцию HCO_3^- в проксимальных канальцах через Na^+/H^+ -обмен и, возможно, в собирательных трубках за

счет H^+ -АТФаз. Транспорт бикарбоната в собирательных трубках у пациентов с гипотиреозом снижен и у них иногда наблюдаются проявления почечного тубулярного ацидоза. Аутоиммунный тиреоидит тоже порой ассоциируется с дистальным ПТА, хотя не известно, вызван ли он собственно снижением функции щитовидной железы или, хотя бы частично, является следствием аутоиммунной реакции [33].

У крыс с экспериментальным гипотиреозом снижается экспрессия NHE3, фосфатного котранспортера NaPi-IIa и B2-субъединицы вакуолярной H^+ -АТФазы в щеточной кайме мембран клеток проксимального канальца с параллельным уменьшением выявления NBCe1 и высокой экспрессией хлор-бикарбонатного обменника AE1 в протон-секретирующих α -вставочных клетках [91].

Данные обо всех упомянутых выше и ряде других гуморальных агентах, имеющих отношение к регуляции почечного транспорта кислот и оснований, суммированы в табл. 2.

Таким образом, существует сложная, многокомпонентная система гуморальной регуляции транспорта кислот и оснований в почках, призванная менять его состояние в зависимости от запросов организма. Но даже этой мощной контролирующей системы оказывается недостаточно для перенастройки этих процессов с необходимой скоростью и точностью. Поэтому важнейшую роль играет регуляция почечного транспорта протонов и бикарбоната в почечных канальцах на другом уровне – локальных сенсоров-регуляторов.

Локальные сенсоры компонентов кислотно-основного гомеостаза

Помимо рассмотренных выше гуморальных путей контроля деятельности почек по поддержанию кислотно-основного гомеостаза, появилась и новая концепция регуляции транспортеров, вовлеченных в перенос протонов и бикарбоната в почечных клетках. Данная концепция предполагает наличие локальных сенсоров, которые позволяют клеткам ощущать возмущения кислотно-основного равновесия и соответствующим образом реагировать на это [8, 33].

Заметим, что подобные механизмы распространяются отнюдь не только на специализированные почечные эпителии, а на подавляющее большинство клеток других органов и тканей, поскольку для них резкие изменения, например, внеклеточного pH, чреваты самыми неприятными последствиями. Поэтому любая клетка вынуждена замечать такие сдвиги и по мере возможности от них защищаться. Обратим также внимание на то, что, по-видимому, существуют сенсоры, реагирующие на внеклеточные и внутриклеточные возмущения кислотно-основного равновесия [92].

О конкретных механизмах локально-клеточной рецепции сдвигов кислотно-основного равновесия в настоящее время известно довольно мало. Да и отдельные претенденты на роль таких сенсоров очерчены скорее предположительно. Тем не менее, наличие и важность данных процессов не вызывает сомнений [5, 8, 92].

Так или иначе, в настоящее время пытаются выделять три группы субцеллюлярных рецепторов: реагирующие на изменения pH, концентраций бикарбоната и углекислого газа [5, 92].

Сенсоры внеклеточного pH. Предполагают наличие, по крайней мере, трех G протеин-

Таблица 2

Некоторые гуморальные агенты, имеющие отношение к регуляции транспорта кислот и оснований в почках (по С.А. Wagner и соавт. [33] и др.)

Агент	Эффект
Альдостерон	Непосредственная стимуляция реабсорбции бикарбоната и активности H^+ -АТФазы в СТНМ и непряная – в КСТ
Ангиотензин II	Стимулирует реабсорбцию бикарбоната в ПК и КСТ за счет Na^+/H^+ (ПК) и H^+ -АТФазы (ПК, КСТ)
Эндотелин	ПК – стимулирует реабсорбцию бикарбоната за счет Na^+/H^+ ; КСТ – стимулирует активность α -БК, подавляет активность β -БК
Вазопрессин	Повышает реабсорбцию бикарбоната в КСТ за счет стимуляции V1a-рецепторов и подавления V2-рецепторов
Калликреин	Повышает реабсорбцию бикарбоната в КСТ
Тиреоидные гормоны	Стимулируют финальную ацидификацию мочи
Кальцитонин	Стимулирует реабсорбцию бикарбоната в КСТ (α -БК)
Изопротеренол	Стимулирует секрецию бикарбоната в КСТ (β -БК)
Вазоактивный интестинальный пептид	Уменьшает реабсорбцию и усиливает секрецию бикарбоната в КСТ
NO	Уменьшает реабсорбцию бикарбоната в КСТ

Примечание. СТНМ – собирательные трубки наружной медуллы, КСТ – кортикальные собирательные трубки, ПК – проксимальные канальцы.

сцепленных рецепторов (G protein-coupled receptors – GPCRs), которые активируются при физиологическом снижении pH внеклеточной среды: G протеин-сцепленный рецептор 1 рака яичников (ovarian cancer G protein-coupled receptor 1 – OGR1), G протеин-сцепленный рецептор 4 (G protein-coupled receptor 4 – GPR4) и ген, ассоциированный со смертью Т-клеток 8 (T cell death-associated gene 8 – TDAG8). В общем, pH чувствительные GPCRs полностью активируются при значениях pH внеклеточного окружения $<6,8$ и инактивируются при $pH > 7,5$. TDAG8, по-видимому, присутствует только в клетках иммунной системы и лимфоидной ткани. OGR1 и GPR4 экспрессируются в разных органах и тканях, в том числе и в почках. При этом возможная локализация OGR1 на базолатеральных мембранах клеток практически всех отделов нефрона позволяет претендовать ему на роль идеального сенсора внеклеточного pH [5, 92].

Механизм активации сенсора ионами водорода включает протонацию гистидинов в окружающей среде и индукцию конформационных изменений, которые способствуют активации соответствующих G-протеинов. Конечным результатом этого является нарастание концентраций вторичных внутриклеточных мессенджеров: цАМФ, инозитолтрифосфата, диацилглицерола, а также кальция. Активация OGR1, преимущественно, повышает внутриклеточные уровни кальция и инозитолтрифосфата (хотя, возможно, несколько увеличивает и содержание цАМФ) – известных стимулов Na^+/H^+ -обмена. Не исключено также, что OGR1 модулирует активность и H^+ -АТФазы [5, 92–94].

Функционирование GPR4 ассоциировано с цАМФ- и PKA-зависимыми путями. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что GPR4 модулирует активность α -субъединицы H^+/K^+ -АТФазы (NKa2) [95–97].

В дополнение к H^+ -GPCRs-сенсорам изменения внеклеточного pH могут ощущаться некоторыми H^+ -чувствительными ионными каналами. В частности, некоторые калиевые каналы внутреннего выпрямления (inwardly rectifying K^+ channels – Kir) регулируются вариациями внутри- и(или) внеклеточного pH. В общем, смещение pH в кислую сторону ингибирует, а в щелочную – активирует подобные каналы [92].

В почках таким примером могут являться очень хорошо изученные ROMK (rat outer medullary K^+ channels) и TASK-2 (TWIK related Acid-Sensitive K^+ channels; TWIK – Tandem of P domains in Weak Inward rectifier K^+ channels) калиевые каналы [92, 98, 99].

Однако, если нет сомнений в том, что ROMK-каналы весьма чувствительны к изменениям внутриклеточного pH, их реакция на вариации концентрации протонов во внеклеточной среде весьма сомнительна [100].

На наш взгляд, оправдан и вопрос: стоит ли рассматривать те же ROMK- или TASK-каналы в качестве сенсоров pH в смысле их способности непосредственно модулировать мембранные транспортеры, вовлеченные в перенос протонов или бикарбоната. Хотя они, по-видимому, могут оказать на такие переносчики косвенное влияние, например, за счет изменений мембранного потенциала или объема клеток.

Сенсоры внутриклеточного pH. Изначально предполагалось, что H^+ - и HCO_3^- -транспортирующие протеины, которые восстанавливают внутриклеточный pH, непосредственно ощущают и его изменения, что в дальнейшем приводит к аллостерической модификации этих переносчиков. Однако чувствительность таких транспортеров, по-видимому, недостаточна, поэтому для надежной регуляции внутриклеточного pH необходимы дополнительные механизмы [101].

На роль одного из главных сенсоров внутриклеточного pH в почках претендует тирозин киназа Pyk2. Накопление протонов приводит к активации Pyk2, аутофосфорилированию тирозина в положении 402 и фосфорилированию другой тирозин киназы – c-Src. При этом нарастание активности c-Src по механизму обратной связи ограничивает дальнейшую активацию Pyk2, хотя оба фермента вовлекаются в регуляцию почечных транспортеров протонов и бикарбоната. Поскольку активация Pyk2 предшествует активации c-Src, именно первый фермент рассматривается в качестве сенсора внутриклеточного pH [102–105].

Стимуляция Pyk2/c-Src-пути приводит к усилению транскрипции и встраивания NHE3 в плазматические мембраны. Кроме того, интрацеллюлярная ацидификация CO_2 вызывает нарастание активности NBC1, которая также опосредуется Pyk2/c-Src. Таким образом, Pyk2/c-Src-зависимый ответ на ацидоз может включать как нарастание секреции H^+ через NHE3 апикальных мембран, так и базолатеральной абсорбции HCO_3^- [103, 104, 106–108].

Таким образом, сенсоры внутриклеточного pH, имеющиеся, например, в клетках проксимальных канальцев почек, могут иметь определенное отношение к борьбе с системным ацидозом [101, 104].

Сенсоры бикарбоната. По общему мнению, основным сенсором бикарбоната является уже

упомянутая рАДЦ, которая по многим своим свойствам существенно отличается от более известной трансмембранной АДЦ [8, 92, 109, 110].

Например, она, в отличие от большинства вариантов трансмембранной АДЦ, практически не чувствительна к действию регуляторных G-протеинов [111, 112].

рАДЦ представлена в клетках разных органов и тканей, в том числе и почках. Данные о наличии ее в проксимальных канальцах противоречивы, но она, несомненно, имеется во вставочных как α -, так и β -клетках [109].

В общем случае нарастание внутриклеточной концентрации бикарбоната, непосредственно взаимодействуя с рАДЦ, повышает содержание циклической АМФ (цАМФ) внутри клеток и, следовательно, активность протеинкиназы А (ПКА). Активация последней усиливает экзоцитоз и(или) ослабляет эндоцитоз V-АТФаз. Как ПКА регулирует эти процессы остается неясным. Тем не менее, было показано, что чувствительный метаболический сенсор – АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФК) так же, как и ПКА, непосредственно может фосфорилировать субъединицу А V-АТФазы, но при этом АМФК ингибирует ПКА-зависимое фосфорилирование данной молекулы и цАМФ-индуцированную аккумуляцию V-АТФаз в апикальной мембране. Таким образом, интрацеллюлярный трафик V-АТФаз, по-видимому, регулируется как ПКА, так и АМФК [34, 109, 113, 114].

Нарастание внутриклеточной концентрации бикарбоната может происходить в условиях как метаболического, так и респираторного ацидоза за счет увеличения парциального давления углекислого газа, который далее диффундирует внутрь клеток и под действием КА II становится источником повышения уровня HCO_3^- [92, 109, 115].

Таким образом, нарастание секреции протонов при участии рАДЦ и V-АТФазы становится важным путем развития почечной компенсации системной ацидемии.

Однако результаты некоторых экспериментов показали, например, что назначение ацетазоламида (препарата, подавляющего реабсорбцию бикарбоната в проксимальных канальцах) приводит к экспрессии рАДЦ и V-АТФазы на апикальном полюсе вставочных α -клеток и базальном – β -клеток кортикальных собирательных трубок. Это может свидетельствовать о том, что повышение концентрации бикарбоната в тубулярной жидкости дистального отдела нефрона также ощущается рАДЦ [115].

Каким же образом фермент, находящийся внутри клеток, да еще содержащийся в так называемых

«микродоменах», где и происходит локальная генерация цАМФ, и которые располагаются не только в цитоплазме, но и ряде внутриклеточных органелл, включая ядро и митохондрии («микродоменная модель цАМФ» [109, 116]), может реагировать на изменения уровня бикарбоната во внешней среде?

Одно из возможных объяснений – наличие на апикальных мембранах вставочных α -клеток, уже упоминавшегося транспортера NBC3, который переносит в клетку ионы бикарбоната и натрия [92, 109, 115].

В клинике аналогом ситуации, приводящей к росту концентрации бикарбоната в дистальном нефроне (помимо назначения ацетазоламида), может быть проксимальный тубулярный ацидоз. В последнем случае снижение реабсорбции бикарбоната в проксимальных канальцах увеличивает загрузку им нижележащих отделов нефрона, в том числе связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок. Там за счет деятельности NBC3 акцелерируется транспорт HCO_3^- внутрь вставочных α -клеток, что повышает его концентрацию в цитозоле, активирует встраивание H^+ -АТФаз в апикальные мембраны и, соответственно, секрецию протонов. Таким образом, при ПТА типа II вышеописанный механизм, несомненно, является компенсаторным в отношении системного ацидоза.

Взглянем, однако, на проблему с позиций метаболического алкалоза. В данном случае рост концентрации HCO_3^- в плазме крови неизбежно приведет к увеличению его фильтрационного заряда. Поскольку проксимальная реабсорбция бикарбоната ограничена $T^{\max}$, при высоких плазматических уровнях HCO_3^- значительное его количество достигнет связующих канальцев и собирательных трубок. Тогда, если справедливы положения, описанные в предыдущем абзаце, должны возрасти потери ионов водорода, что будет только усугублять системный алкалоз. Так это или нет? Ответа на данный вопрос, как и на многие другие, связанные с деятельностью молекулярных сенсоров компонентов КОС, пока не существует.

В заключение отметим, что вторым важнейшим активатором рАДЦ, помимо бикарбоната, являются ионы кальция. Кальций, связываясь с γ -фосфатом АТФ, координирует ее со специфическими участками каталитического центра рАДЦ, переводя последнюю в так называемое «открытое состояние». Напротив, другой двухвалентный металл – магний связывается с α -фосфатом АТФ и приводит к другому типу такой координации, что обозначают как «закрытое состояние». Переход от открытого

состояния к закрытому имеет важное значение в конечном эффекте рАДЦ – образовании цАМФ [109].

Влияние кальция на рАДЦ не зависит от кальмодулина. Кроме того, кальций и бикарбонат стимулируют данный фермент за счет различных механизмов, что позволяет расценивать их эффект на рАДЦ как синергичный [117].

Поскольку кальций вовлечен в регуляцию рециркуляции V-АТФазы-содержащих везикул между плазматической мембраной и внутриклеточной средой [8], можно предположить, что такой его эффект, по крайней мере частично, опосредован воздействием на рАДЦ.

Интересно, что, насколько нам известно, не описано расстройств кислотно-основного состояния при генетически детерминированных дефектах рАДЦ. Однако специфические замены оснований в гене рАДЦ ассоциируются с развитием семейной абсорбтивной гиперкальциемии. Наследственного заболевания, которое характеризуется повышением экскреции кальция с мочой вследствие его неадекватной реабсорбции в дистальных канальцах и(или) кишечнике [118, 119].

Сенсоры CO_2 вызывают больше всего вопросов. Строго говоря, в точности не известно, есть ли они у млекопитающих (в отличие от насекомых и нематод). Сложность проблемы определяется чрезвычайно тесными взаимосвязями в системе $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-/\text{H}^+$. При изменении одного из компонентов этой системы эквilibрация достигается в течение нескольких минут из-за каталитического эффекта карбоангидразы. Поэтому вариации CO_2 , практически мгновенно приводя к изменениям pH и бикарбоната, могут ощущаться сенсорами последних [92, 112].

Так или иначе у млекопитающих изменения CO_2 ощущаются почками, воздухоносными путями, языком и периферическими и центральными хеморецепторами [92].

Некоторые данные, в основном косвенные, указывают на то, что углекислый газ может действовать независимо от бикарбоната. В частности, есть сведения, что нарастание CO_2 в базолатеральной области S_2 -сегмента проксимальных канальцев почек кролика приводит к усилению реабсорбции бикарбоната. При этом изменения концентрации CO_2 , возможно, ощущаются, так называемой «расщепляющей тирозинкиназой» (sTK) [120, 121].

Все же основным сенсором CO_2 считается уже известная нам рАДЦ. При этом она действует не только на уровне клеток, но и в митохондриях [92, 112]. К сожалению, о роли этого фермента в детекции вариаций CO_2 в клетках почечных канальцев практически ничего не известно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, участие почек в кислотно-основном гомеостазе реализуется за счет многих механизмов, имеющих сложную, многоуровневую регуляцию. Сбои на любом уровне могут привести к существенным сдвигам баланса кислот и оснований в организме, что, в частности, будет проявляться в виде серьезных, подчас витальных, заболеваний – почечных тубулярных ацидозов. Патогенез, клинику и подходы к лечению которых мы предполагаем осветить во второй части нашего сообщения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rodri'guez Soriano J. Renal tubular acidosis: The clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2160–2170
2. Fry AC, Karet FE. Inherited renal acidoses. *Physiology* 2007; 22:202-211
3. Pereira PCB, Miranda DM, Oliveira EA, Simões e Silva AC. Molecular pathophysiology of renal tubular acidosis *Current Genomics* 2009; 10: 51-59
4. Koeppen BM. The kidney and acid-base regulation. *Adv Physiol Educ* 2009; 33(4): 275-281
5. Wagner CA, Kovacicova J, Stehberger PA et al. Renal acid-base transport: old and new players. *Nephron Physiol* 2006; 103: 1–6
6. Boron WF. Acid-base transport by the renal proximal tubule *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2368–2382
7. Brown D, Paunescu TG, Breton S, Marshansky V. Regulation of the V-ATPase in kidney epithelial cells: dual role in acid-base homeostasis and vesicle trafficking. *J Exp Biol* 2009; 212(Pt 11):1762-1772
8. Brown D, Breton S, Ausiello DA, Marshansky V. Sensing, signaling and sorting events in kidney epithelial cell physiology. *Traffic* 2009; 10(3):275-284
9. Schwartz GJ, Tsuruoka S, Vijayakumar S, Petrovic S, Mian A, Al-Awqati Q. Acid incubation reverses the polarity of intercalated cell transporters, an effect mediated by hensin. *J Clin Invest* 2002; 109(1):89-99
10. Bobulescu IA, Moe OW. Luminal Na^+/H^+ exchange in the proximal tubule. *Pflügers Arch* 2009; 458(1): 5-21
11. Igarashi T, Sekine T, Inatomi J, Seki G. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(8):2171-2177
12. Katzir Z, Dinour D, Reznik-Wolf H, Nissenkorn A, Holtzman E. Familial pure proximal renal tubular acidosis-a clinical and genetic study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(4):1211-1215
13. Purkerson JM, Schwartz GJ. The role of carbonic anhydrases in renal physiology. *Kidney Int* 2007; 71(2):103-115
14. Старк З, Савариайан Р. Остеопетроз. *Нефрология* 2010; 14(2): 20-34
15. Jacquemin C, Mullaney P, Svedberg E. Marble brain syndrome: osteopetrosis, renal acidosis and calcification of the brain. *Neuroradiology* 1998; 40(10):662-663
16. Al-Ibrahim A, Al-Harbi M, Al-Musallam S. Paralysis episodes in carbonic anhydrase II deficiency syndrome (osteopetrosis with renal tubular acidosis and brain calcification): novel mutations in CA2 identified by direct sequencing expand the opportunity for genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat* 2004; 24(3):272
17. Bolt RJ, Wennink JM, Verbeke JI, Shah GN, Sly WS, Bückenkamp A. Carbonic anhydrase type II deficiency. *Am J Kidney Dis* 2005 46(5):A50, e71-73
18. Gross E, Pushkin A, Abuladze N et al. Regulation of the sodium bicarbonate cotransporter kNBC1 function: role

- of Asp⁹⁸⁶, Asp⁹⁸⁸ and kNBC1-carbonic anhydrase II binding. *J Physiol* 2002; 544: 679–685
20. Petrovic S, Ma L, Wang Z, Soleimani M. Identification of an apical Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger in rat kidney proximal tubule. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003;285:C608–C617
21. Mount DB, Romero MF. The SLC26 gene family of multi-functional anion exchangers. *Pflugers Arch* 2004; 447: 710–721
22. Ko SB, Shcheynikov N, Choi JY et al. A molecular mechanism for aberrant CFTR-dependent HCO₃(-)- transport in cystic fibrosis. *EMBO J* 2002; 21: 5662–5672
23. Li X, Liu Y, Alvarez BV et al. A novel carbonic anhydrase II binding site regulates NHE1 activity. *Biochemistry* 2006; 45: 2414–2424
24. Soleimani M, Burnham C: Physiologic and molecular aspects of the Na/HCO₃- cotransporter in health and disease processes. *Kidney Int* 2000; 57: 371–384
25. Tanner MJ. The structure and function of band 3 (AE1): recent developments (review). *Mol Membr Biol* 1997; 14: 155–165
26. Fry AC, Karet FE. Inherited renal acidoses. *Physiology* 2007; 22:202–211
27. Alper SL. Molecular physiology of SLC4 anion exchangers. *Exp Physiol* 2006; 91: 153–161
28. Gallagher PG. Red cell membrane disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005: 13–18
29. Ribeiro ML, Alloisio N, Almeida H et al. Severe hereditary spherocytosis and distal renal tubular acidosis associated with the total absence of band 3. *Blood* 2000; 96: 1602–1604
30. Shayakul C, Jarolim P, Zachlederova M et al. Characterization of a highly polymorphic marker adjacent to the SLC4A1 gene and of kidney immunostaining in a family with distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 371–379
31. Pushkin A, Yip KP, Clark I et al. NBC3 expression in rabbit collecting duct: colocalization with vacuolar H⁺-ATPase. *Am J Physiol* 1999; 277: F974–F981
32. Yip K-P, Tsuruoka S, Schwartz GJ, Kurtz I. Apical H⁺/base transporters mediating bicarbonate absorption and pH_i regulation in the OMCD. *Am J Physiol* 2002; 283: F1098–F1104
33. Wagner CA, Finberg KE, Breton S, Marshansky V, Brown D, Geibel JP. Renal vacuolar H⁺-ATPase. *Physiol Rev* 2004; 84(4):1263–1314.
34. Toei M, Saum R, Forgac M. Regulation and isoform function of the V-ATPases. *Biochemistry* 2010;49(23):4715–4723
35. Jefferies KC, Cipriano DJ, Forgac M. Function, structure and regulation of the vacuolar (H⁺)-ATPases. *Arch Biochem Biophys* 2008;476(1):33–42
36. Beyenbach KW, Wiczkorek H. The V-type H⁺ ATPase: molecular structure and function, physiological roles and regulation. *J Exp Biol* 2006; 209(Pt 4):577–589
37. Saroussi S, Nelson N. The little we know on the structure and machinery of V-ATPase. *J Exp Biol* 2009;212(Pt 11):1604–1610
38. Cipriano DJ, Wang Y, Bond S, Hinton A, Jefferies KC, Qi J, Forgac M. Structure and regulation of the vacuolar ATPases. *Biochim Biophys Acta* 2008;1777(7-8):599–604
39. Okuno D, Iino R, Noji H. Rotation and structure of FoF1-ATP synthase. *J Biochem* 2011;149(6):655–664
40. Nakamoto RK, Baylis Scanlon JA, Al-Shawi MK. The rotary mechanism of the ATP synthase. *Arch Biochem Biophys* 2008;476(1):43–50
41. Романовский ЮМ, Тихонов АН. Молекулярные преобразователи энергии живой клетки. Протонная АТФ-синтаза – вращающийся молекулярный мотор. *Усп физ наук* 2010; 180 931–956
42. Miranda KC, Karet FE, Brown D. An extended nomenclature for mammalian V-ATPase subunit genes and splice variants. *PLoS One* 2010;5(3):e9531
43. Hurtado-Lorenzo A, Skinner M, El Annan J et al. V-ATPase interacts with ARNO and Arf6 in early endosomes and regulates the protein degradative pathway. *Nat Cell Biol* 2006;8:124–136
44. Karet FE, Finberg KE, Nelson RD et al. Mutations in the gene encoding B1 subunit of H⁺-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nat Genet* 1999;21:84–90
45. Villa A, Guerrini MM, Cassani B, Pangrazio A, Sobacchi C. Infantile malignant, autosomal recessive osteopetrosis: the rich and the poor. *Calcif Tissue Int* 2009;84(1):1–12
46. Frattini A, Orchard PJ, Sobacchi C et al. Defects in TCIRG1 subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. *Nat Genet* 2000; 25(3):343–346
47. Ogbureke KU, Zhao Q, Li YP. Human osteopetroses and the osteoclast V-H⁺-ATPase enzyme system. *Front Biosci* 2005;10:2940–2954
48. Susani L, Pangrazio A, Sobacchi C et al. TCIRG1-dependent recessive osteopetrosis: mutation analysis, functional identification of the splicing defects, and in vitro rescue by U1 snRNA. *Hum Mutat* 2004; 24(3):225–235
49. Sautin YY, Lu M, Gaugler A, Zhang L, Gluck SL. Phosphatidylinositol 3-kinase-mediated effects of glucose on vacuolar H⁺-ATPase assembly, translocation, and acidification of intracellular compartments in renal epithelial cells. *Mol Cell Biol* 2005;25:575–589
50. Lafourcade C, Sobo K, Kieffer-Jaquinod S, Garin J, van der Goot FG. Regulation of the V-ATPase along the endocytic pathway occurs through reversible subunit association and membrane localization. *PLoS One* 2008; 3(7):e2758
51. Shao E, Nishi T, Kawasaki-Nishi S, Forgac M. Mutational analysis of the non-homologous region of subunit A of the yeast V-ATPase. *J Biol Chem* 2003;278:12985–12991
52. Forgac M. Vacuolar ATPases: rotary proton pumps in physiology and pathophysiology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:917–929
53. Nelson N. A journey from mammals to yeast with vacuolar H⁺-ATPase (V-ATPase). *J Bioenerg Biomembr* 2003;35:281–289
54. Liu Q, Leng XH, Newman PR, Vasilyeva E, Kane PM, Forgac M. Site-directed mutagenesis of the yeast V-ATPase A subunit. *J Biol Chem* 1997;272:11750–11756
55. Gumz ML, Lynch IJ, Greenlee MM, Cain BD, Wingo CS. The renal H⁺-K⁺-ATPases: physiology, regulation, and structure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F12–F21
56. Kraut JA, Helander KG, Helander HF, Iroez ND, Marcus EA, Sachs G. Detection and localization of H⁺-K⁺-ATPase isoforms in human kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281(4): F763–F768
57. Tosukhowong P, Tungsanga K, Eiam-Ong S, Sitprija V. Environmental distal renal tubular acidosis in Thailand: an enigma. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(6): 1180–1186
58. Simpson AM, Schwartz GJ. Distal renal tubular acidosis with severe hypokalaemia, probably caused by colonic H⁺-K⁺-ATPase deficiency. *Arch Dis Child* 2001; 84:504–507
59. Toto RD. Metabolic acid-base disorders. In: Kokko JP, Tannen RL. *Fluids and electrolytes*. Saunders, Philadelphia e.a., 1986; 229–304
60. Weiner ID, Verlander JW. Role of NH₃ and NH₄⁺ transporters in renal acid-base transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F11–F23
61. Karet FE. Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 251–254
62. Simon E, Martin D, Buerkert J. Contribution of individual superficial nephron segments to ammonium handling in chronic metabolic acidosis in the rat. Evidence for ammonia disequilibrium in the renal cortex. *J Clin Invest* 1985; 76: 855–864
63. Wilcox CS, Granges F, Kirk G, Gordon D, Giebisch G. Effects of saline infusion on titratable acid generation and ammonia secretion. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 1984; 247: F506–F519
64. Boron WF. Sharpey-Schafer lecture: gas channels. *Exp Physiol* 2010;95(12):1107–1130
65. Brown AC, Hallouane D, Mawby WJ, Karet FE, Saleem MA, Howie AJ, Toye AM. RhCG is the major putative ammonia transporter expressed in the human kidney, and RhBG is not expressed at detectable levels. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296(6): F1279–F1290
66. Seshadri RM, Klein JD, Smith T, Sands JM, Handlogten ME, Verlander JW, Weiner ID. Changes in the subcellular distribution of the ammonia transporter Rhcg, in response to chronic metabolic acidosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F1443–F1452

67. Lim SW, Ahn KO, Kim WY, Han DH, Li C, Ghee JY, Han KH, Kim HY, Handlogten ME, Kim J, Yang CW, Weiner ID. Expression of ammonia transporters, Rhbg and Rhcg, in chronic cyclosporine nephropathy in rats. *Nephron Exp Nephrol* 2008; 110: e49–e58
68. Каюков ИГ, Смирнов АВ, Шабунин МА и др. Редкие заболевания в практике взрослого нефролога: состояния, ассоциированные с гипокалиемией. Сообщение II. Синдром Лидля. *Нефрология* 2009; 13(1): 98–106
70. Wagner CA, Devuyst O, Bourgeois S, Mohebbi N. Regulated acid-base transport in the collecting duct. *Pflügers Arch*, 2009; 458: 137–156
71. Thomas W, Harvey BJ. Mechanisms underlying rapid aldosterone effects in the kidney. *Annu Rev Physiol* 2010; 73: 335–357
72. Royaux IE, Wall SM, Karniski LP, Everett LA, Suzuki K, Knepper MA, Green ED. Pendrin, encoded by the Pendred syndrome gene, resides in the apical region of renal intercalated cells and mediates bicarbonate secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4221–4226
73. Greenlee MM, Lynch IJ, Gumz ML, Cain BD, Wingo CS. Mineralocorticoids stimulate the activity and expression of renal H⁺,K⁺-ATPases. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(1):49–56
74. Drumm K, Kress TR, Gassner B, Krug AW, Gekle M. Aldosterone stimulates activity and surface expression of NHE3 in human primary proximal tubule epithelial cells (RPTEC). *Cell Physiol Biochem* 2006; 17(1-2): 21–28
75. Furgeson SB, Linas S. Mechanisms of type I and type II pseudohypoaldosteronism. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(11):1842–1845
76. Kostakis ID, Cholidou KG, Perrea D. Syndromes of impaired ion handling in the distal nephron: pseudohypoaldosteronism and familial hyperkalemic hypertension. *Hormones (Athens)* 2012; 11(1):31–53
77. Wagner CA, Mohebbi N, Uhlig U, Giebisch GH, Breton S, Brown D, Geibel JP. Angiotensin II stimulates H-ATPase activity in intercalated cells from isolated mouse connecting tubules and cortical collecting ducts. *Cell Physiol Biochem* 2011; 28(3):513–520
78. Rothenberger F, Velic A, Stehberger PA, Kovacicova J, Wagner CA. Angiotensin II stimulates vacuolar H⁺-ATPase activity in renal acid-secretory intercalated cells from the outer medullary collecting duct. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(7):2085–2093
79. Turban S, Beutler KT, Morris RG, Masilamani S, Fenton RA, Knepper MA, Packer RK. Long-term regulation of proximal tubule acid-base transporter abundance by angiotensin II. *Kidney Int* 2006; 70(4):660–668
80. Nagami GT. Enhanced ammonia secretion by proximal tubules from mice receiving NH(4)Cl: role of angiotensin II. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282(3):F472–477
81. Wall SM, Fischer MP, Glapion DM, De La Calzada M. ANG II reduces net acid secretion in rat outer medullary collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285(5):F930–937
82. Good DW, George T, Wang DH. Angiotensin II inhibits HCO₃⁻ absorption via a cytochrome P-450-dependent pathway in MTAL. *Am J Physiol* 1999; 276(5 Pt 2):F726–736
83. Tojo A, Tisher CC, Madsen KM. Angiotensin II regulates H⁺-ATPase activity in rat cortical collecting duct. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 1994; 267: F1045–F1051
84. Chatsudthipong V, Chan YL. Inhibitory effect of angiotensin II on renal tubular transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 1991; 260: F340–F346
85. Aoyagi T, Izumi Y, Hiroshima M, Matsuzaki T et al. Vasopressin regulates the renin-angiotensin-aldosterone system via V1a receptors in macula densa cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295(1):F100–107
86. Izumi Y, Hori K, Nakayama Y et al. Aldosterone requires vasopressin V1a receptors on intercalated cells to mediate acid-base homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(4):673–680
87. Wesson DE. Endothelins and kidney acidification. *Contrib Nephrol* 2011; 172:84–93
88. Wesson DE. Regulation of kidney acid excretion by endothelins. *Kidney Int* 2006; 70: 2066–2073
89. Pallini A, Hulter HN, Muser J, Krapf R. Role of endothelin-1 in renal regulation of acid-base equilibrium in acidotic humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012 Aug 1. [Epub ahead of print]
90. Chambrey R, Picard N. Role of tissue kallikrein in regulation of tubule function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20(5):523–528
91. Mohebbi N, Kovacicova J, Nowik M, Wagner CA. Thyroid hormone deficiency alters expression of acid-base transporters in rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293(1):F416–427
92. Tresguerres M, Buck J, Levin LR. Physiological carbon dioxide, bicarbonate, and pH sensing. *Pflügers Arch* 2010; 60(6):953–964
93. Ludwig MG, Vanek M, Guerini D et al. Proton-sensing G-protein-coupled receptors. *Nature* 2003; 425: 93–98
94. Mohebbi N, Benabbas C, Vidal S et al. The proton-activated G protein coupled receptor OGR1 acutely regulates the activity of epithelial proton transport proteins. *Cell Physiol Biochem* 2012; 29(3-4):313–324
95. Codina J, Liu J, Bleyer AJ et al. Phosphorylation of S955 at the protein kinase A consensus promotes maturation of the alpha subunit of the colonic H⁺,K⁺-ATPase. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1833–1840
96. Sun X, Yang LV, Tiegs BC et al. Deletion of the pH sensor GPR4 decreases renal acid excretion. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1745–1755
97. Codina J, Opyd TS, Powell ZB et al. pH-dependent regulation of the α -subunit of H⁺-K⁺-ATPase (HK α 2). *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301(3):F536–543
98. Lesage F, Lazdunski M. Molecular and functional properties of two-pore-domain potassium channels. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279(5):F793–801
99. Welling PA, Ho K. A comprehensive guide to the ROMK potassium channel: form and function in health and disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297(4):F849–863
100. Hibino H, Inanobe A, Furutani K et al. Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. *Physiol Rev* 2010; 90(1):291–366
101. Gluck SL. Acid sensing in renal epithelial cells. *J Clin Invest* 2004; 114:1696–1699
102. Lev S, Moreno H, Martinez R et al. Protein-tyrosine kinase Pyk2 involved in Ca²⁺-induced regulation of ion-channel and map kinase functions. *Nature* 1995; 376:737–745
103. Li SY, Sato S, Yang XJ et al. Pyk2 activation is integral to acid stimulation of sodium/hydrogen exchanger 3. *J Clin Invest* 2004; 114:1782–1789
104. Preisig PA. The acid-activated signaling pathway: starting with Pyk2 and ending with increased NHE3 activity. *Kidney Int* 2007; 72:1324–1329
105. Yamaji Y, Tsuganezawa H, Moe OW, Alpern RJ. Intracellular acidosis activates c-Src. *Am J Physiol Cell Physiol* 1997; 272:C886–C893
106. Ambuhl PM, Amemiya M, Danczay M et al. Chronic metabolic acidosis increases NHE3 protein abundance in rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 1996; 271:F917–F925
107. Yang XJ, Amemiya M, Peng Y et al. Acid incubation causes exocytic insertion of NHE3 in OKP cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279:C410–C419
108. Espiritu DJD, Bernardo AA, Robey RB, Arruda JAL. A central role for Pyk2-Src interaction in coupling diverse stimuli to increased epithelial NBC activity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283:F663–F670
109. Tresguerres M, Levin LR, Buck J. Intracellular cAMP signaling by soluble adenylyl cyclase. *Kidney Int* 2011; 79(12):1277–1288
110. Tresguerres M, Parks SK, Salazar E et al. Bicarbonate-sensing soluble adenylyl cyclase is an essential sensor for acid/base homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(1):442–447
111. Willoughby D, Cooper DM. Organization and Ca²⁺ regulation of adenylyl cyclases in cAMP microdomains. *Physiol Rev* 2007; 87(3):965–1010
112. Buck J, Levin LR. Physiological sensing of carbon dioxide/bicarbonate/pH via cyclic nucleotide signaling. *Sensors (Basel)* 2011; 11(2):2112–2128
113. Hallows KR, Alzamora R, Li H et al. AMP activated protein

kinase inhibits alkaline pH- and PKA-induced apical vacuolar H⁺-ATPase accumulation in epididymal clear cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;296:C672–681

114. Gong F, Alzamora R, Smolak C et al. Vacuolar H⁺-ATPase apical accumulation in kidney intercalated cells is regulated by PKA and AMP-activated protein kinase. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298(5):F1162–1169

115. Paunescu TG, Da Silva N, Russo LM et al. Association of soluble adenylyl cyclase with the V-ATPase in renal epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294(1):F130–F138

116. Zaccolo M. cAMP signal transduction in the heart: understanding spatial control for the development of novel therapeutic strategies. *Br J Pharmacol* 2009; 158:50–60

117. Litvin TN, Kamenetsky M, Zarifyan A et al. Kinetic properties of «soluble» adenylyl cyclase. Synergism between calcium and bicarbonate. *J Biol Chem* 2003; 278 (18):15922–15926

118. Reed BY, Gitomer WL, Heller HJ et al. Identification and

characterization of a gene with base substitutions associated with the absorptive hypercalciuria phenotype and low spinal bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4):1476–1485

119. Sutton RAL, Wong NLM, Dirks JH. Effects of metabolic acidosis and alkalosis on sodium and calcium transport in the dog kidney. *Kidney Int* 1979; 15:520–533

120. Zhou Y, Bouyer P, Boron WF. Role of a tyrosine kinase in the CO₂-induced stimulation of HCO₃⁻ reabsorption by rabbit S2 proximal tubules. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291(2):F358–367

121. Zhou Y, Zhao J, Bouyer P, Boron WF. Evidence from renal proximal tubules that HCO₃⁻ and solute reabsorption are acutely regulated not by pH but by basolateral HCO₃⁻ and CO₂. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(10):3875–3880

Поступила в редакцию 26.12.2012 г.

Принята в печать 21.01.2013 г.

© А.В.Ватазин, П.В.Астахов, А.Б.Зулькарнаев, О.Н.Ветчинникова, Р.О.Кантария, А.А.Синютин, Д.В.Артемьев, 2013
УДК [616.61-089.843]-06-005.4-001]

*А.В. Ватазин¹, П.В. Астахов¹, А.Б. Зулькарнаев¹, О.Н. Ветчинникова¹,
Р.О. Кантария¹, А.А. Синютин¹, Д.В. Артемьев¹*

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИШЕМИЧЕСКОГО И РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА И СПОСОБЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НИХ

*A.V. Vatazin, P.V. Astakhov, A.B. Zulkarnaev, O.N. Vetchinnikova,
R.O. Kantaria, A.A. Sinutin, D.V. Artemov*

NONSPECIFIC MECHANISMS OF ISCHEMIC AND REPERFUSION INJURY OF RENAL ALLOGRAFT AND ITS MODALITIES

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

Ишемическое и реперфузионное повреждение (ИРП) аллотрансплантата трупной почки (АТП) порождает целый каскад патологических процессов сразу после начала реперфузии, которые достигают своего максимума через 5–7 ч. Временной интервал, когда возможна эффективная коррекция последствий ИРП и предотвращение его прогрессирования, ограничен 12–14 ч. Вследствие этого проводимая терапия должна быть своевременной, высокоэффективной и сопровождаться быстрым непосредственным эффектом. Среди факторов, определяющих тяжесть ИРП и прогноз выживаемости и длительности функционирования АТП, неспецифические факторы (уменьшение продолжительности холодовой и тепловой ишемии, улучшение контроля за состоянием донора на предагональном этапе, совершенствование способов консервирования трансплантата и др.) имеют существенное значение. Дальнейшее улучшение результатов трансплантации почки исследователи связывают с внедрением новых технологий, основывающихся на целенаправленном и одномоментном воздействии на различные звенья патогенеза синдрома ишемии/реперфузии.

Ключевые слова: почечный трансплантат, ишемическое и реперфузионное повреждение, механизмы развития, профилактика.

ABSTRACT

Ischemic and reperfusion injury (IRI) of cadaver kidney allograft (CKA) generates cascade of pathological processes after reperfusion, which reach its maximum 5–7 hours later. Time duration when effective correction of IPI consequences and prevention of its progression is possible is terminated by 12–14 hours. Consequently, conduct therapy must be well-timed, high-efficiency and give the quick direct effect. Among factors typing IRI severity and survivability prognosis and CKA functioning durability, nonspecific factors (cold and heat ischemia duration decrease, condition monitoring improvement on preagonal stage, transplant conservation methods development etc.) are essential. Further improvement of kidney transplantation results researches link to introduction of new technologies based on direct and single-step effect on different components of ischemia/reperfusion syndrome pathogenesis.

Key words: renal graft, ischemic and reperfusion injury, pathogenesis, prevention.

На данный момент среди всех методов лечения терминальной почечной недостаточности именно аллотрансплантация трупной почки обеспечивает не только наилучшую медицинскую и социальную реабилитацию больных, но и значительно улучшает качество жизни пациентов. Благодаря значительному прогрессу в иммуносупрессии значительно улучшились ближайшие и отдаленные результаты трансплантации. Однако успехи в предупреждении

и коррекции хронологически наиболее раннего патологического воздействия ишемии и реперфузии не столь значительны. Синдром ишемии/реперфузии реализуется как через клеточные и гуморальные, так и через неспецифические механизмы.

Усугублять начальную ишемию, приводя к выраженному острому канальцевому некрозу, существенно ухудшая прогноз, могут следующие факторы: неадекватная перфузия почечного аллотрансплантата (ПАТ) на донорском этапе, длительные сроки холодовой ишемии, применение

Ватазин А.В. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. e-mail: vatazin@yandex.ru

высоких доз катехоламинов у донора, длительная гипотензия донора, особенности ПАТ (короткая вена или множественные артерии, удвоение мочеточника, что приводит к более длительной вторичной тепловой ишемии из-за технических трудностей), атеросклероз, интраоперационная гипотензия у реципиента или спазм его подвздошных сосудов (что приводит к усугублению ишемии за счет недостаточной начальной перфузии ПАТ), высокая масса тела реципиента. При этом большинство патогенетических механизмов развития ишемического/реперфузионного повреждения (ИРП) являются неспецифическими, поскольку в основе их лежат реакции, свойственные другим процессам, таким как шок, обморожение, ожоги, воспаление и др.

Нарушения перфузии почечного трансплантата

После возобновления кровотока ПАТ, как правило, не перфузируется как полноценная почка, не подвергнутая ишемии. Кровоток в различных отделах почки неравномерный: существуют локальные очаги гипо- и гиперперфузии. На фоне острого канальцевого некроза (ОКН) происходит спазм приносящих артериол клубочков, что сопровождается высоким индексом резистивности и ухудшением внутриорганный кровотока. Однако указанные изменения носят неспецифический характер и могут выявляться и при остром отторжении, и циклоспориновой нефротоксичности. При очень тяжелом ОКН нарушается также шунтирование крови по юкстамедуллярному пути и отмечается тотальное снижение кровотока в ПАТ. При длительной ишемии тканей усиливается синтез основных структурных компонентов соединительной ткани – коллагена и гликозаминогликанов, и происходит склерозирование ишемизированных участков. Причем указанные изменения могут носить и исключительно региональный характер, скажем, при выходе из органного кровотока ПАТ нижнеполюсной артерии [1, 2].

Частично неравномерность реперфузии ПАТ обусловлена развитием феномена «no-reflow» (феномена «невозстановленного кровотока»). Суть данного феномена заключается в отсутствии адекватной перфузии тканей после возобновления циркуляции крови. Данный феномен нельзя объяснить простой вазоконстрикцией микрососудов. Основной причиной его развития являются структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла. Течение феномена «no-reflow» усугубляют сужение просвета капилляров вследствие интер-

стициального отека перикапиллярных тканей, атероматоз сосудов, гиперкоагуляцию, повреждение эндотелия свободными радикалами. Формируется замкнутый порочный круг – еще больше нарушается микроциркуляция, что приводит к усугублению ишемии и последующему прогрессированию тромбообразования, высвобождению медиаторов, инициации перекисного окисления липидов [1].

Частичное шунтирование кровотока в почке в результате феномена «no-reflow» часто приводит к тому, что консервирующий раствор проникает не во все капилляры, в некоторых из них сохраняются клеточные конгломераты, что увеличивает антигенную «нагрузку» и приводит к повышению иммунной реактивности ПАТ.

Длительность ишемии

Увеличение времени холодовой ишемии имеет прямую связь со степенью ишемического повреждения донорской почки. Установлено, что при длительности холодовой ишемии свыше 18 ч наблюдается достоверно худшая функция почек, особенно в раннем послеоперационном периоде. Причем степень выраженности ОКН ПАТ тесно коррелирует с длительностью холодовой ишемии. Основные усилия по уменьшению ИРП на дотрансплантационном этапе направлены на уменьшение времени как первичной тепловой, так и холодовой ишемии. Также важной задачей является повышение качества кондиционирования донора, фармакопротекции почек во время их консервирования. Однако даже в случае трансплантации почек от доноров с небыющим сердцем возможна пересадка и спустя 24 ч. Но в этом случае крайне важна оценка состояния донорского органа, а самым объективным способ ее оценки, на сегодняшний день, является биопсия ПАТ [3, 4].

За прошлые годы отмечается снижение времени холодовой ишемии, как одного из основных факторов, определяющих тяжесть ИРП и исход трансплантации почки в целом. А. Salahudeen и соавт. установили, что в США время холодовой ишемии сократилось с 24,4 ч в 1990 г. до 19,6 ч в 2000 г. При этом, что интересно, частота отсроченной функции ПАТ практически не изменилась: 24% в 1990–1995 гг. и 25% в 1996–2000 гг. Возможно, это частично объяснимо более широким использованием доноров с расширенными критериями. Авторы отмечают, что время холодовой ишемии напрямую зависит от расстояния транспортировки органа и рекомендуют распределять донорские почки по территориальному признаку. При этом количество совпадений по HLA рассматриваются во вторую

очередь. Такой подход, по мнению авторов, позволит улучшить результаты АТП. Однако одно только сокращение времени холодовой ишемии не решает проблему улучшения результатов трансплантации почки полностью, что диктует необходимость внедрения новых методов терапии [5].

Особенности кондиционирования донора и консервации донорских почек

Основным этапом консервирования органов является перфузия их консервирующим раствором (в России чаще – кустодиолом) и последующее охлаждение до температуры от 1 до 4 °С. Гипотермия замедляет истощение энергетических ресурсов органа и предотвращает последующие микроструктурные нарушения путем терминации энергозатратных процессов обмена веществ и предотвращения истощения запасов аденозинтри- и бифосфатов, уменьшает повреждение митохондрий. Это, как правило, позволяет сохранять донорскую почку пригодной для трансплантации до 48 ч [6, 7].

В литературе описан способ уменьшения ИРП путем воздействия на донорский орган после его эксплантации аппаратной нормо- или гипотермической перфузии. Этот метод имеет ряд преимуществ: уменьшает степень как ишемии донорского органа, так и его реперфузионное повреждение, а также влияние синдрома реперфузии на реципиента; увеличивает срок хранения органа, что позволяет транспортировать его в более отдаленный район с целью трансплантации по наилучшему совпадению по HLA; позволяет провести диагностику качества перфузии органа, а также осуществлять ее постоянный мониторинг, провести необходимую фармакокоррекцию состояния ПАТ [8].

Метод аппаратной перфузии приобретает большое значение в условиях дефицита донорских органов и использования доноров с расширенными критериями. Установлено, что при проведении аппаратной перфузии отсроченная функция ПАТ встречается в 19,6% случаев, а при традиционном консервировании – в 27,6%. Почки, полученные от доноров с расширенными критериями, широко используются в России, тогда как метод аппаратной перфузии донорских органов пока не получил широкого распространения. Поэтому проблема эффективного предупреждения и лечения ИРП почек, полученных от таких доноров, остается крайне актуальной [9].

Также разработана методика перфузии почек «in situ» оксигенированной, обедненной лейкоцитами (как главного повреждающего фактора) кровью при

нормотермии с целью уменьшения ишемического повреждения при тепловой ишемии. Бесклеточная нормотермическая перфузия способствует не только снижению выраженности ИРП, но и активизации репаративных процессов [10].

М.М. Polyak и соавт. установили, что применение простагландина E_1 при аппаратной перфузии почек снижает частоты возникновения отсроченной функции ПАТ [11]. О.Н. Ржевская и соавт. применили для лечения ИРП в раннем послеоперационном периоде синтетический аналог простагландина E_1 – вазапрантан. Авторы отметили достоверно более скорое улучшение функции ПАТ и снижение частоты отсроченной функции трансплантата. Простагландин E_1 оказывает прямое и опосредованное протективное действие на ПАТ: ингибирование функции лимфоцитов, ингибирование образования молекул адгезии и снижение адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, уменьшение высвобождения свободных радикалов. Это улучшает почечную микроциркуляцию, повышает резистентность к ишемии [12].

Комплексность патогенеза ИРП диктует необходимость одновременного воздействия на несколько механизмов. Один из способов снижения выраженности ИРП – это воздействие на приспособительные реакции организма к гипоксии. Известно, что повторяющиеся короткие периоды почечной ишемии могут впоследствии ослаблять тяжесть ИРП трансплантата. Подобным свойством обладает и предварительное дистанционное ишемическое preconditionирование ПАТ (например – эпизоды искусственной ишемии конечности донора). Однако подобные методы предупреждения тяжелого ИРП исследуются и пока не получили широкого распространения [13].

Влияние вазопрессорной поддержки у донора на качество донорских почек

Известно, что применение высоких доз инотропной поддержки у доноров почек способно вызывать стойкую вазоконстрикцию, что приводит к усилению ИРП. В ПАТ при морфологическом исследовании можно обнаружить дистрофические изменения эпителиальных клетках канальцев, повышение проницаемости стенок капилляров клубочков. Причем, Е.А. О'Brien и соавт. установили, что решающее значение имеет именно доза инотропной поддержки, но не выбор лекарственного препарата. Авторы не отметили различий в частоте развития ОКН при изолированном или сочетанном применении дофамина, норадреналина или адреналина. При трансплантации почек от доноров, по-

лучавших высокие дозы катехоламинов, первичная функция ПАТ наблюдалась лишь в 38,5% случаев, без инотропной или с применением ее малых доз – в 65,4%. Применение высоких доз вазопрессоров у донор сокращает выживаемость ПАТ [14].

Однако в отношении применения катехоламинов у доноров и реципиентов почек нет однозначной позиции. Исследованиями прошлых лет было продемонстрировано, что дофамин в небольших дозах (1–6 мкг/кг/мин) способен улучшать кровообращение в трансплантированной почке за счет дилатации приводящих артериол и увеличения объема клубочковой перфузии. Это улучшает результаты трансплантации почек, снижает частоту ОКН и эпизодов острого отторжения и увеличивает срок функционирования ПАТ. Применение малых доз дофамина уменьшает выраженность дистрофии почечных канальцев при холодовой ишемии и приводит к снижению иммуногенности ПАТ: уменьшению экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, уменьшению количества CD3-клеток, снижению концентрации фактора некроза опухоли- β , интерлейкина-2. В то же время, по наблюдениям M. Ciapetti и соавт., применение малых доз дофамина у реципиентов ПАТ улучшило краткосрочные результаты аллотрансплантации трупной почки (АТТП), однако, сопровождалось увеличением продолжительности нахождения в отделении интенсивной терапии и снижением 6-месячной выживаемости [15, 16]. При этом R.B. Brauer и соавт. отмечают, что отсроченная функция ПАТ, возникшая на фоне ОКН в результате ишемического повреждения, весьма толерантна к терапии. Авторы не добились улучшения функции ПАТ при комбинированном лечении дофамином, простагландином E_1 и фуросемидом [17].

Влияние пола на результаты трансплантации

На тяжесть ИРП может оказывать воздействие даже пол. Наблюдение, что болезнь по-разному влияет на мужчин и женщин, сделал еще Аристотель. В этой связи определенный интерес представляет исследование M.P. Hutchens и соавт., которые оценили влияние полового диморфизма на результаты АТТП. Авторы установили, что у женщин наблюдается меньшая частота развития острой почечной недостаточности ПАТ в раннем послеоперационном периоде. Вероятно, это может быть объяснено влиянием половых гормонов на течение ИРП. Однако в литературе наблюдения подобного рода редки и характеризуются большой противоречивостью [18].

Последствия ишемического и реперфузионного повреждений почечного трансплантата

Несмотря на совершенствование методик селекции и кондиционирования доноров, консервирования донорских органов, до сих пор важной проблемой остается отсутствие начальной функции ПАТ. Раннее восстановление нормальной функции ПАТ имеет не только важное значение для скорейшей нормализации гомеостаза больного, но и обладает прогностической ценностью. Отсроченная функция ПАТ – прямое следствие действия ИРП на паренхиму почки. При этом существует взаимосвязь как между ранними, так и отдаленными результатами трансплантации почки и сроком восстановления нормальной функции ПАТ. Так, в случае первичной функции, стабильного снижения уровня азотемии в течение нескольких дней после операции отмечается хорошая выживаемость ПАТ.

ИРП приводит к острому некрозу почечных канальцев, что сопровождается выделением большого количества цитокинов. N. Goes и соавт. отметили выделение цитокинов при развитии ишемического ОКН: интерлейкинов 1 и 2. Также в почке увеличилось содержание γ -интерферона. При гистологическом исследовании было выявлено увеличение экспрессии HLA (human leucocyte antigens) на перитубулярных капиллярах, эпителиальных клетках канальцев и интерстициальных клетках, а также инфильтрация моноцитами, макрофагами и Т-лимфоцитами [19].

При отсроченной функции выживаемость ПАТ ниже, а вероятность кризов отторжения повышается вследствие увеличения иммуногенности аллогенного органа.

Повышение иммунной реактивности ПАТ при ИРП описано многими авторами. В этой связи интересны исследования D.D. Коо и соавт. Авторы сравнили результаты предоперационных биопсий ПАТ, которые были получены от живых родственных и трупных доноров. Установлено, что в «трупных» почках были обнаружены достоверно более высокие концентрации молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина. Что крайне важно, в клетках канальцев почек, полученных от трупных доноров, отмечена более выраженная экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости II класса – HLA-DR [20].

Продукция молекул адгезии также наблюдается и при раннем отторжении ПАТ. Однако C. Schwarz и соавт. не склонны рассматривать увеличение экспрессии как молекул межклеточной молекулы адгезии – ICAM-1, так и сосудистых молекул клеточной адгезии – VCAM-1 в качестве предиктора раннего

отторжения ПАТ, но рекомендуют использовать их в качестве маркера развития ИРП [21].

Таким образом, успешное лечение ИРП патогенетически связано с профилактикой развития как острого, так и хронического отторжения, и во многом определяет дальнейшую судьбу ПАТ.

Возможности лекарственного и экстракорпорального воздействия на тяжесть синдрома ишемии/реперфузии

Изучение патологических процессов, которые происходят в ПАТ при ишемии и реперфузии, их последствия, а также способы профилактики и лечения продолжаются на протяжении длительного времени. Для борьбы с последствиями ИРП трансплантата предложены различные варианты фармаконефропротекции: инозин, мелатонин, маннитол, исадипин, аллопуринол, верапамил, триметазидин, витамин Е, селен, церивастатин, стрептокиназа, простагландины и др. Действие этих препаратов направлено на подавление образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов, стабилизацию клеточных и митохондриальных мембран, улучшение реологии крови в микроциркуляторном русле, блокирование выработки цитокинов, молекул адгезии, уменьшение вазоконстрикции и сосудистого сопротивления ПАТ и др. [22–25].

Некоторые препараты, которые применяются при обеспечении анестезиологического пособия при трансплантации почки, также обладают влиянием на тяжесть ИРП. Особенно это касается пропофола и тиопентала. Эти препараты уменьшают выраженность функциональных и структурных нарушений при ИРП: отек клеток канальцев и интерстиция. Защитные эффекты пропофола и тиопентала, вероятно, можно связать с антиоксидантными их свойствами. Применение этих препаратов при наркозе приводит к снижению концентрации малонового диальдегида в крови [26].

Известно, что ингибиторы кальциневрина (ИКН) обладают нефротоксичностью. Однако, как это ни парадоксально, при ишемическом повреждении почки ИКН способны оказывать протективное действие. Работы, посвященные изучению данного вопроса, представляют большой интерес. ИКН тормозят выработку интерлейкина-2, который, в свою очередь, стимулирует рост и дифференцировку Т-клеток. При использовании этих препаратов в условиях ишемии различных органов отмечается уменьшение структурных нарушений. В исследованиях установлено, что одним из путей снижения деструктивного действия ишемии является торможение адгезии лейкоцитов путем уменьшения экс-

прессии молекул адгезии – селектинов и ICAM-1. Протективное действие ингибиторов кальциневрина связывают с торможением экспрессии эндотелина-1, противовоспалительной активностью этих препаратов, снижением выработки цитокинов и интерферона- γ , снижением активности ядерного фактора- κ B. Таким образом, действие этих препаратов разносторонне, а область их применения крайне широка – возможно применение их как у реципиента, так и при кондиционировании донора [27, 28].

Катаболизм в условиях ишемии сопровождается образованием избыточного количества кислородных радикалов. Это может привести к перекисному окислению липидов клеточных мембран и способствовать гибели клеток путем некроза или апоптоза. Супероксиддисмутаза обладает нефропротективным эффектом при ИРП в условиях тепловой или холодовой ишемии и позволяет снизить частоту отторжений и увеличить долгосрочную выживаемость ПАТ. Кроме того, полиэтиленгликоль, используемый при холодовой перфузии, снижает выраженность интерстициального фиброза. Полиэтиленгликоль обратимо образует комплекс с липидами клеточных мембран и предотвращает их осмотическое набухание и подавляет перекисное окисление липидов, а также снижает иммуногенность, клеточную инфильтрацию и фиброз ПАТ. Добавление полиэтиленгликоля в консервирующий раствор уменьшает тяжесть ИРП [29].

Одной из важнейших составных частей врожденного иммунитета являются Toll-подобные рецепторы (TLR). Это класс рецепторов, расположенных в большинстве своем на клеточных мембранах, которые, связываясь с определенным лигандом, активируют клеточный иммунитет. Лигандами для TLR могут являться как различные молекулы микроорганизмов, так и клеток хозяина. Таким образом, данным типом рецепторов опосредуется иммунный ответ как на инфекцию различной природы, так и на повреждение тканей. TLR2 и TLR4 экспрессируются на мембранах клеток почечного эпителия, и количество их значительно увеличивается при ИРП. Инактивация этих рецепторов может уменьшить выраженность изменений при ИРП: снижение активности апоптоза, активности ядерного фактора- κ B, уменьшение продукции ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 [30].

Применение фармакологической блокады различных отдельных патогенетических механизмов ИРП на данный момент мало изучено и не сопровождается той эффективностью, которая была получена в эксперименте, что в значительной мере сдерживает ее широкое применение. Частично это

объясняется тем, что механизм развития ИРП имеет крайне многофакторный характер [31, 32].

Реперфузионный синдром в ранние сроки после операции определяет как состояние реципиента, так и состояние ПАТ. Патогенетическое действие реперфузии во многом опосредовано быстрым и массивным поступлением в кровоток реципиента цитокинов и продуктов гипоксического метаболизма из ткани трансплантата в момент возобновления кровотока органа. В литературе присутствуют сообщения об успешном применении после- и даже интраоперационного плазмафереза (ПФ) с целью купирования реперфузионного синдрома. Однако на сегодняшний день в литературе представлен крайне скудный опыт применения высокоселективных методов лечения реперфузионного повреждения, таких как селективная сорбция цитокинов. Вмешавшись в патофизиологический механизм на начальном этапе, сорбция цитокинов способна не только улучшить состояние больного, но и предотвратить в будущем сложные для лечения осложнения. В связи с этим, необходимы дальнейшие исследования клинического применения сорбции цитокинов после трансплантации почки [33].

Заключение

ИРП порождает целый каскад патологических процессов сразу после начала реперфузии, которые достигают своего максимума через 5–7 ч. Временной интервал, когда возможна эффективная коррекция последствий ИРП и предотвращение его прогрессирования, ограничен 12–14 ч. Вследствие этого проводимая терапия должна быть своевременной, высокоэффективной и сопровождаться быстрым непосредственным эффектом.

Таким образом, среди факторов, определяющих тяжесть ИРП, прогноз выживаемости и длительности функционирования аллотрансплантата трупной почки (АТП), неспецифические факторы (уменьшение продолжительности холодовой и тепловой ишемии, улучшение контроля за состоянием донора на предагональном этапе, совершенствование способов консервирования трансплантата и др.) имеют существенное значение. Дальнейшее улучшение результатов трансплантации почки исследователи связывают с внедрением новых технологий, основывающихся на целенаправленном и одномоментном воздействии на различные звенья патогенеза синдрома ишемии/реперфузии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Биленко МВ. Ишемические и реперфузионные повреждения органов: молекулярные механизмы, пути предупре-

ждения и лечения. Медицина, М., 1989; 368

2. Сандриков ВА, Садовников ВИ. Клиническая физиология трансплантированной почки. МАИК «Наука/Интерпериодик», М., 2001; 288

3. Coulson MT, Jablonski P, Howden BO et al. Beyond operational tolerance: effect of ischemic injury on development of chronic damage in renal grafts. *Transplantation* 2005; 80 (3): 353-361

4. Veitch PS, Mahendran AO. A total ischemia time of >24 h does not preclude transplantation of kidneys from non-heartbeating donors. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3 (11): 600-601

5. Salahudeen AK, May W. Reduction in cold ischemia time of renal allografts in the United States over the last decade. *Transplant Proc* 2008; 40 (5): 1285-1289

6. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009; 37 [Suppl 7]: 186-202

7. Saba H, Munusamy S, Macmillan-Crow LA. Cold preservation mediated renal injury: involvement of mitochondrial oxidative stress. *Ren Fail* 2008; 30 (2): 125-133

8. Багненко СФ, Мойсюк ЯГ, Резник ОН. Первый опыт применения аппаратной перфузии почек, полученных от асистолических доноров, для улучшения результатов трансплантации. *Вестн трансплантологии и искусственных органов* 2006; 8 (3): 9-13

9. Багненко СФ, Мойсюк ЯГ, Скворцов АЕ, Резник ОН. Реабилитация донорских органов. Направление в консервации или новая парадигма трансплантологии? *Вестн трансплантологии и искусственных органов* 2009; 11 (3): 17-29

10. Reznik O, Skvortsov A, Loginov I et al. Kidney from uncontrolled donors after cardiac death with one hour warm ischemic time: resuscitation by extracorporeal normothermic abdominal perfusion «in situ» by leukocytes-free oxygenated blood. *Clin Transplant* 2011; 25 (4): 511-516

11. Polyak MM, Arrington BO, Stubenbord WT et al. Prostaglandin E1 influences pulsatile preservation characteristics and early graft function in expanded criteria donor kidneys. *J Surg Res* 1999; 85 (1): 17-25

12. Ржевская ОН, Тарабарко НВ, Пинчук АВ и др. Применение вазопростана в комплексной терапии острого канальцевого некроза после пересадки почки. *Вестн трансплантологии и искусственных органов* 2006; 8 (5): 21-23

13. Huang Y, Shan J, Wang C et al. Can ischemic preconditioning alone really protect organs from ischemia reperfusion injury in transplantation. *Transpl Immunol* 2009; 20 (3): 127-131

14. O'Brien EA, Bour SA, Marshall RL et al. Effect of use of vasopressors in organ donors on immediate function of renal allografts. *J Transpl Coord* 1996; 6 (4): 215-216

15. Brinkkoetter PT, Beck GC, Gottmann U et al. Hypothermia-induced loss of endothelial barrier function is restored after dopamine pretreatment: role of p42/p44 activation. *Transplantation* 2006; 82(4): 534-542

16. Ciapetti M, di Valvasone S, di Filippo A et al. Low-dose dopamine in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41 (10): 4165-4168

17. Brauer RB, Marx T, Ulm K, Stangl MJ. Effect of perioperative administration of a drug regimen on the primary function of human renal allografts. *Transplant Proc* 2010; 42 (5): 1523-1525.

18. Hutchens MP, Dunlap J, Hurn PD, Jarnberg PO. Renal ischemia: does sex matter? *Anesth. Analg* 2008; 107 (1): 239-249

19. Goes N, Urmsen J, Ramassar V, Halloran PF. Ischemic acute tubular necrosis induces an extensive local cytokine response. Evidence for induction of interferon-gamma, transforming growth factor-beta 1, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-2, and interleukin-10. *Transplantation* 1995; 59 (4): 565-572

20. Koo DD, Welsh KI, McLaren AJ et al. Cadaver versus living donor kidneys: impact of donor factors on antigen induction before transplantation. *Kidney Int* 1999; 56 (4): 1551-1559

21. Schwarz C, Regele H, Steininger R et al. The contribution of adhesion molecule expression in donor kidney biopsies to early

allograft dysfunction. *Transplantation* 2001; 71 (11): 1666-1670

22. Hevesi ZG, Lopukhin SY, Angelini G, Coursin DB. Supportive care after brain death for the donor candidate. *Int Anesthesiol Clin* 2006; 44 (3): 21-34

23. Li Z, Nickkholgh A, Yi X et al. Melatonin protects kidney grafts from ischemia/reperfusion injury through inhibition of NF- κ B and apoptosis after experimental kidney transplantation. *J Pineal Res* 2009; 46 (4): 365-372

24. Nagel E, Meyer zu Vilsendorf A, Bartels M, Pichlmayr R. Antioxidative vitamins in prevention of ischemia/reperfusion injury. *Int J Vitam Nutr Res* 1997; 67 (5): 298-306

25. Toledo-Pereyra LH. Organ preservation and ischemic injury. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13 (2): 125-128

26. Yuzer H, Yuzbasioglu MF, Ciralik H et al. Effects of intravenous anesthetics on renal ischemia/reperfusion injury. *Ren Fail* 2009; 31 (4): 290-296

27. Garcia-Criado FJ, Lozano-Sanchez F, Fernandez-Regalado J et al. Possible tacrolimus action mechanisms in its protector effects on ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 1998; 66 (7): 942-943

28. Treska V, Molacek J, Kuntscher V et al. Immunosuppressive agents have an influence on ischemia-reperfusion injury in kidneys

procured from a non-heart-beating donor: experimental study. *Transplant Proc* 2004; 36 (10): 2931-2934

29. Hauet T, Goujon JM, Vandewalle A. To what extent can limiting cold ischaemia/reperfusion injury prevent delayed graft function? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (10): 1982-1985

30. Damman J, Daha MR, van Son WJ et al. Crosstalk between complement and Toll-like receptor activation in relation to donor brain death and renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Transplant* 2011; 11 (4): 660-669

31. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004; 364 (9447): 1814-1827

32. Zaouali MA, Ben Abdennebi H, Padrisa-Altés S et al. Pharmacological strategies against cold ischemia reperfusion injury. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11 (4): 537-555

33. Горайнов ВА, Каабак ММ, Молчанова ЕА. Плазмаферез для лечения реперфузионной травмы при пересадке почки – влияние на ближайший и отдаленный результат. *Вестн РАМН* 2002; (5): 43-45

Поступила в редакцию 27.06.2012 г.

Принята в печать 21.01.2013 г.

© В.А.Добронравов, Ю.Ф.Владимирова, Е.А.Боровская, А.Н.Васильев, А.В.Смирнов, 2013
УДК 616.61-008.64-085.38-06:616.127-005.4

*В.А. Добронравов^{1,2}, Ю.Ф. Владимирова², Е.А. Боровская², А.Н. Васильев³,
А.В. Смирнов^{1,2}*

ИШЕМИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ 7-ЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО ОБСЕРВАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

*V.A. Dobronravov, Yu.F. Vladimirova, E.A. Borovskaya, A.N. Vasilev.
A.V. Smirnov*

MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS ON MAINTENANCE HAEMODIALYSIS: RESULTS OF 7-YEAR PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ данного исследования был детальный долгосрочный клинический анализ течения ишемии миокарда (ИМ) у больных на гемодиализе (ГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 119 стабильных больных на ГД (67 мужчин, средний возраст 50 ± 13 лет). Средняя длительность ГД терапии составила 50 мес [95% доверительный интервал (ДИ) 39–60]. Проспективное наблюдение было начато в июне 2002 г. и закончено в июне 2009 г. Средние сроки наблюдения – 1518 дней (95% – ДИ 1373–1666), что составило 495 пациентов-лет. В ходе наблюдения регистрировали следующие конечные точки прогноза, указывающие на прогрессирование ИМ и кардиоваскулярной патологии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** На момент включения в исследование клинические признаки ИМ были выявлены у 60 больных (50,4%); из них типичная стенокардия – 52%, безболевого ИМ – 23%, смешанная форма ИМ – 25%. Больные с ИМ в сравнении с пациентами без признаков ИМ отличались по возрасту, пульсовому АД, аполипопротеину А1 и тропонину Т (TnT). У них чаще находили признаки уплотнения/кальцификации аортального и митрального клапанов. За время проспективного наблюдения: умер 51 больной (42,9%), из них из-за сердечно-сосудистых причин – 39 человек (32,8%). Среди 66 из 119 больных, у которых произошли сердечно-сосудистые события, смертность составила 59%, суммарная доля больных с теми или иными формами ИМ – 86%, прогрессирование ИМ отмечено у 82%. У 35% последних клинические признаки коронарной недостаточности появились впервые за время наблюдения. У больных с признаками прогрессирования/развития ИБС *de novo* был старше возраст, больше уровень TnT, иммуноглобулинов и диаметр аорты. При регрессионном моделировании возраст был единственным независимым предиктором прогрессирования ИБС, а клинические признаки ИБС и уровень TnT на момент начала исследования оказались высокодостоверными и независимыми предикторами сердечно-сосудистой выживаемости. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ИБС имеет важное клиническое и прогностическое значение и требует тщательной диагностики и соответствующего лечения для улучшения исходов у больных на ГД.

Ключевые слова: ишемия миокарда, ишемическая болезнь сердца, гемодиализ, выживаемость, факторы риска.

ABSTRACT

THE AIM. The study was aimed to analyze long-term course of myocardial ischemia (MI) in pts on haemodialysis (HD). **PATIENTS AND METHODS.** 119 stable pts on HD entered the study (67 males, mean age 50 ± 13 years). Mean HD vintage was 50 month (95% CI 39–60). Prospective observation was started on June, 2002 and finished on May, 2009. Mean observational period was 1518 days (95%-CI 1373–1666), 495 pts-years in total. End-points of MI and cardiovascular disease (CVD) progression were registered during the study. **RESULTS.** Clinical signs of MI was found in 60 pts (50,4%) at the time of inclusion: typical angina in 52%, silent MI in 23%, mixed MI in 25%. Pts with and without MI differ by age, pulse arterial blood pressure (ABP), apolipoprotein A1, troponin T (TnT), frequency of aortic/mitral valves consolidation/calcification. 51 pts died in observation period, among them 39 (32,8%) due to CVD. In 66 of 119 who had at least one CV event death rate was 59%, prevalence of MI – 86%, MI progression rate – 82%. Incidence of clinical MI *de novo* was 35%. Pts with MI progression or MI *de novo* were older, had higher serum levels of TnT and immunoglobulins, and diameter of ascending aorta. In regression analysis age was the only clinical predictor of MI progression, while baseline clinical MI and TnT serum level were significantly and independently associated with CV survival. **CONCLUSION.** MI has an important clinical and prognostic significance and requires a careful evaluation and appropriate treatment to improve outcomes in pts on HD.

Key words: myocardial ischemia, maintenance haemodialysis, ischemic heart disease, risk factors, survival.

Добронравов В.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17.
Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского
государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова,
e-mail: dobrobravov@nephrolog.ru

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из наиболее существенных причин госпитального лечения и смертности у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих лечение гемодиализом (ГД) [1–5]. Более половины случаев смерти больных на заместительной почечной терапии обусловлены сердечно-сосудистой патологией, летальность от которой у пациентов на гемодиализе в 30–35 раз выше по сравнению с общей популяцией [5–7]. У 33–46% больных, получающих лечение гемодиализом, выявляются клинические признаки ишемии миокарда (ИМ) [5, 8]. Значительная доля летальных исходов у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом, может быть связана с ишемической болезнью сердца (ИБС) [8–11]. Таким образом, роль ИМ в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных на ГД представляется существенной. Вместе с тем, эпидемиологические исследования, касающиеся ИБС на ГД, базировались на данных общих кардиорегистров [12], носили ретроспективно-обсервационный характер [13] или не были специально посвящены клиническим проявлениям ИМ [5, 14]. Лишь недавно опубликовано одно проспективное наблюдение, посвященное только оценке течения острого инфаркта миокарда (ОИМ) на ГД [15]. Исследований с детальным долгосрочным клиническим анализом течения ИМ в этой категории пациентов не представлено, что и послужило основанием для выполнения данной работы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Клиническая информация. С июня 2002 г. по март 2009 г. в открытое проспективное наблюдение было включено 119 стабильных больных, получавших лечение на отделении хронического гемодиализа СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (67 мужчин и 52 женщины, средний возраст 50 ± 13 лет). Средняя длительность ГД-терапии составила 50 мес [95% доверительный интервал (ДИ) 39–60] (табл. 1).

Критериями исключения были: продолжительность ГД менее 3 мес, системные аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, любые острые состояния и перенесенные оперативные вмешательства в течение последних 2 мес, фракция выброса левого желудочка по Simpson $\leq 40\%$, отсутствие информированного согласия в соответствии с рекомендациями Локального Этического Комитета.

На момент включения в исследование регистрировали ряд клинических показателей. Лабораторные данные (см. ниже) и ряд других динамических клинических параметров повторяли трижды течение 6 мес после включения пациента в исследование. Для дальнейшего анализа использовали средние их значения. Основные анализируемые показатели, часть из которых представлена в табл. 2, включали:

Клинико-anamnestические данные. Сведения о предшествующей кардиоваскулярной патологии в основном касались ИБС, сердечной недостаточности (СН), артериального давления (АД) и сосудистых изменений. На момент включения в ис-

Таблица 1

Этиология ТПН у больных на гемодиализе (n=119)

Почечный диагноз	n	%
Гломерулопатии	74	62,3
Интерстициальный нефрит	7	7,6
Амилоидоз почек	3	2,5
Поликистоз	11	9,2
Сахарный диабет	11	9,2
Другие	11	9,2

Таблица 2

Клинические данные группы больных на гемодиализе на момент включения в исследование

Клинические показатели	Значения
Мужской пол, %	56
Возраст, лет	50 ± 13
ИМТ, кг/м ²	$23,6 \pm 4,3$
АГ нет/есть, %	5/95
Стадии АГ (норма/прегипертензия/I/II, %)	12/22/26/40
Длительность АГ, годы	$10,7 \pm 7,7$
СН нет/есть, %	55/45
СН класс по NYHA (1/2/3/4, %)	26/54/20/0
ОНМК, %	12
Атеросклероз сосудов нижних конечностей, %	13
Терапия иАПФ, %	81
Терапия бета-блокаторами, %	35
Терапия блокаторами Са-каналов, %	51
Продолжительность лечения на ГД, мес	50 (39–60)
Длительность сеанса ГД, ч	$4,2 \pm 0,3$
Ультрафильтрация, мл	3166 ± 1137
КТ/V	$1,26 \pm 0,12$
Альбумин сыворотки, г/л	40 ± 3
Общий холестерин, ммоль/л	$4,93 \pm 1,22$
Триглицериды, ммоль/л	$1,98 \pm 1,23$
Гемоглобин, г/л	105 ± 12
Лечение эритропоэтином, %	70
ФВ _{Simpson} , %	58 ± 11
ИММЛЖ, г/м ²	154 ± 56

* Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm SD$ или M с 95% ДИ в скобках.

следование определяли наличие ИБС на основании, как минимум, одного из следующих критериев: четко очерченного синдрома стенокардии, ранее выявленных при нагрузочных тестах эпизодов депрессии сегмента ST, свидетельств перенесенного ОИМ [по медицинской документации, наличии рубцовых изменений на ЭКГ или при визуализирующих методах исследования, в основном эхокардиографии (ЭхоКГ) или сцинтиграфии миокарда], типичных изменений в венечных сосудах сердца при коронарографии. Для оценки степени АГ использовали информацию о средних значениях АД перед процедурой ГД, регистрируемых стандартно три раза в неделю. Также регистрировали общую длительность АГ, включая и додиализный период заболевания почек. Анализировали сведения о наличии других сосудистых осложнений на момент начала наблюдения: острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ишемии нижних конечностей, выраженности СН (NYHA);

Показатели антропометрического обследования включали измерение роста, массы тела (после процедуры ГД), индекс массы тела (ИМТ).

Параметры ГД. Процедура стандартного бикарбонатного ГД составляла 3,5–5 ч 3 раза в неделю при скорости кровотока 250–300 мл/мин. Эффективность ГД оценивали по индексу Kt/V [16].

Лабораторные показатели в сыворотке/плазме крови: уровни калия и натрия (до и после сеанса ГД), аполипопротеина А1, аполипопротеина В, липопротеина (а) [Lp(a)], общего холестерина (ОХ), триглицеридов, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП соответственно), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), иммуноглобулинов А (IgA), М (IgM), G (IgG), общего гомоцистеина, щелочной фосфатазы, кальция (Са) и фосфата (Р) с расчетом кальций-фосфатного произведения ($Ca \times P$), паратгормона, альбумина, ферритина, МВ-фракции креатинфосфокиназы, ЛДГ, тропонина Т (TnT).

Данные эхокардиографии. Всем больным в междиализный день было выполнено ультразвуковое исследование сердца [«Sequoia 512», Accuson (GE), США] в М-модальном, двухмерном режиме и доплерографией с оценкой стандартных параметров, а также расчетом массы миокарда левого желудочка и ее индекса (ИММЛЖ) [17].

Данные о проводимой фармакотерапии: регистрировали факт постоянного применения основных групп сердечно-сосудистых лекарственных препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецептора

ангиотензина (БРА), бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов (БКК), нитратов, эритропоэз-стимулирующих препаратов, а также их суточных доз на момент начала исследования и во время дальнейшего наблюдения.

Амбулаторное мониторирование ЭКГ и артериального давления (КМ ЭКГ и АД). Всем пациентам было выполнено 24-часовое мониторирование ЭКГ, начиная с очередного сеанса ГД («Кардиотехника 4000+АД», Институт кардиологической техники «Инкарт», Россия). Из них у 69 пациентов было проведено 48-часовое КМ, включавшее время сеанса ГД, первые и вторые сутки междиализного периода до очередного сеанса ГД (у всех – с синхронным измерением АД). У всех пациентов мониторы ставили непосредственно перед сеансом ГД через сутки после предыдущего сеанса диализа. Анализировали следующие показатели мониторинга АД: систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД); пульсовое АД (ПАД); среднее АД (АДср), которое рассчитывали по формуле: $АДср = ДАД + 1/3(САД - ДАД)$. Определяли стандартные гипертензивные и гипотензивные индексы [18, 19].

Методика проспективного наблюдения. Проспективное наблюдение было начато в июне 2002 г. и закончено в июне 2009 г. Средние сроки наблюдения составили 1518 дней (95% – ДИ 1373–1666, от 33 до 2446 дней) и 495 пациентов-лет. В ходе наблюдения регистрировали следующие конечные точки прогноза, указывающие на прогрессирование ИМ и кардиоваскулярной патологии:

а) развитие фатального/нефатального ОИМ; б) появление ИБС *de novo* (появление стенокардии, безболевой ишемии по результатам КМ ЭКГ); в) изменение функционального класса стенокардии на более высокий или снижение толерантности к физической нагрузке при КМ в динамике; г) развитие ОНМК; д) смерть в результате других сердечно-сосудистых причин (внезапная смерть, аритмии, нарастание СН). Суммарная конечная точка включала наступление, как минимум, одного из этих событий за время проспективного наблюдения.

Проспективное наблюдение за больными на ГД досрочно прекращали по следующим причинам: а) смерть больного; б) выбытие больного из отделения ГД (перевод на трансплантацию, перевод в другой ГД-центр, смена места жительства). Случаи смерти, не связанные с сердечно-сосудистой патологией, а также прекращение наблюдения в связи с трансплантацией или переводом в другой ГД центр, были включены в анализ выживаемости как «цензурированные».

Таблица 3

**Сравнительный анализ некоторых
клинических, биохимических и ЭХО
кардиографических показателей у
ГД-больных с наличием и отсутствием ИБС**

Показатели	ИБС, n=74 (62%)	Без ИБС, n=45(38%)	p
Возраст, годы	54±12	46±12	0,001
Мужчины, %	65	56	Н/Д
ИМТ, кг/м ²	22,8±3,5	24,3±4,7	Н/Д
Длительность ГД до на- чала исследования, мес	92±66	90±69	Н/Д
АДср, мм рт. ст.	92±18	100±18	Н/Д
АД пульсовое, мм рт. ст.	63±19	55±16	0,023
Длительность АГ, годы	11,8± 8	8,6± 7	0,002
Общий холестерин, ммоль/л	4,8±1,2	5,1±0,9	Н/Д
Триглицериды, ммоль/л	2,0±1,4	1,8±0,9	Н/Д
Аро А1, г/л	0,93±0,17	1,00±0,18	0,042
TnT, нг/мл	0,105±0,09	0,037±0,032	0,010
Диаметр аорты, см	3,50±0,32	3,5±0,52	Н/Д
Уплотнение/кальцифи- кация аортального кла- пана, %	100	75	<0,005
Сепарация створок АК, см	2,01±0,43	2,27±0,48	0,006
Уплотнение/кальцифи- кация митрального кла- пана, %	60	31	<0,005
Левое предсердие, см	4,19±0,69	4,20±0,59	Н/Д
Правый желудочек, см	2,52±0,57	2,32±0,61	Н/Д
Левый желудочек диа- столический размер, см	4,97±0,58	5,01±0,63	Н/Д
Межжелудочковая. пе- регородка, см	1,36±0,33	1,36±0,35	Н/Д
Правое предсердие по- перечник, см	4,44±0,65	4,31±0,52	Н/Д
Правое предсердие длинник, см	5,29±0,58	5,20±0,63	Н/Д
Давление в ЛА, мм рт. ст	34,43±12,85	27,82±8,26	0,021
ИММЛЖ, г/м ²	150±53	160± 52	Н/Д

Методы статистической обработки данных и получения результатов. Статистический анализ полученных данных был проведен с использованием лицензионного стандартного пакета прикладных статистических программ SPSS 14.0. Данные описательной статистики представлены как среднее и стандартное отклонение ($X \pm SD$) или как медиана с интерквартильным размахом (m (25%–75%)), или как среднее и 95% доверительный интервал (ДИ). Для выявления связей между изучаемыми показателями в зависимости от характера их распределения данных применяли корреляционный анализ Пирсона или Спирмена; для сравнения групп использовали t-критерий Стьюдента для непарных и парных сравнений, тесты Манна–Уитни и Вилкоксона. Кумулятивную проспективную выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Для выявления независимых клинических факторов,

ассоциированных с тем или иным исходом, использовали множественную логистическую регрессию или модель пропорциональных рисков Кокса. При моделировании использовали различные комбинации независимых переменных, опытным путем добиваясь оптимизации окончательной регрессионной модели. Критическим уровнем достоверности нулевой гипотезы об отсутствии различий и влияний считали значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота выявления ИБС и ее клинических вариантов у больных на гемодиализе. На момент включения в исследование клинические признаки ИМ были выявлены у 60 больных (50,4%) обследованной группы. Из них 12 больных (20%) ранее перенесли ОИМ (9 больных однократно, 3 – повторно). С учетом результатов КМ типичная стенокардия имела место в 52% случаев, признаки безболевой ИМ регистрировали у 23%, а смешанной формы ИМ – у 25%. Распределение по ФК в зависимости от толерантности к физической нагрузке (от I до IV) было следующим: 7, 63, 24 и 6% соответственно.

Клинические факторы, ассоциирующиеся с наличием ИБС. У больных с ИБС в сравнении с пациентами без признаков ИМ существенных различий по основным клиническим показателям выявлено не было. Были статистически достоверны различия по возрасту, ПАД, АРО А1 и TnT. По данным ЭхоКГ у больных с ИМ чаще находили признаки уплотнения/кальцификации аортального и митрального клапанов, а также увеличение расчетного давления в легочной артерии. В то же время, не было выявлено достоверных межгрупповых различий по всем другим анализируемым клиническим показателям (табл. 3).

Течение и исходы ИБС. За период проспективного наблюдения число больных с клиническими

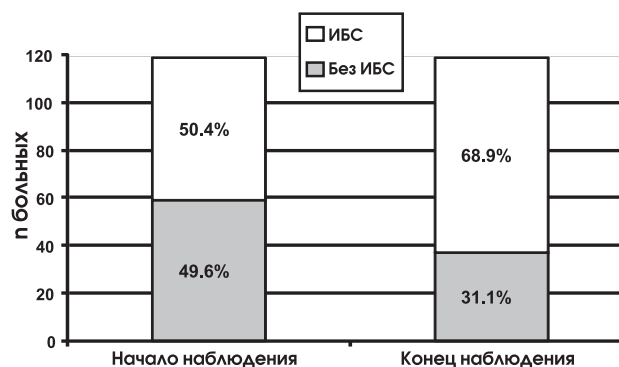


Рис. 1. Пропорция пациентов с клиническими признаками ИМ в обследованной группе в начале и в конце проспективного наблюдения.

Таблица 4

**Динамика клинических проявлений СН
в группе больных с ИБС на период начала
наблюдения (n=60)**

ФК СН (НУНА)	Начало наблюдения		Окончание наблюдения	
	n	%	n	%
0	12	20,0	6	10,0
1	10	16,7	4	6,7
2	27	45,0	29	48,3
3	11	18,3	20	33,3
4	0	0	1	1,7

проявлениями ИБС существенно увеличилось, а пропорция лиц без ИБС сократилась (рис. 1).

При проспективном наблюдении в группе пациентов с признаками ИБС на период включения в исследование (n=60) прогрессирование ишемии миокарда было выявлено более чем у половины. Из них в трети случаев (n=12) имел место ОИМ, а у остальных (n=19) отмечено ухудшение течения ИБС в виде нарастания функционального класса ИМ. Клинически в этой группе отмечено явное прогрессирование СН в виде 2-кратного уменьшения доли лиц с отсутствием СН или ее минимальным снижением толерантности к физической нагрузке. Соответственно наблюдали увеличение пропорции больных с выраженной СН (табл. 4).

Вместе с тем, подобная отрицательная динамика была более заметна у лиц с признаками прогресси-

Таблица 5

**Основные исходы проспективного
наблюдения**

Группы исходов	n боль- ных	Кумуля- тивный n	Доля в общей группе, %	Кумуля- тивная доля, %
Остались в живых	42	42	35,3	35,3
Умерли	51	93	42,9	78,2
Досрочное прекра- щение наблюдения	26	119	21,7	100,0

Таблица 6

Причины смерти

Причины	n боль- ных	Кумуля- тивный n	Доля в общей группе, %	Кумуля- тивная доля, %
Острые коронар- ные синдромы	9	9	17,6	17,6
Внезапная карди- альная смерть	11	20	21,6	39,2
СН	14	34	27,5	66,7
ОНМК	5	39	9,8	76,5
Другие причины	12	51	23,5	100,0

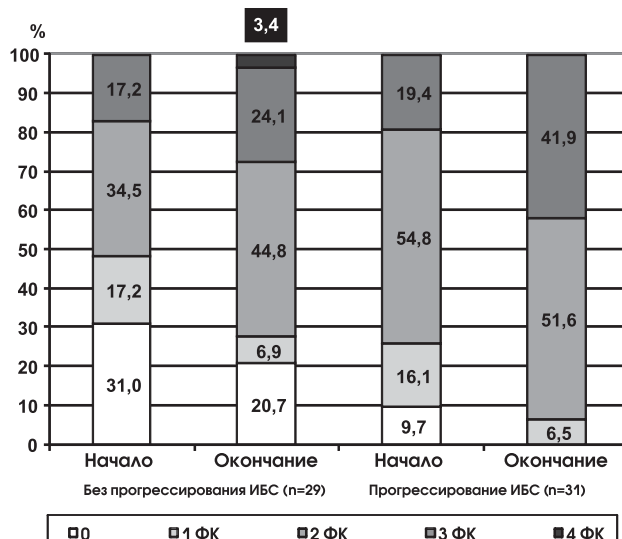


Рис. 2. Динамика проявлений СН у больных с прогрессирующим имевшейся исходно ИБС и ее клинически стабильным течением (легенда – функциональный класс СН, НУНА).

рования ИБС, хотя также была очевидной и у пациентов со стабильным течением болезни (рис. 2).

В группе больных, в которой клинические признаки ИМ исходно отсутствовали (n=59), признаки ИБС *de novo* появились у каждого третьего (35%). За время наблюдения в этой группе зарегистрировано 8 случаев ОИМ (у 1 больного – дважды); от сердечно-сосудистых причин умерли 18 человек (10 – от коронарной патологии, 8 – от других сосудистых причин).

Всего за время проспективного наблюдения умер 51 больной (42,9%), из них от сердечно-сосудистых причин – 39 человек (32,8%). Из оставшихся в живых закончили наблюдение полностью 42 пациента (35,3%), остальные прекратили наблюдение досрочно по независящим от проведения исследования обстоятельствам – трансплантации почки (n=18), перевод в другой центр/смена места жительства (n=8). От причин, не связанных с сердечно-сосудистой патологией, умерли 12 пациентов (табл. 5, 6).

Причины кардиоваскулярной смертности представлены в табл. 6.

Проведен сравнительный анализ больных с признаками прогрессирования/развития ИБС при проспективном наблюдении и больных без ИБС или с ее стабильным течением (n=63). Из всех анализируемых параметров различия были обнаружены только по возрасту, уровню TnT, глобулинам, IgA, IgG и диаметру аорты. Все эти показатели были достоверно больше в группе «прогрессоров» (табл. 7).

За время проспективного наблюдения у 66 из 119 больных произошли сердечно-сосудистые со-

Таблица 7

Различия в группах больных с прогрессированием и без прогрессирования ИБС при проспективном наблюдении (из всех исследованных приведены только клинические показатели с достоверными различиями)*

Показатели	Группа больных с прогрессированием ИБС, n=56	Группа больных без прогрессирования ИБС, n=63	p
Возраст, годы	53±11	46±13	0,001
TnT, нг/мл	0,078 (0,042–0,113)	0,041 (0,031–0,052)	0,046
Глобулины, г/л	29,3 ±3,2	27,6±4,3	0,015
IgA, г/л	2,44±1,23	1,81±0,87	0,007
IgG, г/л	11,33±2,64	10,1±2,78	0,037
Диаметр аорты, см	3,60±0,42	3,40±0,47	0,049

* Непрерывные переменные представлены в виде M±SD или M (95% ДИ).

Таблица 8

Различия в группах больных, достигших/ не достигших суммарной «конечной точки» при проспективном наблюдении (из всех исследованных приведены только клинические показатели с достоверными различиями)*

Показатели	Сердечно-сосудистые события, n=66	Без сердечно-сосудистых событий, n=53	p
Возраст, годы	54±11	47±13	0,003
TnT, нг/мл	0,11 (0,05–0,16)	0,041(0,028–0,054)	0,041
Гомоцистеин, мкмоль/л	23,2 (15,5–30,9)	15,4 (13,3–17,7)	0,033
IgA, г/л	2,46±1,25	1,87±0,91	0,012
IgG, г/л	11,38±2,75	10,14±2,73	0,038
СРБ, мг/л	15,96 (8,29–23,63)	5,34 (2,81–7,81)	0,022
Диаметр аорты, см	3,62±0,43	3,37±0,45	0,006
ДАД< 80 мм рт. ст. в 1-й день, %	64	40	0,019

* Непрерывные переменные представлены в виде M±SD или M с 95% ДИ в скобках.

Таблица 9

Независимые предикторы риска смерти у больных на ГД: результаты регрессионного анализа (модель Кокса)*

Показатели	B	SE(B)	Статистика Вальда	p	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)
Наличие ИБС	1,058	0,400	6,996	0,008	2,88	1,32-6,31
TnT, нг/мл	2,331	0,799	8,508	0,004	10,29	2,15-49,31

* Коррекция модели по следующим показателям: пол, возраст, стаж ГД-терапии, КТ/У, уровень альбумина, ИММЛЖ, АДср, ПАД, Са×Р, данные о проводимой фармакотерапии основными группами сердечно-сосудистых лекарственных препаратов (ингибиторами АПФ, бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов).

бытия, соответствующие выбранным «конечным точкам». К завершению исследования в данной группе, в которой сердечно-сосудистая смертность составила 59%, суммарная доля больных с теми или иными формами ИМ была 86%, а у 82% больных отмечено прогрессирование ИМ (в том числе у 35% клинические признаки коронарной недостаточности появились впервые за время наблюдения). В 30% случаев зарегистрирован ОИМ. У 15% больных имело место ОНМК. Эту группу высокого риска при отсутствии различий по другим клиническим и биохимическим показателям характеризовали: старший возраст, более высокие уровни в плазме крови в начале наблюдения TnT, гомоцистеина, IgA, IgG, СРБ, больший диаметр аорты и правого предсердия, а также достоверно большая доля лиц с транзиторным снижением

ДАД<80 мм рт. ст. в течение первых последиализных суток (табл. 8).

Логистическое регрессионное моделирование показало, что только возраст является независимым предиктором прогрессирования ИБС, в том числе со смертельным исходом (при коорекции модели по следующим параметрам: пол, возраст, ИМТ, стаж ГД-терапии, показатели эффективности процедуры ГД, ИММЛЖ, уровень TnT сыворотки крови, АДср, диаметр аорты, уровень альбумина, проводимая фармакотерапия (ингибиторами АПФ, бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов)). Увеличение возраста больного на 10 лет в начале наблюдения приводило к 50% увеличению относительного риска прогрессирования ИБС [B=0,050±0,020, Exp(B)= 1,051; 95% ДИ для Exp(B) 1,010–1,094; p=0,014] Другие клиничко-

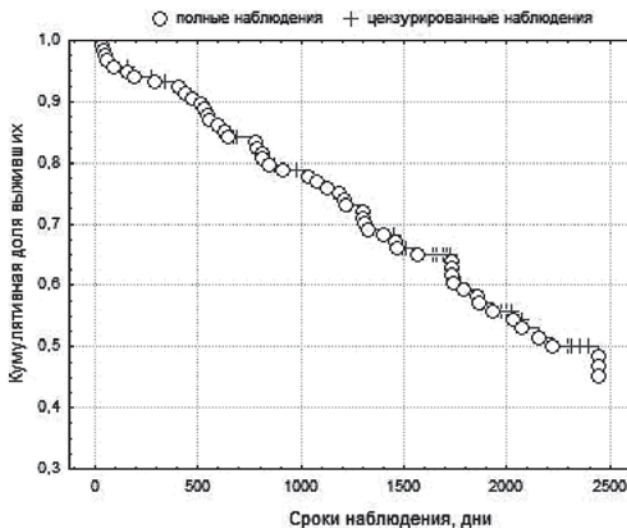


Рис. 3. Кумулятивная выживаемость (Каплан–Мейер) в общей группе обследованных больных на гемодиализе.

лабораторные показатели с прогрессированием ИБС достоверного связаны не были.

К моменту завершения исследования в описываемой группе пациентов, достигших суммарной конечной точки, значительно чаще регистрировали более высокий функциональный класс СН, стенокардии и была большая потребность в постоянной терапии нитратами (33 и 9% соответственно; $p=0,049$). Достоверных различий в пропорциях больных, принимавших другие основные классы сердечно-сосудистых препаратов, способных влиять на выживаемость, – бета-блокаторов, ИАПФ/БРА, БКК – не было выявлено, хотя была очевидна тенденция к их более частому назначению в группе больных с сердечно-сосудистыми событиями. Так, в анализируемой группе и группе сравнения (без сердечно-сосудистых событий) бета-блокаторы по-

лучали 48 и 33%; ИАПФ/БРА – 52 и 36%; БКК – 32 и 25% соответственно.

Прогностическое значение ИБС. В результате регрессионного моделирования только клинические признаки ИБС и уровень TnT на момент начала исследования оказались высокодостоверными и независимыми предикторами сердечно-сосудистой выживаемости (табл. 9).

К моменту окончания наблюдения истинная кумулятивная выживаемость в превалянтной группе больных, получавших лечение перманентным бикарбонатным гемодиализом, составила 45% (рис. 3), а кардиоваскулярная выживаемость – 58% (при стандартной ошибке 5%), снижаясь практически равномерно на протяжении всего проспективного периода времени.

При анализе кривых выживаемости за время проспективного наблюдения в группе больных с ИБС на момент начала исследования, в сравнении с пациентами без признаков ИБС, отмечали 35% снижение 7-летней кумулятивной выживаемости (40 и 75%, $p_{\text{Logrank}}=0,002$) (рис. 4, а). У пациентов с уровнем TnT > 0,05 нг/мл выживаемость на 45% ниже по сравнению с пациентами, у которых значение TnT ≤ 0,05 нг/мл (рис. 4, б).

Применение метода Каплана–Мейера к сравнительному анализу выживаемости в нескольких группах больных показало, что наблюдается закономерное снижение выживаемости при снижении порога толерантности к физической нагрузке в пределах ФК ИМ (от 1-го к 4-му) ($p_{\text{Logrank}}=0,033$). Между тем, выживаемость больных с безболевым ИМ была практически такой же, как в группе лиц с клинически явной стенокардией (рис. 5).

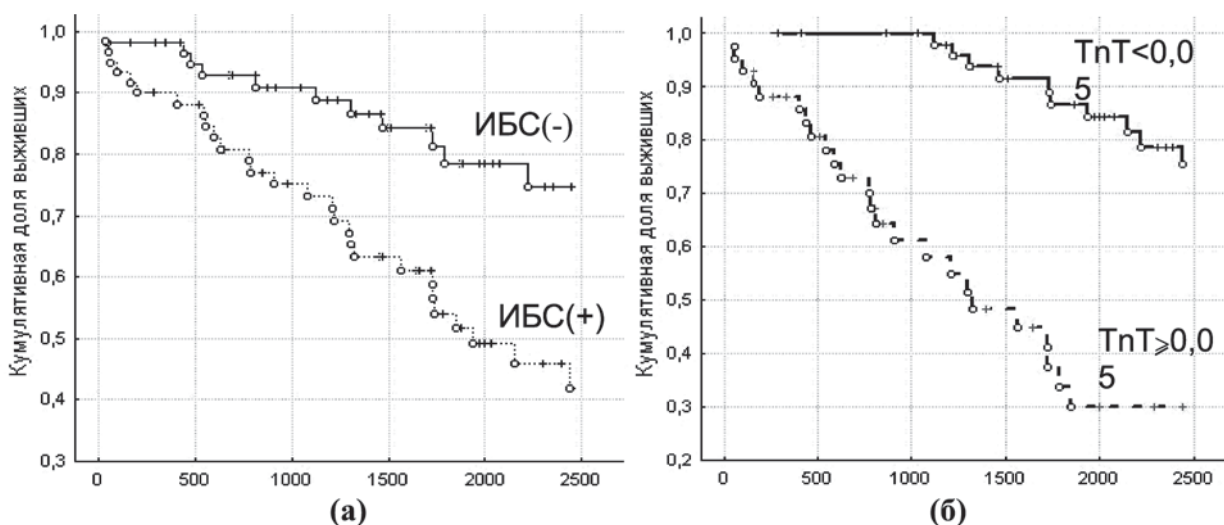


Рис. 4. Проспективная выживаемость больных на гемодиализе в зависимости от наличия ИБС в начале наблюдения; (а) Проспективная выживаемость больных на гемодиализе в зависимости от исходного уровня TnT; (б) кружки – смертельные исходы; + – цензурированные наблюдения; по оси абсцисс – время проспективного наблюдения, (сутки).

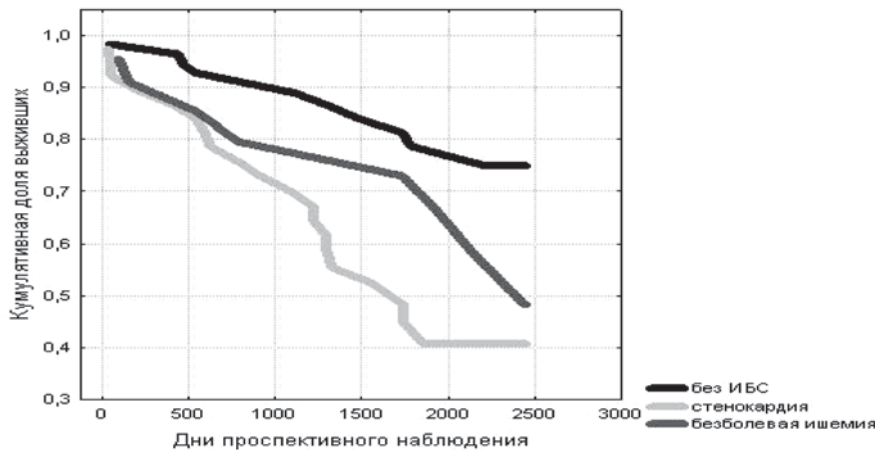


Рис. 5. Проспективная выживаемость больных на гемодиализе в зависимости от типа ишемии миокарда на момент начала наблюдения [pLogrank для общего тренда = 0,003; попарные различия: безболевая ишемия-без ИМ ($p=0,049$); стенокардия – без ИМ ($p=0,002$); безболевая ишемия-стенокардия ($p=0,16$)].

ОБСУЖДЕНИЕ

При детальном клиническом обследовании признаки ИБС на момент включения в исследование были выявлены у 50,4% пациентов обследованной группы. Это несколько превышает опубликованные ранее данные [1, 5, 6, 8] и, вероятно, объясняется тщательной клинической диагностикой ИМ с применением 24/48-часового мониторинга ЭКГ в относительно небольшой группе диализных больных. При анализе результатов ЭКГ КМ нами была подтверждена достаточно высокая частота безболевых эпизодов ИМ в обследованной группе, которая достигала почти половины всех случаев депрессии ST, что даже превышает распространенность безболевой ИМ у больных сахарным диабетом [20, 21]. Вероятными объяснениями могут быть наличие нейропатии на фоне персистенции уремии, а также поражение интрамиокардиальных артерий, хотя детальных исследований на этот счет до настоящего времени не представлено.

Как и в большинстве других исследований, нами была подтверждена связь развития ИБС с увеличением возраста больных [13, 22, 23]. Признаки ИБС у превалентных больных на ГД ассоциировались с длительностью персистенции АГ, а также повышением ПАД, что также соответствует ранее сделанным наблюдениям [24–28]. В то же время, не выявлено различий между пациентами с наличием и отсутствием клинических признаков ИМ по полу, уровню САД и ДАД, ИМТ. В отличие от общей популяции в сравниваемых группах не обнаружено различий по уровню холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и apoB. Вместе с тем, уровень аполипопротеина A1, обладающего антиатерогенными свойствами, был достоверно ниже при наличии ИМ. Проведенный нами сравнительный анализ значительного количества клинических показателей у больных с наличием и отсутствием признаков ИБС подтверждает предположения об

ограниченном влиянии традиционных факторов риска в отношении ИБС у больных на ГД [24, 29, 30]. У больных с ИБС достоверно чаще находили изменения клапанов левых отделов сердца в виде их уплотнения и кальцификации, наряду с более высокими значениями расчетного давления в легочной артерии, что, очевидно, объясняется параллелизмом в прогрессировании поражения эндокарда, коронарных сосудов и миокардиальной дисфункции.

Отдельным моментом, требующим обсуждения, является ассоциация более высоких значений TnT с наличием признаков ИМ на момент включения больных в исследование. Поскольку случаи острого коронарного синдрома у больных в начале проспективного наблюдения были тщательно исключены, резонно предполагать, что склонность к некоторому повышению уровня этого маркера отражает развитие более глубокого хронического повреждения миокардиоцитов, вызываемого ИМ у диализных пациентов. Кроме того, данный показатель обладал независимым прогностическим влиянием в отношении выживаемости (см. ниже).

Результаты длительного проспективного наблюдения показали, что ИБС в группе гемодиализных пациентов имеет отчетливую склонность к прогрессированию, клинические признаки которого были выявлены более чем у половины. Из них в трети случаев имел место ОИМ, а у остальных отмечено ухудшение течения ИБС в виде нарастания функционального класса ИМ. Следует подчеркнуть и то, что в группе больных, у которых клинические признаки ИМ исходно отсутствовали, признаки ИБС *de novo* появились у каждого третьего. Немаловажно то, что наличие ИБС в начале наблюдения ассоциировалось с клиническими признаками нарастания СН, более выраженной в группе «прогрессоров». Полученные данные позволяют считать ИМ одним из эссенциальных факторов развития кардиальной дисфункции, которая, в свою очередь, является

основной причиной сердечно-сосудистой смертности больных на ГД [5, 31].

Проведенный анализ также определенно показал, что клиническое значение прогрессирования ИБС определяется высокой частотой неблагоприятных, в том числе фатальных исходов. У 66 из 119 больных произошли сердечно-сосудистые события, соответствующие выбранным «конечным точкам», а к завершению исследования в данной группе сердечно-сосудистая смертность составила 59%. Полученные данные недвусмысленно указывают на необходимость тщательного обследования пациентов на наличие ИМ в начале заместительной почечной терапии (ЗПТ) или при ее планировании. Тем более, что дебют или прогрессирование ИМ характерны для раннего периода после начала гемодиализа [5, 15].

Проведенный анализ показал, что структура клинических факторов, ассоциированных с прогрессированием ИБС у диализных больных, достаточно специфична. Из них только возраст относится к традиционным факторам риска ИБС. Патологические механизмы связей клинических показателей с прогрессированием ИМ требуют проведения отдельных исследований, хотя на этот счет могут быть высказаны некоторые предположения. По-видимому, у пациентов с неблагоприятным течением ИБС и кардиоваскулярным прогнозом повышенный уровень иммуноглобулинов и СРБ отражает персистирование хронического воспаления, известного патогенетического механизма развития сосудистых повреждений у больных на ГД [29, 32, 33]. Достоверное увеличение диаметра восходящей аорты, обнаруженное в группе «прогрессоров», вероятно, отражает патологические процессы ремоделирования ее стенки, что может иметь прямое отношение к коронарной перфузии. Не удивителен факт более высокой концентрации гомоцистеина плазмы крови – известного своими потенциальными негативными эффектами в отношении эндотелия – у обследованных больных с прогрессированием ИМ. В отличие от общей популяции уровень гомоцистеина у диализных пациентов в среднем существенно выше [34], поэтому его значения у пациентов, достигших «конечных» точек, в ходе проспективного наблюдения в 2 раза превышают общепопуляционную норму.

Нами была показана связь между снижением ДАД в последиализные сутки с прогрессированием ИМ. В то же время, ни преддиализный уровень АД, ни уровень АД в ходе процедуры ГД, ни уровень АД во вторые последиализные сутки с прогнозом ИМ связаны не были. Ранее также была показана

отчетливая связь низкого преддиализного ДАД и увеличения риска смерти у диализных больных [35, 36]. Диастолическое давление в аорте является входным давлением в систему коронарного кровообращения. Сжатие интрамиокардиальных сосудов при сокращении ограничивает кровоток в период систолы, поэтому перфузия миокарда, особенно его субэндокардиальных слоев в физиологических условиях в большей степени определяется диастолическим давлением в аорте, нежели систолическим [37]. Косвенным подтверждением значения уровня ДАД в генезе ИМ у диализных больных может служить тот факт, что наибольшее количество эпизодов депрессии ST регистрируются в первые сутки после процедуры ГД, когда и междиализные значения АД (включая ДАД) являются самими низкими [38, 39]. Кроме того, ранее нами были показаны прямые связи между выраженностью ИМ и снижением ДАД, а также между текущим ДАД и пороговой частотой сердечных сокращений (ЧСС) развития ишемического эпизода у больных с ИБС на ГД [39]. С этих позиций можно объяснить клиническое значение снижения ДАД как фактора, способного провоцировать или усугублять ИМ.

Анализ прогностического значения ИБС у больных на ГД заключался в оценке выживаемости и соответствующих рисков. Кумулятивная сердечно-сосудистая выживаемость за 7 лет проспективного наблюдения была почти в 2 раза ниже в группе больных с признаками ИМ на момент включения в исследование. При многомерном логистическом моделировании нами продемонстрировано, что ИБС является высокодостоверным и независимым предиктором кардиоваскулярной смерти, относительный риск которой при наличии клинических признаков ИМ увеличивается почти в 3 раза. Ранее в проспективном исследовании было продемонстрировано вполне ожидаемое неблагоприятное прогностическое значение ОИМ у больных на ГД [15]. Вместе с тем, нам впервые удалось получить убедительные данные о том, что любые клинические проявления ИМ оказывают существенное негативное влияние на сердечно-сосудистый прогноз в этой категории пациентов.

В представляемой работе было показано достоверное увеличение концентрации TnT у больных с ИБС без острых коронарных синдромов. Данный показатель также являлся независимым предиктором смерти от сердечно-сосудистых причин: при $TnT \geq 0,05$ нг/мл относительный риск кардиальной смерти увеличивался в 5 раз при существенном снижении кумулятивной выживаемости. Интересно, что именно такие значения TnT ассоциирова-

лись со снижением проспективной выживаемости у больных на ГД без диабета, однако при значительно более коротких сроках наблюдения [40]. Можно предполагать, что уровень ТнТ в циркуляции у больных с уремией вне развития острых коронарных синдромов является интегральным показателем текущего состояния миокарда на фоне известных патологических процессов – гипертрофии, фиброза, сосудистых изменений, кальцификации [41], которые тесно связаны и с ИМ. Вероятно, этим определяется клиническое значение данного показателя, как важного прогностического фактора в популяции больных на гемодиализе [42, 43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования показано важное клиническое и прогностическое значение ИБС у больных на гемодиализе, что дает основания для проведения дополнительных исследований патогенетических механизмов ее развития и прогрессирования. Полученные данные о высокой кардиоваскулярной смертности, ассоциированной с ИБС, определенно указывают на необходимость своевременного применения диагностических и лечебных интервенций в отношении ИМ у пациентов, получающих лечение гемодиализом. Такая тактика должна включать проведение регулярного скрининга ИМ до или сразу после начала ЗПТ; при выявлении признаков ИБС своевременную фармакотерапию, проведение ангиографической диагностики и, при наличии показаний, выполнение хирургической реваскуляризации миокарда. Применение такого подхода к раннему выявлению и коррекции ИБС может быть существенным фактором улучшения эффективности лечения гемодиализом за счет предупреждения прогрессирования дисфункции миокарда, развития других инвалидизирующих или фатальных сердечно-сосудистых осложнений и увеличения продолжительности жизни больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Levey AS, Eknogan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 828-833
2. Fleischmann EH, Bower JD, Salahudeen AK. Are conventional cardiovascular risk factors predictive of two-year mortality in hemodialysis patients? *Clin Nephrol* 2001; 56 (3): 221-230
3. Elsner D. How to diagnose and treat coronary artery disease in the uremic patient: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1103-1108
4. Johnston N, Dargie H, Jardine A. Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Heart* 2008; 94: 1080-1088
5. U. S. Renal Data System: USRDS 2010 Annual Data Report, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2010
6. Zavy AS, Beto JA, Corondo BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What we know? What we do need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853-906
7. Herzog CA. How to manage the renal patients with coronary heart disease: The agony and the ecstasy of opinion-based medicine. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2556
8. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MG. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998a; 32 [Suppl 3]: 112-119
9. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002; 57 (5): 327-335
10. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004; 65: 2380-2389
11. Gurm HS, Gore JM, Anderson FA Jr, Wyman A, Fox KA, Steg PG, et al. Comparison of acute coronary syndrome in patients receiving versus not receiving chronic dialysis (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE] Registry). *Am J Cardiol* 2012; 109: 19-25
12. Herzog ChA, Littrell K, Arko Ch et al. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States. *Circulation* 2007; 116: 1465-1472
13. Stack AG, Bloembergen WE. Prevalence and clinical correlates of coronary artery disease among new dialysis patients in the United States: a cross sectional study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1516-23
14. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G et al. HEMO Study Group. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004; 65: 2380-2389
15. Sánchez-Perales C, Vázquez-Ruiz de Castroviejo E, Segura-Torres P et al. Incidence of acute myocardial infarction in the evolution of dialysis patients. *Nefrologia* 2012; 32(5): 597-604
16. Daugirdas J.T. Second generation logarithmic estimates of single – pool variable volume KT-V: An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1205-1213
17. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy finding. *Am J Cardiol* 1986; 57 (6): 450-458
18. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien ET et al. An epidemiological approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgium population study. *Blood Press Monit* 1996; 1: 13-26
19. Staessen JA, Beilin L, Parati G et al. Task force VI clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 1999; 4: 319-331
20. Ditchburn CJ, Hall JA, de Belder M et al. Silent myocardial ischaemia in patients with proved coronary artery disease: a comparison of diabetic and non-diabetic patients. *Postgrad Med J* 2001; 77(908): 395-398
21. Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C et al. DYNAMIT investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials* 2011; 12-23
22. Kim SB, Lee SK, Park JS, Moon DH. Prevalence of coronary artery disease using thallium-201 single photon emission computed tomography among patients newly undergoing chronic peritoneal dialysis and its association with mortality. *Am J Nephrol* 2004; 24: 448-452
23. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC et al. Dobutamine stress echocardiography and the resting but not exercise electrocardiograph predict severe coronary artery disease in renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2207-2214
24. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factor in end stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 85: 105-110
25. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 1548-1555
26. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Takishita S. Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on

chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 61: 717-726

27. Foucan L, Deloumeaux J, Hue K et al. High pulse pressure associated with cardiovascular events in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1457-1462

28. Ishimitsu T, Nakano N, Sudo Y, Akashiba A. Predictive significance of blood pressure values for the incidence of cardiovascular events in chronic hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2008; 31: 1703-1709

29. Yao Q, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38 (5): 405-416

30. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Мнускина ММ. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2003; 7 (Прил. 1): 7-13.

31. Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY, Abbot KC. Incident acute coronary syndromes in chronic dialysis patients in the United States. *Kidney Int* 2002; 62: 1799-1805.

32. Hase H, Tsunoda T, Tanaka Y et al. Risk factors for de novo acute cardiac events in patients initiating hemodialysis with no previous cardiac symptom. *Kidney Int* 2006; 70: 1142

33. Joki N, Tanaka Y, Ishikawa H et al. Optimum second screening point for detection of coronary artery disease in hemodialysis patients without advanced coronary artery disease. *Am J Nephrol* 2009; 29 (5): 420-425

34. Добронравов ВА, Голубев РВ. Гипергомоцистеинемия – фактор риска сердечно-сосудистых поражений у диализных больных и в общей популяции. *Нефрология* 2004; 8 (Прил 2): 44-49

35. Amar J, Vernier I, Rossignol E et al. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57 (6): 2485

36. Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K et al. Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1212-1217

37. Spaan J, Kolyva C, van den Wijngaard J. et al. Coronary structure and perfusion in health and disease. *Philos Transact A. Math Phys Eng Sci* 2008; 13: 3137-3153

38. Добронравов ВА, Боровская ЕА, Владимирова ЮФ, Смирнов АВ. Динамика артериального давления и его суточного профиля у пациентов на стандартном программном гемодиализе: данные двухсуточного мониторингирования. *Нефрология* 2009; 8(Прил. 2): 44-49

39. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Владимирова ЮФ, Боровская ЕА. Связь между развитием эпизодов ишемии миокарда и изменениями артериального давления у больных с ИБС, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2008; 12(3):24-35

40. Hoher B, Ziebig R, Altermann C et al. Different impact of biomarkers as mortality predictors among diabetic and nondiabetic patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (9): 2329-2337

41. Amann K, Wanner C, Ritz E. Cross-talk between the kidney and the cardiovascular system. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2112

42. deFilippi C, Seliger SL, Kelley W, Duh SH, Hise M, Christenson RH, Wolf M, Gaggin H, Januzzi J Interpreting cardiac troponin results from high-sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2012; 58(9): 1342-1351

43. McGill D, Talaulikar G, Potter JM, Koerbin G, Hickman PE. Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure. *Clin Chim Acta* 2010; 411(13-14): 936-939

Поступила в редакцию 09.01.2012 г.

Принята в печать 21.01.2013 г.

© Я.Ю.Пролетов, Е.С.Саганова, О.В.Галкина, И.М.Зубина, Е.О.Богданова, В.Г.Сиповский, А.В.Смирнов, 2013
УДК [616.611-002-036.12:616.61-001]-02:575.17

*Я.Ю. Пролетов¹, Е.С. Саганова¹, О.В. Галкина², И.М. Зубина²,
Е.О. Богданова², В.Г. Сиповский², А.В. Смирнов^{1,2}*

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ БИОМАРКЕРОВ В ОЦЕНКЕ ХАРАКТЕРА ХРОНИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ГЛОМЕРУЛОПАТИЯМИ

*Ia.Iu. Proletov, E.S. Saganova, O.V. Galkina, I.M. Zubina, E.O. Bogdanova,
V.G. Sipovskii, A.V. Smirnov*

THE ROLE OF SEVERAL BIOMARKERS IN ESTIMATION OF KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH PRIMARY GLOMERULOPATHIES

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучение характера взаимосвязи между биомаркерами и клинико-морфологическими параметрами, отражающими степень гломерулосклероза, тубулоинтерстициального склероза и атрофии канальцев у пациентов с первичной гломерулярной патологией. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В поперечно-срезовое по дизайну исследование был включен 71 пациент нефрологических отделений, которым выполнялась диагностическая нефробиопсия. По результатам световой, электронной микроскопии, иммунофлюоресцентного исследования у 23 (32,4%) пациентов выявлена IgA-нефropатия (мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит), у 14 (19,7%) – фокально-сегментарный гломерулосклероз, у 22 (31,0%) – мембранозная нефropатия, у 12 (16,9%) – болезнь минимальных изменений. Помимо стандартных лабораторных и инструментальных методик, произведена оценка уровня цистатина-С, NGAL в сыворотке крови, цистатина-С, NGAL, нефрина – в суточной моче. Степень выраженности гломерулосклероза, тубулоинтерстициального склероза, атрофии канальцев оценивались количественно и полуколичественно. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), определенная по цистатину-С сыворотки крови, наиболее точно отражала выраженность гломерулосклероза. NGAL сыворотки крови коррелировал с СКФ по цистатину-С и уровнем нефринурии. Уровень NGAL мочи был связан с выраженностью атрофии канальцев; экскреция NGAL и цистатина-С с мочой достигла максимальных значений у пациентов с высокой протеинурией. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Для оценки выраженности гломерулосклероза у пациентов с первичной гломерулярной патологией предпочтительно использование определение СКФ по цистатину-С. Выраженность атрофии канальцев наиболее точно отражает экскреция NGAL с мочой. NGAL сыворотки характеризует начальные этапы повреждения клеток клубочка. Экскреция NGAL и цистатина-С с мочой зависит от протеинурии, что ограничивает их использование в диагностике острого повреждения почек (ОПП) у пациентов с гломерулярной патологией и высокой протеинурией.

Ключевые слова: биомаркеры, цистатин-С, NGAL, нефрин, гломерулонефрит.

ABSTRACT

THE AIM: assessment of relationship between level of biomarkers and clinical and pathomorphological signs of glomerular, tubular sclerosis and tubular atrophy in patients with primary glomerular disease. **PATIENTS AND METHODS.** In cross-section study 71 patients hospitalized in department of nephrology with performed renal biopsies were included. According the results of light and electron microscopy 23 (32.4%) patients had IgA-nephropathy (mesangial proliferative glomerulonephritis), 14 (19.7%) – focal segmental glomerulosclerosis, 22 (31.0%) – membranous nephropathy, 12 (16.9%) – minimal change disease. Besides standard laboratory and instrumental investigations the level of serum cystatin-C and NGAL, urine cystatin-C, NGAL, nephrin were measured. Glomerulosclerosis, tubulointerstitial sclerosis and tubular atrophy were estimated quantitatively and semi quantitatively. **RESULTS.** GFR estimated using cystatin-C most accurately reflects the degree of glomerular sclerosis. Serum NGAL correlated with GFR estimated using cystatin-C and level of nephrinuria. Urine NGAL and tubular atrophy correlated as well; the rates of urine NGAL and cystatin-C excretion were the highest in patients with high range proteinuria. **CONCLUSION.** The applying of GFR estimated using cystatin-C is preferable in assessment of glomerulosclerosis degree. Urine NGAL excretion most accurately shows the severity of tubular atrophy while serum NGAL reflects the earliest stages of glomerular cell injury. Urine excretion of NGAL and cystatin-C depends on proteinuria and this fact should limit their exploitation in acute kidney injury diagnostics in patients with primary glomerulopathies and high range of proteinuria.

Key words: biomarker, cystatin-C, NGAL, nephrin, glomerulonephritis.

Смирнов А.В. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17,
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54, НИИ Нефрологии; E-mail:
smirnov@nephrol.ru

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних лет широко обсуждается возможность диагностики острого повреждения почек (ОПП) и хронической болезни почек (ХБП) с помощью определения концентрации молекул, являющихся «свидетелями» и не всегда участниками патологического процесса, так называемых биомаркеров. Было предложено достаточно большое количество маркеров ОПП [1]. В настоящее время имеется доказательная база, основанная, в том числе, и на мета-анализах [2, 3], подтверждающая целесообразность определения концентрации в крови и моче таких веществ, как цистатин-С, нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL), связывающий жирные кислоты протеин печеночного типа (L-FABP), молекула почечного повреждения (KIM-1), интерлейкин-18 [4].

Для оценки же течения ХБП в клинической практике на протяжении длительного времени используются такие параметры, как уровень креатинина крови, протеинурия, микроальбуминурия, определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) различными методами. Однако эти показатели, отражая в определенной степени изменения гломерулярного аппарата, не несут информации о повреждении тубулоинтерстиция, фиброзирование которого, как это было установлено в многочисленных клинко-морфологических исследованиях, определяет прогрессию почечной дисфункции, а следовательно, и прогноз болезни [5–7]. Данное обстоятельство послужило поводом для попытки использовать маркеры повреждения тубулоинтерстиция, уже оправдавшие себя в диагностике ОПП, для оценки характера повреждения почек при хронической почечной патологии [8]. В одной из первых подобных работ была продемонстрирована возможность прогнозирования прогрессии почечной дисфункции на основании измерения базальных значений NGAL в сыворотке крови и моче [9]. В нашем исследовании с целью оценки гломерулярного повреждения определялся уровень цистатина-С сыворотки и нефрина мочи, являющегося структурным компонентом щелевой диафрагмы, наличие которого в моче отражает нарушение структуры подоцита, определяющее развитие склероза клубочков при первичной гломерулярной патологии [10]. В качестве маркеров канальцевого повреждения использовались цистатин-С мочи, характеризующий повреждение проксимальных канальцев, и NGAL сыворотки крови и мочи, отражающий состояние и проксимальных, и дистальных канальцев. Целью работы явилось изучение характера взаимосвязи между биомаркерами и

клинко-морфологическими параметрами, отражающими степень гломерулосклероза, тубулоинтерстициального склероза и атрофии канальцев у пациентов с первичной гломерулярной патологией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В поперечно-срезовое по дизайну исследование были включены пациенты, госпитализированные в клинику пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, которым выполнялась диагностическая нефробиопсия, по результатам которой верифицировано наличие первичных гломерулопатий. Исключались пациенты, переносившие острое повреждение почек (в соответствии с критериями AKIN, 2007 г.), больные с онкологической патологией, тяжелыми инфекционными заболеваниями, дисфункцией щитовидной железы, злоупотреблением алкоголем, тяжелой сердечно-сосудистой или дыхательной недостаточностью.

В исследуемую группу вошел 71 пациент, из них мужчин – 39 (54,9%), женщин – 32 (45,1%), средний возраст $42,4 \pm 16,6$ года. В зависимости от морфологического варианта нефропатологии больные распределились по следующим группам: IgA-нефропатия (мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит) – 23 человека (32,4%), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – 14 (19,7%), мембранозная нефропатия (МН) – 22 (30,1%), болезнь минимальных изменений (БМИ) – 12 (16,9%). У всех пациентов проанализирован клинический вариант течения нефропатии (длительность заболевания, азотемии, наличия артериальной гипертензии и ее степень, длительность и характер мочевого синдрома, объем и эффект проводимой терапии, в том числе патогенетической), выполнены стандартные лабораторные и инструментальные исследования.

Исследование уровня биомаркеров проводилось в суточной моче, собранной за сутки, предшествующие нефробиопсии, сыворотке крови, взятой натощак в день нефробиопсии. Биоматериал собирали согласно стандартной методике, принятой при выполнении лабораторных тестов, центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин, после чего проводили исследования, при необходимости материал аликвотировали и хранили при температуре -80°C до момента проведения методики. Во всех образцах сыворотки измеряли концентрации цистатина С (CysC), липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), в образцах мочи измеряли концентрации CysC, NGAL, нефрина (Nphrn). Содержание CysC определяли методом иммунотурбидиметрии (наборы фирмы

Таблица 1

Результаты основных клинико-лабораторных параметров

Показатель	1 – БМИ (n=12)	2 – ФСГС (n=14)	3 – МН (n=22)	4 – IgA (n=23)	Вся группа (n=71)	Различие в группах при p<0,05
Пол, М/Ж	6/6	8/6	14/8	12/11	39/32	3/4
Возраст, лет	33,4±17,4	49,8±17,0	50,1±12,2	35,2±14,8	42,4±16,6	1/2 1/3 2/4 3/4
Креатинин сыворотки крови, ммоль/л	0,064 (0,056–0,077)	0,132 (0,097–0,200)	0,097 (0,081–0,110)	0,12 (0,08–0,17)	0,1 (0,074–0,138)	1/2 1/3 1/4 2/3 3/4
Мочевина сыворотки крови, ммоль/л	4,9 (2,8–4,9)	9,1 (5,1–14,5)	5,8 (4,7–7,4)	7,9 (4,3–14,1)	5,9 (4,3–10,8)	1/2 1/3 1/4 2/3
Общий холестерин сыворотки крови, ммоль/л	8,13 (7,09–9,49)	6,4 (5,7–7,0)	7,8±2,5	5,6 (4,0–7,2)	6,7 (5,34–8,31)	1/2 1/4 3/4
Гемоглобин, г/л	138±22	132±26	132±13	130±25	132±22	НД
Общий белок сыворотки крови, г/л	52,0±11,7	56,4±9,3	51±17	62,6±9,7	56,4±11,3	1/4 3/4
Альбумин сыворотки крови, г/л	20,7±9,4	27,8±8,6	23 (11,3–44,0)	34,8±7,1	28,3±8,1	1/2 1/4 2/4 3/4
Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м ²	136,4±48,4	77,6±33,5	103,6±31,15	77,0±44,7	95,3±44,8	1/2 1/3 1/4
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	112,4±30,7	54,2±30,0	74,6±18,7	61,3±35,0	72,9±34,5	1/2 1/3 1/4 2/3
Суточная потеря белка, г/сут	7,6 (2,8–11,2)	6,2(4,50–6,8)	5,4 (1,9–13,1)	1,4 (1,0–6,2)	4,7 (1,3–9,7)	1/2 1/4 2/4 3/4

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: БМИ – болезнь минимальных изменений, ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз, МН – мембранозная нефропатия, IgA – IgA-нефропатия.

«Alfreda Pharma Corporation», Japan) на приборе «Furuno CA-90» («Furuno Electric Co., Ltd.», Japan). Биомаркеры повреждения почек – NGAL (наборы фирмы «BioVendor», «Czech Republic») и Nphrn («Uscn Life Science Inc.», China) – определяли методом иммуноферментного анализа. Оптическую плотность образцов измеряли на полуавтоматическом ридере планшетного типа («ImmunoChem 2100», USA). Исследования проводились на базе НИЛ биохимического гомеостаза организма НИИ Нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. СКФ по цистатину С рассчитывалась при помощи формулы Ноек (2003).

Для патогистологического исследования фрагменты почечной паренхимы фиксировались незамедлительно после получения образцов ткани в 4% параформальдегиде на фосфатном буфере, pH 7,4, в течение 24 ч при комнатной температуре. После стандартной обработки тканевых фрагментов (обезживание и пропитка) из парафиновых блоков были приготовлены 4–5 мкм серийные срезы. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа (PAS), трихромальной окраской (Masson), по Джонсу, Вейгерту (Veigert), конго красным. Изучение патоморфологических изменений проводилось в светооптическом микроскопе «Carl Zeiss Imager Z 2» (Германия). Патоморфологические изменения оценивались количественно и полуколичественно (0 – нет изменений, 1 – до

25% анализируемых срезов нефробиоптата, 2 – до 50%, 3 – более 50 % анализируемого объекта). Иммунофлюоресцентное исследование (прямая флюоресценция) осуществлялось на криостатных срезах с использованием FITC-меченых антител производство «ДАКО» (Дания). Во всех биопсиях анализировалась депозиция в структурах нефрона IgA, IgM, IgG, C3c, C1q, фибриногена, каппа и лямбда легких цепей. Локализация и интенсивность продукта реакции оценивались полуколичественно по интенсивности свечения флюорохрома (FITC – от 0 до +++). Для ультраструктурного анализа биоптаты почек фиксировались в альдегидном фиксаторе и после стандартной проводки заливались в эпоксидные смолы. Ультратонкие срезы после контрастирования анализировались в трансмиссионном микроскопе «Jeol-7A» (Япония). Исследования проводились на базе НИЛ клинической иммунологии и морфологии НИИ Нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica 6.0 for Windows). Использовались стандартные методы параметрической и непараметрической статистики. Данные в таблицах представлены в виде среднего и стандартного отклонения в случае правильного распределения, медианы и межквартильного размаха – при неправильном.

Таблица 2

Распределение пациентов по стадиям ХБП

Стадия ХБП	1 – БМИ (n=12)	2 – ФСГС (n=14)	3 – МН (n=22)	4 – IgA (n=23)	Вся группа (n=71)
1	9	0	4	2	15
2	1	1	8	3	13
3	1	4	1	2	8
4	0	1	0	0	1
5	0	2	0	2	4

Примечание. При распределении учитывалась СКФ по СКД-EPI.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные клиничко-лабораторные показатели представлены табл. 1.

В группах с МН и ФСГС были пациенты более старшего возраста. Более низкий уровень креатинина и мочевины был зафиксирован в группах с БМИ и МН. Распределение по стадиям ХБП отражено в табл. 2.

Суточная протеинурия была достоверно ниже в группе больных с IgA-нефропатией, чем у пациентов с непролиферативными формами гломерулонефритов (БМИ, МН, ФСГС; $n=48$) ($p=0,006$). По уровню альбумина сыворотки крови наивысшие значения наблюдались у пациентов с IgA-нефропатией по сравнению с остальными группами. Более высокий уровень общего холестерина отмечался в группах пациентов с непролиферативными формами

Из рис. 1 следует, что нормальное распределение наблюдалось в значениях NGAL сыворотки, СКФ по цистатину-С, ненормальное – NGAL, цистатин-С, нефрин мочи, что определяло использование методов параметрической или непараметрической статистики при обработке результатов. В табл. 3 представлены значения биомаркеров.

СКФ, рассчитанная различными методами (клиренс креатинина, СКД-EPI, по цистатину-С) в

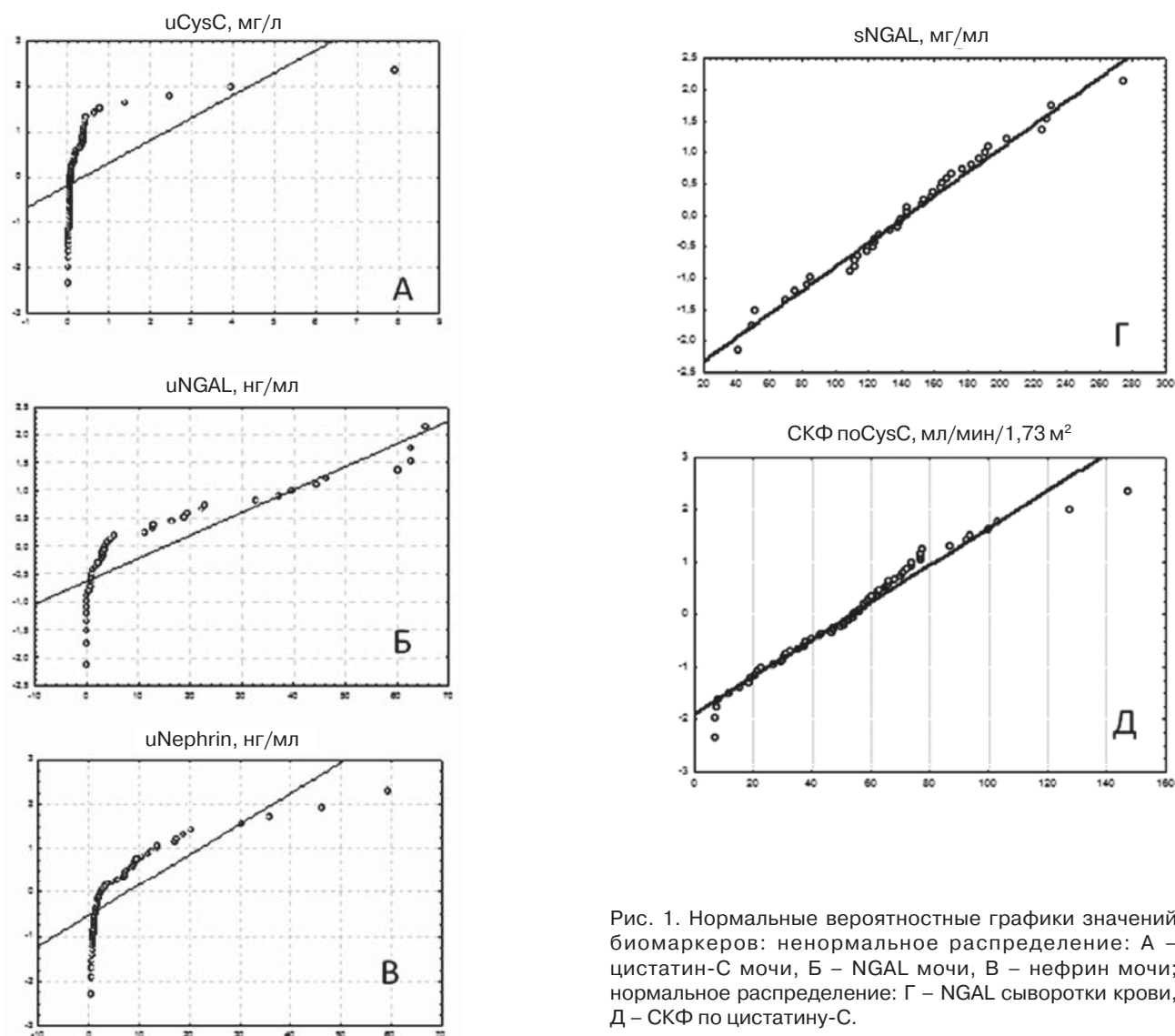


Рис. 1. Нормальные вероятностные графики значений биомаркеров: ненормальное распределение: А – цистатин-С мочи, Б – NGAL мочи, В – нефрин мочи; нормальное распределение: Г – NGAL сыворотки крови, Д – СКФ по цистатину-С.

Таблица 3

Данные по уровням биомаркеров

Показатель	1 – БМИ (n=12)	2 – ФСГС (n=14)	3 – МН (n=22)	4 – IgA (n=23)	Вся группа (n=71)	Различие в группах при $p<0,05$
СКФ по ЦисС, мл/мин/1,73 м ²	81,1±32,4	37,5±18,8	55,9±17,4	46,5±26,2	53,6±27,1	1/2 1/3 1/4 2/3
Цистатин-С сыворотки крови, мг/л	1,11 (0,79-1,27)	1,98 (1,45-2,96)	1,31 (1,11-1,56)	1,62 (1,15-3,07)	1,35 (1,11-2,04)	1/2 1/3 1/4 2/3
Цистатин-С мочи, мг/л	0,051 (0,028-0,089)	0,140 (0,055-0,389)	0,115 (0,050-0,300)	0,050 (0,050-0,361)	0,08 (0,05-0,34)	1/2 1/3
NGAL сыворотки крови, нг/мл	142,9±51,2 n=11	163,6±143,8 n=8	149,4±51,3 n=13	118,0±56,8 n=9	143±51 n=41	НД
NGAL мочи, нг/мл	3,12 (0,03-5,28) n=11	22,6 (15,35-53,66) n=8	3,03 (0,05-12,92) n=13	1,82 (1,03-39,76) n=9	3,59 (0,98-22,33) n=41	1/2 2/3
Нефрин мочи, нг/мл	9,88 (4,35-16,31) n=8	4,80 (1,40-11,91) n=13	2,43 (1,12-7,23) n=21	1,67 (0,94-7,16) n=18	2,58 (1,14-9,10) n=60	1/2 1/3 1/4

Таблица 4

Результаты морфологического исследования

Показатель	1 – БМИ (n=12)	2 – ФСГС (n=14)	3 – МН (n=22)	4 – IgA (n=23)	Различие в группах при $p<0,05$
Доля клубочков с глобальным гломерулосклерозом	0	0,14±0,08	0,06±0,07	0,26±0,22	1/2 1/4 2/3 3/4
Доля клубочков с сегментарным склерозом	0	0,15±0,09	0,04±0,06	0,13±0,1	
Суммарная доля клубочков со склерозом	0	0,29±0,11	0,09±0,1	0,39±0,28	
Склероз тубулоинтерстиция ≥10%/<10%	0/12	11/3	14/8	16/7	1/2 1/3 1/4
Атрофия канальцев ≥50%/<50%	0/12	10/4	3/19	12/11	1/4 3/4

группе БМИ была достоверно выше по сравнению с остальными группами. Также выявлено различие по СКФ по CysC и СКД-EPI между пациентами с МН и ФСГС, что не было отмечено в отношении клиренса креатинина.

Различий NGAL сыворотки (sNGAL) в группах не выявлено. Наивысший уровень NGAL мочи (uNGAL), как и цистатина-С мочи (uCysC), наблюдался у пациентов с ФСГС, тогда как наивысшая нефринурия отмечалась у пациентов с БМИ.

Данные морфологического исследования приведены в табл. 4.

При анализе морфологических изменений в биоптате при световой микроскопии (гломерулярный, тубулоинтерстициальный склероз, атрофия канальцев) в группе БМИ выявлено не было. Выраженность гломерулосклероза была меньше у пациентов с МН при отсутствии достоверных различий между ФСГС и IgA. Атрофия канальцев была меньше у пациентов с МН.

Степень выраженности гломерулосклероза обратно коррелировала с СКФ, оцененной различными методами: по клиренсу креатинина ($r=-0,41$, $p<0,05$), СКФ по СКД-EPI ($r=-0,49$, $p<0,05$), по CysC ($r=-0,56$, $p<0,05$) (рис. 2).

В группе пациентов с IgA-нефропатией степень гломерулосклероза была связана лишь с СКФ, рассчитанной по СКД-EPI ($r=-0,46$, $p<0,05$) и СКФ, измеренной по уровню CysC крови ($r=-0,55$, $p<0,05$), но не с клиренсом креатинина ($p>0,05$). Среди пациентов с МН только СКФ по CysC отражала выраженность гломерулосклероза ($r=-0,42$, $p<0,05$) в отличие от других методов оценки СКФ. Достоверной корреляционной связи между гломерулярным, тубулоинтерстициальным склерозом, атрофией канальцев и экскрецией цистатина-С в суточной моче среди всех групп пациентов не получено ($p>0,05$).

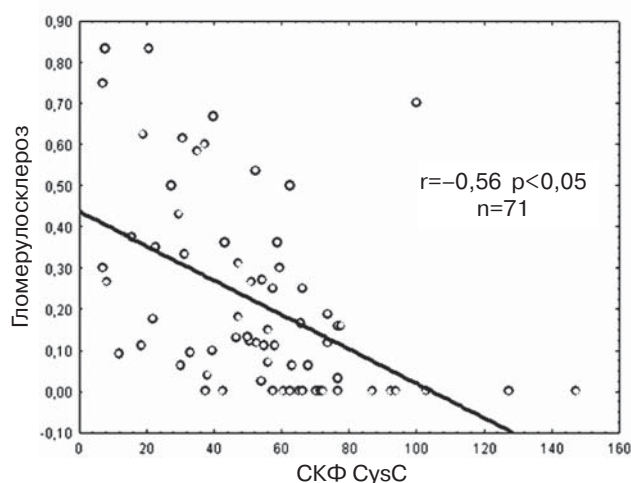


Рис. 2. Корреляция гломерулосклероза с СКФ, определенной по цистатину-С, в общей группе.

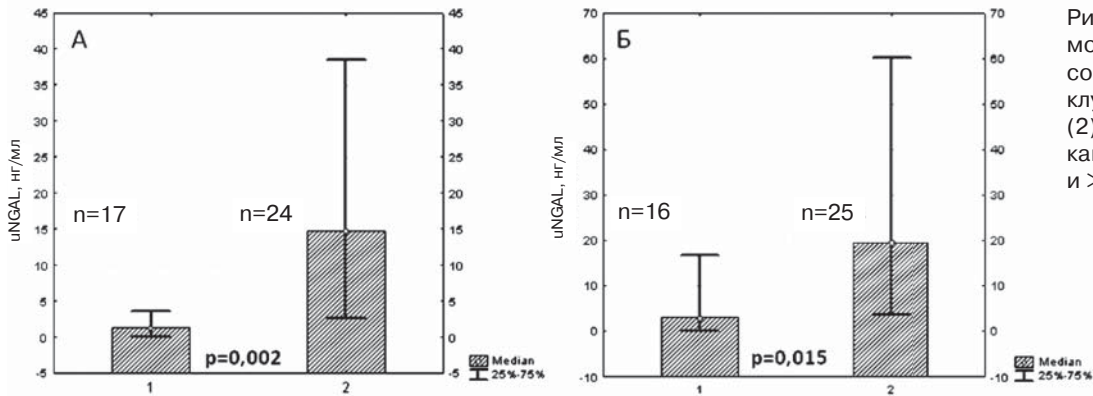


Рис. 3. Уровень NGAL мочи: А – в группах со склерозом <10% клубочков (1) и >10% (2), Б – с атрофией канальцев <50% (1) и >50% (2).

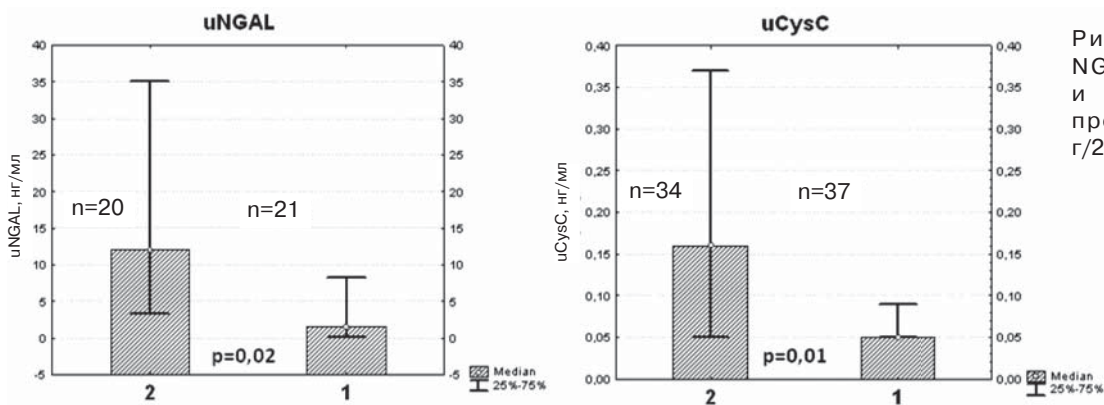


Рис. 4. Уровень NGAL CysC мочи и в группах с протеинурией >5 г/24 (2) <5 г/24 (1).

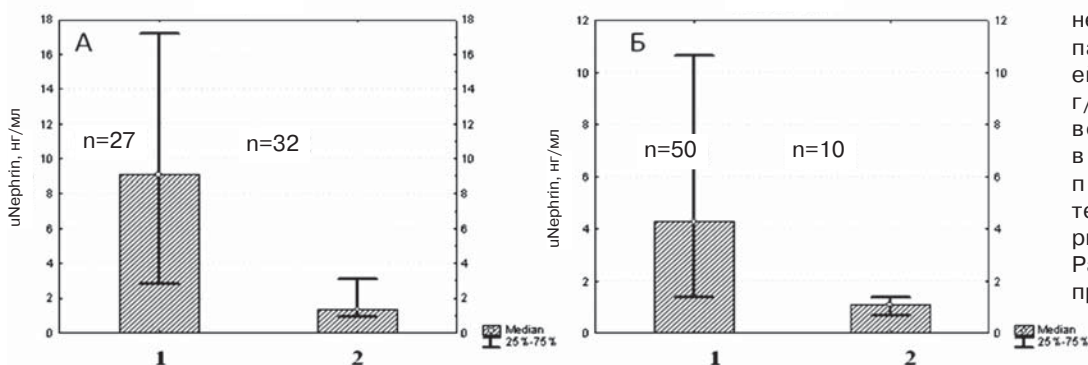


Рис. 5. А – уровень нефринурии в группах с протеинурией >5 г/24 (1) и <5 г/24 (2); Б – уровень нефринурии в зависимости от предшествующей терапии циклоспорином 16±3 мес (2). Различия в группах при $p < 0,001$.

Значения sNGAL и uNGAL между собой не были взаимосвязаны ($r=0,18$). sNGAL коррелировал с СКФ, определенной по CysC ($r=-0,34$, $p<0,05$), но не с СКФ по CKD-EPI и клиренсом креатинина ($r=-0,16$, $r=-0,05$ соответственно). Корреляция sNGAL с морфологическими параметрами (склероз клубочков, атрофия канальцев, тубулоинтерстициальный склероз) отсутствовала. uNGAL был достоверно выше в группе пациентов с более выраженным гломерулосклерозом. Более высокий уровень uNGAL отмечался у пациентов с атрофией канальцев более 50% ($p<0,05$). Данные закономерности подтверждались и при оценке линейной корреляции ($r=0,43$, $r=0,45$ для гломерулярного склероза и атрофии канальцев соответственно при $p<0,05$) (рис. 3).

Наибольшие значения uNGAL и uCysC были в группах больных с суточной протеинурией более 5 г/сут (рис. 4), что соответствует данным, полученным при корреляционном анализе ($r=0,35$, $r=0,33$ соответственно при $p<0,05$). В группе пациентов с IgA-нефропатией достоверной связи между uNGAL, uCysC и уровнем протеинурии получено не было. Также имелась обратная взаимосвязь uNGAL и uCysC с СКФ независимо от метода ее определения.

Так, при наличии корреляции между sNGAL и СКФ, определенной по CysC ($r=-0,58$), наблюдалось ее отсутствие с уровнем нефринурии. Также в этой группе СКФ по CysC отчетливо коррелировала с морфологической картиной ($r=-0,55$, $r=-0,57$, $r=-0,78$ с гломерулосклерозом, тубулоинтерстици-

альным склерозом и атрофией канальцев соответственно при $p < 0,05$). СКФ по CKD EPI и клиренс креатинина данные закономерности не отражали. Имелось соотношение sNGAL и CysC мочи (uCysC) с нефринурией ($r=0,37$, $r=0,49$ соответственно при $p < 0,05$). Уровень нефринурии при описанной выше корреляции с уровнем sNGAL в общей группе и группе МН и ФСГС коррелировал с уровнем протеинурии ($r=0,64$ и $r=0,74$ соответственно при $p < 0,05$). Также было выявлено достоверное различие между уровнем нефринурии в группе пациентов с непролиферативными гломерулопатиями, получавшими и не получавшими до этого терапию циклоспорином и глюкокортикоидами (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Традиционные маркеры почечного повреждения, используемые в нефрологии, отражают функциональные изменения, которые являются более поздними по отношению к нарушению структуры различных компартментов нефрона. В свою очередь, биопсия почки, являясь «золотым» стандартом диагностики в нефрологии, остается дорогостоящей инвазивной методикой. Данное обстоятельство предопределило необходимость изучения биомаркеров повреждения почек, обоснованность использования которых уже получила подтверждение в диагностике ОПП [4]. Только в последние годы некоторые из них стали применяться для оценки степени выраженности хронического повреждения и темпов прогрессирования хронической почечной патологии.

В нашей работе были исследованы такие биомаркеры, как цистатин С, NGAL, нефрин. В отличие от других исследований оценивалось содержание не только в утренней порции, но и в суточной моче, а также в сыворотке крови. Из всех биомаркеров со степенью выраженности гломерулосклероза при различных формах гломерулопатий (МН, ФСГС, IgA-нефропатия) более достоверно коррелировала СКФ по цистатину-С, рассчитанная по формуле Ноек.

Полученные данные соотносятся с представлением о том, что использование традиционных методик в оценке СКФ не является вполне точным [11]. Это обусловлено как внепочечными факторами, влияющими на концентрацию креатинина (пол, расовая принадлежность, объем мышечной массы и т.д.), так и особенностями его метаболизма (увеличение секреции креатинина на поздних стадиях ХБП и др.). Даже 50% снижение СКФ нередко ассоциировано с нормальной концентрацией креатинина сыворотки [12–14]. Рядом исследований продемонстрировано, что CysC является более точным

маркером СКФ, чем сывороточный креатинин [15], в особенности при незначительном или умеренном снижении СКФ, у пациентов с сахарным диабетом [16, 17], а также после трансплантации почки [18]. В проспективном исследовании было показано, что прогрессирование почечной дисфункции у пациентов с хроническими гломерулопатиями ассоциировано с исходным высоким уровнем CysC [19]. Таким образом определение СКФ, рассчитанной по цистатину С, может быть использовано с целью оценки прогноза течения гломерулопатий.

При непролиферативных гломерулопатиях основным механизмом повреждения клубочка является нарушение структуры щелевидной диафрагмы и самого подоцита [10], тогда как при пролиферативных гломерулопатиях повреждение подоцита развивается на более поздних этапах патологического процесса [20]. Нефрин, трансмембранный протеин, являясь основным структурным компонентом щелевой диафрагмы, определяет ее структурную целостность, а также тесно взаимодействует с рядом других белков, экспрессирующихся в подоцитах [21, 22]. В экспериментальных исследованиях повреждение и дисрегуляция гена нефрина ассоциировались с развитием альбуминурии и такими морфологическими признаками, как деформация ножковых отростков подоцитов и гломерулосклероз [23, 24]. Публикации о значении определения уровня нефрина в моче в основном касаются исследований, посвященных диабетической нефропатии [25]. В исследовании пациентов с первичными вариантами гломерулярной патологии была выявлена прямая зависимость уровня нефринурии от артериальной гипертензии, длительности нефротического синдрома, вероятности его ремиссии в течение 6 мес в ответ на терапию [26]. Нефринурия отражает активное повреждение подоцитов с деструкцией щелевидной мембраны, при котором выраженных склеротических изменений в клубочке еще не развивается, что объясняет отсутствие соотношения нефринурии и гломерулосклероза в нашей работе. В то же время, была отмечена взаимосвязь уровней sNGAL и нефринурии при отсутствии соотношения sNGAL со склерозом клубочков, тубулоинтерстиция, атрофии канальцев. Еще в 2007 г. была высказана гипотеза о том, что NGAL мочи отражает активное, еще не проявившее себя морфологически, поражение клеток тубулярного эпителия [27]. С учетом особенностей кинетики NGAL, хорошо изученной на примере ОПП [28], вполне оправданным представляется положение о том, что у пациентов с гломерулопатиями sNGAL может отражать активное повреждение клеток

клубочка. Физиологическими функциями NGAL является восстановление поврежденного эпителия, контролируемое ремоделирование соединительной ткани, бактериостатическое действие [29]. Уровень сывороточного NGAL отражает так называемый системный пул, который фильтруется в клубочке с целью защиты проксимальных отделов нефрона, затем обратно реабсорбируясь, обеспечивая таким образом «системную» циркуляцию. Экспрессия в дистальных канальцах обусловлена необходимостью протекции нижних отделов урогенитального тракта от инфекции, которая, как предполагается, может сопутствовать почечному повреждению и составляет так называемый «мочевой пул» (рис. 6).

Соотношение sNGAL с уровнем нефрина в моче может указывать на отражение раннего, «активного» повреждения подоцитов, не являясь маркером склероза. Соответствует этой позиции и наличие взаимосвязи sNGAL с СКФ, определенной только по CysC, которая наиболее точно свидетельствует о клубочковом поражении. В группе пациентов с IgA-нефропатией данная взаимосвязь не прослеживалась, при этом соотношение sNGAL и СКФ по CysC сохранялось. Доказано, что изначально подоциты при IgA-нефропатии остаются незатронутыми, в первую очередь страдают мезангиальные, эндотелиальные клубочки, лишь при длительном, активном течении происходит вовлечение подоцитарного звена, что и обуславливает нарастание протеинурии, вплоть до развития нефротического синдрома [20]. Вполне вероятно, что определение уровня нефринурii у таких больных будет способствовать более раннему назначению терапии, направленной на сохранение их структуры. Ранее считалось, что терапевтический эффект циклоспорина и глюкокортикоидов при гломерулопатиях

с нефротическим синдромом обусловлен их иммуносупрессивным эффектом, лишь в последние годы было доказано, что это действие опосредовано влиянием на цитоскелет подоцитов [22]. Эти данные подтверждаются и в нашем исследовании. Так, в группе пациентов с МН и ФСГС, получавших в течение 16 ± 3 мес терапию циклоспорином и глюкокортикоидами, наблюдался достоверно более низкий уровень нефринурii (см. рис. 5, Б).

Учитывая особенности метаболизма цистатина-С, который свободно фильтруется в клубочке, затем полностью метаболизируется в проксимальных канальцах в процессе реабсорбции и не секретируется [30], определение его содержания в моче может являться ранним маркером для оценки состояния тубулоинтерстиция и функции клеток проксимальных канальцев. По результатам ряда работ продемонстрирована достоверная связь уровня экскреции цистатина-С с мочой и тубулярной дисфункцией у пациентов с повреждением тубулоинтерстиция [31, 32]. Однако в нашем исследовании взаимосвязи экскреции цистатина-С с мочой и морфологическими изменениями (склероз тубулоинтерстиция, атрофия канальцев) получено не было, что может быть объяснено особенностью пациентов, включенных в исследование (больные с первичной гломерулярной патологией), а также наличием высокого уровня протеинурии в исследуемой группе.

Нами обнаружено, что в группе пациентов с непролиферативными гломерулопатиями повышение уровня экскреции цистатина-С с мочой было обусловлено высокой протеинурией. Эти данные соответствуют результатам ряда как клинических, так и экспериментальных работ. Данное обстоятельство, по-видимому, объясняется общностью механизмов реабсорбции клетками

проксимальных канальцев альбумина и большинства низкомолекулярных белков посредством мегалин-кубинин рецептор-опосредованного эндоцитоза [33, 34].

Аналогичная закономерность наблюдалась и в отношении uNGAL. Ранее в некоторых экспериментальных [33] и клинических [35] исследованиях было отмечено, что высокая протеинурия обуславливает повышение экскреции NGAL с мочой. Помимо механизма конкуренции с альбумином

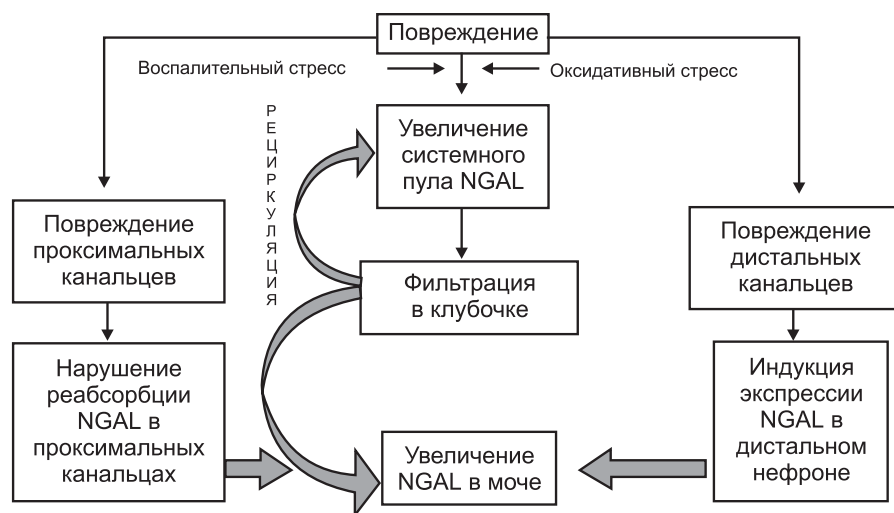


Рис. 6. Клиническая интерпретация увеличения уровней NGAL плазмы и мочи.

при мегалин-кубулин опосредованном эндоцитозе, нельзя исключать вклада повреждения канальцев, которое у данной когорты больных носит вторичный характер по отношению к изменению клубочка. На первый взгляд кажется парадоксальной выявленная при нашем исследовании зависимость уровня uCysC и uNGAL от гломерулосклероза, ведь у нефрологов данные маркеры, прежде всего, ассоциируются с поражением тубулоинтерстиция. Данный факт может быть объяснен особенностью исследуемой группы пациентов с первичным повреждением клубочкового аппарата, при котором изменения канальцев носили вторичный характер. Некоторую ясность может внести и высказанная в отношении NGAL К. Mori и К. Nakao еще в 2007 г. так называемая теория «лесного пожара», в соответствии с которой uNGAL отражает повреждение еще «живых», не погибших клеток тубулярного эпителия [27]. С нашей точки зрения, данное положение может быть применено и в отношении uCysC, что подтверждается наличием достоверной обратной связи между СКФ и уровнем экскреции данных маркеров с мочой, полученной по результатам данного исследования.

Таким образом, диагностическая значимость определения в моче CysC и NGAL в качестве маркеров ОПП при наличии высокой протеинурии является весьма ограниченной, особенно у пациентов с нефротическим синдромом, который может являться непосредственной причиной прerenального ОПП. С нашей точки зрения, у таких пациентов более обоснованным является измерение биомаркеров почечного повреждения в крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для оценки выраженности гломерулосклероза у пациентов с первичной гломерулярной патологией предпочтительно использование определения СКФ по цистатину-С. Выраженность атрофии канальцев наиболее точно отражает экскреция NGAL с мочой. NGAL сыворотки характеризует начальные этапы повреждения клеток клубочка. Экскреция NGAL и цистатина-С с мочой зависит от протеинурии, что ограничивает их использование в диагностике ОПП у пациентов с гломерулярной патологией и высокой протеинурией.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов АВ, Кучер АГ. Острое повреждение почки и острая почечная недостаточность: некоторые уроки международных инициатив. *Нефрология* 2008; 12 (3): 7-12
2. Haase M, Bellomo R, Devarajan P et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and

prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(6): 1012-1024

3. Zhang Z, Lu B, Sheng X et. al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(4): 590-2

4. Geus H, Betjes M, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney Journal* 2012; 5(2): 102-108

5. Ратнер МЯ, Серов ВВ, Томилина НА. Ренальные дисфункции (клинико-морфологическая характеристика). Медицина, М., 1977

6. Schainuck LI, Striker GE, Cutler RE et al. Structural-functional correlations in renal diseases. Part II: the correlations. *Hum Pathol* 1970; 1(4):631-641

7. Bohle A, Mackensen-Haen S, VonGise et al. The consequences of tubule-interstitial changes for renal function in glomerulopathies. A morphometric and cytological analysis. *Pathol Res Pract* 1990; 186(1): 135-144

8. Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC et. al. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int* 2011; 80(8): 806-821

9. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G et. al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(2): 337-344

10. Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Int* 2005; 67 (2): 404-419

11. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604-612.

12. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP et. al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28(5): 830-838.

13. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med* 1988; 39: 465-490

14. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38(10): 1933-1953

15. Dharnidharka VR, Kwong C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(2): 221-226

16. Willems D, Wolff F, Mekhali F et al. Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes. *Clin Biochem* 2009; 42(1-2): 108-110

17. Chudleigh RA, Ollerton RL, Dunseath G et al. Use of cystatin C-based estimations of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(7): 1274-1278

18. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B et al. Cystatin C-based calculation of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2006; 70(1): 204-210

19. Spanaus KS, Kollerits B, Ritz E et al. Serum creatinine, cystatin C, and beta-trace protein in diagnostic staging and predicting progression of primary nondiabetic chronic kidney disease. *Clin Chem* 2010; 56(5): 740-749

20. Lai KN. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8 (5): 275-283

21. Hothöfer H. Molecular architecture of the glomerular slit diaphragm: lessons learnt for a better understanding of disease pathogenesis. *Nephrol Dial Transplan* 2007; 22(8): 2124-2128

22. Смирнов АВ. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием. *Нефрология* 2010; 14 (4): 9-22

23. Rantanen M, Palmen T, Patari A et al. Nephrin TRAP mice lack slit diaphragm and show fibrotic glomeruli and cystic tubular lesions. *J Am Soc Nephro* 2002; 13(6): 1586-1594

24. Forbes JM, Bonnet F, Russo LM et al. Modulation of nephrin in the diabetic kidney: association with systemic hypertension and increasing albuminuria. *J Hypertens* 2002; 20(5): 985-992

25. Pätari A, Forsblom C, Havana M et al. Nephrinuria in diabetic nephropathy of type 1 diabetes. Nephrinuria in diabetic nephropathy of type 1 diabetes. *Diabetes* 2003; 52(12): 2969-2974

26. Чеботарева НВ, Бобкова ИН, Козловская ЛВ. Нефринурия как показатель структурно-функциональных нарушений

гломерулярного фильтра у больных с протеинурическими формами нефрита. *Клиническая нефрология* 2010; 4: 45-52

27. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney International* 2007; 71(10): 967–970

28. Schmidt-Ott KM. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury – where do we stand today? *Nephrol. Dial. Transplant* 2011; 26 (3): 762-764

29. Вельков ВВ. NGAL – «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии. *Клинико-лабораторный консилиум* 2011; 38(2): 90-100

30. Каюков ИГ, Смирнов АВ, Эмануэль ВЛ. Цистатин С в современной медицине. *Нефрология* 2012; 16 (1): 22-39

31. Conti M, Moutereau S, Zater M et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(3): 288–291

32. Herget-Rosenthal S, van Wijk JA, Brouckx M et al.

Increased urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate. *Clin Biochem* 2007; 40 (13-14): 946–951

33. Nejat M, Hill JV, Pickering J et al. Albuminuria increases cystatin C excretion: implications for urinary biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (5): 1553-1558

34. Thielemans N, Lauwerys R, Bernard A. Competition between albumin and low-molecular-weight proteins for renal tubular uptake in experimental nephropathies. *Nephron* 1994; 66(4): 453–458

35. Bolignano D, Coppolino G, Campo S et. al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (1): 414-416

Поступила в редакцию 27.12.2012 г.

Принята в печать 21.01.2013 г.

© Р.И.Зорчева, В.Х.Икономов, Д.Н.Паскалев, 2013
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-008.64

Р.И. Зорчева¹, В.Х. Икономов¹, Д.Н. Паскалев¹

ОН-ЛАЙН ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИЯ И УДАЛЕНИЕ ФОСФАТОВ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ

R.Y. Zortcheva, V.Ch. Ikonov, D.N. Paskalev

ON-LINE HEMODIAFILTRATION AND PHOSPHATE REMOVAL IN END STAGE RENAL DISEASE PATIENTS ON HEMODIALYSIS

¹Клиника нефрологии и диализа Медицинского университета Варны, Болгария

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Контроль гиперфосфатемии с помощью кальций- и алюминий-содержащих фосфат-связывающих препаратов приводит к развитию других осложнений, таких как гипокальциемия, кальцификация мягких тканей и сосудов, кальцифилаксии. Применение препаратов, не содержащих кальций/алюминий и кальцимиметиков, очень дорого. Целью исследования было сравнить эффективность удаления фосфатов в течение пред- и постдилуционной он-лайн гемодиалфильтрации (ГДФ), а также сравнить эффективность удаления фосфатов во время ГДФ с разными объемами замещающего раствора. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 13 пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН). Было проведено 49 ГДФ – 41 с замещением 8600 мл и 8 – с замещением 12000 мл (ГДФ-8600 и ГДФ-12000). Рассчитывались фосфат-Kt/v (Daugirdas 2-го поколения) и коэффициент снижения фосфатов (КС) (%). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Удаление фосфатов, согласно Kt/v во время пред- и постдилуционной ГДФ-8600 было одинаковым: $0,915 \pm 0,304$ (n=24) и $0,908 \pm 0,234$ (n=17) соответственно, p=НД. КС фосфатов (%), полученный с помощью упомянутых методик ГДФ-8600, было $52,02 \pm 12,28$ (n=24) и $51,900 \pm 10,810$ (n=17), p=НД. Во время постдилуционной ГДФ-12000 удаление фосфатов было ниже, чем при постдилуционной ГДФ-8600: Kt/v= $0,689 \pm 0,009$ (n=8) против $0,908 \pm 0,234$ (n=17), p<0,001 и КС= $43,62 \pm 5,870$ (n=8) против $51,900 \pm 10,810$ (n=17), p<0,001 соответственно. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** (1) Не выявлено различий в удалении фосфатов при расчете Kt/v при сравнении пред- или постдилуционной ГДФ-8600. (2). По данным Kt/v и КС, удаление фосфатов более эффективно при ГДФ-8600 в сравнении с ГДФ-12000 мл.

Ключевые слова: терминальная почечная недостаточность (ТПН), он-лайн гемодиалфильтрация, гемодиализ, гиперфосфатемия.

ABSTRACT

THE AIM. The control of hyperphosphatemia by calcium- or aluminium- containing phosphate-binders leads to other complications like hypocalcemia, soft tissue/vascular calcifications, calciphylaxis. The application of non-calcium- non-aluminium-containing phosphate-binders and calcimimetics is very expensive. The aim of the study was to compare phosphate removal during pre- and post-dilutional on-line hemodiafiltration (HDF) as well as to compare phosphate removal during HDF with different volume of substitutional solution. **PATIENTS AND METHODS.** 13 end stage renal disease patients (ESRD) were included in the study. 49 HDF were realized – 41 with substitution of 8600 ml and 8 – with 12000 ml (HDF-8600 and HDF-12000). Phosphate-Kt/v (Daugirdas 2nd generation) and phosphate-Reduction Ratio (RR; %) were calculated. **RESULTS.** Phosphate removal according to Kt/v during pre-dilutional and post-dilutional HDF-8600 was similar: 0.915 ± 0.304 (n=24) and 0.908 ± 0.234 (n=17) respectively, P=NS. Phosphate RR (%) achieved by mentioned modalities of HDF 8600 was 52.02 ± 12.28 (n=24) and 51.900 ± 10.810 (n=17), P=NS. During post-dilutional HDF-12000, phosphate removal was lower than that during post-dilutional HDF-8600: Kt/v= 0.689 ± 0.009 (n=8) versus 0.908 ± 0.234 (n=17), P<0.001 and RR= 43.62 ± 5.870 (n=8) versus 51.900 ± 10.810 (n=17), P<0.01, respectively. **CONCLUSION.** (1). There is no difference between phosphate removal during pre- and post-dilutional HDF-8600 according to Kt/v. (2). Phosphate removal is more effective in HDF-8600 compared to HDF-12000 ml according to Kt/v and RR.

Key words: end stage renal disease (ESRD), on-line hemodiafiltration, hemodialysis, hyperphosphatemia.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперфосфатемия у пациентов с ТПН на гемодиализе связана с повышенным риском общей и сердечно-сосудистой смертности [1].

Пациенты с ТПН, имеющие уровень фосфатов

сыворотки более 6,5 мг/дл (2 ммоль/л), имеют на 27% более высокий риск смерти и на 52% более высокий риск смерти от ишемической болезни сердца по сравнению с больными, уровень сывороточных фосфатов у которых менее 6,5 мг/дл (2 ммоль/л) [2]. Однако адекватный контроль уровня сывороточных фосфатов достигается очень редко – в

Зорчева Р.И. Клиника нефрологии и диализа Медицинского университета Варны, Варна, Болгария; E-mail: zortcheva@mail.bg

исследовании DOOPS у 52% пациентов с ХБП 5Д отмечалась фосфатемия выше рекомендаций K-DOQI, несмотря на использование препаратов, связывающих фосфаты [3].

За последние годы наблюдается увеличение интереса к возможностям он-лайн гемодиализа для удаления фосфатов у пациентов с ТПН. Различные целевые объемы замещающих растворов, а также различные методики замещения – преддилюция, постдилюция или мидлдилюция, возможно, являются причинами противоречивых данных, касающихся удаления фосфатов в течение ГДФ.

Целью исследования явилось сравнение удаления фосфатов в течение пред- и постдилюционной он-лайн ГДФ, а также сравнение удаления фосфатов в течение ГДФ с использованием различных объемов замещающего раствора.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 13 пациентов с ТПН (8 мужчин и 5 женщин) в возрасте $55,71 \pm 11,59$ лет, находящиеся на гемодиализе в течение $34,92 \pm 19,89$ мес на момент исследования. Было проведено 49 сеансов ГДФ – 41 с замещением 8600 мл и 8 – с замещением 12000 (ГДФ-8600 и ГДФ-12000).

Образцы крови были получены из артериальной иглы пациентов с ТПН до и после сеансов ГДФ. Уровень фосфатов в сыворотке измерялся в ммоль; определялись фосфат-Kt/v (Daugiras 2-го поколения) и коэффициент снижения фосфатов (КС).

Статистический анализ выполнен с помощью дисперсионного анализа и критерия Стьюдента, уровень доказательности $p < 0,05$.

Таблица 1

Удаление фосфатов при ГДФ-8600: Kt/v и коэффициент снижения фосфатов (КС; $\bar{X} \pm SD$)

Показатели	Преддилюционная ГДФ-8600, n=17	Постдилюционная ГДФ-8600, n=24	Достоверность различий
Kt/v	$0,908 \pm 0,234$	$0,915 \pm 0,304$	p=НД
КС, %	$52,085 \pm 12,280$	$51,900 \pm 10,810$	p=НД

Таблица 2

Удаление фосфатов при постдилюционной ГДФ с разным объемом замещающего раствора: Kt/v и коэффициент снижения фосфатов (КС; $\bar{X} \pm SD$)

Показатели	ГДФ-8600 постдилюция, n=17	ГДФ-12000 постдилюция, n=8	Достоверность различий
Kt/v	$0,908 \pm 0,234$	$0,689 \pm 0,009$	$p < 0,001$
КС, %	$51,900 \pm 10,810$	$43,62 \pm 5,870$	$p < 0,01$

РЕЗУЛЬТАТЫ

Удаление фосфатов, согласно Kt/v в течение преддилюционной и постдилюционной ГДФ-8600 было одинаковым: $0,915 \pm 0,304$ (n=24) и $0,908 \pm 0,234$ (n=17) соответственно, p=НД (табл. 1).

В течение постдилюционной ГДФ-12000 удаление фосфатов было ниже, чем во время постдилюционной ГДФ-8600: Kt/v= $0,689 \pm 0,009$ (n=9) против $0,908 \pm 0,234$ (n=17), $p < 0,01$ соответственно (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Контроль гиперфосфатемии у пациентов с ТПН может быть осуществлен с помощью ограничений в диете, применения препаратов, связывающих фосфаты, и использования методик диализного лечения. Контроль гиперфосфатемии с помощью кальций-содержащих (хорошая эффективность) и алюминий-содержащих (высокая эффективность) фосфат-связывающих препаратов ведет к таким осложнениям, как гиперкальциемия, кальцификация мягких тканей и сосудов, кальцифилаксия, а также энцефалопатия и адинамическая болезнь костей у больных на заместительной почечной терапии [4–7]. Использование не содержащих кальций и алюминий фосфатсвязывающих препаратов, таких как «Севеламер-НСI» или «Севеламер-бикарбонат» (хорошая эффективность) и карбонат лантана (высокая эффективность), а также применение кальцимитетиков и активаторов рецептора витамина D является очень дорогим [4–6].

Увеличение удаления фосфатов с помощью гемодиализа требует большей продолжительности и увеличения частоты сеансов гемодиализа [8], что сложно реализовать. Это является причиной повышенного интереса к новым методам диализного лечения, таким как он-лайн гемодиализация.

Данные, касающиеся удаления фосфатов во время ГДФ, противоречивы.

V. Witzemann и соавт. не было обнаружено различий в удалении фосфатов в группе 44 пациентов с ТПН в течение 60 л мидлдилюции ГДФ по сравнению с низкопоточным ГД (рандомизированное исследование) [9].

Согласно другим исследованиям, постдилюционная ГДФ увеличивает клиренс фосфатов (С. Zehnder и соавт.: целевой объем за процедуру 24 л, 16 – пациентов с ТПН) [10], (R Minutolo и соавт.: замещающий объем 6–12 л; 12 пациентов с ТПН, рандомизированное исследование) [11].

W. Lornoy и соавт. [12] показали в их исследовании более высокое удаление фосфатов и фосфор-КС с постдилюционной ГДФ по сравнению с высокопоточным ГД (22 пациента с ТПН, замещающий

объем 24 л; проспективное рандомизированное исследование). Похожие результаты получены Н. Schiffi [13] у 76 больных при ГДФ с замещающим объемом 18–22 л (пред- или постдилюционной методы не указано): ГДФ снижает фосфаты с такой же дозой фосфат-связывающих препаратов в сравнении с высокопоточным ГД.

Мы не обнаружили различий между удалением фосфатов в течение пред- и постдилюционной ГДФ, когда замещающий объем составляет 8600 мл, но в течение постдилюционной ГДФ-8600 удаление фосфатов выше, чем в течение постдилюционной ГДФ-12000 ($p < 0,001$).

Ограничения исследования. Число процедур ГДФ-12000 было ограничено. В нашем исследовании не было группы, получавшей лечение ГДФ с замещающим объемом более 12000 мл. Это делает необходимым продолжение работы с устранением этих ограничений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

(1). Не выявлено различий в удалении фосфатов в течение пред- или постдилюционной ГДФ при объеме замещения 8600 мл. (2). Согласно Kt/v и КС, удаление фосфатов наиболее эффективно при постдилюционной ГДФ-8600 в сравнении с постдилюционной ГДФ-12000 мл.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15, 2208-2218
2. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and $Ca \times P$ product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4): 607-617
3. Young EW, Albert JM, Satayathum S et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005; 67; 1179-1187
4. Ketteler M, The control of hyperphosphatemia in chronic kidney disease: Which phosphate binder? *Int J Artif Organs* 2009; 32: 95-105
5. Block GA, Port FK, Re-evaluation of risk associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(6): 1226-1237
6. Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group, Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-252
7. Kambova L, Ionova D, Kirjakov Z, Aluminium overload influences cognitive function in patients on dialysis. *J Nephrol Dialysis & Transplant* 1994; 19 (9): 1357
8. Locatelli F, Manzoni C, Viganò S et al. Hemodiafiltration – state of the art, In: Kawanishi H, Yamashita AC, eds, Hemodiafiltration – A new era. *Contrib Nephrol* Karger, Basel, 2011, Vol 168; 5-18
9. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis, A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [suppl 1]: 43-48
10. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K, Hemodiafiltration – a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999; 52: 152-159
11. Minutolo R, Bellizzi V, Cioffi M et al. Postdialytic rebound of serum phosphorus: pathogenetic and clinical insights. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1046-1054
12. Lornoy W, De Meester J, Because I et al, Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance on hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006; 16: 47-53
13. Schiffi H, Prospective randomized cross-over long-term comparison of online haemodiafiltration and ultrapure high-flux haemodialysis. *Eur J Med Res* 2007; 12: 26-33

Поступила в редакцию 27.12.2012 г.
Принята в печать 21.01.2013 г.

© А.Н.Горшков, И.В.Марусов, О.Д.Ягмуров, Ю.Д.Игнатов, Н.А.Кузнецова, Ю.А.Петрова, 2013
УДК [615.276:616.61]-06-092.4

*А.Н. Горшков¹, И.В. Марусов², О.Д. Ягмуров¹, Ю.Д. Игнатов²,
Н.А. Кузнецова¹, Ю.А. Петрова¹*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

*A.N. Gorshkov, I.V. Marusov, O.D. Yagmurov, Yu.D. Ignatov,
N.A. Kuznetsova, Yu.A. Petrova*

MORPHOLOGIC ASPECTS OF NONSTEROIDAL ANTIFLAMMATORY DRUGS NEPHROTOXIC EFFECT

¹Кафедра судебной медицины и правоведения, ²кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью исследования явилось изучение морфологической картины повреждений почек, развивающихся при воздействии токсической дозы парацетамола при субхроническом введении, а также изучение потенциального протективного действия блокатора CysLT1 рецепторов – монтелукаста в отношении нефротоксичности парацетамола. **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДЫ.** Экспериментальное исследование проводилось на 30 беспородных половозрелых крысах-самцах, разделенных на три группы. Первой группе животных (10 крыс) парацетамол вводился энтерально через желудочный зонд в дозе 1000 мг/кг, что соответствует приблизительно 30–50% от LD50 этого препарата. Контрольной группе животных в количестве 10 крыс аналогично первой группе однократно энтерально вводили изотонический солевой раствор в объеме 1 мл. В третьей группе животным энтерально вводился блокатор пептидолейкотриеновых рецепторов монтелукаст в дозе 40 мг/кг и через 1 ч – парацетамол в дозе 1000 мг/кг. Гистологические исследования проводились на срезах 5 мкм. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано, что введение субтерапевтических доз парацетамола оказывает нефротоксическое действие на все компоненты стромально-паренхиматозного звена гистогематического барьера нефрона и вызывает развитие выделительного некронефроза, сочетающегося с признаками гломерулита. Предварительное введение антилейкотриенового препарата (монтелукаст) оказывает протективное влияние. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Признаки повреждения паренхимы и стромы почек крыс, появляющиеся при экспериментальном воздействии парацетамола, отражают нарастающую структурно-функциональную деградацию органа с риском развития недостаточности почек. Блокаторы CysLT1 рецепторов, использованные в ходе эксперимента, уменьшают и нивелируют нефротоксическое действие ингибиторов циклооксигеназы типа 2.

Ключевые слова: эксперимент, нестероидные противовоспалительные средства, почки, морфология.

ABSTRACT

THE AIM. The aim of research to study of kidney morfologic injury pattern developing at paracetamol toxic dose effect at subchronic administration and also studying of potential protective effect of CysLT1 receptor blocker – montelukast in respect of paracetamol nephrotoxicity. **MATERIALS AND METHODS.** Experimental study was carried out on 30 outbred male rats males divided into three groups. First group (10 rats) received paracetamol orally by gastric tube in dose 1000 mg/kg, which is equivalent nearly 30-50% of LD50 of this drug. Control group (10 rats) received orally single dose 1 ml of isotonic saline solution. Third group received orally peptide-leukotriene receptor blocker montelukast in dose 40 mg/kg and 1 hour later – paracetamol in dose 1000 mg/kg. Histological research was carried out on 5 µm slices. **RESULTS.** It is shown that administration of paracetamol at subtherapeutic had nephrotoxic effect on all components of kidney tissue and causes development of excretory necronephrosis with glomerulitis. Pre-administration of antileukotriene medication (montelukast) have protective effect. **CONCLUSION.** Signs of rat kidneys parenchyma and stroma damage which occur during paracetamol reflect increasing structural functional degradation of organ with risk of kidney failure development. CysLT1 receptor blockers used during experiment reduce and neutralize nephrotoxic effect of cyclooxygenase 2 inhibitors.

Key words: experiment, nonsteroidal antiinflammatory drugs, kidneys, morphology.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, для установления нефротоксического воздействия лекарственных препаратов

и их комбинаций необходима морфологическая верификация с определением структурного эквивалента конкретного повреждающего фактора, способного манифестировать и модулировать те или иные патологические процессы почек [1, 2].

Как правило, слабо метаболизирующиеся

Кузнецова Н.А. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, СПбГМУ, кафедра судебной медицины и правоведения, корп. 30; тел. 234-55-50, e-mail: Vasilisa.kot@mail.ru

лекарственные вещества абсорбируются и распределяются в отдельных компонентах гистогематического барьера (ГГБ) нефрона в соответствии с их физико-химическими свойствами, а затем или подвергаются постепенной утилизации, оказывая токсическое повреждение структурным элементам почек, или «складируются», обильно засоряя гломерулярный фильтр [1–5].

Некоторые лекарственные вещества, напротив, быстро метаболизируются и приводят к образованию нефротоксичных промежуточных продуктов – метаболитов, в большом количестве накапливающихся в почечной ткани, разрушая ее структурные компоненты [5, 6].

Кумулятивные эффекты продолжительной или повторной экспозиции лекарственных веществ в ткани почек, как правило, извращают процессы утилизации и компенсаторные возможности органа, тем самым также приводят к грубым структурным деформациям нефрона.

К таким лекарственным препаратам относятся нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ингибирующие циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) и снижающие синтез простагландинов. Острые отравления ацетаминофеном, также известного под названием «парацетамол», в том числе летальные, занимают одну из лидирующих позиций по частоте регистрируемых лекарственных интоксикаций [7]. Широко известна потенциальная гепатотоксичность ацетаминофена при острых передозировках, в то время как внепеченочные варианты его токсичности, особенно патогенез структурных изменений ГГБ почек при длительных неконтролируемых употреблении парацетамола, изучены недостаточно.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение морфологической картины повреждений почек, развивающихся при воздействии токсической дозы парацетамола (на уровне 30–50% от LD50) при субхроническом введении, а также изучение потенциального протективного действия блокатора CysLT1 рецепторов монтелукаста в отношении нефротоксичности парацетамола в экспериментах на крысах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование проводилось на 30 беспородных половозрелых крысах-самцах с исходной массой 170–200 г. В процессе эксперимента животные содержались в чистых пластмассовых клетках с регулировкой температуры и влажности. Экспериментальные животные получали стандартный пищевой рацион в условиях

соблюдения дневного и ночного циклов. Использование животных и протокол эксперимента соответствовали требуемым правилам международного стандарта по использованию лабораторных животных и утверждены комитетом по этике СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Первой группе животных (10 крыс) парацетамол вводился энтерально через желудочный зонд в дозе 1000 мг/кг, что соответствует приблизительно 30–50% от LD50 этого препарата. Контрольной группе животных в количестве 10 крыс аналогично первой группе однократно энтерально вводили изотонический солевой раствор в объеме 1 мл. В связи с существующим предположением, что антилейкотриеновые препараты (блокаторы CysLT1 лейкотриеновых рецепторов), такие как монтелукаст, могут потенциально уменьшать токсичность ингибитора циклооксигеназы типа 2 (ЦОГ-2) – парацетамола, нами в третьей группе животных энтерально вводился блокатор пептидолейкотриеновых рецепторов монтелукаст в дозе 40 мг/кг и через 1 ч вводили парацетамол в дозе 1000 мг/кг.

Препараты вводили в течение 14 дней. Выведение животных из эксперимента осуществлялось методом декапитации через 24 ч (по 4 животных из каждой группы), на 7-е (по 3 животных) и 14-е сутки (по 3 животных), а также при появлении судорожных подергиваний мышц, нарастания одышки и принятия крысами бокового положения.

Для гистологического исследования кусочки тканей почек после фиксации в 10% формалине заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону и ШИК (PAS)-реакцией с Шифф-йодной кислотой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительное гистологическое исследование ткани почек крыс контрольной группы не выявило каких-либо патологических изменений. Микроскопическое изучение структурных компонентов ГГБ нефрона выявило сохранность нормальной морфологии почечной паренхимы с хорошо различимыми клубочками и канальцами (рис. 1).

Основные изменения определялись в группе крыс, подвергшихся экспериментальному воздействию парацетамола. Были выявлены значительные структурные изменения, касающиеся всех компонентов стромально-паренхиматозного звена ГГБ нефрона. Наиболее яркие изменения наблюдались в интерстициальной ткани и тубулярном аппарате нефрона. В этих структурах уже к концу 1-х суток определялись признаки токсического воздействия. В строме почек можно было наблюдать выражен-

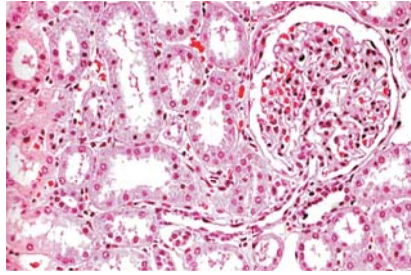


Рис. 1. Контрольная группа, микропрепарат: почка. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 400.

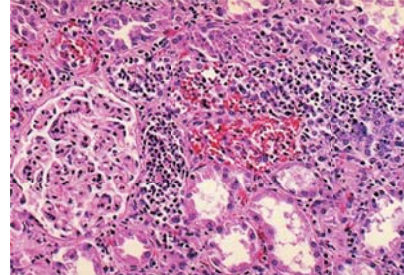


Рис. 2. Эксперимент (24 ч). Микропрепарат: почка; отек стромы, очаговые диапедезные кровоизлияния, скопления лимфомакрофагальных клеток. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 400.

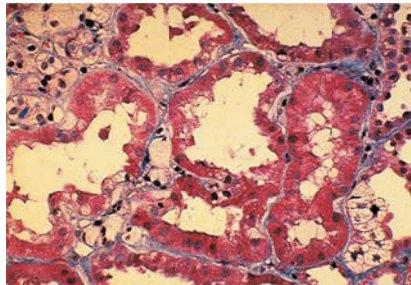


Рис. 3. Эксперимент (24 ч). Микропрепарат: почка; белковая дистрофия, грануло-вакуолярные изменения эпителия извитых канальцев. Окраска по Ван Гизону. Ув. 600.

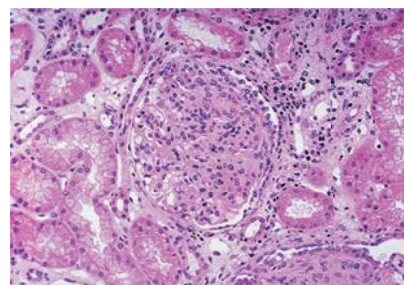


Рис. 4. Эксперимент (24 ч). Микропрепарат: почка; сужение просвета капилляров, спазм и коллапсирование клубочков. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 400.

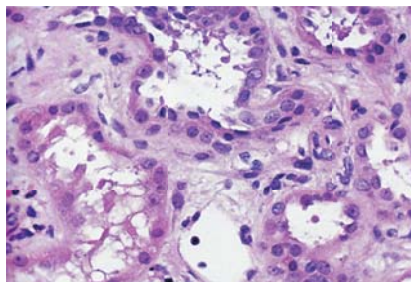


Рис. 5. Эксперимент (7-е сутки). Микропрепарат: почка; белковая и жировая дистрофия эпителия канальцев, тубулярный некроз. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 600.

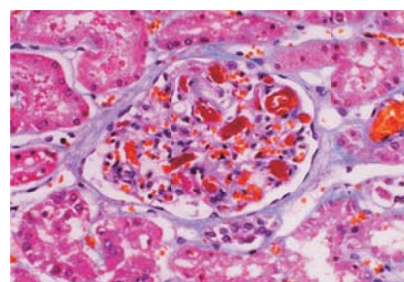


Рис. 6. Эксперимент (7-е сутки). Микропрепарат: почка; полнокровие клубочков, белковый выпот в мочевое пространство капсулы. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 600.

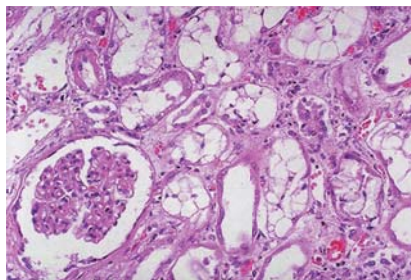


Рис. 7. Эксперимент (14-е сутки). Микропрепарат: почка; некроз извитых и прямых канальцев; белковые массы, гиалиновые цилиндры и миоглобин в просвете канальцев. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 400.

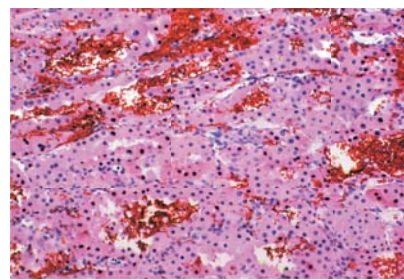


Рис. 8. Эксперимент (14-е сутки). Микропрепарат: почка; полнокровие и очаги кровоизлияний интермедиарной зоны. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 400.

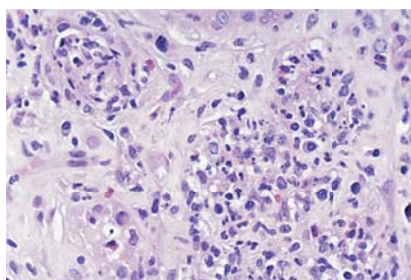


Рис. 9. Эксперимент (14-е сутки). Микропрепарат: почка; скопление макрофагов и лимфоцитов, отек стромы. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 600.

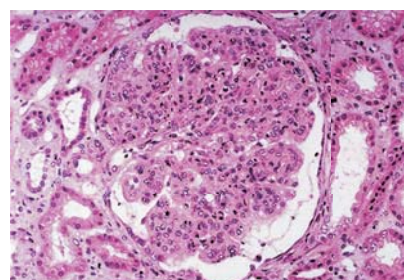


Рис. 10. Эксперимент (14-е сутки). Микропрепарат: почка; гиперклеточность клубочков, расширение мезангиальных пространств. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 600.

ный отек, множественные очаговые диапедезные кровоизлияния, особенно в интермедиарной зоне, и скопления лимфомакрофагальных клеток (рис. 2).

В эпителии извитых канальцев выявлялись белковая дистрофия и набухание отдельных эпителиоцитов с фокальными грануловакуолярными изменениями (рис. 3). В эти же сроки эксперимента в гломерулярном аппарате определялись сужение просвета капилляров и спазм клубочков с их коллабированием (рис. 4).

По мере увеличения продолжительности эксперимента морфологические изменения почек прогрессировали и носили более выраженный характер. Нефротоксическое воздействие изучаемого фактора отмечалось во всех структурных компонентах ГГБ нефрона экспериментальных крыс. К концу 7-х суток белковое и жировое перерождение эпителия канальцев сопровождалось развитием тубулярного некроза, разрушением клеток и их десквамацией в просвет собирательных трубок (рис. 5).

В клубочках наблюдались резкое полнокровие петель капилляров и белковый выпот в мочевое пространство капсулы (рис. 6).

В отдаленные сроки эксперимента (14-е сутки) наблюдаемые изменения не только усугублялись, но и приобретали злокачественное течение. Дистрофические изменения сопровождалась некрозом эпителия не только извитых, но и прямых канальцев. В просвете более чем половины канальцев отмечались белковые массы, часто с примесью эритроцитов, гиалиновые цилиндры и миоглобин. Местами определялись очаги полного некроза эпителия с десквамацией в просвет канальцев (рис. 7).

В строме почек, особенно перитубулярно, развивались резкое полнокровие и очаги кровоизлияний интермедиарной зоны (рис. 8), скопление макрофагальных и лимфоидных элементов, выраженный отек (рис. 9).

В гломерулярном аппарате наблюдались признаки повреждения, в совокупности укладывающиеся в понятие минимальный гломерулит. При этом острая гиперемия капиллярных петель сопровождалась расширением мезангиальных пространств за счет гиперклеточности и выпотом в полость капсулы клубочков (рис. 10).

У животных третьей группы предварительное введение монтелукаста в дозе 40 мг/кг перед введением парацетамола в дозе 1000 мг/мг вызывало заметное снижение степени структурных повреждений почек. Так, через 24 ч после введения препарата мы наблюдали отсутствие очаговых диапедезных кровоизлияний не только в перитубулярной зоне стромы почек, но и, что важно, в интермеди-

арной зоне. В этой группе также отсутствовали характерные для группы парацетамола скопления лимфомакрофагальных клеток. На 14-е сутки наблюдения морфологическая картина почек в группе «монтелукаст+парацетамол» практически мало чем отличалась от таковой в норме, а структурные изменения, имеющие место в ранние сроки эксперимента, исчезали и подвергались восстановлению.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что структурные изменения почек, развивающиеся при экспериментальном введении крысам парацетамола, свидетельствуют о сильном нефротоксическом эффекте изученного фактора. Изменения в виде тяжелой дистрофии и кровоизлияний в строме почек, обнаруженные в ходе эксперимента, можно объяснить воздействием биологически активных веществ – метаболитов парацетамола, образующихся в токсикогенной фазе. Обнаруженные морфологические изменения почек свидетельствуют о том, что уже к концу 1-х суток эксперимента развиваются ранние признаки структурной дегенерации нефрона. Дальнейшее прогрессирование структурных изменений по мере увеличения сроков эксперимента, вероятно, связано как с непосредственным токсическим воздействием парацетамола на почечную ткань, так и его метаболитов в связи с биотрансформацией, таких как парааминофенол и др. Одновременно с этим в те же сроки эксперимента макрофаги и лимфоциты стромы начинают пролиферировать и вырабатывать мембраноатакующий комплекс (МАК) – цитокины, способные повреждать и изменять третичную (антигенную) структуру базальной мембраны, вызывать протеинемию и, тем самым, приводя к развитию гломерулита.

Процесс пролиферации стромальных макрофагов и лимфоцитов на поздних стадиях эксперимента, вероятно, обусловлен обратной резорбцией части экскретируемых клетками эпителия высокотоксичных промежуточных продуктов и диффузией их в перитубулярное пространство с быстрым развитием повреждения интерстиция с последующей клеточной инфильтрацией и поражением компонентов ГГБ нефрона.

В свою очередь, вновь образовавшиеся активные клеточные инфильтраты в строме, по-видимому, начинают выработку интерлейкинов, стимулирующих пролиферацию гломерулярных клеток с формированием гиперклеточности клубочков и развитием гломерулита.

Снижение степени выраженности морфоло-

гических проявлений парацетамол-вызванной нефротоксичности предварительным введением монтелукаста указывает на то, что одним из дополнительных механизмов повреждения почек высокими дозами ингибиторов ЦОГ-2 может быть увеличение образования лейкотриенов в связи с шунтированием и переходом метаболизма арахидоновой кислоты на 5-липоксигеназный путь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обнаруженные морфологические изменения почек крыс при экспериментальном введении субтерапевтических доз парацетамола свидетельствуют о нефротоксическом воздействии этого ксенобиотика. Морфологическим субстратом нефротоксического эффекта в наших исследованиях явилось развитие так называемого «выделительного некронефроза», сочетающегося с признаками гломерулита.

Кроме того, обнаруженные в ходе эксперимента структурные изменения свидетельствуют об избирательном характере развивающихся повреждений почек экспериментальных животных, зависящих, в свою очередь, от концентрации токсиканта в крови и рецепторов, с которыми взаимодействует парацетамол. В связи с этим признаки тяжелого повреждения паренхимы и стромы почек крыс, по-

являющиеся в поздние сроки экспериментального воздействия парацетамола (соматогенная фаза), вероятно, отражают нарастающую структурно-функциональную деградацию органа с риском развития недостаточности почек. Используемые нами в ходе эксперимента блокаторы CysLT1 рецепторов (монтелукаст) уменьшали и нивелировали нефротоксическое действие ингибиторов ЦОГ-2.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ягмуров ОД. Гистогематический барьер нефрона как биологическая система при патологии почек. *Нефрология* 2003; 7(1): 7-12
2. Штерн ЛС. *Физиология и патология гисто-гематических барьеров*. Наука, М., 1968; 431
3. Клар С, Массри СГ. *Современная нефрология*. Медицина, М., 1984; 681
4. Рябов СИ, Наточин ЮВ. *Функциональная нефрология*. Лань, СПб., 1997; 304
5. Лакин КМ, Крылов ЮФ. Биотрансформация лекарственных веществ. Медицина, М., 1981; 344
6. Лампатов ВВ, Брюханов ВМ, Зверев ЯФ. Влияние левомицетина на секреторный транспорт рентгеноконтрастных веществ в почках крыс. *Нефрология* 2002; 6(3): 69-71
7. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J Med Toxicol* 2008; 4(1): 2-6

Поступила в редакцию 27.12.2012 г.

Принята в печать 21.01.2013 г.

© С.Х.Аль-Шукри, Р.М.Аммо, В.Н.Ткачук, 2013
УДК 616.613-003.7-089

С.Х. Аль-Шукри¹, Р.М. Аммо¹, В.Н. Ткачук¹

ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ УДАРНОЙ ВОЛНЫ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ДИСТАНЦИОННОЙ УДАРНО-ВОЛНОВОЙ ЛИТОТРИПСИИ У БОЛЬНЫХ НЕФРОЛИТИАЗОМ

S.Kh. Al-Shukri, R.M. Ammo, V.N. Tkachuk

SHOCK WAVE DAMAGING EFFECT AT CARRYING OUT EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE LITHOTRIPSY IN PATIENTS WITH NEPHROLITHIASIS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение повреждающих действий ударной волны при выполнении дистанционной ударно-волновой литотрипсии у больных нефролитиазом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Приведены сведения о повреждающем действии ударной волны при выполнении дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) у 120 больных нефролитиазом, изучены лабораторные исследования параметров иммунограммы, перекисного окисления липидов (ПОЛ), селективной протеинурии и скорости клубочковой фильтрации для оценки ранних и поздних осложнений. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** ДУВЛ сопровождается осложнениями, обусловленными как прямым воздействием ударной волны на почки, так и окклюзией мочевых путей и инфекцией. Это требует мероприятий, направленных на повышение устойчивости почки к воздействию ударной волны и профилактику инфекционно-воспалительного процесса. Характер иммунного ответа может явиться дополнительным диагностическим тестом для отбора больных к ДУВЛ и проведения профилактических мероприятий. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Комплексная лекарственная терапия, проводимая в пред- и послеоперационном периодах, при соблюдении правил выполнения литотрипсии позволяет ослабить степень ишемических и микроциркуляторных нарушений от травматического воздействия ударной волны, добиться восстановления функции почки к 4–5-м суткам и подготовить ее к возможному повторному сеансу литотрипсии.

Ключевые слова: нефролитиаз, дистанционная ударно-волновая литотрипсия, повреждение почки.

ABSTRACT

THE AIM. The study of shock wave damaging effect during extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) in patients with nephrolithiasis. **PATIENTS AND METHODS.** Information about the shock wave damaging effect at extracorporeal shock wave lithotripsy in 120 patients with nephrolithiasis given, laboratory research settings immunograms, lipid peroxidation (LPO), selectivity of proteinuria and glomerular filtration rate were studied to assess the early and late complications. **RESULTS.** ESWL is accompanied by complications due to a direct effect of the shock waves on the kidney and urinary tract occlusion and infection. This requires targeted measures aimed at improving the stability of kidney to effects of shock wave and prevention of infectious and inflammatory process. The nature of immune response may be an additional diagnostic test for the selection of patients for ESWL and preventive actions. **CONCLUSION.** Comprehensive drug treatment, carried out in the pre- and postoperative periods, when properly perform lithotripsy can reduce the degree of ischemia and microcirculatory disorders from traumatic impact of shock wave and to restore kidney functions to 4-5 days and to prepare it for a possible repeat session of lithotripsy.

Key words: nephrolithiasis, extracorporeal shock wave lithotripsy, kidney injury.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре урологической заболеваемости мочекаменная болезнь прочно занимает первое место [1–3]. Одним из современных методов лечения этого заболевания, наряду с консервативным и хирургическим, принято считать дистанционную ударно-волновую литотрипсию (ДУВЛ).

Ткачук В.Н. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54, кафедра урологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Тел.(812)-234-66-68; E-mail: rezan_ammo@hotmail.com

Процедура получила широкое распространение в мировой клинической практике за последние 20 лет. В России этот метод нашел применение с конца 80-х годов прошлого столетия. За эти годы были выработаны не только показания к ДУВЛ, но и детально обсуждены технические аспекты дробления с помощью различных литотрипторов и энергий ударной волны [4]. Высокая эффективность ДУВЛ и щадящий характер воздействия позволили говорить о литотрипсии как о методе

выбора при лечении больных нефролитиазом [5–9].

Многие авторы отмечают, что полной дезинтеграции камня при проведении ДУВЛ удается достичь у 90–95 % больных [10, 11]. Несмотря на то, что в сравнении с хирургическим лечением ДУВЛ является более щадящим методом, при ударно-волновом воздействии отмечается повреждение структуры почек, которое проявляется склерозированием почечной паренхимы и снижением функции почек. В мировой литературе исследователями приведены данные о побочных эффектах и осложнениях этого перспективного метода лечения больных нефролитиазом [12, 13], причем преимущественно представлены ближайшие результаты ДУВЛ, а отдаленные результаты литотрипсии остаются малоизученными. Достаточно спорными являются результаты работ, посвященных изучению и объективной оценке функционального состояния почек после ДУВЛ.

В настоящее время возникла необходимость в разработке новых методов профилактики травматических повреждений верхних мочевых путей и последующей реабилитации больных нефролитиазом. В связи с этим очевидно, что внедрение новых методов профилактики патологических изменений в почках позволит улучшить результаты ДУВЛ, снизить процент осложнений и в полном объеме восстановить трудоспособность пациентов.

Целью исследования явилось улучшение результатов ДУВЛ у больных нефролитиазом за счет внедрения новых методов диагностики и профилактики интраоперационных повреждений почек при этом методе лечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 120 пациентов с различными клиническими формами нефролитиаза: 100 больных составили основную группу, а 20 – группу сравнения. Возраст больных варьировал от 21 до 60 лет. По клиническому течению болезни перед литотрипсией, размерам камня и методике выполнения ДУВЛ у больных этих групп отличий не было. По данным обследования, проведенного до начала лечения, у больных основной группы и группы сравнения суммарная функция почек была в пределах нормы только у 20 (1,6%) больных, размеры камня у больных основной группы в среднем составили $1,3 \pm 0,2$ см в диаметре, а у больных группы сравнения – $1,4 \pm 0,4$ см, плотность камней по шкале Хоунсфилда – 861 ± 39 ед. и 849 ± 4 6 ед. соответственно ($p > 0,05$).

Всем пациентам основной группы и группы сравнения до и после ДУВЛ (на 1-е и 5-е сутки),

кроме общепринятых методов исследования (клинико-биохимические анализы крови и мочи, бактериологический анализ мочи с определением чувствительности к антибиотикам, обзорная и экскреторная урография, ультразвуковое исследование), проводилось изучение иммунного статуса методом определения сывороточных иммуноглобулинов, субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови (CD3, CD4, CD8) методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител [14], оценка активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по уровню диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) [14], определение селективной протеинурии методом электрофореза белков мочи [15]. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия у всех больных была выполнена на литотрипторе «Дорнье-9000» (Германия).

У всех пациентов удалось полностью разрушить камни за 1–3 сеансов, среднее число импульсов ударной волны, необходимых для дезинтеграции камня, составило у больных основной группы 1980 ± 200 при напряжении генератора ударных волн в 13–16 кВ, а у больных группы сравнения 2010 ± 220 при напряжении 13–16 кВ, пациентам группы сравнения до и после ДУВЛ проводилась традиционная терапия – анальгетиками, спазмолитиками, уроантисептиками, увеличивалось количество употребляемой жидкости и т.д. Пациентам основной группы проводили предоперационную, интраоперационную и раннюю послеоперационную профилактическую фармакотерапию по разработанной нами схеме.

Предоперационный этап. За 5 дней до предполагаемой ДУВЛ больному ежедневно назначали: витамин Е (α-токоферол) – по 0,05 г 2 раза в день; витамин С (аскорбиновая кислота) – по 0,1 г 2 раза в день; витамин РР (никотиновая кислота) – по 0,1 г 2 раза в день; метаболическое средство триметилгидразиния пропионат – по 0,5 г 2 раза в день; цитохром С 0,25% – 4 мл 1 раз в день внутримышечно; иммуностимулирующий препарат «Полиоксидоний» – ежедневно по 6 мг внутривенно в 200 мл плазмозамещающего раствора (реополиглюкин).

Интраоперационный этап. В день проведения ДУВЛ за 3 ч до нее внутримышечно вводили суточную дозу антибактериального препарата согласно данным антибиотикограмм мочи и 0,025 г хлоропирамина перорально; непосредственно перед ДУВЛ – внутривенно иммуностимулирующий препарат «Полиоксидоний» 12 мг в 400 мл реополиглюкина. После завершения сеанса ДУВЛ

внутривенно вводили 500 мл 10% маннитола и назначали 0,5 л щелочных минеральных вод.

Ранний послеоперационный этап. В течение 10 дней после ДУВЛ продолжали схему предоперационного этапа (витамины Е, С и РР, триметилгидразиния пропионат, цитохром С ежедневно в тех же дозах). С первого дня после ДУВЛ в течение 4 дней (через день – на 1-, 3-, 5-й и 7-й дни) продолжали лечение иммуностимулирующим препаратом «Полиоксидоний» по 6 мг внутривенно в 400 мл реополиглюкина. В течение первых 4 дней после ДУВЛ назначали 0,025 г хлоропирамина 3 раза в день. Через 1 сут после ДУВЛ внутривенно вводили пентоксифиллин по 5 мл (0,1 г) 1 раз в день в течение 8 дней. В течение 8 дней после ДУВЛ продолжали внутривенное введение маннитола в той же дозе, что и на интраоперационном этапе. Продолжали антибактериальную терапию, согласно данным антибиотикограмм мочи, а также назначали щелочные минеральные воды по 0,5 л/сут.

Показатели иммунитета и ПОЛ были изучены у 100 больных основной группы и у 20 больных группы сравнения, у 25 здоровых людей, составляющих контрольную группу. С целью изучения отдаленных последствий дистанционной литотрипсии камней почек и ее влияние на функциональное состояние почек у 78 больных основной группы и у 16 больных группы сравнения через 12–48 мес после нее были выполнены динамическая нефросцинтиграфия, исследование скорости

клубочковой фильтрации. Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате клинического обследования почти у всех пациентов до ДУВЛ был выявлен нефролитиаз с сопутствующим калькулезным пиелонефритом. В анализах мочи у 117 (97,5%) больных были выявлены микрогематурия, лейкоцитурия и протеинурия, у них имел место хронический пиелонефрит в латентной фазе воспаления. У остальных 3 (2,5%) – отклонений от нормы в моче не было обнаружено. В общем анализе крови отмечено незначительное повышение количества лейкоцитов и СОЭ у 98 (81,6%) пациентов. Признаков хронической почечной недостаточности не было выявлено ни у одного пациента.

Ранние осложнения ДУВЛ (почечная колика, гематурия, субкапсулярная и внутрипочечная гематома, обструкция мочеточников, обострение пиелонефрита), возникшие в ближайшем послеоперационном периоде после проведения сеансов литотрипсии, наблюдались у 42 (35%) больных.

Почечная колика, возникшая на 1-е сутки после ДУВЛ, отмечена у 11 (9,1%) больных. У 5 (4,1%) больных основной группы почечная колика была купирована на фоне проведенной терапии на 2-е сутки. У 6 (5%) больных группы сравнения потребовалось дополнительное введение спазмо-

Таблица 1

Показатели иммунограммы до и после ДУВЛ ($\bar{X} \pm SD$)

Показатели у здоровых людей (n=25)	Группы больных	При поступлении	Перед ДУВЛ	После ДУВЛ	
				1-е сутки	5-е сутки
Лейкоциты, тыс. (5,3 ± 0,3)	Основная	11,8 ± 0,3	8,4 ± 0,5	9,4 ± 1,1	7,5 ± 0,8*
	Сравнения	11,2 ± 0,7	11,1 ± 1,1	14,7 ± 2,3	12,4 ± 2,8*
Лимфоциты, % (33 ± 1,5)	Основная	22 ± 3,8	27 ± 1,7	25 ± 1,2	31 ± 0,8*
	Сравнения	23 ± 2,6	23 ± 2,3	21 ± 2,5	23 ± 1,3
CD3-лимфоциты, % (68,2 ± 1,5)	Основная	51,2 ± 3,5	62,8 ± 2,2	59,8 ± 3,4	66,3 ± 2,7*
	Сравнения	52,8 ± 4,4	52,3 ± 4,1	51,1 ± 3,7	53,1 ± 3,2
CD4-лимфоциты, % (41,3 ± 1,7)	Основная	33,5 ± 3,3	39,3 ± 1,6	37,7 ± 1,2	41,8 ± 2,1*
	Сравнения	32,8 ± 2,9	32,1 ± 2,4	30,7 ± 2,3	34,8 ± 3,2*
CD8-лимфоциты, % (28,4 ± 1,6)	Основная	21,5 ± 3,4	26,3 ± 2,1	25,3 ± 1,6	27,4 ± 2,1
	Сравнения	22,3 ± 2,8	22,6 ± 2,4	21,2 ± 1,5	23,8 ± 1,5
Нейтрофильный фагоцитоз, % (76,9 ± 1,8)	Основная	49 ± 5,8	67,9 ± 4,2	62,6 ± 3,5	71,8 ± 3,8*
	Сравнения	51,5 ± 4,3	51,1 ± 4,7	50,4 ± 4,2	53,2 ± 3,4
IgA, г/л (3,5 ± 0,7)	Основная	4,5 ± 0,8	3,9 ± 0,3	4,0 ± 0,7	3,6 ± 0,8*
	Сравнения	4,3 ± 0,4	4,3 ± 0,1	4,7 ± 0,8	4,2 ± 0,5
IgM, г/л (3,24 ± 0,48)	Основная	3,8 ± 0,44	3,3 ± 0,63	3,5 ± 0,34	3,3 ± 0,59*
	Сравнения	3,7 ± 0,78	3,7 ± 0,49	4,3 ± 0,53	3,8 ± 0,23
IgG, г/л (7,63 ± 1,87)	Основная	16,6 ± 2,2	10,3 ± 2,7	11,3 ± 2,7	8,4 ± 1,2*
	Сравнения	15,8 ± 3,4	15,7 ± 3,1	17,4 ± 2,2	13,3 ± 1,7*

Примечание. В скобках – нормальные значения показателей по данным Р.М. Хаитова, Б.В. Пинегина [17]; здесь и в табл. 2:

* достоверные различия между показателями до и после ДУВЛ – $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) до и после ДУВЛ ($\bar{X} \pm SD$)

Показатели у здоровых	Группа больных	При поступлении	Перед ДУВЛ	После ДУВЛ	
				1-е сутки	5-е сутки
ДК, ед. опт. пл/мл (1,03 $\pm$ 0,005)	Основная	1,79 $\pm$ 0,17	1,47 $\pm$ 0,13	1,38 $\pm$ 0,21	1,23 $\pm$ 0,32
	Сравнения	1,78 $\pm$ 0,05	1,78 $\pm$ 0,19	2,89 $\pm$ 0,23	2,39 $\pm$ 0,12
МДА, нмоль/мл (2,24 $\pm$ 0,01)	Основная	4,59 $\pm$ 0,32	4,11 $\pm$ 0,14	4,03 $\pm$ 0,26	3,21 $\pm$ 0,19
	Сравнения	4,61 $\pm$ 0,24	4,61 $\pm$ 0,13	6,17 $\pm$ 0,51	4,76 $\pm$ 0,65

Примечание. В скобках приведены нормальные значения показателей.

Таблица 3

Показатели селективной протеинурии до и после ДУВЛ

Группа больных	Вид белка	Выявлено в моче			
		при поступлении	перед ДУВЛ	после ДУВЛ	
				1-е сутки	5-е сутки
Основная	Альбумин	83(83%)	56(56%)	28(28%)	5(5%)
	Орозомукоид	21(21%)	17(17%)	--	--
Сравнения	Альбумин	17(85%)	17(85%)	19(95%)	5(25%)
	Орозомукоид	7(35%)	7(35%)	--	4(20%)

литиков, увеличение количества употребляемой жидкости. Наиболее опасное осложнение в виде обострения хронического пиелонефрита отмечено у 15 (12,5%) пациентов; в том числе у 3 (2,5%) больных основной группы и у 12 (10%) больных в группы сравнения. Травматическим осложнением дистанционной литотрипсии является выраженная и продолжительная гематурия, которая была отмечена только у 3 (2,5%) больных группы сравнения. Ультразвуковой мониторинг исключил у этих больных образование гематомы почки.

У всех пациентов удалось полностью разрушить камни, в том числе за один сеанс ДУВЛ у 85 больных, два – у 29 больных и за три – у 6 больных. Полное отхождение всех фрагментов в сроки до 3 нед после ДУВЛ отмечено у 92 (92%) больных основной группы, но только у 15 (75%) больных группы сравнения, а у 5 (25%) этой группы было необходимо применить инструментальный метод ликвидации «каменной дорожки».

При анализе иммунного статуса у всех больных при госпитализации выявлено нарушение параметров иммунограмм как в гуморальном, так в клеточном звеньях иммунитета (табл. 1).

При анализе данных перекисного окисления липидов (ПОЛ) у всех пациентов до ДУВЛ отмечено повышение уровня ПОЛ (табл. 2), что объясняется наличием хронического воспалительного процесса в почечной ткани у пациентов обеих групп. В основной группе на фоне предложенной медикаментозной терапии происходит снижение уровня ДК и МДА, а у больных группы сравнения продолжается дальнейшее увеличение показателей ДК после ДУВЛ.

При исследовании селективности протеинурии при госпитализации было выявлено наличие альбумина в моче у 83% больных основной и у 85% больных группы сравнения к 5-м суткам после ДУВЛ. Иная картина имела место у больных группы сравнения (табл. 3). На 5-е сутки после ДУВЛ альбумин был обнаружен даже у тех больных группы сравнения, у которых до ДУВЛ он отсутствовал. Результаты определения скорости клубочковой фильтрации больных основной группы были следующими: у 37 (47,4%) больных до лечения было отмечено выраженное снижение клубочковой фильтрации до 59 мл/мин. У 25 (32,05%) больных отмечено снижение клубочковой фильтрации до 60–89 мл/мин и только у 16 (20,5%) больных СКФ была выше 90 мл/мин. А в группе сравнения снижение СКФ до 59 мл/мин было отмечено у 7(43,7%) больных, у 5(31,25%) больных СКФ составляла 60–89 мл/мин, и у 4(25%) больных – была выше 90 мл/мин. При изучении отдаленных результатов ДУВЛ (склероз почки, нефрогенная гипертензия, рецидив камнеобразования), по сравнению с дооперационным обследованием, улучшение выделительной функции почек отмечено у 53(67,9%) больных основной группы, показатели СКФ составили выше 90 мл/мин. У 16 (20,5%) больных этой группы выделительная функция почек не изменилась, показатели СКФ в пределах 60–89 мл/мин и ухудшение функции почек было выявлено только у 9 (11,5%; СКФ менее 59 мл/мин). У 6 (37,5%) больных группы сравнения отмечено улучшение СКФ выше 90 мл/мин, функция почек в отдаленном периоде, она не изменилась у 5 (31,25%) больных

с СКФ в пределах 60–89 мл/мин, а ухудшилась у 5 (31,25%) больных с СКФ менее 59 мл/мин (рисунк). Нефрогенная гипертензия в отдаленном периоде была диагностирована у 2 (2,56) больных основной группы и у 3 (18,75%) больных группы сравнения. Изучение рецидивов камнеобразования выполнено у 82 больных основной группы и 16 больных группы сравнения в течение 5 лет. Рецидив камнеобразования выявлен у 19 (23,1%) больных основной группы и у 4 (25%) больных группы сравнения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из табл. 1, у пациентов основной группы на фоне проведенной профилактической терапии по предложенной схеме перед ДУВЛ отмечена нормализация показателей иммунного статуса, особенно фагоцитарного звена иммунитета. У пациентов группы сравнения положительных сдвигов в параметрах иммунитета не было выявлено.

Анализ полученных результатов селективности протеинурии позволяет сделать вывод о том, что исходная проницаемость клубочкового фильтра

повышена, что доказывает достаточно высокий уровень содержания в моче этих белков (альбумин, орозомукоид). Такая картина указывает на то, что при нефролитиазе имеет место нарушение процессов фильтрации белковых молекул в почке. При изучении динамики селективной протеинурии у больных основной группы на фоне профилактической фармакотерапии было отмечено снижение уровня низкодисперсных белков (альбумин и пр.).

При изучении отдаленных результатов ДУВЛ (склероз почки, нефрогенная гипертензия, рецидив камнеобразования) оказалось, что основную роль в возникновении этих осложнений играет нарушение СКФ, уровень которой значительно повышается в отдаленном периоде после ДУВЛ с предварительной лекарственной терапией.

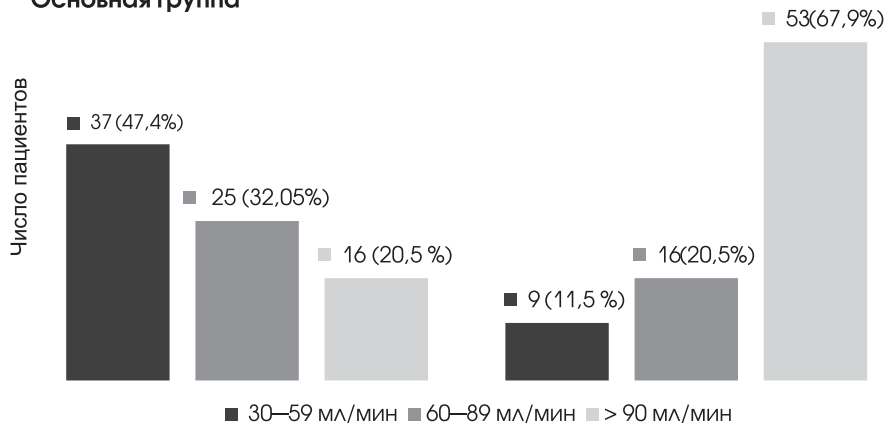
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДУВЛ сопровождается осложнениями, обусловленными как прямым воздействием ударной волны на почечную ткань, так и окклюзией мочевых путей и инфекцией. Это требует целенаправленных мероприятий, направленных на повышение устойчи-

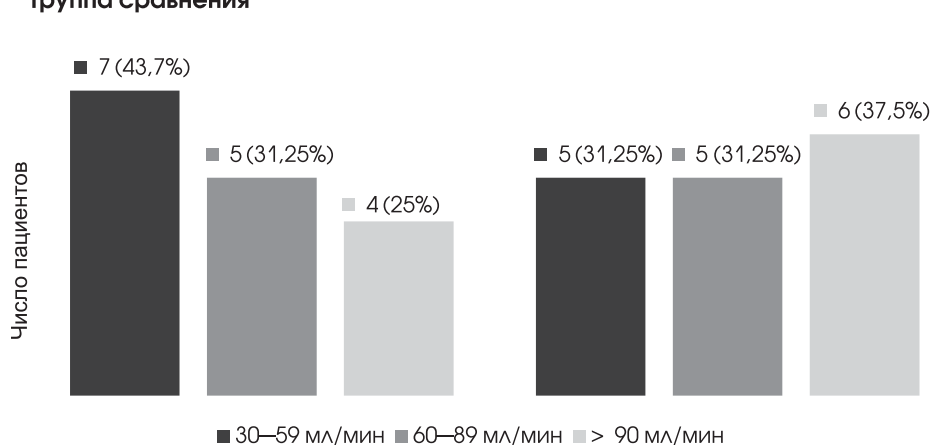
вости почки к воздействию ударной волны и профилактику инфекционно-воспалительного процесса. Первичные лабораторные исследования параметров иммунограммы, ПОЛ, селективной протеинурии, больных с нефролитиазом показали заинтересованность в этом процессе почечных мембран и механизмов клеточного иммунитета.

Комплексная лекарственная терапия, проводимая в пред- и послеоперационном периодах, при соблюдении правил выполнения литотрипсии позволяет ослабить степень ишемических и микроциркуляторных нарушений от травматического воздействия ударной волны, добиться восстановления функции почки к 4–5-м суткам и подготовить ее к возможному повторному сеансу литотрипсии.

Основная группа



Группа сравнения



Величина скорости клубочковой фильтрации (мл/мин) до и после ДУВЛ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тиктинский ОЛ, Александров ВП. *Мочекаменная болезнь*. СПб., 2000; 346
2. Ткачук ВН, Аль-Шукри СХ, Шарвадзе КО. Профилактика и лечение осложнений дистанционной ударно-волновой литотрипсии. *Пленум Всероссийского общества урологов* (Пермь), 1994; 247-248
3. Лопаткин НА, Дзеранов НК. Анализ развития осложнений дистанционной ударно-волновой литотрипсии. Их профилактика и лечение. *Пленум Всероссийского общества урологов* (Пермь), 1994; 186-194
4. Лопаткин НА, Дзеранов НК, Павлов АЮ. Особенности проведения ДЛТ у детей раннего возраста. *Материалы Пленума правления Российского общества урологов* (Сочи), 2003; 192-193
5. Ткачук ВН. Современные представления о причинах возникновения, распознавании и лечении некоторых урологических заболеваний (актовая речь). СПб., 1992; 35
6. Дзеранов НК. *Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни*. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994; 26
7. Трапезникова МФ, Дутов ВВ, Мезенцев ВА. Дистанционная литотрипсия при некоторых формах мочекаменной болезни. *Урол нефрол* 1994; (1): 11-15
8. Трапезникова МФ, Уренков СБ, Кулачков СМ, Ба УР. Показания к дистанционной литотрипсии при почечной колике. *Пленум правления Всероссийского общества урологов*. Екатеринбург, 1996; 399-400
9. Chaussy Ch. *Extracorporeal shock wave lithotripsy*. Basel; Munchen, 1986; 323
10. Schmiedt E, Chaussy Ch. Extracorporeal shock wave lithotripsy of kidney and ureteric stones. *Urol Int* 1984; 39: 193-198
11. Berman C, Chcmhdhoke P, Sankey N. Impact of extracorporeal shock wave lithotripsy on the epidemiology of stone disease. *J Urol (Baltimore)* 1995; 153 (4): 351
12. Аляев ЮГ, Рапопорт ЛМ, Руденко ВИ, Винаров АЭ. *Осложнения дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ). Профилактика и лечение*. Издательство «Мульти-принт», М., 2001; 56
13. Chaussy Ch, Thuroff S. Does every stone location need the same algetic management A topography of pain sensitivity in ESWL patients *J Endourol* 1995; 9 [suppl 1]: S163
14. Камышников ВС. *Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике*. МЕДпресс-информ, М., 2004; 864-884
15. Меньшиков ВВ. *Лабораторные методы исследования в клинике* (справочник). Медицина, М., 1987
16. Пастушенков ВЛ. *Лабораторные технологии*. Интермедика, СПб., 2000
17. Хаитов РМ, Пинегин ПВ. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. *Клин мед* 1996; (8): 7-12

Поступила в редакцию 02.07.2012 г.

Принята в печать 21.01.2013 г.

© А.С.Аль-Шукри, А.В.Жарких, М.Н.Слесаревская, 2013
УДК 616.62-002.289-089:615.849.19-055.2

А.С. Аль-Шукри¹, А.В. Жарких¹, М.Н. Слесаревская¹

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАЗЕРНОЙ АБЛАЦИИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ С ЛЕЙКОПЛАКИЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

A.S. Al-Shukri, A.V. Zharkih, M.N. Slesarevskaya

LASER ABLATION EXPERIENCE IN WOMEN AT POSTMENOPAUSAL PERIOD WITH URINARY BLADDER LEUKOPLAKIA

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: повышение эффективности лечения лейкоплакии мочевого пузыря у женщин в постменопаузальном периоде. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В клинике урологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова 34 больным в возрасте от 52 до 74 лет были произведены комплексное обследование, диагностика и лечение хронического цистита, сочетавшегося с лейкоплакией мочевого пузыря. Всем женщинам с установленным морфологическим диагнозом «лейкоплакия мочевого пузыря» выполняли лазерную абляцию измененной слизистой оболочки с помощью лазерной системы с длиной волны 970 нм. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Доказана эффективность лазерной абляции измененной слизистой оболочки мочевого пузыря, что клинически проявилось уменьшением болевого синдрома, снижением дизурии, улучшением качества жизни. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Безопасность и минимальная инвазивность процедуры, отсутствие интраоперационных осложнений, быстрое восстановление в послеоперационном периоде являются несомненными показателями эффективности применения лазерной абляции измененной слизистой оболочки мочевого пузыря у женщин старшей возрастной группы.

Ключевые слова: лейкоплакия мочевого пузыря, диодный лазер, хронический цистит.

ABSTRACT

THE AIM: increase of treatment efficacy of urinary bladder leukoplakia in women at postmenopausal period. **PATIENTS AND METHODS.** For 34 patients aged from 52 to 74 years were carried out check-up, diagnostic and treatment of chronic cystitis grouped with urinary bladder leukoplakia in urology clinic. All women with pathological diagnosis "urinary bladder leukoplakia" were performed laser ablation of mucosal changes by laser system with wave length 970 nm. **RESULTS.** Urinary bladder changed mucosa laser ablation efficiency was proved. It clinically manifested by decreasing of pain syndrome, reduction of dysuria, improvement of life quality. **CONCLUSION.** Safety and minimal invasiveness of the technique, absence of intraoperative complications, rapidly recovery in postoperative period are unquestionable efficacy of laser ablation of mucosal changes of the bladder in older women.

Key words: urinary bladder leukoplakia, diode laser, chronic cystitis.

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика и лечение расстройств мочеиспускания у женщин в постменопаузальном периоде представляет одну из серьезных проблем современной урогинекологии [1]. Около 10% всей женской популяции на сегодняшний день составляют женщины постменопаузального возраста. Ежегодно к их числу прибавляется 25 млн., а к 2020 г. ожидается увеличение этой цифры до 47 млн. Прогнозируется, что к 2030 г. количество женщин старше 50 лет составит 1,2 млрд. В связи с увеличением продолжительности жизни в современном обще-

стве растет интерес к проблемам здоровья женщин старшей возрастной группы.

По данным U. Molander и соавт. [2], 40% женщин в постменопаузе страдают нарушениями мочеиспускания, затрагивающие не только их личную, но и социальную жизнь. Лейкоплакия мочевого пузыря – одна из гистологических форм хронического воспалительного процесса мочевого пузыря. Под термином «лейкоплакия» клиницисты объединяют все формы плоскоклеточной метаплазии эпителия [2]. В развитии лейкоплакии слизистой оболочки мочевого пузыря выделяют три последовательных стадии: I-я стадия – плоскоклеточная модуляция, II-я стадия – плоскоклеточная метаплазия, III-я стадия – плоскоклеточная

Жарких А.В. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, СПбГМУ им акад. И.П. Павлова, корп. 54, кафедра урологии. Тел. (812)234-91-96; E-mail: sauri_doc@mail.ru

метаплазия с кератинизацией [3]. Теория гормонального развития лейкоплакии приобрела свою актуальность в 70-х годах прошлого столетия. Островки плоского эпителия в области треугольника Льюиса являются эндокринно-рецепторным органом, в котором под влиянием гормонов яичников возникают циклические изменения [4]. Цитологический состав мочевого осадка у женщин идентичен обычному составу влагалищного и уретрального мазков и в течение менструального цикла претерпевает циклические изменения соответственно гормональным сдвигам [5]. Аналогичные изменения в мочевом пузыре у мужчин, получающих эстрогенные препараты по поводу рака предстательной железы, свидетельствуют в пользу данной теории [6]. В своих исследованиях Д.С. Смирнов [7] при определении гормонального статуса выявил признаки эстрогенной недостаточности у 69,3% пациенток с лейкоплакией мочевого пузыря.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в клинике находились 34 женщины в возрасте от 52 до 74 лет (средний возраст $56,6 \pm 3,3$ года) с жалобами на постоянное чувство тяжести в области мочевого пузыря, боли, дискомфорт и жжение в надлобковой области, промежности после акта мочеиспускания, ноктурию до 5–7 раз за ночь. Количество мочеиспусканий за сутки было от 9 до 22 раз. С увеличением среднего возраста больных отмечена тенденция к усугублению дизурии (табл. 1).

Все больные проходили неоднократные курсы лечения в амбулаторных условиях по поводу хронического цистита (НПВС, антибактериальная терапия, инстилляции раствором серебра, иммуномодулирующая терапия). Однако клиническое улучшение и уменьшение симптомов заболевания отметили лишь 2 (6%) больные. У 32 (94%) женщин консервативная терапия была неэффективна.

Сопутствующие заболевания были диагностированы у всех наблюдаемых больных (табл. 2).

Все наблюдаемые женщины находились в постменопаузальном периоде (табл. 3).

Перед началом лечения проводилось исследование в объеме: полное физикальное обследование, общие клинические исследования, бактериологический посев мочи, ультразвуковое исследование мочевого пузыря, урофлоуметрия.

При бактериальном посеве мочи у 85% больных выявлен рост кишечной палочки до 10^3 КОЕ/мл, у 5% – рост эпидермального стафилококка до 10^5 КОЕ/мл, у 10% – единичный рост кокковой

флоры. В связи с этим больным потребовалось проведение этиотропной антибактериальной терапии. Проведенное ультразвуковое исследование мочевого пузыря не выявило грубых органических изменений стенки мочевого изучаемого органа у 9 (26,5%) больных. В 25 (73,5%) случаях отмечено умеренное утолщение стенки мочевого пузыря до 6 мм при адекватном наполнении. При анализе урофлоуграмм нормальный тип мочеиспускания выявлен у 22 (64,7%) больных, обструктивный тип кривой констатирован в 12 (35,3%) случаях. Среднее значение максимальной скорости потока мочи не превышало 13,9 мл/с. У больных с хроническим циститом с лейкоплакией мочевого пузыря определено уменьшение среднеэффективного объема мочевого пузыря ($132,5 \pm 25,3$) относительно нормальных показателей.

Основным методом диагностики в настоящем клиническом исследовании, позволяющим установить диагноз хронический цистит с лейкоплакией мочевого пузыря, являлась цистоскопия с последующей биопсией измененной слизистой оболочки мочевого пузыря. В результате проведенного

Таблица 1

Соотношение расстройств мочеиспускания и возраста больных с хроническим циститом с лейкоплакией мочевого пузыря ($\bar{X} \pm SD$)

Симптомы дизурии	Возраст больных, лет
Поллакиурия	$56 \pm 1,6$
Ноктурия	$56 \pm 0,9$
Поллакиурия+ноктурия	$60 \pm 1,3$
Поллакиурия+ императивные позывы	$59 \pm 1,1$
Поллакиурия+ноктурия+императивные позывы	$64 \pm 1,3$
Поллакиурия+ императивные позывы+неудержание мочи	$65 \pm 0,9$
Поллакиурия+ноктурия+императивные позывы+неудержание мочи	$67 \pm 1,6$

Примечание. Различия в возрасте статистически не значимы во всех случаях ($p > 0,05$).

Таблица 2

Распределение пациенток с лейкоплакией мочевого пузыря по наличию сопутствующих заболеваний (n=34)

Сопутствующее заболевание	Число больных (%)
Бронхиальная астма	7 (20)
ИБС, гипертоническая болезнь	7 (20)
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	2 (6)
Сахарный диабет	2 (6)
Хронический пиелонефрит	3 (8)
Хронический гастрит	1 (3)
Сочетание двух патологий и более	12 (35)
Всего	34 (100)

Таблица 3

Распределение пациенток с лейкоплакией мочевого пузыря по длительности нахождения в менопаузальном периоде

Длительность нахождения в менопаузальном периоде в годах	От 6 мес до 1 года	От 1 года до 3 лет	От 3 до 5 лет	Более 5 лет
Кол-во пациенток (%)	2 (6)	8(23)	21(62)	3(9)

эндоскопического обследования у всех 34 (100%) больных выявлен участок измененной слизистой оболочки по типу лейкоплакии в области мочевого пузыря. В 28 (82,4%) случаях данный очаг метаплазии характеризовался как сплошной, плотный, четко отграниченный от окружающей неизмененной слизистой оболочки мочевого пузыря, имеющий беловатый цвет. У 6 (17,6%) больных участок лейкоплакии оценивался как рыхлый, расположенный мелкими очагами, сливающимися между собой, с четким периферическим контуром.

В результате гистологического исследования биопсийного материала измененной слизистой оболочки у 27 (79,4%) больных выявлена плоскоклеточная метаплазия переходного эпителия слизистой оболочки мочевого пузыря с явлениями паракератоза на фоне умеренной лимфогистиоцитарной инфильтрации подлежащей стромы. В 7 (20,6%) случаях определено наличие плоскоклеточной метаплазии переходного эпителия слизистой оболочки мочевого пузыря с участками умеренной гиперплазии уротелия и очаговой лимфоидной инфильтрацией стромального компонента.

Оценку симптоматики проводили на основании данных анкет «Шкала симптомов тазовой боли, императивного мочеиспускания» и дневников мочеиспускания. Эффективность проведенного лечения оценивали через 3 сут, 1 и 12 мес. Критериями излеченности больных с диагнозом «Хронический цистит. Лейкоплакия мочевого пузыря» считали: отсутствие жалоб на учащенное, болезненное мочеиспускание, болей над лоном, отсутствие вос-

палительных изменений в общих анализах мочи и крови, отсутствие слоя слизистой оболочки мочевого пузыря, измененной по типу лейкоплакии, а также оценивалась продолжительность безрецидивного периода после проведенного лечения.

Для проведения аблации лейкоплакии мочевого пузыря использовался универсальный уретроцистоскоп, высокоэнергетический лазерный аппарат «Лахта-Милон» с мощностью до 16 Вт. Под внутривенной анестезией выполняли цистоскопию. В рабочий канал цистоскопа устанавливали гибкий кварцевый световод. Режим работы был непрерывный и импульсный, длительность излучения 0,1–0,5 с, длительность паузы – 0,05 с. Для доставки лазерного излучения с указанной длиной волны в зону работы использовали тонкое (с внешним диаметром 0,4–0,6 мм), гибкое, кварцевое волокно. Торец световода подвели к участку измененной слизистой оболочки мочевого пузыря, таким образом, коагулируя всю измененную слизистую оболочку мочевого пузыря. Длительность оперативного вмешательства зависела от площади измененной слизистой мочевого пузыря.

После проведения хирургического лечения все больные также получали комплексную консервативную (нестероидные противовоспалительные препараты, антибактериальную, противовирусную, иммуностимулирующую, гормонозаместительную) терапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты лазерной аблации участков измененной слизистой оболочки у больных с диагнозом «Хронический цистит. Лейкоплакия мочевого пузыря» оценивали на основании уменьшения или исчезновения симптомов дизурии, императивных позывов к мочеиспусканию, отсутствие тазовых и уретральных болей, отсутствие изменений воспалительного характера в общем анализе мочи, а также участков лейкоплакии, при контрольной цистоскопии через 1 и 12 мес после проведенного оперативного лечения. У всех 34 пациенток во

Таблица 4

Динамика клинических и уродинамических показателей после лазерной коагуляции лейкоплакии мочевого пузыря у пациенток в постменопаузальном периоде (n=34)

Показатели	Результаты ($\bar{X} \pm SD$)		
	До лечения	Через 1 мес	Через 12 мес
Шкала симптомов тазовой боли, императивного мочеиспускания, баллы	21,5 $\pm$ 3,1	10,1 $\pm$ 2,3*	9,8 $\pm$ 2,5*
Количество мочеиспусканий за сутки	14,5 $\pm$ 3,3	8,9 $\pm$ 1,8*	8,1 $\pm$ 2,1*
Количество ночных мочеиспусканий за сутки	2,5 $\pm$ 1,2	1,3 $\pm$ 0,6*	1,5 $\pm$ 0,7*
Среднеэффективный объем мочевого пузыря, мл	128,5 $\pm$ 25,3	210,4 $\pm$ 20,3*	207,6 $\pm$ 23,7*
Максимальная скорость потока мочи (gmax), мл/с	14,3 $\pm$ 1,7	19,7 $\pm$ 2,6*	20,3 $\pm$ 2,4*

* Различие достоверно по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,05$).

время оперативного вмешательства и в раннем операционном периоде не было отмечено осложнений. Также в раннем послеоперационном периоде ни у одной пациентки не было диагностировано макрогематурии и задержки мочеиспускания.

Уже через 3 сут после проведенного оперативного лечения большинство пациенток 29 (85%) активных жалоб не предъявляли, отмечали исчезновение дизурии, урежение позывов к мочеиспусканию, снижение их императивности.

При обследовании через 1 мес количество мочеиспусканий за сутки уменьшилось в 1,6 раза относительно данных до проводимого лечения (с $14,5 \pm 3,3$ до $8,9 \pm 1,8$, $p < 0,05$), императивные позывы беспокоили пациенток в 2 раза меньше по сравнению с начальными показателями (от $21,5 \pm 3,1$ до $10,1 \pm 2,3$, $p < 0,05$), количество ночных мочеиспусканий уменьшилось с $1,81 \pm 1,2$ до $0,9 \pm 0,6$, $p < 0,05$. Интенсивность тазовых и уретральных болей достоверно уменьшилась в 2,5 раза.

Учитывая, что до лечения объем мочевого пузыря был уменьшен, что объясняется симптомами дизурии и наличием императивных позывов, а также возникновением болей над лоном при наполнении мочевого пузыря – скорость максимального потока мочи была снижена у всех пациенток. После проведенного лечения на фоне уменьшения ведущих симптомов заболевания объем мочи, который пациентки могли удержать до возникновения позыва, увеличился. Что подтверждается данными урофлоуметрии, проведенными через 21 день после лазерной коагуляции. Объем мочевого пузыря увеличился с $128,5 \pm 25,3$ до $210,4 \pm 20,3$ мл, $p < 0,001$, максимальная скорость мочеиспускания увеличилась с $14,3 \pm 1,7$ до $19,7 \pm 2,6$ мл/с, $p < 0,001$.

Всем пациенткам через 1 и 12 мес после оперативного лечения выполняли уретероцистоскопию. по результатам которой в зоне лазерной коагуляции через 1 мес определялись отек слизистой оболочки и гиперемия умеренной степени выраженности, при контрольном исследовании через 12 мес в месте коагуляции метаплазированной слизистой оболочки очагов изменений по типу лейкоплакии не было выявлено, у 4 пациенток (11%) фрагмент регенерированной стенки мочевого пузыря был изменен по типу умеренного отека и гиперемии. У 2(6%) пациенток при уретероцистоскопии выявлено наличие рыхлого слоя лейкоплакии в области шейки мочевого пузыря.

ОБСУЖДЕНИЕ

На настоящий момент не выработано единого мнения относительно эффективности методов

хирургического лечения лейкоплакии мочевого пузыря (электрокоагуляция, трансуретральная резекция, вапоризация). Пациенты старшей возрастной группы достоверно хуже переносят оперативное лечение. Возрастные изменения организма накладывают свой отпечаток на течение заболевания. Наличие хронических заболеваний ухудшает послеоперационную реабилитацию и увеличивает длительность нахождения пациента в стационаре после оперативного вмешательства. На наш взгляд, основным принципом лечебных мероприятий у пациенток старшей возрастной группы должны быть методики, дающие минимальную хирургическую травму и наименьшее число побочных эффектов. Безусловно, лазерная коагуляция является более привлекательной по сравнению с другими хирургическими методами. Диодные лазеры с длиной волны 970 нм режут и коагулируют с незначительным сопутствующим повреждением ткани, обеспечивают практическую бескровность и стерильность процедуры, а также за счет нагревания ткани в лейкоплакической бляшке способствуют гибели патологических микроорганизмов в субэпителиальных слоях, снижая риск развития инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде. Значительно уменьшается зона воспалительного отека в месте воздействия лазером, сокращается фаза пролиферации, вследствие чего происходит быстрое заживление тканевого дефекта, а следовательно, и быстрое восстановление пациентки с минимальным послеоперационным уходом, что обоюдно выгодно для пациента и лечебного учреждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты лечения хронического цистита с лейкоплакией мочевого пузыря с помощью лазерной коагуляции диодным лазером свидетельствуют о высокой эффективности данного метода. Преимуществами применения диодного лазера, являлись: 1) безопасность и минимальная инвазивность процедуры; 2) уменьшение времени анестезии; 3) высокая хирургическая точность в течение вмешательства; 4) отсутствие кровотечения; 5) уменьшение болевого симптома и послеоперационной инфекции; 6) быстрое восстановление в послеоперационном периоде. Данные факты являются несомненным показателем эффективности применения лазерной коагуляции измененной слизистой оболочки мочевого пузыря при хроническом цистите с лейкоплакией мочевого пузыря, что клинически нашло отражение в уменьшении болевого синдрома, снижении дизурии, улучшении

качества жизни пациенток старшей возрастной группы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Галеев РХ, Белых СИ, Суфияров АД. *Менопаузальный цистит. Цисталгия – практические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике*. Казань, 2008
2. Molander U, Milsom I, Ekelund P, et al. An epidemiological study of urinary incontinence and related urogenital symptoms in elderly women. *Matuntas* 1990; (12): 51-60
3. Неймарк АИ, Ильинская ЕВ, Таранина ТС. Клинико-лабораторные особенности у женщин с лейкоплакией мочевого пузыря. *Сибирский мед журн* 2007,(3):32-34

4. Неймарк АИ, Чулюкова ИИ, Мазырко АВ и др. Лечение стойкой дизурии у женщин. *Урология* 2003,(1):46-49

5. Царева АВ. *Оптимизация методов лечения хронического цистита с лейкоплакией мочевого пузыря у женщин*. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Томск, 2010

6. Rceese RW, Koontz WW, Jr. Leukoplakia of the urinary tract. *J Urol* 1975; 114(2): 165-171

7. Смирнов ДС. *Особенности диагностики и лечения больных с лейкоплакией мочевого пузыря*: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. СПб., 2007

Поступила в редакцию 29.12.2012 г.

Принята в печать 21.01.2013 г.

© С.Х.Аль-Шукри, С.Ю.Боровец, А.М.Курнаков, А.С.Аль-Шукри, Е.С.Невинович, 2013
УДК 616.65-007.61-006.6-07:615.837.3

*С.Х. Аль-Шукри¹, С.Ю. Боровец¹, А.М. Курнаков¹, А.С. Аль-Шукри¹,
Е.С. Невирович¹*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КРОВОТОКА ПРИ ТРАНСРЕКТАЛЬНОМ УЛЬТРАЗВУКОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ С ДОППЛЕРОГРАФИЕЙ У БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ И РАКОМ ПРОСТАТЫ

S.Kh. Al-Shukri, S.Yu. Borovetz, A.M. Kurnakov, A.S. Al-Shukri, E.S. Nevirovich
COMPARATIVE EVALUATION OF BLOOD FLOW STATE AT TRANSRECTAL
ULTRASONOGRAPHY WITH DOPPLEROGRAPHY IN PATIENTS WITH
BENIGN HYPERPLASIA AND PROSTATE CANCER

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить роль трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) с использованием доплерографии при планировании биопсии простаты с целью повышения эффективности дифференциальной диагностики заболеваний предстательной железы. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В урологическом отделении с 2010 по 2011 г. было проведено 98 биопсий предстательной железы. С целью выявления приоритетных для биопсии зон предстательной железы всем больным перед биопсией выполнялось доплерографическое исследование сосудов предстательной железы. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Использование доплерографии при ТРУЗИ позволило выявить достоверные различия показателей кровотока в предстательной железе у больных раком и доброкачественной гиперплазией простаты. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение ТРУЗИ с доплерографией позволяет выявить зоны усиления кровотока в предстательной железе. Использование доплерографии при планировании биопсии повышает эффективность данного метода исследования.

Ключевые слова: предстательная железа, ТРУЗИ, доплерография, биопсия.

ABSTRACT

THE AIM. To study role of transrectal ultrasonography (TRUS) with Doppler sonography in planning prostate biopsy to increase the efficiency of the differential diagnosis of diseases of the prostate. **PATIENTS AND METHODS.** In urologic department since 2010 to 2011 year 98 prostate gland biopsies were performed. All patients before biopsy were performed prostate gland vessels Doppler sonography to find out prostate gland zones priority for biopsy. **RESULTS.** Use of Doppler sonography at TRUS revealed significant differences of bloodstream factors in prostate gland between patients with cancer and patients with benign prostate hyperplasia. **CONCLUSION.** Use of Doppler sonography provides to reveal blood flow enhancement zones in prostate gland. Use of Doppler sonography at biopsy planning increase efficacy of this diagnostic method.

Key words: prostate gland, TRUS, Doppler sonography, biopsy.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста [1]. По темпам прироста заболеваемости РПЖ заметно опережает злокачественные опухоли других локализаций [2]. Среди различных регионов России максимальные показатели частоты встречаемости заболеваний

предстательной железы на 100 000 взрослого мужского населения были отмечены в Москве (4611,6) и Санкт-Петербурге (3808,1) [2]. Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) занимает важное место в диагностике заболеваний предстательной железы благодаря невысокой стоимости данного метода исследования, отсутствию риска для здоровья пациента (прежде всего – отсутствие лучевой нагрузки). Кроме того, ТРУЗИ обеспечивает возможность прицельного выполнения биопсии предстательной железы – ключевого этапа в диагностике заболеваний предстательной железы

Курнаков А.М. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54, кафедра урологии.
Тел.: (812) 234-19-54, E-mail: kurnakov_a@mail.ru

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели у больных ДГПЖ и РПЖ

Клинико-лабораторные показатели	ДГПЖ, n=54(55,1%), X±SD	РПЖ, n=44(44,9%), X±SD	t	p
Средний возраст, лет	64,1±8,4	64,6±1,6	2,18	0,54
Средний уровень ПСА, нг/мл	6,96±8,21	17,90±5,05	2,29	0,03
Средний объем простаты, см ³	59,9 ± 4,4	55,3± 4,4	0,74	0,46
Относительная плотность ПСА, нг/мл/см ³	0,12± 0,02	0,45±0,05	4,29	0,00

Таблица 2

Пиковая систолическая скорость кровотока в апикальном отделе предстательной железы у больных аденомой и раком простаты

Показатели пиковой систолической скорости кровотока, см/с	Диагноз		t	p
	ДГПЖ, X±SD	РПЖ, X±SD		
Латеральная зона апикального отдела левой доли простаты	12,13±0,58 (n=41)	11,25±0,76 (n=32)	0,94	0,35
Медиальная зона апикального отдела левой доли простаты	11,31±0,59 (n=44)	11,38±0,63 (n=36)	2,22	0,03
Латеральная зона апикального отдела правой доли простаты	10,65±0,60 (n=50)	11,10±0,59 (n=28)	0,53	0,60
Медиальная зона апикального отдела правой доли простаты	13,00±0,89 (n=42)	11,37±0,67 (n=35)	1,26	0,21

[3]. В то же время, по данным многих авторов, диагностическая точность метода требует значительного усовершенствования. Обладая высокой чувствительностью (от 71 до 92% для карциномы простаты и от 60 до 85% для субклинических стадий болезни), специфичность ТРУЗИ колеблется в пределах от 49 до 79% и имеет прогностическое значение только в 30% случаев [4]. Примерно у 15% больных рак предстательной железы (РПЖ) не удастся визуализировать даже при тщательно проведенном ТРУЗИ в режиме «серой зоны» [3]. В том числе и по этой причине на долю локализованных форм РПЖ, когда возможно проведение радикального лечения, приходится только 31,5% всех выявленных случаев болезни [2]. В последнее десятилетие диагностические возможности ТРУЗИ значительно увеличились с появлением методик ультразвуковой ангиографии. Сочетание ТРУЗИ и энергетического доплеровского исследования, позволяющего визуализировать сосудистый рисунок предстательной железы, помогает выявить зоны усиленного кровотока, в которых более вероятно развитие злокачественного новообразования, в связи с чем эти зоны являются «мишенью» для пункционной биопсии [5].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу проведенного исследования положены результаты обследования и лечения 98 пациентов с заболеваниями предстательной железы, находившихся в урологическом отделении НУЗ Дорожной клинической больницы ОАО «РЖД» в период с 2010 по 2011 г. Всем больным выполняли трансректальную мультифокальную биопсию предстательной железы. Показаниями к проведению биопсии являлось повышение уровня ПСА выше

4 нг/мл, повышение относительной плотности простатоспецифического антигена (ПСА) в плазме крови выше 0,15 нг/мл/см³, обнаружение очаговых изменений в ткани предстательной железы при пальцевом ректальном исследовании и ТРУЗИ или сочетание вышеперечисленных факторов. Ультразвуковое исследование больных проводили на аппарате «AlokaSSD-10alfa» с биплановым ректальным датчиком с частотой 12–14 МГц. Забор материала проводился с помощью биопсийного пистолета «Grizzly» под ультразвуковым контролем по стандартной методике из 12 точек. С целью выявления приоритетных зон для биопсии предстательной железы всем больным предварительно выполняли доплерографическое исследование сосудов предстательной железы. Характеристика кровотока предстательной железы проводилась с учетом анатомического строения предстательной железы (в базальном, срединном и апикальном отделах), симметричности кровотока (в правой и левой долях предстательной железы) и локализации патологического процесса (в латеральной и медиальной зоне) [6]. Оценка показателей кровотока производили с помощью цветового доплеровского картирования при ТРУЗИ в 12 стандартных точках, соответствующих точкам биопсийных вколов. Принцип данного метода основывается на регистрации скорости движения крови на основании отраженного сигнала, его кодировки, наложения на двухмерное черно-белое изображение. Проводилась оценка спектра доплеровского сдвига частот по общепринятой методике с определением количественных характеристик доплеровского спектра. Количественно оценивали следующие показатели: пиковая линейная скорость кровотока, диастолическая скорость кровотока, средняя

Таблица 3

**Показатели диастолической скорости кровотока в апикальном отделе
предстательной железы у больных ДГПЖ и РПЖ**

Диастолическая скорость кровотока, см/с	Диагноз		t	p
	ДГПЖ, X±SD	РПЖ, X±SD		
Латеральная зона апикального отдела левой доли простаты	3,56±0,27 (n=40)	3,52±2,40 (n=32)	1,48	0,14
Медиальная зона апикального отдела левой доли простаты	4,45±0,39 (n=42)	3,93±0,96 (n=36)	0,96	0,34
Латеральная зона апикального отдела правой доли простаты	2,74±0,25 (n=41)	3,71±0,35 (n=34)	2,29	0,03
Медиальная зона апикального отдела правой доли простаты	4,13±0,30 (n=49)	3,61±0,35 (n=27)	1,07	0,29

Таблица 4

**Показатели средней скорости кровотока в центральной зоне
предстательной железы при ДГПЖ и РПЖ**

Средняя скорость кровотока, см/с	Диагноз		t	p
	ДГПЖ, X±SD	РПЖ, X±SD		
Латеральная зона срединного отдела левой доли простаты	6,37±0,34 (n=49)	6,46±0,48 (n=33)	0,15	0,88
Медиальная зона срединного отдела левой доли простаты	7,43±0,32 (n=49)	6,41±0,53 (n=32)	1,76	0,08
Латеральная зона срединного отдела правой доли простаты	6,21±0,40 (n=47)	7,16±0,59 (n=36)	1,40	0,17
Медиальная зона срединного отдела правой доли простаты	7,88±0,29 (n=48)	6,91±0,51 (n=32)	1,77	0,08

скорость кровотока, отношение систолической к диастолической скорости кровотока, объемная скорость кровотока, пульсационный индекс, индекс резистентности, объемная скорость кровотока [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов, больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и РПЖ, достоверно не различался – от 43 до 91 года ($65 \pm 1,7$) и от 43 до 84 лет ($64 \pm 1,3$) соответственно. Уровень ПСА был достоверно выше у больных с РПЖ, чем при ДГПЖ – $22,5 \pm 2,6$ и $5,7 \pm 0,6$ нг/мл соответственно. Объем предстательной железы в группах пациентов, страдающих РПЖ и ДГПЖ, достоверно не различался. Уровень относительной плотности ПСА был достоверно выше у пациентов при РПЖ, чем при ДГПЖ. Основные клиничко-лабораторные показатели у больных с ДГПЖ и РПЖ представлены в табл. 1.

При сравнительной оценке состояния кровотока у больных с РПЖ и ДГПЖ выяснили, что пиковая систолическая скорость кровотока в медиальной зоне апикального отдела левой доли простаты была достоверно выше при злокачественных новообразованиях простаты, чем при доброкачественных – $11,38 \pm 0,63$ и $11,31 \pm 0,59$ см/с соответственно ($p=0,03$). Достоверные различия пиковой систолической скорости кровотока в базальном и срединном отделах предстательной железы отсутствовали ($p>0,10$; табл. 2).

При сравнении показателей скорости кровотока оказалось, что диастолическая скорость была достоверно выше в латеральной зоне апикального отдела предстательной железы у больных с РПЖ,

чем при ДГПЖ – $3,71 \pm 0,35$ и $2,74 \pm 0,25$ см/с соответственно ($p=0,03$). Диастолическая скорость кровотока в базальном и срединном отделах предстательной железы у больных с РПЖ и ДГПЖ достоверно не различалась ($p>0,10$). Эти сведения приведены в табл. 3.

Средняя скорость кровотока в медиальных зонах центральной зоны предстательной железы была несколько выше у больных с ДГПЖ, чем у пациентов, страдающих РПЖ ($p=0,08$; табл. 4).

В группе больных с РПЖ значения пульсационного индекса оказались достоверно выше в латеральной зоне базального отдела предстательной железы сравнительно с аналогичным показателем у больных с ДГПЖ – $1,73 \pm 0,25$ и $1,23 \pm 0,57$ соответственно ($p=0,02$). При этом достоверных различия показателей пульсационного индекса в центральном и апикальном отделах простаты не было ($p>0,10$; табл. 5).

При сопоставлении значений индекса резистентности и соотношения систолической и диастолической скоростей кровотока у больных раком и аденомой простаты достоверные различия отсутствовали ($p>0,10$). При ДГПЖ и РПЖ объемная скорость кровотока в базальном и срединном отделах предстательной железы также достоверно не различалась ($p>0,10$).

В табл. 6 приведены сведения о показателях объемной скорости кровотока в апикальных отделах простаты у больных с ДГПЖ и РПЖ. Оказалось, что значение данного показателя в латеральной зоне апикального отдела правой доли простаты было достоверно выше в группе пациентов, страдающих ДГПЖ, по сравнению с группой пациентов

Таблица 5

Показатели пульсационного индекса в центральной зоне предстательной железы у больных с ДГПЖ и РПЖ

Пульсационный индекс	Диагноз		t	p
	ДГПЖ, X±SD	РПЖ, X±SD		
Латеральная зона срединного отдела левой доли простаты	1,40±0,81 (n=49)	1,58±0,18 (n=33)	1,02	0,31
Медиальная зона срединного отдела левой доли простаты	1,40±0,81 (n=49)	1,43±0,12 (n=32)	1,24	0,22
Латеральная зона срединного отдела правой доли простаты	1,34±0,10 (n=47)	1,66±0,31 (n=36)	1,09	0,28
Медиальная зона срединного отдела правой доли простаты	1,23±0,57 (n=48)	1,73±0,25 (n=32)	2,36	0,02

Таблица 6

Показатели объемной скорости кровотока в апикальном отделе предстательной железы у больных с ДГПЖ и РПЖ

Показатель объемной скорости кровотока, мл/мин	Диагноз		t	p
	ДГПЖ, X±SD	РПЖ, X±SD		
Латеральная зона апикального отдела левой доли простаты	704,8±48,0 (n=41)	700,2±63,2 (n=31)	0,06	0,95
Медиальная зона апикального отдела левой доли простаты	808,4±56,8 (n=44)	678,3±73,7 (n=34)	1,42	0,16
Латеральная зона апикального отдела правой доли простаты	799,9±48,5 (n=50)	618,5±60,3 (n=28)	2,37	0,02
Медиальная зона апикального отдела правой доли простаты	790,3±39,9 (n=42)	700,4±45,9 (n=35)	1,42	0,16

при раке простаты – $799 \pm 48,5$ и $618 \pm 60,3$ мл/мин соответственно ($p=0,02$). В остальных зонах апикального отдела достоверных различий значений этого показателя выявлено не было ($p>0,10$).

ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении состояния кровотока в группах больных с ДГПЖ и РПЖ достоверно различались пиковая систолическая и диастолическая скорость кровотока, средняя скорость кровотока, пульсационный индекс и объемная скорость кровотока. Индекс резистентности, соотношения пиковой и диастолической скоростей кровотока достоверно не различались. В группе больных раком простаты достоверно более высокими были пиковая систолическая скорость кровотока, диастолическая скорость кровотока и пульсационный индекс. В группе больных с ДГПЖ достоверно выше была объемная скорость кровотока и несколько выше – средняя. При сравнении показателей в этих группах достоверные различия касались преимущественно латеральных и медиальных зон апикального отдела предстательной железы.

Суммируя полученные данные, следует отметить, что в группах больных с ДГПЖ и РПЖ выявлены достоверные различия преимущественно показателей скорости кровотока предстательной железы. Локальное усиление кровотока у больных с РПЖ имело место преимущественно в латеральных отделах простаты, а при ДГПЖ – в медиальных ее отделах. Такое совпадение локализации зон с усилением кровотока нозологическому процессу имеет патогенетическое обоснование [9, 10]. Так, известно, что при ДГПЖ гиперплазии подверга-

ется, прежде всего, зона парауретральных желез, тогда как при раке простаты очаговые изменения в 65–70% случаев затрагивают периферические отделы предстательной железы [11–13]. В связи с этим биопсию предстательной железы целесообразно выполнять с учетом предварительно полученных сведений о показателях кровотока предстательной железы, полученных с помощью доплерографического исследования, а именно, в обязательном порядке производить биопсийные вколы в участках предстательной железы с более интенсивным кровотоком, что приведет к повышению результативности биопсии. Полученные нами данные согласуются с результатами других авторов [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Показатели скорости кровотока у больных с РПЖ и ДГПЖ достоверно различаются.
2. При РПЖ усиление кровотока имеет место преимущественно в латеральных отделах предстательной железы, а при ДГПЖ – в медиальных, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике этих болезней.
3. Применение ТРУЗИ с доплерографией на этапе планирования биопсии предстательной железы целесообразно для определения приоритетных зон биопсийных вколов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. Опухоли мочеполовых органов. СПб., 2000; 309
2. Аполихин ОИ, Сивков АВ. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. М., 2011

3. Воробьев АВ, Крживицкий ПИ. Перспективы профилактики, диагностика и стадирование рака предстательной железы. *Практическая онкология* 2008; 9(2)
4. Waterhouse RL, Resnick MI. Applications of prostate ultrasonography. *Aust N Z J Surg* 1991; (61) 332–339
5. Аляев ЮГ, Чалый МЕ, Синицын ВЕ, Григорян ВА. Эходопплерография в урологии. М., 2007; 153
6. Mc Neal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981; (2): 35-49
7. Goldberg BB. *Diagnostic ultrasound*. New York., 1998; 787-862
8. Riclcards D. Colour Doppler ultrasound of the prostate gland. *Prospectives* 1993; 3 (4): 1-4
9. Аляев ЮГ, Локшин КЛ. Допплерографическая характеристика предстательной железы при ее гиперплазии. *Урология* 2001; (1) 10-14
10. Гогуа НВ. *Ультразвуковая диагностика заболеваний предстательной железы у пациентов старше 70 лет*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006; 21
11. Александров ВП, Карелин МИ. *Рак предстательной железы*. СПб., 2004; 146
12. Newman JS. Prostate cancer: diagnosis with color Doppler sonography with histologic correlation of each biopsy site. *Radiology* 1995; 195(1): 86-90
13. Patel U. The diagnostic value of colour Doppler flow in the peripheral zone of the prostate, with histological correlation. *Urology* 1994; 74 (5): 590-595
14. Говоров АВ. *Оптимизация трансректальной биопсии простаты в диагностике рака предстательной железы*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002; 34

Поступила в редакцию 10.01.2013 г.

Принята в печать 21.01.2013 г.

© А.Л.Арьев, Н.А.Куницкая, 2013
УДК [616.72-002.78-036.12]-053:616.61

А.Л. Арьев¹, Н.А. Куницкая^{1,2}

ВОЗРАСТ И ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПОДАГРИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

A.L. Aryev, N.A. Kunitskaya

AGE AND KIDNEY PATHOLOGY IN PATIENTS WITH CHRONIC GOUTY ARTHRITIS

¹Кафедра геронтологии и гериатрии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ²Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучение патологии почек у пациентов с подагрой. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**. Обследовано 232 пациента с подагрой. Всем больным проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, а также определение концентраций креатинина, мочевины, мочевой кислоты в сыворотке крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ**. Патология почек у больных подагрой проявляется нефролитиазом и снижением функции этого органа. Также для пациентов характерно сочетание патологии почек с вовлечением в воспалительный процесс большого количества суставов, учащением острых приступов артрита и формированием большого количества тофусов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**. Таким образом, поражение почек при подагре обычно ассоциируется с достаточно тяжелым течением основного заболевания.

Ключевые слова: подагра, почки, возраст.

ABSTRACT

THE AIM: study of kidney pathology in patients with gout. **PATIENTS AND METHODS.** 232 patients with gout were observed. All patients performed ultrasonography of the kidneys, as well as determination of the concentrations of creatinine, urea and uric acid in the blood serum. **RESULTS.** Kidney pathology in patients with gout occurs by nephrolithiasis and nephrotomy. Also for patients was typical a combination of kidney disease with involvement in the inflammatory process more joints, more frequent acute attacks of arthritis and the formation of more tophi. **CONCLUSION.** Therefore renal injury in gout is usually associated with rather severe underlying disease course.

Key words: gout, kidneys, age.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время подагра рассматривается как системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

Подагра является не только одной из актуальных проблем ревматологии, но и общемедицинской проблемой. Этот факт обусловлен увеличением роста заболеваемости подагрой. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют об истинном увеличении распространенности болезни [2–4]. Использование современных методов, в частности, применение магнитно-резонансной томографии позволило выявить микротофусы в структурах

позвоночника, связочном аппарате суставов и почках уже на раннем этапе развития подагры.

Поражение почек при подагре известно давно, однако, до сих пор остаются трудности в дифференциальной диагностики между «подагрической почкой» и другими нефропатиями. Это связано с отсутствием данных о патологических процессах, протекающих в почках в рамках подагры, а также несовершенством лабораторных методов.

Традиционно пациентов с подагрой относят к группе, подверженной риску развития почечных осложнений, особенно образованию камней в почках. Поражение почек при подагре, по данным клинического и лабораторного обследования, регистрируется у 1/3–2/3 всех больных подагрой, а при проведении пункционной биопсии почек – у 100%. Наиболее специфичным признаком является обнаружение депозитов уратов в мозговом и, реже, в корковом слое почки, иногда видимые

Арьев А.Л. 193015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: ariev_al@mail.ru

невооруженным глазом, впервые описанные в 1843 г. Castelnau.

Данное поражение является наиболее неблагоприятным для прогноза.

Согласно современным представлениям, нарушение функциональной способности почек у больных подагрой формируется вследствие наличия кардиоваскулярных факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, сахарный диабет тип 2 (СД тип 2) и возрастом пациентов [5–8]. Также существует мнение о развитии патологии почек вторично вследствие длительного употребления нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), особенно у пациентов пожилого возраста [9].

Несмотря на возрастающий интерес к подагре в целом, в современной литературе поражение почек в рамках подагрического артрита остается мало изученным [10, 11].

Цель – изучение патологии почек у пациентов с подагрой.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании представлены результаты обследования 230 пациентов с первичной хронической подагрой. В исследуемой группе преобладали мужчины: 198 (86%) мужчин, 32 (14%) женщины. Возраст больных колебался от 28 до 75 лет, средний возраст составил $64,3 \pm 0,7$ года.

Диагноз подагры устанавливали на основании классификационных критериев S.L. Wallace и соавт. [12], рекомендованных к широкому использованию в 2001 г. В соответствии с указанными критериями, подагру верифицировали при обнаружении

кристаллов моноурата натрия с помощью поляризационной микроскопии в доступных для исследования средах (синовиальной жидкости, тофусе) или наличии шести из двенадцати клинических признаков. Классические признаки подагрического артрита, сопровождающиеся гиперурикемией, наблюдались практически у всех больных, у $\frac{1}{4}$ части в сочетании с тофусами (табл. 1).

Диагностическая пункция суставов была проведена 98 (42,62%) больным и в 41 случае (17,82%) при поляризационной микроскопии были обнаружены кристаллы моноурата натрия. У 15 (6,52%) больных кристаллы моноурата натрия найдены в содержимом подкожных тофусов.

Концентрация креатинина определялась фотометрическим количественным методом в сыворотке крови. Нормальными величинами считались: в сыворотке – 0,9–1,3 мг/дл (80–115 мкмоль/л) у мужчин, 0,6–1,1 мг/дл (53–97 мкмоль/л) у женщин. Уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови определялся с помощью фотометрического ферментативного теста с этилтолуидином. Состояние нормоурикемии определялось при сывороточном значении МК 3,6–8,2 мг/дл (214–488 мкмоль/л) для мужчин и 2,3–6,1 мг/дл (137–363 мкмоль/л) для женщин. Концентрация мочевины в сыворотке крови определялась ферментативным кинетическим методом (уреазно-глутаматдегидрогеназным методом).

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование почек на аппарате «VIVID» мощностью 3,5 мГц в трех проекциях; латеральной, абдоминальной и дорсальной. Срезы выполнялись по длине и ширине.

Таблица 1

Критерии диагностики подагры

Критерии	Пациенты (n=230)	
	Абс	%
А. Наличие характерных монокристаллических уратных кристаллов в синовиальной жидкости	41	17,82
Б. Подтвержденный тофус (химическим анализом или поляризационной микроскопией)	15	6,52
С. Наличие 6 из 12 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков:		
1. Максимальное воспаление сустава в первый день	213	92,60
2. Наличие более чем одной атаки артрита	199	86,52
3. Моноартрит	164	71,30
4. Покраснение суставов	219	95,21
5. Боль и воспаление плюснефалангового сустава (ПФС) I пальца	167	72,6
6. Асимметричное воспаление ПФС	87	37,82
7. Одностороннее поражение тарзальных суставов	113	49,15
8. Подозрение на тофусы	53	24,13
9. Гиперурикемия	230	100
10. Асимметричное воспаление суставов	95	41,30
11. Субкортикальные кисты без эрозий при рентгенологическом исследовании	147	63,91
12. Отсутствие микроорганизмов в культуре синовиальной жидкости	0	0

Таблица 2

Характеристика подагры у пациентов с наличием или отсутствием нефролитиаза

Параметры	Нефролитиаз	
	Есть (n=68)	Нет (n=162)
Возраст, годы	56,6±10,6	49,5±9,7
Общее количество пораженных суставов: (n, Min, Max)	9 [5; 19]	5 [4; 6]
Общее количество пораженных суставов на момент обследования: (n, Min, Max)	2 [0; 5]	1 [0; 3]
Частота обострений в год: (n, Min, Max)	4 [3; 6]	4 [3; 5]
Подкожные тофусы, %	34	11
Симптом «пробойника», %	12	8
Мочевая кислота, мкмоль/л: (n, Min, Max)	679 [345; 680]	548 [301; 480]

Для обработки полученных в процессе исследования данных использовалась программная система STATISTICA for Windows (версия 5.5 Лиц. №АХХR402С29502 3FA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нефролитиаз, по данным ультразвукового исследования, был обнаружен у 68 (29%) больных, при этом клинические признаки, включая почечную колику в анамнезе, отмечались у 2% (n=5) из них. По анамнестическим данным у большинства пациентов – 46 (67,6%) нефролитиаз диагностировался в среднем через 5–6 лет от начала заболевания (минимум на 3-й год, максимум через 7 лет от начала заболевания), и только 22 (32,3%) обследованных знали о существовании нефролитиаза до появления первых симптомов артрита.

Средний возраст пациентов с нефролитиазом был 56,6±10,6 года, а средняя длительность болезни составила 8,9 года (от 4,6 до 14,2 года). У больных с наличием и отсутствием нефролитиаза имелись ряд отличий по клиническим признакам, характеризующим собственно подагру (табл. 2).

Таким образом, больные с нефролитиазом были старше, имели большее количество пораженных суставов, частоту артрита и количество тофусов.

Частота выявления симптома «пробойника» у больных подагрой с нефролитиазом была выше, чем без нефролитиаза, хотя различия и не достигали степени достоверности.

Уровень креатинина определялся у всех включенных в исследование больных и составил в среднем 98 мкмоль/л, колеблясь от 63 до 256 мкмоль/л. Уровень мочевины у включенных в исследование пациентов составил 4,6 [3,3; 6,2], колеблясь от 2,3 до 18,4 ммоль/л.

Далее сравнили уровни креатинина в различных возрастных группах, так среди пациентов, возраст которых составлял 20–29 лет, уровень креатинина не превышал нормальных значений – 87 [89; 96] мкмоль/л. У пациентов в возрасте от 30 до 39 лет уровень креатинина составил 88 [75; 97] мкмоль/л и был сопоставим с таковым у пациентов в возрасте от 40 до 49 лет (87 [81; 106] мкмоль/л). У пациентов 50–59, 60–69 и более 70 лет уровни креатинина, достоверно не отличаясь между собой, составили 93 [84,5; 103,2], 109 [91; 149] и 110 [93; 121] мкмоль/л соответственно и значимо превышали таковые в более младших возрастных группах (p<0,05 между каждой парой групп).

Уровни сывороточного креатинина и мочевины были также проанализированы в зависимости от длительности болезни и возраста пациентов (табл. 3).

Проведенный корреляционный анализ выявил взаимосвязь уровней креатинина и мочевины сыворотки с возрастом больных подагрой (r=+0,35 и r=+0,32, p<0,05), количеством пораженных суставов (r=+0,39 и r=+0,34, p<0,05) и уровнем мочевой кислоты (r=+0,43 и r=+0,39, p<0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования, в целом, подтвердили известные данные о широкой распространенности повреждений почек у больных подагрой. В первую очередь следует обратить внимание на значительную частоту нефролитиаза в обследованной популяции. Однако более важным

Таблица 3

Уровень креатинина сыворотки крови в зависимости от длительности заболевания

Показатель	Группы пациентов с подагрой в зависимости от длительности заболевания			
	I до 5 лет, n=110	II 5–10 лет, n=56	III 10–15 лет, n=28	IV >15 лет, n=36
Возраст, годы	52,5±1,5	56,6±1,2	55,3±1,3	60,9±1,5
Креатинин, мкмоль/л: (X±m, Min, Max)	90,2±2,3 [82; 105]	95,6±1,9 [89; 109]	101,5±3,8** [98; 121]	113,5±2,9** [99; 146]
Мочевина, ммоль/л: (X±m, Min, Max)	4,1±0,9 [3,2; 5,6]	5,2±1,1 [4,2; 6,3]	6,1±0,5** [5,2; 8,4]	8,3±1,1* [4,5; 10,6]

*p<0,01, **p<0,05 по отношению к subgroupам I и II.

представляется то, что такие маркеры почечной дисфункции, как концентрация мочевины и, прежде всего, креатинина в сыворотке крови, оказались ассоциированными с тяжестью основных проявлений данного заболевания. Например, нами были найдены корреляционные зависимости между сывороточными уровнями азотистых метаболитов и числом пораженных суставов или концентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови.

Оказалось, что, независимо от возраста, концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови четко связаны с длительностью подагры (см. табл. 3). Эти данные подтверждают, что подагра, сама по себе, является одним из наиболее существенных факторов риска хронической болезни почек (ХБП) [13].

С другой стороны – нами был выявлен достоверный рост уровней креатинина и мочевины сыворотки по мере увеличения возраста больных. При этом наиболее отчетливое нарастание концентрации сывороточного креатинина наблюдалось в более старших возрастных группах.

В целом же, полученные данные дают основания полагать, что тяжесть артрита, длительность заболевания и пожилой возраст пациентов у больных подагрой становятся существенными предикторами повреждения почек.

Все это не только подтверждает необходимость динамического контроля уровня сывороточного креатинина у пациентов с нарушениями обмена мочевой кислоты, но и наводит на мысль о целесообразности периодического определения у них расчетной величины скорости клубочковой фильтрации как маркера, более четко и полно отражающего возможное развитие ХБП [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, клинически значимая патология почек у больных подагрой пожилого возраста про-

является нефролитиазом и снижением функции органа. Также для пациентов характерно сочетание патологии почек и вовлечением в воспалительный процесс большого количества суставов, учащением острых приступов артрита и формированием большого количества тофусов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Насонова ВА, Барскова ВГ. Подагра – старая болезнь, новые проблемы диагностики и лечения. *Мед каф* 2004; 11(3): 4-9
2. Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS et al. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *J Rheum* 2000; 29(11): 403-406
3. Marwah RK. Comorbidities in gouty arthritis. *J Invest Med* 2011; 59(8):1211-1120
4. Keller DL. Gout and chronic kidney disease. *Cleve Clin J Med* 2011; 78(2): 81-82
5. Tamg DC, Lin HY, Shyong ML et al. Renal function in gout patients. *Am J Nephrol* 1995; 15: 31-37
6. Berger L, Yu T. Renal function in gout IV. An analysis of 524 gouty subjects including long-term follow-up studies. *Am J Med* 1975; 59: 605-613
7. Miranda-Carus E, Mateos FA, Herrero E et al. Purine metabolism in patients with gout: The role of lead. *Nephron* 1997; 75: 317-335
8. Edwards NL. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med* 2008; 75(5): 13-16
9. Segasothy M, Chin GL, Sia KK et al. Chronic nephrotoxicity of antiinflammatory drugs used in the treatment of arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 162-165
10. Avram Z, Krishnan E. Hyperuricaemia--where nephrology meets rheumatology. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(7): 960-964
11. Sheane BJ, Cunnane G. Tophaceous gout and chronic kidney disease. *J Clin Rheumatol* 2007; 13(5): 293-295
12. Wallace SL, Robinson H, Masi AT et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. *Arthr Rheum* 1977; 20: 895-900
13. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17;
14. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. *Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики и подходы к лечению*. Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2012; 51

Поступила в редакцию 29.12.2012 г.

Принята в печать 21.01.2013 г.

© Н.А.Куницкая, 2013

УДК [616-056.52+616.72-002.78]-06:616.61

Н.А. Куницкая¹

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СОЧЕТАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ПОДАГРЫ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

N.A. Kunitskaya

RENAL IRRITATION AT A COMBINATION OF METABOLIC SYNDROME AND GOUT AT ELDERLY PATIENTS

¹Кафедра геронтологии и гериатрии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

РЕФЕРАТ

Подагра и метаболический синдром – широко распространенные заболевания настоящего времени, особенно в пожилом возрасте. Подагра часто характеризуется поражением почек. На клиническом примере рассмотрены типичные вопросы, возникающие при диагностике гиперурикемии и подагры.

Ключевые слова: подагра, почки, метаболический синдром, пожилой возраст.

ABSTRACT

Gout and metabolic syndrome are widespread diseases of the present, especially at elderly patients. Gout is often characterized by renal irritation. On a clinical example the typical questions arising at diagnostics of hyperuricemia and gout are considered.

Key words: gout, kidneys, metabolic syndrome, elderly age.

Среди огромного количества хронической патологии все большую распространенность получают заболевания метаболического характера, такие как сахарный диабет и подагра [1, 2]. Существующее ныне представление о подагре соединяет в себе всё разнообразие клинических проявлений нарушения обмена мочевой кислоты (МК): от прямого повреждающего действия на суставы и почечную ткань до опосредованного – через усугубление дефектов липидного и углеводного обмена (с реализацией их в клинические синдромы). Увеличение распространенности подагры напрямую связывают со старением населения в целом, повышением уровня жизни, сопутствующим метаболическим синдромом и другими факторами. Последнее десятилетие наблюдается рост частоты случаев подагры во всех индустриальных странах [3].

Несмотря на известность основных классических клинических проявлений подагры, таких как – тофусы, повышение уровня мочевой кислоты и артрита, диагностика ее до сих пор вызывает большие сложности. В то же время, как гиперурикемия, так и подагра, тесно связаны с нарушениями функции почек, что затрудняет диагностику. В данном сообщении на клиническом примере мы попытаемся

рассмотреть типичные вопросы, возникающие при диагностике гиперурикемии и подагры.

Пациент С., 75 лет, госпитализирован с жалобами на боли в суставах стоп, преимущественно в I и II плюснефаланговых суставах правой стопы, коленных суставах, припухлость суставов I и II плюснефаланговых суставов, местное повышение температуры, покраснение кожи над указанными суставами, значимое ограничение движений в суставах, повышение температуры тела до 38 °С, выраженную общую слабость.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с 62 лет, когда впервые отметил появление острой боли, сопровождающейся отеком в I плюснефаланговом суставе левой стопы, продолжающееся около 4 дней, далее в процесс вовлеклись суставы правой стопы, коленные, локтевые, позже лучезапястные суставы. В течение первых лет заболевания количество обострений варьировало от 2 до 4 раз в месяц, длительностью от 3 до 7 дней. Через 6 лет от начала заболевания отметил появление множественных тофусов на стопах и в области локтевых суставов. Для купирования острой боли принимал диклофенак. Уровень мочевой кислоты варьировал от 0,568 до 0,875 ммоль/л. Аллопуринол принимал периодически, в средней дозировке 100–200 мг в день. В течение последнего года подвижность пациента была резко ограничена из-за учащения приступов артрита и поражением практически всех плюснефаланговых суставов. Анамнез жизни без особенностей, алкоголь не употребляет.

У пациента имеют место также и сопутствующие заболевания, и прежде всего плохо контролируемая артериальная гипертензия (гипертензия в течение 9 лет, ранее с положительным эффектом принимал β-блокаторы и фуросемид), несмотря на увеличение дозы бисопролола и добавление блокаторов кальциевых каналов.

Куницкая Н.А. 193015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра геронтологии и гериатрии. E-mail: scvssd@yandex.ru

Из результатов ранее проведенных исследований: концентрация гемоглобина (Hb) в периферической крови – 102 г/л, содержание эритроцитов (Er) – $3,76 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов (L) – $7,6 \times 10^9$ /л; концентрации в сыворотке крови: мочевины – 13 ммоль/л, креатинин – 137 мкмоль/л; в общем анализе мочи – удельная плотность 1004, среда кислая, прозрачная, белок 0,12 г/л, Er 1–2, L 1–2 в п/зр. По данным ультразвукового исследования почек (УЗИ) – коралловидные конкременты лоханок с обеих сторон. Пациент был направлен на лечение в урологическое отделение с диагнозом «Мочекаменная болезнь. Вторичный хронический пиелонефрит. Хроническая почечная недостаточность II стадии».

При поступлении состояние пациента средней степени тяжести. Сознание ясное, одышка смешанного характера при незначительной физической нагрузке, усиливающаяся в положении лежа, отеки лица и нижних конечностей. При осмотре больного обращают на себя внимание ожирение: индекс массы тела (ИМТ) – $35 \text{ кг}^2/\text{м}^2$. Плюстнофаланговые, проксимальные межфаланговые, суставы плюсны – незначительно деформированы, объем движений уменьшен, множественные тофусы, вскрывшиеся на левой стопе. Лучезапястные и коленные суставы отечны, деформированы, легкая гиперемия, объем активных и пассивных движений значительно уменьшен.

При дальнейшем обследовании получены следующие результаты обследований: концентрации в сыворотке крови – общего белка 75,8 г/л, мочевины 21 ммоль/л, креатинина 995 мкмоль/л, мочевой кислоты 680 мкмоль/л, K^+ – 8,1 ммоль/л, Na^+ – 136 ммоль/л, фибриногена 4,9 г/л, ALT 6 Е/л, AST 21 Е/л, ЛДГ 259 Е/л. В периферической крови: Hb – 99 г/л, Er – $3,79 \times 10^{12}$ /л, L – $5,4 \times 10^9$ /л. УЗИ почек. Положение и форма правильные, контуры мелкобугристые, размер 82×35 мм, паренхима 8 мм, эхогенность паренхимы повышена, полости не расширены. В проекции обеих чашечно-лоханочных систем (ЧЛС) множество гиперэхогенных образований диаметром до 12 мм с акустическими тенями. По данным компьютерной томографии: правая почка 98×52 , левая 76×42 мм, контуры ровные, четкие, конкрементов не обнаружено. Пациенту начато проведение гемодиализа.

Таким образом, диагноз «мочекаменная болезнь» не подтвердился.

На данном этапе возникает вопрос о причине развития терминальной почечной недостаточности у данного пациента.

Результаты анамнеза и проведенных исследований показывают, что перед нами пациент с длительным заболеванием суставов и дисфункцией почек. Уменьшенные размеры почек, нормохромная анемия, гипостенурия указывают на хроническую болезнь почек; быстрое развитие симптомов и прирост креатинина за время наблюдения – являются признаками острого повреждения почек («ОПП на ХБП»). Данные УЗИ свидетельствуют о возможной обструкции. В чем же причина развившейся ситуации?

Отсутствие выраженного болевого синдрома, сохраненный диурез, отсутствие гематурии, признаков расширения чашечно-лоханочной системы

по всем лучевым методам исследования и данные компьютерной томографии позволили исключить двустороннюю обструкцию. Однако при ультразвуковом исследовании были обнаружены признаки мочекаменной болезни. Такие результаты однозначно позволяют исключить развитие кальциевых камней в мочевой системе, однако не исключают наличие скоплений уратов в ограниченном количестве. Как, известно уратные камни рентгеногегативны, а учитывая противопоказания, рентгеновская томография проводилась без контрастирования.

Высокий уровень креатинина в сыворотке крови в день поступления, признаки сморщивания почек свидетельствуют скорее об исходном снижении функции почек (хроническая болезнь почек стадии 3–4) с быстрым последующим развитием терминальной почечной недостаточности.

Что же могло явиться причиной почечной недостаточности?

Наиболее вероятными причинами хронического снижения функции почек у данного пациента могут быть артериальная гипертензия и ревматологическое заболевание с поражением почек и суставов [2]. Обращает на себя внимание, что при ретроспективном анализе медицинской документации не были отмечены изменения в анализах мочи (кроме кристаллов), биохимических и иммунных показателях (только умеренное повышение СОЭ, выявление С-реактивного протеина). Артериальная гипертензия не была тяжелой, хорошо купировалась небольшими дозами препаратов, не привела к тяжелой ретинопатии.

Следующий вопрос – это подагра или гиперурикемия в рамках имеющегося метаболического синдрома?

Бессимптомная гиперурикемия характеризуется повышением уровня мочевой кислоты в плазме крови при отсутствии симптомов организации кристаллов в каком-либо органе (без каких-либо клинических признаков подагры). Гиперурикемия отмечается при уровне мочевой кислоты 420 мкмоль/л или 7 мг% и выше у мужчин и 360 мкмоль/л или 6 мг% и выше у женщин [4, 5].

По данным R.C. Lawtence и соавт. [6], подагра является наиболее распространенной среди лиц пожилого и старческого возраста – 8% среди лиц в возрасте 70–79 лет по сравнению с 1,7% пациентов в возрасте после 50 лет. Особенно это имеет отношение к женщинам в период постменопаузы, 1% пациентов в возрасте 50 лет и 5% в возрасте 70 лет. Таким образом, необходима верификация основного диагноза. Была проведена пункция коленного сустава с эвакуацией синовиальной жидкости с дальнейшим ее исследованием в поляризационном

свете, где были обнаружены кристаллы мочевой кислоты. На рентгенограммах стоп: суставные щели сужены, краевые костные разрастания, крупные кистовидные просветления в области I плюснефалангового сустава – «синдром пробойника». Кроме того, у больного повышен уровень мочевой кислоты. Таким образом, результаты проведенных исследований подтверждают диагноз подагрического артрита.

Поражает ли подагра почки?

Поражение почек при подагре, или уратная нефропатия, на данный момент считается одним из основных системных проявлений подагры. Ранее считалось, что поражение почек представляет собой позднее осложнение заболевания; однако современные данные указывают на раннее или даже опережающее суставной процесс поражение.

Выделяют следующие виды поражения почек при нарушении метаболизма мочевой кислоты:

1) острую мочекислую нефропатию (ОМН), связанную обычно с метаболической формой гиперурикемии, с развитием обструкции в просвете канальцев, а не в интерстиции;

2) собственно уратную нефропатию, которая представляет собой вариант хронического метаболического интерстициального нефрита;

3) мочекаменную болезнь с формированием мочекислых камней.

Среди механизмов повреждающего действия мочевой кислоты на почки обсуждаются:

- прямой нефротоксический эффект;
- активация комплемента и стимуляция повреждающего действия лейкоцитов и тромбоцитов на сосудистую стенку;
- взаимодействие кристаллов урата натрия с полиморфно-ядерными лейкоцитами, приводящее к развитию воспалительной реакции.

Гистологической особенностью уратной нефропатии признано выявление диффузных или тофусоподобных включений в интерстиций мозгового вещества почки, реже отмечают кристаллические отложения мочевой кислоты и одонатриевых уратов в дистальных канальцах и собирательных протоках, где значение pH довольно низкое, а уровни содержания мочевой кислоты значительно превышают их значения в плазме крови.

Клиническая картина подагрической нефропатии, таким образом, очень разнообразна и требует особого внимания со стороны клинициста для ее распознавания.

Острая мочекислая нефропатия встречается достаточно часто, хотя может быть и не всегда диагностирована. Факторами, предрасполагающими к возникновению ОМН, являются: повышение

концентрации мочевой кислоты в моче, низкий pH мочи, снижение объема внеклеточной жидкости.

Известны два механизма развития острой мочекислотной нефропатии. **Первый** – остро возникающая гиперурикемия ведет к диффузной внутрипочечной депозиции кристаллов мочевой кислоты в дистальных канальцах и собирательных трубках, где максимальная концентрация и ацидификация вызывают осаждение кристаллов с внутрипочечной обструкцией формами. Провоцирующими факторами являются прием алкоголя, употребление большого количества пуринов с пищей, обезвоживание. Клинически она характеризуется либо острой почечной недостаточностью (рост урикемии опережает рост азотемии), либо стертыми формами – переходящая олигурия, изменение цвета мочи (бурый или кирпично-красный цвет, часто с осадком – из-за выделения эритроцитов и кристаллов мочевой кислоты), кратковременная гиперурикемия, характерно повышение артериального давления. Особенностью ОМН является выраженная гиперурикозурия, не встречающаяся при острой почечной недостаточности другой этиологии.

Второй механизм – длительная гиперурикозурия способствует формированию множества мочекислых камней с последующей лоханочной или мочеточниковой обструкцией. В клинике такой нефропатии преобладают почечные колики и редко обнаруживается выраженная гиперурикемия.

Развитию мочекаменной болезни при подагре благоприятствуют урикозурия свыше 700 мг/сут, снижение pH мочи, олигурия.

Острая мочекислая нефропатия может возникнуть не только при подагре, но и при миело- и лимфопролиферативных заболеваниях, при быстром распаде опухолей, хронической гемолитической анемии, псориазе, синдроме Лайша–Найхена; при снижении клиренса мочевой кислоты; наследственных гипоурикемических синдромах, связанных с нарушением канальцевого транспорта урата. Назначение урикозурических агентов пациентам с гиперурикемией или гиперурикозурией тоже может вызвать ОМН.

Признаками собственно уратной нефропатии являются:

- протеинурия легкой степени тяжести, которую выявляют у 20–50% больных; является признаком тяжелого повреждения; при умеренной протеинурии могут быть отмечены цилиндры (гиалиновые);
- снижение концентрационной способности почек и умеренное снижение клубочковой фильтрации, может быть асептическая лейкоцитурия или микрогематурия;
- у половины больных с уратной нефропатией

встречается артериальная гипертензия, что может быть обусловлено как почечным поражением, так и сопутствующими состояниями, например метаболическим синдромом;

- сопутствующее ожирение встречается как минимум у 50% больных с уратной нефропатией;
- почечное поражение редко развивается при гиперурикемии ниже 600 мкмоль/л (10 мг%);
- ультразвуковыми признаками тубулинтерстициального нефрита (так же, как и других нефропатий) являются неровные контуры почек, неспецифические изменения ЧЛС в виде деформации, уплотнения, повышение эхогенности паренхимы.

Подагра у данного пациента первичная или вторичная?

Вторичной подагру называют в тех случаях, когда она развивается на фоне вторичной гиперурикемии, т.е. вследствие повышенной продукции урата или снижения его почечного клиренса в результате каких-либо заболеваний, нарушений диеты, применения медикаментов, воздействия токсинов.

В настоящее время рассматриваются следующие медикаменты, вызывающие гиперурикемию: аспирин в низких дозах, варфарин, витамин B₁₂, диуретики, никотиновая кислота, циклоспорин, цитостатики, этамбутол [7]. Вторичная или симптоматическая гиперурикемия возникает так же и при ряде заболеваний или длительном приеме некоторых лекарств. Она может сопровождать эссенциальную полицитемию, хронический миелолейкоз, гемолитическую и пернициозную анемию, миеломную болезнь – вследствие распада клеточных ядер и усиленного катаболизма клеточных нуклеотидов.

Вторичная гиперурикемия часто наблюдается при нефритах с почечной дисфункцией, когда уменьшается выведение мочевой кислоты из организма.

Подагра может возникнуть и на фоне заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз), диабета, длительной артериальной гипертензии, токсикоза беременности. При распространенном псориазе вследствие обновления эпидермальных клеток и усиленного синтеза пуринов из клеточных ядер часто наблюдается гиперурикемия.

Эпидемиологические данные показывают, что все чаще причиной вторичной подагры является применение лекарственных препаратов. Наиболее высокий риск развития ятрогенного заболевания развивается на фоне приема циклоспорина и диуретиков. У больных после трансплантации почек гиперурикемия развивалась у 84%, получавших циклоспорин, и в 30% случаев, у получавших азатиоприн и преднизолон [8]. Таким образом, подагра у данного пациента могла быть индуцирована (и

однозначно усугубилась) длительным приемом мочегонных препаратов.

В целом для вторичной подагры, в отличие от первичной, присущи и некоторые особенности:

- более старший средний возраст больных;
- большая частота заболеваемости у женщин;
- отсутствие семейных случаев заболевания;
- более высокие показатели урикемии и урикозурии с частым образованием конкрементов в почках.

Существуют ли другие возможные причины почечной недостаточности и с чем в первую очередь необходимо проводить дифференциальный диагноз?

Дифференциальная диагностика гломеруло-нефрита и уратной нефропатии достаточно сложна, однако появление мочевого синдрома у больного всегда требует особого внимания, так как возможны различные варианты поражения, в том числе ятрогенные. Длительный прием нестероидных противовоспалительных средств мог привести к длительному нарушению функции почек как самостоятельно, так и на фоне предшествующего повреждения. Ввиду низкой комплаентности больного, трудно оценить вклад гипертонии, однако сочетание приема петлевого диуретика и β-блокатора может вызвать отрицательный метаболический эффект, не оказывая нефропротективного действия.

На основе полученных данных, можно сформулировать следующий клинический диагноз: вторичная подагра, хронический подагрический артрит. Уратная нефропатия, ХБП 4 стадии, осложненная ренальным неолгоурическим ОПП (вероятно медикаментозной этиологии). Анемия тяжелой степени смешанного генеза. Артериальная гипертензия III ст.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Jin M, Yang F, Yang I et al. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. *Front Biosci* 2012; 17:656-669
2. Ichikawa N, Taniguchi A, Urano W et al. Comorbidities in patients with gout. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2011; 30(12):1045-1050
3. Chen HS. Clinical implications of the metabolic syndrome and hyperuricemia. *J Chin Med Assoc* 2011; 74(12):527-528
4. Bhansing KJ, Bon L, Janssen M et al. Gout: a clinical syndrome illustrated and discussed. *Nether J Med* 2010; 68(9): 352-359
5. Dore RK. The gout diagnosis. *Clev Clin J Med* 2008; 75: 17-21
6. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 26-35
7. Caspi D, Lubart E, Graff E et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 103-108
8. Abdelrahman M, Rafi A, Ghacha R et al. Hyperuricemia and gout in renal transplant recipients. *Ren Fail* 2002; 24: 361-367

Поступила в редакцию 29.12.2012 г.

Принята в печать 21.01.2013 г.

© В.Г.Сиповский, И.И.Трофименко, А.В.Смирнов, В.А.Титова, И.А.Пирожков, Е.Б.Сиповская, А.А.Шумилина, О.А.Иванова, 2013
УДК 616-002.582:616.61-002.17-07

*В.Г. Сиповский¹, И.И. Трофименко², А.В. Смирнов^{1,2}, В.А. Титова¹,
И.А. Пирожков¹, Е.Б. Сиповская¹, А.А. Шумилина², О.А. Иванова²*

СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО НЕФРИТА ПРИ САРКОИДОЗЕ

*V.G. Sipovsky, I.I. Trofimenko, A.V. Smirnov, V.A. Titova, I.A. Pirojkov,
E.B. Sipovskaya, A.A. Shumilina, O.A. Ivanova*

CASE OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF GIANT CELLS GRANULOMATOUS INTERSTITIAL NEPHRITIS IN SARCOIDOSIS

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

РЕФЕРАТ

Представлен случай диагностики и лечения поражения почек при саркоидозе, характеризующегося формированием гранулематозного интерстициального нефрита, сопровождающегося быстрым развитием почечной дисфункции. Обсуждаются вопросы диагностики, дифференциальной диагностики, а также лечения поражения почек при саркоидозе.

Ключевые слова: саркоидоз, поражение почек, гранулематозный интерстициальный нефрит.

ABSTRACT

The case of granulomatous interstitial nephritis in sarcoidosis are presented. This case characterized by the formation of granulomatous interstitial nephritis, accompanied by the rapid development of renal dysfunction. The diagnosis, differential diagnosis, and treatment of kidney damage in sarcoidosis are discussed.

Key words: sarcoidosis, renal damage, granulomatous interstitial nephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз – мультисистемное воспалительное заболевание неизвестного происхождения, которое характеризуется образованием неказеозных гранул в различных органах, наиболее часто поражая легкие.

Саркоидоз встречается повсеместно, в любом возрасте, но чаще болеют женщины 20–45 лет. Частота встречаемости зависит от возраста, пола и географического положению страны проживания пациентов и определяется в среднем как 16,5 на 100 000 населения у мужчин и 19 на 100 000 у женщин [1]. Эпидемиологические данные о распространенности и встречаемости саркоидоза считаются заниженными, вследствие различия методов регистрации болезни, отсутствия адекватной диагностики и большого числа бессимптомных случаев [2]. Распространенность саркоидоза колеблется от менее 1 до 40 случаев на 100 000.

Самая высокая распространенность отмечается в Швеции, Дании и у афроамериканцев США [2]. Имеются расовые и этнические различия в частоте встречаемости, а также в характере поражения того или иного органа и тяжести течения болезни. Для европейской расы более характерно бессимптомное хроническое течение, афроамериканцев болезнь, как правило, поражает более остро и тяжело [1]. Смертность колеблется от 1 до 5% [2].

Этиология саркоидоза неизвестна, но считается, что различные, не идентифицированные (инфекционные, неорганические или органические) агенты являются триггерами и вызывают в генетически предрасположенном организме избыточный иммунный ответ, ведущий к формированию в различных тканях, чаще легочной, неказеозных эпителиоидно-клеточных гранул. Активированные макрофаги и Т-лимфоциты продуцируют множество цитокинов и других медиаторов, среди которых гамма-интерферон и ряд цитокинов (TNF-α, IL-12 и IL-18) играют критическую роль в образовании гранулематозных повреждений [2].

Сиповский В.Г. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54, НИИ Нефрологии; E-mail: sipovskii@mail.ru

Наиболее частые клинические варианты саркоидоза – это поражение легких (> 90%), внутригрудных лимфатических узлов и кожи, однако любые другие органы и системы также могут быть вовлечены в процесс, в том числе сердце, глаза, печень, нервная система, селезенка, костный мозг, почки и др. [2]. В легких рентгенологически выявляется билатеральная, перихилярная лимфоаденопатия, преимущественно в паратрахеальной и аортопульмональной группах лимфатических узлов, которая сочетается с симметричными, билатеральными, диффузными, преобладающими в центральных отделах и верхних долях микронодулярными инфильтратами. В зависимости от степени тяжести процесса выделяют четыре рентгенологические стадии поражения легких. I стадия, наиболее частая, представлена изолированной внутригрудной лимфоденопатией. II стадия характеризуется сочетанием лимфоденопатии и инфильтрации легочной ткани, III стадия – изолированной инфильтрацией паренхимы легкого. IV стадия характеризуется развитием легочного фиброза. Эта классификация не отражает хронологического течения процесса, но обладает прогностической значимостью, и вероятность спонтанной ремиссии снижается с 55–90% при I стадии, до 0% при IV стадии [1].

Из внегрудных локализаций наиболее часто встречается вовлечение в процесс периферических лимфатических узлов, глаз, кожи и печени. Увеличенные плотные периферические лимфатические узлы легко определяются при пальпации, а при локализации в брюшной полости обнаруживаются при компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии. Патология глаз встречается у 10–50% больных и чаще всего проявляется конъюнктивальными узелками, передними, средними или задними увеитами [2].

Клинические проявления патологии кожи при саркоидозе вариабельны, встречаются у 25% пациентов и классифицируются как специфические и неспецифические [2]. Специфические кожные изменения при биопсии содержат характерные для саркоидоза неказеозные гранулемы. К наиболее типичным относятся макулопапулезные элементы, подкожные узелки, бляшки, саркоидоз рубцов и *lupus pernio* – ознобленная волчанка, представляющая собой симметричные, красные или фиолетовые бляшки на лице, особенно на носу, щеках и ушах, а также на пальцах. Гранулематозные повреждения кожи требуют проведения дифференциального диагноза с туберкулезом, микозами, реакцией на инородное тело (бериллий, цирконий, парафин, татуировки), а также с ревматоидными узелками,

лейшманиазом и др. [3]. Наиболее типичным неспецифическим изменением кожи при саркоидозе является узловатая эритема, встречающаяся в 3–25% случаев, гистологически представляющая собой панникулит [3, 4]. В некоторых странах Европы саркоидоз является самой частой причиной вторичной узловой эритемы у взрослых [5]. Классической картиной острого саркоидоза, чаще встречающегося у молодых европейцев и имеющего хороший прогноз, считается так называемый синдром *Löfgren*, включающий триаду – лимфоденопатию корней легких, полиартралгию и узловатую эритему.

Симптомы поражения сердца наблюдаются у 5–10% пациентов, хотя при аутопсии поражение сердца находят у 40–76 % [1]. Клинически вовлечение сердца манифестирует появлением аритмий, нарушениями проводимости, сердечной недостаточностью и даже внезапной смертью [6].

Печень вовлекается в патологический процесс при саркоидозе довольно часто, и при биопсии печени у пациентов с саркоидозом гранулематозный процесс обнаруживается у 50–80%. Клинически поражение печени проявляется изменением печеночных ферментов, как правило, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, возможно развитие клинически явного холестаза, гепатомегалии, портальной гипертензии и даже симптомов печеночной недостаточности [1, 7].

Патологические проявления саркоидоза в других органах и системах, в частности в почках, более редки, но не менее существенны для тактики ведения и прогноза данной нозологии.

Поражение почек при саркоидозе. Данные о встречаемости патологии почек при саркоидозе противоречивы и зависят от метода диагностики. Поражение почек считается нечастым феноменом, видимо, из-за того, что в большинстве случаев протекает бессимптомно и редко приводит к развитию терминальной почечной дисфункции. По результатам проведенного в США исследования ACCESS, включавшего пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом саркоидоза, клинически явное поражение почек определялось лишь у 0,7% пациентов [8], однако крупные клинко-патологические исследования, включавшие результаты аутопсий, обнаружили саркоидные гранулемы, в большинстве случаев протекавшие бессимптомно в 13–22% обследованных почек [9]. Типичной гистологической картиной специфического поражения почек является наличие интерстициального воспаления с формированием неказеозных гранул, образованных эпителиоидными и многоядерными

гигантскими клетками, но наличие гранулем не является обязательной чертой интерстициального воспаления при саркоидозе [10, 11]. В цитоплазме многоядерных клеток гранулем могут также встречаться разнообразные характерные, но неспецифичные для гранулемы при саркоидозе включения – тельца Шауманна (Schaumann) и астероидные тельца [12]. Тельца Шауманна (конхоидные) – это напоминающие раковину включения, содержащие двупреломляющие кристаллы и представляющие собой кальциево-протеиновые комплексы. Возможно, что их предшественниками являются соли кальция. Они являются частой находкой при саркоидозе и встречаются в 88% случаев [12]. Астероидные тельца – это интраплазматические звездчатые включения в гигантских клетках. Они встречаются в 2–9% при исследовании ткани при саркоидозе [12].

Гломерулярное поражение при саркоидозе встречается редко. В литературе имеются описания при саркоидозе болезни минимальных изменений [13, 14], фокально-сегментарного гломерулосклероза [15, 16], мембранозной нефропатии [11, 17], IgA-нефропатии [10, 18], мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита [19], гломерулонефрита с полулуниями [17, 20]. Чаще всего при саркоидозе встречается мембранозная нефропатия с типичными субэпителиальными депозитами, причем, как правило, при его длительном течении [21]. Описано также сочетание мембранозной нефропатии и гранулематозного интерстициального нефрита [11, 22, 23]. Патогенез гломерулярного повреждения при саркоидозе не ясен, до сих пор не идентифицированы ни антиген, ни специфические антитела, способные вызвать иммунопатологическую реакцию в клубочке, и ряд авторов считают, что причинно-следственная связь между двумя патологиями не доказана [24].

При саркоидозе возможно также вовлечение сосудов в патологический процесс, причем описывают два основных механизма этого осложнения [25]. Первый – компрессия и деструкция как артерий, так и вен, прилежащими гранулемами, с распространением воспалительного инфильтрата на сосудистую стенку, с разрушением эластичной мембраны сосуда, но без признаков сосудистого некроза. Этот вариант описан и при поражении почек при сочетании гранулематозного интерстициального нефрита с васкулоцентричным гранулематозным воспалением вокруг артериол и мелких артерий, соответствующим признакам васкулита, но без признаков трансмуральной деструкции сосудистой стенки [26]. Второй вариант характе-

ризуется наличием некроза саркоидных гранулем, что может сочетаться с васкулитом мелких сосудов. Этот вариант поражения считается характерным для легочного саркоидоза, хотя наличие некротизирующих саркоидных гранулем описано и в других органах, но не в почках [27, 28].

Однако гораздо чаще почки поражаются при саркоидозе вторично, вследствие нарушения обмена кальция, из-за развития гиперкальциемии и гиперкальциурии. Гиперкальциемия является важным осложнением саркоидоза и вызвана избыточной продукцией 1,25-дигидроксивитамина D3 (кальцитриола) активированными макрофагами гранулематозной ткани, приобретающими 25-гидроксивитаминD3α1-гидроксилазную активность под воздействием γ-интерферона [29]. Избыточная продукция кальцитриола вызывает увеличение абсорбции кальция в кишечнике, повышение костной резорбции, с последующим развитием гиперкальциурии и часто гиперкальциемии. Этот процесс может в конечном итоге привести к нефролитиазу, нефрокальцинозу, развитию канальцевых дисфункций [29]. Однако следует помнить, что гиперкальциемия специфична не только для саркоидоза, но наблюдается так же и при других гранулематозных и негранулематозных процессах, включая туберкулез, кокцидиомикоз, гистоплазмоз, лепру и гранулематоз Вегенера [29].

Редким вариантом поражения мочевыделительной системы является обструктивная нефропатия вследствие развития ретроперитонеального фиброза или сдавления мочеточников увеличенными ретроперитонеальными лимфатическими узлами [30]. В единичных наблюдениях зарегистрирован АА-амилоидоз [12, 31, 32].

Поражение почек может быть начальным проявлением системного саркоидоза, а также появляться в течение болезни или возникать через много лет после её дебюта. В ряде случаев поражение почек, впрочем, как и других органов, может быть единственным проявлением этой системной болезни [33, 34].

Нами демонстрируется случай диагностики и лечения специфического поражения почек у пациентки с саркоидозом легких и лимфатических узлов.

Клинический случай

Пациентка И., 55 лет. С 49-летнего возраста (2007 г.) беспокоили выраженная общая слабость, дискомфорт в грудной клетке, сухой кашель, постепенно нарастающая одышка при физической нагрузке. С декабря 2008 г. появилось уплотнение и увеличение околоушных желез, а затем подчелюстных лимфатических узлов, рентгенологически

выявлено увеличение внутригрудных лимфатических узлов, усиление легочного рисунка. При обследовании (серологические и бактериологические тесты) исключен туберкулез. В феврале 2009 г. произведена эндобронхиальная биопсия лимфатического узла, обнаружен гранулематозный процесс. В результате обследования диагностирован генерализованный саркоидоз с поражением легких, внутригрудных и подчелюстных лимфатических узлов, околоушных слюнных желез.

В феврале 2009 г. начата терапия преднизолоном в дозе 30 мг в сутки, с последующим снижением дозы до поддерживающей – 10 мг/сут. Получена отчетливая положительная динамика в виде нормализации легочного рисунка, значительного уменьшения размера подчелюстных и внутригрудных лимфатических узлов, околоушных слюнных желез, регресса легочных симптомов (кашля, одышки). Терапия преднизолоном была отменена в январе 2011 г., её длительность составила 2 года. Однако через 8 мес, с сентября 2011 г. – вновь появление и постепенное нарастание общей слабости, сухого кашля, эпизодов субфебрильной лихорадки, сухости во рту. Наблюдалась и получала симптоматическое лечение у пульмонолога. В декабре 2011 г. впервые выявлено повышение уровня креатинина до 0,2 ммоль/л, в общем анализе мочи – протеинурия 0,5 г/л, единичные эритроциты и лейкоциты в поле зрения. Изменений цвета и количества мочи, болей в поясничной области, артериальной гипертензии не было.

При госпитализации в нефрологическое отделение в феврале 2012 г. при осмотре обращало внимание увеличение подчелюстных лимфатических узлов с обеих сторон до 2 см. Уменьшения количества мочи не отмечалось, отеков не было. АД – 122/72 мм рт. ст. При лабораторном обследовании: креатинин сыворотки – 0,470 ммоль/л; клиренс креатинина – 15 мл/мин, общий белок крови – 70 г/л, альбумин – 39 г/л, показатели кальция крови и мочи в пределах нормальных значений [общий кальций сыворотки – 2,37 ммоль/л (норма 2,10 – 2,55 ммоль/л), суточная экскреция кальция – 2,57 ммоль/24 ч (норма 2,0 – 6,5 ммоль/24 ч), щелочная фосфатаза крови – 49,0 Е/л (норма 32,0 – 92 Е/л), СРБ – 2,6 мг/л (0–7,5 мг/л), снижены содержание в крови фолиевой кислоты – 8,1 ммоль/л (норма > 11,8 ммоль/л) и железа сыворотки – 7,4 мкмоль/л (5,0 – 30,4 мкмоль/л), ОЖСС – 50,9 мкмоль/л (46,7 – 85,6 мкмоль/л), насыщение железом трансферрина – 14%]. Суточная потеря белка (СПБ) – 0,48 г/сут, в общем анализе мочи: относительная плотность 1,010 – 1,015, белок – 0,59 г/л, измененные эритроциты – 1–2 в п/зр, лейкоциты – 1–3 в п/зр, цилиндры гиалиновые – ед. в п/зр. В клиническом анализе крови: эритроциты $3,4 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 102 г/л, лейкоциты $3,9 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 169×10^9 /л, СОЭ – 16 мм/ч. При иммунологическом обследовании: комплемент C_3 – 0,935 г/л (0,79 – 1,52), C_4 – 0,338 г/л (0,16 – 0,38), уровень иммуноглобулинов А, М, G – в пределах нормы, АНФ – отрицательный, антитела к двуспиральной ДНК – отрицательные, АНЦА – отрицательные, парапротеин и легкие цепи каппа и лямбда иммуноглобулинов в крови и моче не обнаружены. По данным стеральной пункции патологии не выявлено. УЗИ почек: правая – 12,1×4,3×3,7 см, левая – 11,7×4,5×4,7 см, паренхима обеих почек истончена (1,2 – 1,3 см), экзогенность повышена – II степени, отток не нарушен.

Результаты мультиспиральной компьютерной томо-

графии (МСКТ) грудной клетки: двустороннее усиление периферического легочного интерстиция (в большей степени выраженное в нижних отделах), перилимфатически расположенные мелкие очаги (1–2 мм) и очаговоподобные уплотнения протяженностью до 8 мм. Определяются увеличенные лимфатические узлы правой трахеобронхиальной (12×18 мм), аортопульмонального окна (24×10 мм), бифуркационной (16×21 мм), бронхопульмональных (до 20 мм) групп с обеих сторон. Ход и проходимость трахеи, главных, долевого бронхов не нарушены. Ствол легочной артерии (23 мм) и ее ветви не расширены. Жидкости в плевральных полостях нет, отмечается двусторонние плевродиафрагмальные спайки. Заключение: КТ-картина диссеминированного процесса в легочной ткани, лимфоаденопатии внутригрудных групп (саркоидоз II стадии). КТ-признаки интерстициального застоя. При КТ брюшной полости увеличения лимфатических узлов не обнаружено.

Наращение почечной дисфункции в течение нескольких месяцев при отсутствии высокой протеинурии и артериальной гипертензии, при скудном мочевом осадке, сохранности диуреза и относительной плотности мочи характеризовали не гломерулярное, а интерстициальное повреждение почек. Выполнена нефробиопсия.

Результаты световой микроскопии: в срезах 5 клубочков, из них был полностью склерозирован 1, с сегментарным склерозом – 0. Базальные мембраны капилляров клубочка не утолщены, фуксинофильные отложения по мембранам и в мезангии отсутствовали. Расширение мезангиального матрикса, мезангиальной и эндокapиллярной пролиферации не отмечалось. В канальцах наблюдалась умеренная зернистая дистрофия, незначительная гиалиновокапельная и вакуольная дистрофия. Атрофия канальцев была умеренной, выявлялся очаговый незначительный некробиоз эпителия канальцев (рис. 1). Очаговый фиброз был обнаружен более чем в 50% тубулоинтерстиция нефробиоптата, сопровождавшийся отеком интерстиция, лейкоцитарной клеточной инфильтрацией (лимфоциты, макрофаги, единичные эозинофилы). Наблюдалось формирование дискретных неказеозных гранул различного размера, состоящих из лимфоцитов, макрофагов, эпителиоидных и многоядерных гигантских клеток, содержащих тельца Шауманна (рис. 2). Эластофиброз артерий и периваскулярный склероз имели незначительную степень выраженности. При иммунофлюоресцентной микроскопии выявлены фокально-диффузные отложения IgA и фокально-сегментарные депозиты фибриногена в мезангии (рис. 3, 4).

Электронно-микроскопический анализ гломерул: базальная мембрана капиллярных петель нормальной толщины, отложения иммунных комплексов не определяются. Отдельные подоциты содержат вакуоли небольших размеров (рис. 5). Ножковые отростки подоцитов преимущественно сохранены, деформированы в отдельных очагах (рис. 6). Мезангий не расширен, депозиты не обнаружены. Обнаружение многочисленных гигантоклеточных гранул в сочетании с воспалительной инфильтрацией тубулоинтерстиция на фоне атрофически-дегенеративных изменений эпителия канальцев явилось основанием для постановки диагноза: диффузный интерстициальный нефрит с формированием гигантоклеточных гранул.

В связи с признаками активности генерализованного саркоидоза с вовлечением легких, внутригрудных и под-

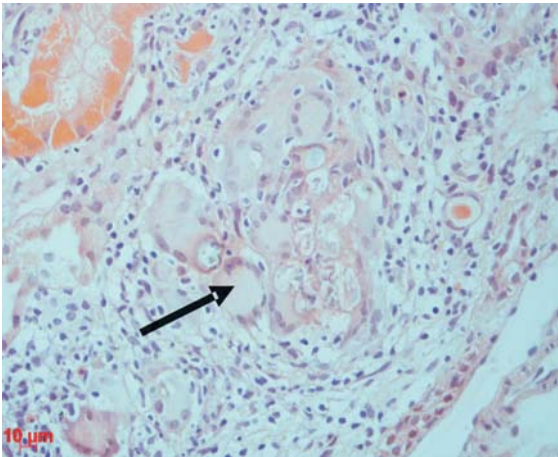


Рис.1. Микрофотограмма больной И. Смешанный лейкоцитарный инфильтрат в тубулоинтерстиции биопсии почки с образованием гранулемы, включающей гигантские многоядерные клетки (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$.

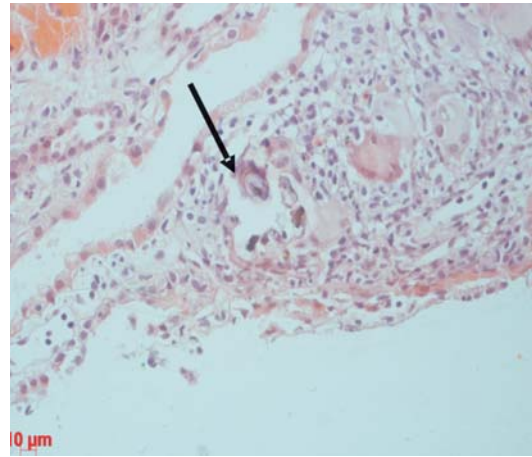


Рис. 2. Микрофотограмма больной И. Смешанный лейкоцитарный инфильтрат в тубулоинтерстиции с образованием телец Шауманна (стрелка) и единичные многоядерные клетки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$.

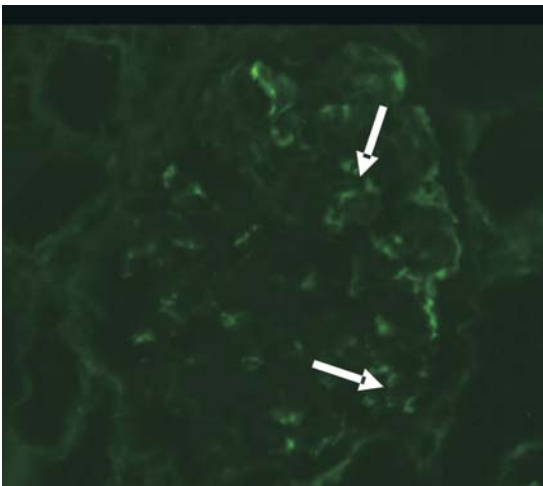


Рис. 3. Прямая иммунофлюоресценция (FITC) IgA в структурах клубочков больной И. Фокально-диффузное отложение депозитов IgA в мезангиальном матриксе клубочка (стрелки). Ув. $\times 63$.

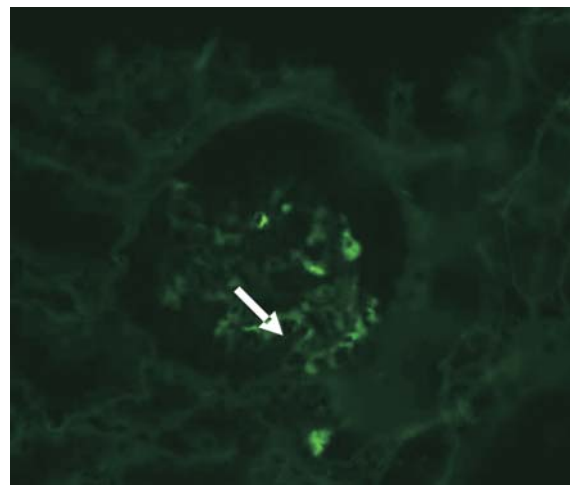


Рис. 4. Прямая иммунофлюоресценция (FITC) фибрина в структурах клубочков больной И. Фокально-сегментарное отложение депозитов фибрина в мезангиальном матриксе клубочка (стрелка). Ув. $\times 40$.

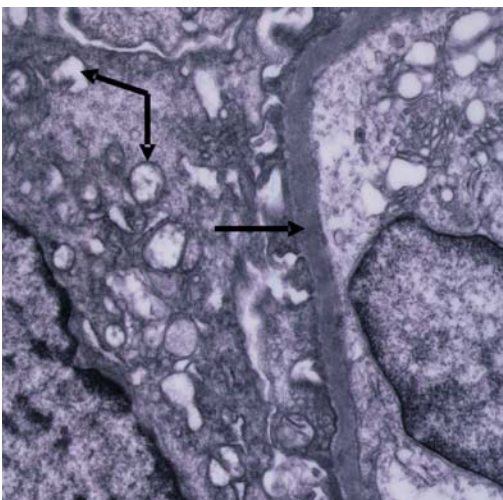


Рис. 5. Электронограмма фрагментов капиллярных петель гломерул больной И. Базальные мембраны (стрелка) нормальной толщины. В подоцитах (двойная стрелка) наблюдается формирование вакуолей. Ув. $\times 10000$.



Рис. 6. Электронограмма фрагментов капиллярных петель гломерул больной И. Ножковые отростки подоцитов преимущественно сохранены, деформированы в отдельных локусах (стрелка). Ув. $\times 10000$.

челюстных лимфатических узлов, а также почек в виде гранулематозного интерстициального нефрита, осложненного выраженной дисфункцией почек, с 17.02.2012 г. начата терапия глюкокортикоидами: пульс-терапия метилпреднизолоном 750 мг №3, затем прием преднизолон *per os* в дозе 60 мг/сут (1 мг/кг) в течение месяца, с последующим постепенным его снижением. В течение нескольких дней после назначения преднизолона уменьшились в размере подчелюстные лимфатические узлы. При обследовании через 1 мес после начала терапии уровень креатинина сыворотки – 0,179 ммоль/л, мочевины – 13,1 ммоль/л, клиренс креатинина – 21 мл/мин. Уменьшились слабость, одышка, улучшилось общее самочувствие. При дальнейшем наблюдении в течение 10 мес функциональное состояние почек сохранялось на том же уровне.

ОБСУЖДЕНИЕ

При саркоидозе может поражаться любой орган с одновременным повреждением легких или без них. Однако легкие и лимфатическая система вовлекаются в процесс более чем в 90% случаев. Течение болезни может быть острым или хроническим. У 30–50% пациентов на момент постановки диагноза жалоб не отмечается, и регистрируются лишь рентгенологические изменения внутригрудных лимфатических узлов. К неспецифическим конституциональным симптомам относятся лихорадка, утомляемость, слабость и потеря массы. Поражение легких клинически проявляется жалобами на кашель, одышку и боли в грудной клетке [1].

Диагностика саркоидоза основывается на сочетании клинических и рентгенологических данных, подтверждаемых наличием неказеозных гранул в одном или более органах, при исключении других заболеваний, которые могли бы дать сходную клиническую и гистологическую симптоматику. Неказеозные гранулемы могут быть вызваны бактериями, грибами, вирусами и химическими веществами, а иногда лимфомой и злокачественными опухолями.

Клиническая активность болезни оценивается на основании появления, нарастания или персистирования симптомов, обусловленных поражением непосредственно саркоидозом того или иного органа.

Считается, что почки при саркоидозе поражаются крайне редко. Однако истинная распространенность патологии почек при саркоидозе неизвестна. Клинически гранулематозный интерстициальный нефрит диагностируется у 0,7–4,3% пациентов [1, 10], а по результатам аутопсий обнаруживается в 7–23% случаев [9].

Основной причиной дисфункции почек считаются осложнения гиперкальциемии и гиперкальциурии, возможно, в сочетании с гранулематозным

интерстициальным нефритом, а развитие почечной дисфункции вследствие только лишь гранулематозного интерстициального нефрита, по мнению ряда авторов, нехарактерно [36, 37]. Клинически явный интерстициальный нефрит, как правило, имеет острое течение с развитием почечной дисфункции. Однако даже при остром течении клинически явной болезни, при нефробиопсии в 100% обнаруживают интерстициальный фиброз разной степени выраженности [10, 11], что, вероятно, связано как с поздней диагностикой, так и со скрытым течением болезни на протяжении, подчас, длительного времени.

В представленном случае у пациентки ранее был верифицирован саркоидоз легких с наличием экстраторакальных поражений – подчелюстных лимфатических узлов и околоушных слюнных желез. Поражение околоушных желез считается редким проявлением саркоидоза и описано лишь у 4–6% пациентов [2, 39]. Считается, что биопсия околоушных желез при их поражении позволяет поставить диагноз в 72% случаев.

Проведенная в дебюте терапия преднизолоном была эффективна, и её длительность соответствовала рекомендуемым срокам, однако отмена лечения привела вскоре к рецидиву симптомов, свидетельствующих об активности болезни (субфебрильная лихорадка, выраженная слабость, а также одышка, кашель, увеличение подчелюстных лимфатических узлов). Данные МСКТ выявляют изменения, соответствующие II стадии саркоидоза легких. Впервые выявленная на тот период времени патология почек в виде умеренной протеинурии в сочетании со скудным мочевым осадком, что довольно характерно для интерстициального повреждения почек, первоначально не привлекла к себе внимания, пока не было обнаружено повышение креатинина крови, когда наличие почечной патологии с развитием дисфункции почек стало очевидным.

В данном случае саркоидоз был диагностирован на основании клинической картины поражения легких, лимфатических узлов и данных морфологического исследования лимфатического узла, при исключении других причин гранулематозного процесса. Появление симптомов остро текущей почечной патологии одновременно с симптомами активности саркоидоза позволяют предположить вовлечение и почек в системный процесс. Существование разнообразных вариантов поражения почек при саркоидозе, при наличии быстро нарастающей дисфункции почек и необходимости назначения адекватной терапии, с определением прогноза в отношении почечной функции являются

показаниями для проведения нефробиопсии. По результатам нефробиопсии морфологически был верифицирован гранулематозный интерстициальный нефрит, что подтверждало специфическое поражение почек.

Обращает внимание отсутствие у пациентки клинически явных гиперкальциемии и гиперкальциурии, являющихся основной причиной поражения почек и почечной дисфункции при саркоидозе. Однако существует точка зрения, что у пациентов с саркоидозом, даже при нормальном содержании кальция в крови, имеется нарушение метаболизма кальцитриола, что ведет к повышенному риску развития нефролитиаза, нефрокальциноза и почечной дисфункции [38]. У нашей пациентки, несмотря на отсутствие изменения содержания кальция в крови и его экскреции, присутствие телец Шауманна (см. рис. 2), видимо, может быть свидетельством субклинических нарушений метаболизма кальция. Другой особенностью случая является и отсутствие в цитоплазме гигантских клеток включений в виде морской звезды, так называемых «астероидных телец». Интересной находкой явились отложения в мезангии депозитов IgA в сочетании с фибрином. Однако данный факт не позволяет нам диагностировать IgA-нефропатию, так как отсутствуют признаки гломерулярного повреждения, а в составе депозитов отсутствует C3c – фракция комплемента, и таким образом данные депозиты можно расценивать как неспецифические отложения иммуноглобулина в мезангии.

Течение саркоидоза характеризуется склонностью к спонтанным ремиссиям, поэтому острые формы, при отсутствии системности и функциональных нарушений пораженного органа, обычно подлежат наблюдению в течение, по крайней мере, 3–6 мес. В то же время, болезнь может приводить к инвалидизации пациентов. Наличие признаков угрожающего жизни или функции органа поражения является показанием для немедленного начала терапии. К этой группе, как правило, относятся поражения сердца, центральной нервной системы, почек, глаз, злокачественная гиперкальциемия.

Стандартом терапии саркоидоза являются глюкокортикоиды, которые признаны наиболее эффективными препаратами для контроля гиперкальциемии и почечной дисфункции, вызванной гранулематозным воспалением. Не существует подтвержденных клиническими исследованиями схем назначения преднизолона при саркоидозе, в том числе, при патологии почек. В зависимости от тяжести и распространенности поражения начальная доза может колебаться от 0,5 до 1 мг/кг/сут.

Кроме того, в начале терапии возможно болюсное введение метилпреднизолона, которое, как считается, имеет преимущество в отношении восстановления функции почек по сравнению с приемом преднизолона только *per os* [10, 11]. Начальная доза обычно назначается на 8–12 нед с последующим постепенным снижением до минимальной эффективной, поддерживающей ремиссию дозы, что, как правило, составляет 5–7,5 мг/сут [1, 10, 11, 39].

При повторных нефробиопсиях, после применения глюкокортикоидов, обнаруживают, наряду с регрессом лимфоцитарных инфильтратов и гранулем, остаточный интерстициальный фиброз [40–43]. Выявлена обратная зависимость между степенью восстановления почечной функции в результате проведенного лечения и гистологической выраженностью фиброза при нефробиопсии [10]. Причиной неполного восстановления функции почек у пациентов с гранулематозным нефритом, наряду с наличием интерстициального фиброза, считается несвоевременно начатая терапия, что отмечалось и в нашем случае, когда наличие интерстициального склероза более 50% подтверждено данными световой микроскопии нефробиоптата, а терапия, из-за долгого пути пациентки к нефрологу, была начата лишь через 2 мес после выявления азотемии.

При слишком быстром снижении дозы преднизолона или при его отмене возможно развитие рецидивов [2], поэтому считается, что длительность лечения преднизолоном должна быть не менее одного года [1], а, по мнению некоторых авторов, и 25–82 мес [44]. Представленный случай позволяет высказаться в пользу сторонников более длительного проведения поддерживающей терапии, так как при отмене преднизолона через 2 года лечения у пациентки вскоре развился рецидив симптоматики с дальнейшей генерализацией процесса с вовлечением почек с угрозой потери их функции.

При развитии рецидива на фоне лечения или после его окончания вновь повторно назначают преднизолон или увеличивают его дозу. При непереносимости/токсичности преднизолона или при развитии системных осложнений его применения, а также при прогрессировании и частом рецидивировании болезни, несмотря на применение системных кортикостероидов, возможно присоединение терапии второй линии – иммуносупрессии. Препаратом выбора при наличии почечной дисфункции считается азатиоприн, а в рефрактерных случаях – циклофосфамид и микофенолат мофетил [1, 10, 45, 46]. Многообещающей в рефрактерных случаях при различных локализациях хронических форм внелегочного саркоидоза представляется те-

рапия анти-TNF α моноклональными антителами, в частности, инфликсимабом (Infliximab), однако данные о его применение при интерстициальном нефрите в настоящее время недостаточны для того, чтобы рекомендовать его для широкого применения [47–51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скрининг патологии почек при саркоидозе должен проводиться у всех больных на протяжении всего заболевания. Учитывая склонность к быстрому развитию интерстициального фиброза с потерей функции почек, для ранней диагностики и последующей эффективной терапии необходимы осведомленность врачей о возможности поражения почек при саркоидозе и их нацеленность на её поиск. Необходимость нефробиопсии при выявлении патологии почек определяется потенциально разнообразными вариантами поражения почечной паренхимы при саркоидозе, что определяет прогноз и назначение адекватной терапии, позволяющей сохранить, а в острых случаях и восстановить сниженную функцию почек. Наличие поражения почек при саркоидозе, в зависимости от тяжести поражения, часто требует более высоких, по сравнению с легочными формами, доз преднизолона и увеличения длительности проводимой терапии. Возможно начало лечения с пульс-терапии метилпреднизолоном.

Кроме того, важно помнить, что поражение почек может быть первым или единственным проявлением саркоидоза, и нефробиопсия становится единственным методом на пути правильной постановки диагноза. Гранулематозный процесс при саркоидозе не имеет специфического характера, и его патоморфологическая дифференциальная диагностика должна строиться с учетом клинической картины болезни. Окончательный диагноз и последующее лечение саркоидоза почек возможны только в результате комплексного обследования больного, включающего в себя как данные клинико-лабораторных исследований, так и результаты патоморфологического исследования пораженного органа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valyre D. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 46
2. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 (2): 736-557. [No authors listed]
3. Sheffield EA. Pathology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18 (4): 741-754
4. Mañá J, Marcoval J. Skin manifestations of sarcoidosis. *Presse Med* 2012; 41 (6 Pt 2): e355-374
5. Requena L, Sánchez Yus E. Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26 (2): 114-125
6. Kim JS, Judson MA, Donnino R, et al. Cardiac sarcoidosis. *Am Heart J* 2009; 157 (1): 9-21
7. Bakker GJ, Haan YC, Maillette de Buy Wenniger LJ, Beuers U. Sarcoidosis of the liver: to treat or not to treat? *Neth J Med* 2012; 70 (8): 349-356
8. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (10): 1885-1889
9. Muthers RS, McCarron DA, Bennet WM. Renal manifestation of sarcoidosis. *Arch intern med* 1981; 141: 643-645
10. Mahévas M, Lescure FX, Boffa JJ et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine* (Baltimore) 2009; 88 (2): 98-106
11. Rajakari R, Sharples EJ, Raftery MJ, et al. Sarcoid tubulo-interstitial nephritis: long-term outcome and response to corticosteroid therapy. *Kidney Int* 2006; 70 (1): 165-169
12. Rosen Y. Pathology of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28 (1): 36-52
13. North-Coombes JD, Healy GF, Cochrane J. Sarcoid-associated minimal change disease: a case report. *J S C Med Assoc* 1998; 94 (8): 351-353
14. Parry RG, Falk C. Minimal-change disease in association with sarcoidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (10): 2159-2160
15. Polaina M, Pérez del Barrio MP, Ramírez C, Borrego FJ. [Nephrotic syndrome secondary to focal and segmental glomerulosclerosis in a patient with alveolar sarcoidosis]. *Neftrologia* 2007; 27 (1): 83-84
16. Altıparmak MR, Oygur D, Bilir M, et al. A rare cause of focal segmental glomerulosclerosis: sarcoidosis. *Nephron* 2002; 90 (2): 211-212
17. Kaaroud H, Fatma LB, Beji S et al. Interstitial and glomerular renal involvement in sarcoidosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19 (1): 67-71
18. Корнев БМ, Козловская ЛВ, Фомин ВВ и др. IgA-нефропатия с нефротическим синдромом как внепочечное проявление саркоидоза. *Клин мед* 2005; 83 (6): 83-86
19. Molle D, Baumelou A, Beaufils H et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with pulmonary sarcoidosis. *Am J Nephrol* 1986; 6 (5): 386-387
20. Ferrer Evangelista D, Hernández-Jaras J, Calvo Gordo C, García Pérez H. [Pulmonary Sarcoidosis associated to crescentic glomerulonephritis: a case report]. *An Med Interna* 2002; 19 (12): 632-634
21. Asakura K. Renal involvement in sarcoidosis. *Intern Med* 2002; 41 (12): 1088-1089
22. Toda T, Kimoto S, Nishio Y et al. Sarcoidosis with membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis. *Intern Med* 1999; 38 (11): 882-886
23. Khan IH, Simpson JG, Catto GR, MacLeod AM. Membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis in sarcoidosis. *Nephron* 1994; 66 (4): 459-461
24. Göbel U, Kettritz R, Schneider W, Luft F. The protean face of renal sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (3): 616-623
25. Churg A: Vasculitis in sarcoidosis. In: Churg A, Churg J, eds. *Systemic Vasculitides*. Igaku-Shoin, New York, 1991; 299-304
26. Agrawal V, Crisi GM, D'Agati VD, Freda BJ. Renal sarcoidosis presenting as acute kidney injury with granulomatous interstitial nephritis and vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2012; 59 (2): 303-308
27. Fernandes SR, Singesen BH, Hoffman GS. Sarcoidosis and systemic vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30 (1): 33-46
28. Kwong T, Valderrama E, Paley C, Ilowite N. Systemic necrotizing vasculitis associated with childhood sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23 (6): 388-395
29. Fuss M, Pepersack T, Gillet C et al. Calcium and vitamin D metabolism in granulomatous diseases. *Clin Rheumatol* 1992; 11 (1): 28-36

30. Miyazaki E, Tsuda T, Mochizuki A, et al. Sarcoidosis presenting as bilateral hydronephrosis. *Intern Med* 1996; 35 (7): 579-582
31. Lebacqz E, Desmet V, Verhaegen H. Renal involvement in sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1970; 46 (538): 526-529
32. Мухин НА, Козловская ЛВ, Корнев ВМ и др. Амилоидоз при саркоидозе. *Тер арх* 1984; 56 (7): 115-117
33. Ghani AA, Al Waheeb S, Al Homoud E. Isolated sarcoid renal granulomatous tubulointerstitial disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22 (6): 1208-1210
34. Robson MG, Banerjee D, Hopster D, Cairns HS. Seven cases of granulomatous interstitial nephritis in the absence of extrarenal sarcoid. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (2): 280-284
35. Chen ES, Moller DR. Etiology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29 (3): 365-377
36. Kobayashi Y. Renal involvement in sarcoidosis. *Intern Med* 2001; 40 (3): 191-192
37. Dahl K, Canetta PA, D'Agati VD, Radhakrishnan JA. 56-year-old woman with sarcoidosis and acute renal failure. *Kidney Int* 2008; 74 (6): 817-821
38. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224-1234
39. Funk M, Santana O. An unusual presentation of an uncommon disease. *Int J Gen Med* 2009; 29; 2: 259-261
40. Hannedouche T, Grateau G, Noel LH, et al. Renal granulomatous sarcoidosis: report of six cases. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 18-24
41. Cruzado JM, Poveda R, Mañá J, et al. Interstitial nephritis in sarcoidosis: simultaneous multiorgan involvement. *Am J Kidney Dis* 1995; 26 (6): 947-951
42. Ikeda A, Nagai S, Kitaichi M, et al. Sarcoidosis with granulomatous interstitial nephritis: report of three cases. *Intern Med* 2001; 40 (3): 241-245
43. Mitwalli AH, Abu-Aisha H, Al-Wakeel J, et al. Sarcoidosis with partial reversibility of renal failure: two case reports with review of literature. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 1998; 9 (4): 451-456
44. Joss N, Morris S, Young B, Geddes C. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2 (2): 222-230
45. Moudgil A, Przygodzki RM, Kher KK. Successful steroid-sparing treatment of renal limited sarcoidosis with mycophenolate mofetil. *Pediatric Nephrol* 2006; 21: 281-285
46. Mason: *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 5th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2010; 1427-1448
47. Ahmed MM, Mubashir E, Dossabhoy NR. Isolated renal sarcoidosis: a rare presentation of a rare disease treated with infliximab. *Clin Rheumatol* 2007; 8: 1346-1349
48. Moravan M, Segal BM. Treatment of CNS sarcoidosis with infliximab and mycophenolate mofetil. *Neurology* 2009; 72(4): 337-340
49. Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29(3): 533-548
50. Ahmed MM, Mubashir E, Dossabhoy NR. Isolated renal sarcoidosis: a rare presentation of a rare disease treated with infliximab. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1346-1349
51. Croft AP, Situnayake D, Khair O, et al. Refractory multisystem sarcoidosis responding to infliximab therapy. *Clin Rheumatol* 2012; 31 (6): 1013-1018

Поступила в редакцию 28.12.2012 г.

Принята в печать 21.01.2013 г.

© В.А.Добронравов, 2013
УДК 616.61

В.А. Добронравов¹

ДЕПОЗИТЫ C1q И C1q-НЕФРОПАТИЯ

V.A. Dobronravov

C1q DEPOSITS AND C1q-NEPHROPATHY

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

Я с интересом ознакомился с опубликованной в 3-м номере журнала «Нефрология» за 2012 г. статью М.М. Батюшина и соавторов «Клинический случай C1q-нефропатии» [1], Авторами был представлен случай диагностики C1q-нефропатии (C1q-N) – редко описываемого состояния. Подобные публикации представляют несомненный интерес для клинической нефрологии, а данный случай стал поводом для ряда комментариев и соображений, приведенных ниже.

Депозиты C1q являются частыми находками при различных иммунных гломерулопатиях [2]. В соответствии с классическим описанием Jennette и Hirp, диагноз C1q-N базируется на данных иммуноморфологии, в частности, иммунофлюоресценции (ИФ) [3]. При C1q-N депозиты C1q по сравнению с другими иммунными отложениями в клубочке должны быть доминирующими или ко-доминирующими. Вместе с тем, в публикации отмечается существенное расхождение между описанием результатов иммуноморфологического исследования и представленными микрофотографиями. При описании отмечено, что интенсивность ИФ C1q достигала 3+. Вместе с тем, на микрофото отчетливо видно, что интенсивность свечения C1q в клубочках значительно ниже, чем IgA и C3. Интересно, что интенсивность ИФ C1q более выражена в тубулоинтерстиции, чем в клубочках. К сожалению, представленные микрофото не вполне репрезентативны, поскольку по снимкам трудно оценить истинную локализацию C1q. По описанию авторов депозиты C1q локализируются в апикальной части эпителия канальцев. В эпителий канальцев белковая молекула теоретически может попасть из первичной мочи в процессе реабсорбции. Однако

это кажется маловероятным из-за большой молекулярной массы C1q. При весьма умеренной протеинурии у пациентки трудно ожидать фильтрации в клубочке существенных количеств данного протеина. Представляется возможным, что позитивная ИФ C1q в тубулоинтерстиции связана с сосудами, что может отражать их воспалительное повреждение. Более детальный анализ воспалительной реакции интерстиция мог бы дать дополнительную диагностическую информацию.

Гломерулопатии с доминирующими или изолированными депозитами C1q морфологически гетерогенны. Чаще обнаруживают минимальные изменения (МИ)/фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС); реже – пролиферативные варианты или отсутствие существенных изменений клубочков не находят [3–6]. В данном случае исходная морфологическая форма осталась неизвестной, очевидно, из-за глобального склерозирования ранее поврежденных гломерул. Вместе с тем, клинические и ультраструктурные данные позволяют исключить МИ/ФСГС: незначительные протеинурии на всем протяжении болезни и степень повреждения ножковых отростков подоцитов, наличие электронно-плотных депозитов (ЭПД) в мезангии и базальных мембранах (БМ). Локализация ЭПД в стенках капилляров клубочка описана как интрамембранозная, субэпителиальная и субэндотелиальная. Вместе с тем, на представленной электронограмме явных субэпителиальных депозитов не наблюдается.

При C1q-N депозиты C1q могут быть изолированными или сочетаться с депозитами иммуноглобулинов (Ig), C3 [4–6]. В описываемом случае при ИФ, помимо C1q, выявляется и отложение всех трех иммуноглобулинов – IgA, IgM, IgG, а также C3 («full house»). При C1q-N такая «обильная» депозиция иммунных комплексов может иметь место, однако, при описании больших серий, в

Добронравов В.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, e-mail: dobronravov@nephrolog.ru

основном отмечается вместе с пролиферативными изменениями клубочка [4]. Существенной пролиферативной активности каких-либо гломерулярных клеточных популяций в данном случае не описано.

Если думать об иной этиологии повреждения почек, то авторы справедливо проводили дифференциальную диагностику с системной красной волчанкой (СКВ). Однако в отсутствии иммунологических тестов, характерных для СКВ, депозиты C1q могут быть связаны с другими причинами. Одна из них васкулит, опосредованный антителами к C1q – состояние, близкое к СКВ по патогенезу и требующее проведения соответствующего исследования [7]. Другой вариант – IgA-нефропатия (IgA-N), которая может иметь широкий спектр морфологических и клинических проявлений, перекрещивающихся с C1q-N. Для IgA-N типично изолированное или более выраженное отложение C3 (>C1q) в клубочках [8], что и наблюдается на представленных микрофото результатов ИФ. Клинически у пациентки отмечали рецидивирующую гематурию, типичную для клинического течения IgA-N, что, наряду с отчетливой депозицией IgA в мезангии и сосудах клубочка, делает этот диагноз весьма вероятным. В этом плане небезынтересно, что в японской серии, где подавляющее большинство больных с C1q-N было с МИ/ФСГС, депозиты IgA не описаны ни в одном случае [6]. В описании европейской серии C1q-N депозиты IgA находили в 47,2% случаев, но при слабой интенсивности ИФ (медиана =1+) [4].

Гломерулярные депозиты C1q могут иметь динамику при повторных биопсиях. Описаны случаи персистирования отложений C1q, несмотря на существенное клиничко-морфологическое улучшение [9]. Напротив, в нескольких описанных случаях C1q депозиты исчезали, в то время как протеинурия нарастала [6]. C1q в клубочке обнаруживали при явно неиммунных болезнях (тонкие мембраны, сосудистый нефросклероз) [4]. Депозиция C1q может быть реакцией на апоптоз клеток клубочка [цит. по 7], ишемию–реперфузию [10]. Кроме того, вероятно, что локальная активация комплемента в почке и выраженность депозиции его компонентов могут зависеть от экспрессии регулирующих факторов (CR1, DAF, MCP, CD59), широко представленных в клеточных популяциях клубочка [11]. На основании этих данных, можно было бы предположить, что выраженные отложения C1q скорее являются не самостоятельной нозологической

формой поражения клубочка, а морфологическим симптомом, который в каждом случае требует отдельного анализа.

Протеинурия и гематурия были выявлены у пациентки в 6-летнем возрасте. Едва ли можно называть такой случай «субклиническим», как пишут авторы в заключении, ссылаясь на трудности диагностики. Очевидно, запоздалая диагностика уже в стадии существенной дисфункции почек объясняется невыполненным вовремя морфологическим исследованием.

Таким образом, авторами представлено некое иммунное заболевание клубочков, при котором задействован как альтернативный, так и, в меньшей степени, классический путь активации комплемента. На основании приведенных соображений, представляется, что принадлежность описанного случая к C1q-N требовала бы более детального обсуждения [3–6].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Батюшин ММ, Галушкин АА, Пасечник ДГ и др. Клинический случай C1q-нефропатии. *Нефрология* 2012; 16(3): 117-121
2. Jennette JC, Hippi CG: Immunohistopathologic evaluation of C1q in 800 renal biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 1985; 83: 415-420
3. Jennette JC, Hippi CG. C1q nephropathy: a distinct pathologic entity usually causing nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1985;6:103-10
4. Vizjak A, Ferluga D, Rožič M et al. Pathology, clinical presentations, and outcomes of C1q nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(11): 2237-2244
5. Markowitz GS, Schwimmer JA, Stokes MB, Nasr S, Seigle RL, Valeri AM, D'Agati VD: C1q nephropathy: a variant of segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2003; 64: 1232-1240
6. Hisano S, Fukuma Y, Segawa Y et al. Clinicopathologic correlation and outcome of C1q nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1637-1643
7. Добронравов ВА. Гипокомплементаемический уртикарный васкулит: введение в клинику и иммунобиологию. *Нефрология* 2011; 15(1): 17-26
8. Emancipator SN. Benign essential hematuria, IgA nephropathy, and Alport syndrome. In: *Renal Biopsy Interpretation*, eds Silva FG, D'Agati VD, Nadasdy T, Churchill Livingstone, New York, 1996; 147-180
9. Nishida M, Kawakatsu H, Komatsu H et al. Spontaneous improvement in a case of C1q nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000 May;35(5):E22
10. Castellano G, Melchiorre R, Loverre A et al. Therapeutic targeting of classical and lectin pathways of complement protects from ischemia-reperfusion-induced renal damage. *Am J Pathol* 2010;176(4):1648-1659
11. Thurman JM, Renner B. Dynamic control of the complement system by modulated expression of regulatory proteins. *Lab Invest* 2011; 91(1): 4-11

Поступила в редакцию 09.01.2013 г.

Принята в печать 21.01.2013 г.

© Коллектив авторов, 2013

К 60-ЛЕТИЮ АШОТА МОВСЕСОВИЧА ЕСАЯНА

Профессор Ашот Мовсесович Есаян – известный ученый-нефролог, замечательный врач и преподаватель, организатор последипломной подготовки врачей-нефрологов.

А.М. Есаян родился в городе Ереване. Врачом он решил стать в подростковом возрасте, поэтому после окончания школы и поступил на лечебный факультет Ереванского государственного медицинского института. После окончания института Ашот Мовсесович работал в практическом здравоохранении, закончил клиническую ординатуру и начал специализироваться в области гастроэнтерологии. В 1982 году поступил в аспирантуру на кафедре пропедевтики внутренних болезней 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова (ныне Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова – СПбГМУ). С тех пор нефрология стала делом всей его жизни.

После успешного окончания аспирантуры и защиты кандидатской диссертации на тему «Функция проксимальных канальцев при различных морфологических формах гломерулонефритов» он работал ассистентом кафедры терапии Ереванского государственного института усовершенствования врачей.

В 1990 г. А.М. Есаян поступил в докторантуру на кафедре пропедевтики внутренних болезней 1 ЛМИ им. акад. И.П. Павлова. В 1993 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Особенности функционирования почек при прогрессировании хронической почечной недостаточности». С этого времени его жизнь неразрывно связана с СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Ашот Мовсесович работал старшим научным сотрудником в НИИ Нефрологии, затем заведующим лабораторией, а с 1995 г. по 2002 г. заместителем директора по научной работе. В 1997 г. по его инициативе был организован курс нефрологии и диализа при кафедре пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, в 2005 г. преобразованный в кафедру нефрологии и диализа факультета последипломного образования, которой А.М. Есаян руководит и в настоящее время. В 2006 г. ему было присвоено звание «профессор».

С 2011 г. А.М. Есаян является научным руководителем Городского центра трансплантации



почки, нефрологии и диализа на базе ГКБ №31 Санкт-Петербурга.

В своей докторской диссертации, Ашот Мовсесович, первым в нашей стране (и одним из первых в мире), обосновал необходимость применения современных подходов к нефропротекции в клинике. Сейчас использование препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, с нефропротективной целью стало общемировой практикой. В 1990 г. все выглядело совсем не так. Информация о возможности применения ингибиторов ангиотензин I-превращающего фермента для замедления прогрессирования нефропатий ограничивалась несколькими экспериментальными и одним пилотным клиническим исследованием, выполненном на 12 пациентах. Кроме того, в инструкциях к доступным тогда ингибиторам АПФ, прямо указывалось, что они противопоказаны при снижении функции почек. А.М. Есаяном с группой коллег было проведено собственное экспериментальное исследование, подтвердившее эффективность и безопасность применения эналаприла при почечной патологии. Тем не менее, внедрение ингибиторов АПФ в практику лечения пациентов с хроническими нефропатиями потребовало от

Ашота Мовсесовича немалых усилий, упорства, способности к убеждению и мужества.

Научные заслуги Ашота Мовсесовича перед нефрологией не исчерпываются только этим. В серии работ, выполненных под его руководством и носящих, безусловно, приоритетный характер, была обоснована целесообразность использования блокаторов минералкортикоидных рецепторов с целью кардиопротекции у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом. Кроме того, вместе с группой коллег, А.М. Есаян стал пионером по внедрению концепции хронической болезни почек (ХБП) в нашей стране. Под его руководством и при его участии, также, выполнен ряд интересных работ, посвященных проблемам нефрогенной гипертензии, лечебного питания и нарушений фосфор-кальциевого гомеостаза при ХБП.

А.М. Есаян член Правления Научного общества нефрологов России, член Правления нефрологической секции Научного общества терапевтов им. С.П. Боткина, член Европейской Почечной Ассоциации – Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации, член Редколлегии журнала «Нефрология».

Под руководством Ашота Мовсесовича было выполнено 4 кандидатские и одна докторская диссертации. Он является автором более 200 научных работ и 3-х изобретений. А.М. Есаян много раз достойно представлял Россию на крупнейших международных научных нефрологических форумах.

Профессор А.М. Есаян – блестящий преподаватель, замечательный лектор, пользующийся огромной популярностью у слушателей. Он великолепный организатор. Ему, практически «с нуля», удалось организовать кафедру, которой он ныне и руководит. За относительно небольшой период существования курса, а затем кафедры были подготовлены сотни нефрологов не только в РФ, но и для стран ближнего зарубежья. Причем, только в нашей стране, «география» слушателей, проходящих переподготовку на кафедре, варьирует от Калининграда до Анадыря и от Мурманска до Кисловодска.

А.М. Есаян – прекрасный врач, спасший жизни многим пациентам. К нему обращаются больные не только всей нашей огромной страны, но и из ближнего и дальнего зарубежья, заведомо зная, что Ашот Мовсесович сделает все возможное для пациента и никогда не откажет в помощи. Известны случаи, когда ведущие европейские специалисты не могли найти решение сложной клинической

задачи, а профессор А.М. Есаян смог это сделать. Как врач, Ашот Мовсесович особенно «любит» первичные гломерулопатии, системные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты, амилоидоз, болезни почечного трансплантата. В этих областях он, бесспорно, является, одним из самых признанных авторитетов. Своими огромными познаниями он щедро делится с коллегами и учениками. А.М. Есаян всегда даст совет о тактике ведения больного, поможет разобраться в нестандартных случаях.

Талант врача-организатора у Ашота Мовсесовича вновь проявился после назначения его научным руководителем Городского центра трансплантации почки, нефрологии и диализа Санкт-Петербурга. За кратчайший срок в этом центре были внедрены самые современные методы диагностики и лечения, а центр стал прекрасной базой для клинической подготовки врачей-нефрологов.

У Ашота Мовсесовича удивительно спокойный, уравновешенный характер, он всегда держит себя с достоинством, но при этом обладает огромным чувством юмора, распространяя иронию не только на окружающих, но и себя самого. Он всегда доступен, стремится прийти на помощь (чем иные не слишком щепетильные люди, порой, стараются воспользоваться). За своих сотрудников «стоит горой», способствует их профессиональному росту, продвижению по службе, если надо, делает все возможное, чтобы помочь тем из них, кто оказался в сложных жизненных ситуациях.

А.М. Есаян давно стал настоящим петербуржцем, но не порывает связей со своей родиной, пользуется непререкаемым авторитетом у нефрологов Армении, участвует в различных научных конференциях в родной стране.

У Ашота Мовсесовича замечательная семья. Очаровательная супруга и двое взрослых сыновей, которые продолжают дело отца (но пока нет внуков, которые, надеемся, скоро появятся).

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова может гордиться таким замечательным Профессором и Человеком, как Ашот Мовсесович Есаян. Мы желаем ему дальнейших творческих успехов и хотим, чтобы в его прекрасной семье царили здоровье, мир и счастье.

Коллектив кафедры нефрологии и диализа факультета последипломного образования Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Редколлегия журнала «Нефрология»

65 ЛЕТ АНАТОЛИЮ ИВАНОВИЧУ ГОЖЕНКО

Шестьдесят пять – это повод, чтобы оглянуться и оценить 48 лет трудовой деятельности, посвящённой науке, педагогике, профилактическим основам организации здравоохранения.

А.И. Гоженко родился 13 февраля 1948 г. В 1966 г. окончил среднюю школу и поступил в Черновицкий медицинский институт. В студенческих научных кружках, затем в аспирантуре на кафедре патологической физиологии под руководством, заведующего кафедрой, профессора Б.А. Пахмурного он накопил опыт научных исследований и в 1976 году защитил кандидатскую диссертацию. В 1980 году его назначили исполняющим обязанности заведующего кафедрой патологической физиологии. Началось становление не только учёного, но и педагога. В 1987 году он защитил докторскую диссертацию о принципиально новых механизмах формирования патологии почек.

В 1982 г. по приглашению администрации Всесоюзного НИИ гигиены водного транспорта Минздрава СССР А.И. Гоженко переезжает в г. Одессу и становится заведующим лабораторией и отделом с последующим назначением исследовательским директором и директором диагностического центра Научно-производственного объединения «Медицина транспорта» Минздрава Украины. За успешную научно-практическую деятельность в 1998 году он удостоен звания «Заслуженный деятель науки и техники Украины».

С 1998 г. А.И. Гоженко по совместительству занимает должность профессора кафедры патологической физиологии Одесского государственного университета, а с 1999 года заведующего этой кафедрой. Исследования патофизиологических особенностей клинических проявлений профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний инициированных факторами гигиенических рисков на транспорте обосновали необходимость выделения новых направлений патофизиологии.

Благодаря его усилиям кафедра общей и клинической патофизиологии Одесского национального медицинского университета носит имя В.В. Подвысоцкого – основателя, как самого университета, так и кафедры, где с 2002 г. ежегодно проводятся чтения имени В.В. Подвысоцкого, которые приобрели международный статус. В 2007 г. по его пред-



ложению Одесский государственный университет, совместно с НАН Украины и Украинским научным обществом патофизиологов выпустили памятную медаль В.В. Подвысоцкого, которой награждают выдающихся патофизиологов современности. Этой медали удостоен и сам А.И. Гоженко. В мае 2004 года А.И. Гоженко по конкурсу Министерства здравоохранения Украины был избран директором Государственного предприятия «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта». В этой должности он обозначил приоритет своих административно-управленческих задач, направленных на разработку и высокоэффективное внедрение научных достижений для улучшения финансового состояния института. В результате за период с 2004 г. по 2011 гг. доходы института увеличились более чем в 4 раза, повысился его научный авторитет. Институт выиграл в международном конкурсе почётное право на проведение, впервые в независимой Украине, XI международного симпозиума по морской медицине в г. Одессе с участием 42 морских держав.

Научный вклад А.И. Гоженко составляет 1150 публикаций, 43 монографии в отечественных и зарубежных изданиях, 63 изобретения. Его научная

школа состоит из 18 докторов и 44 кандидатов наук. Многие из них возглавляют научные учреждения в Украине, России, Польше, Канаде, Индии. Он является членом редакционных коллегий двенадцати отечественных и трех зарубежных научных журналов.

За убедительность и оригинальность теоретических положений, основанных на патофизиологических исследованиях, Всероссийский научно-исследовательский институт железнодорожной гигиены и Тернопольский государственный университет им. И.Я. Горбачевского удостоили его звания «Почётный профессор». Одесский национальный медицинский университет избрал его действительным членом специализированного учёного совета по защите докторских диссертаций, а Высшая Аттестационная Комиссия Украины назначила своим экспертом по специальности «Патологическая физиология».

Общество патофизиологов Украины избрало

А.И. Гоженко членом своего правления, а Российской Федерации – наградило памятной медалью им. А.Д. Сперанского. Одесское общество патофизиологов избрало его своим председателем.

За совершенствование медико-санитарной помощи работникам транспорта Министр здравоохранения Украины наградила его Почётной грамотой, назначил Главным внештатным специалистом по специальности «Судовая медицина», а Казахстана – знаком: «Отличнику здравоохранения Республики Казахстан». А.И. Гоженко был избран членом президиума высоко престижной Академии технологических наук Украины.

Коллектив Украинского научно-исследовательского института медицины транспорта.

Редколлегия журнала «Нефрология» присоединяется к поздравлениям в адрес юбиляра, желает ему здоровья и новых творческих успехов.

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патологии водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях и т.д.). Кроме того, в каждом номере представлен раздел «Журнал в журнале», в котором публикуются сообщения по актуальным проблемам урологии и гериатрической нефрологии. С 2013 г. Журнал будет издаваться в шести номерах. Два номера журнала будут тематическими. В №3 будут размещены публикации нефрологов-педиатров (ответственная за выпуск д.м.н., профессор Савенкова Наталья Дмитриевна), в №5 будут размещаться публикации нефрологов Южного и Северо-Кавказского федеральных округов РФ (ответственный за выпуск д.м.н., профессор Батюшин Михаил Михайлович).

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, имеющие, по мнению Редакции, важное научно-практическое или теоретическое значение.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются Редакционной Коллегией.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, выполненные на современном методическом и методологическом уровне, с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации»; все упомянутые в работе люди должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского назначения, используемые в исследовании должны иметь соответствующую регистрацию и сертификаты. При публикации результатов клинического исследования (научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата) необходимо указание на разрешение соответствующего Этического Комитета.

Средний срок публикации от момента получения рукописи составляет 6 месяцев. Как правило, статьи, направленные в журнал публикуются в порядке поступления в Редакцию. **При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов.** При этом преимущество отдается докторантам, аспирантам и соискателям в том случае, если они являются подписчиками журнала. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология» или по индивидуальной договоренности с редакцией журнала «Нефрология» на платной основе.

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, продублирована на электронном носителе или дополнительно прислана по электронной почте. Допустимо направление рукописей только по электронной почте зав. Редакцией Горской Наталье Николаевне (journal@nephrolog.ru). Однако каждый такой случай должен быть предварительно согласован с Редакцией.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист на русском и английском языке; 2) реферат на русском и английском языке; 3) ключевые слова на русском и английском языке; 4) текст статьи; 5) таблицы; 6) иллюстрации; 7) подписи к иллюстрациям; 8) библиографический список; 9) сведения об авторах.

Титульный лист должен содержать: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д. недопустимы.

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. После реферата помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Рефераты обзоров, лекций, дискуссионных статей составляются в произвольной форме.

Текст оригинальной статьи должен 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.). Упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств, в скобках, необходимо указать 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. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах. Рисунки и таблицы размещаются в тексте статьи.

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 обсуждении можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например, «Результаты и обсуждение») недопустимо! Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографический список не рекомендуется включать ссылки на диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Таблицы. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Таблицы располагаются в тексте статьи в соответствии с первым упоминанием. 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 вариативности данных и достоверности различий.

При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в соответствии с первым упоминанием. Они должны быть представлены в электронном виде в формате *PCX, *TIF, *BMP, *JPG, а фотографии – только в формате *TIF. Допустимо представление фотографий на глянцевой бумаге. В таком случае на оборотной стороне мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер фотографии, обозначение верха фотографии. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

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.

Подписи к иллюстрациям печатаются 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.

Источники финансирования

Приводятся данные об источнике финансирования (если имеется). Например, «Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты №№ 97-04-49434 и 00-04-49548)».

Конфликт интересов

• В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов [International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. URL: <http://www.icmje.org/index.html> (Updated April 2010)] конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации – выразить признательность за научную или техническую помощь в создании статьи;

• поблагодарить за предоставленную финансовую и материальную поддержку с указанием ее характера;

• раскрыть финансовые отношения, которые могут повлечь за собой «конфликт интересов» (см. «Конфликт интересов»).

В этом разделе могут быть названы лица, внесшие интеллектуальный вклад в написание статьи (с указанием их роли или характера вклада), который, однако, не был достаточным для включения их в число авторов. Характеристика может быть, например, следующей: «научный консультант», «рецензирование проекта исследования», «участие в сборе данных» или «участие в клиническом исследовании». Такие лица должны дать письменное согласие на обнародование своих имен. Авторы несут ответственность за его получение, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представленных данных или выводов статьи.

Библиографический список печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. **В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылка на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов.** Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия (и) и инициалы автора (ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4-х 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, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»). Точки между и после инициалов авторов (за исключением последнего) не ставятся.

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. Название книги выделяется курсивом.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) 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 журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно. С 2013 г. в библиографическом списке после русскоязычного источника в квадратных скобках приводится его транслитерация. Для облегчения подобной работы можно использовать любую программу транслитерации, например Punto Switcher (скачать новую версию бесплатной программы можно по адресу <http://punto.yandex.ru/win/release>).

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

В библиографическом описании сборников трудов научных форумов приводятся фамилии и инициалы авторов, название работы, название издания (тезисы, материалы, труды и т.д. – курсивом), в скобках – место и точная дата проведения форума, место и год издания трудов форума, номера страниц.

Точки в конце описания библиографического источника не ставятся.

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5-17

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8-89

3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44-50

4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465-478

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер арх* 1999; (6): 45-49

2. Davis LK, Angus RM, Calverley MA. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456-460

3. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2-5

СБОРНИКИ ТРУДОВ НАУЧНЫХ ФОРУМОВ

1. Трапезникова МФ, Дутов ВВ, Базаев ВВ и др. «Идеальное» дренирование верхних мочевых путей при лечении мочекаменной болезни. *Материалы Первого Российского конгресса по эндоурологии* (Москва, 4-6 июня 2008). М., 2008; 265-266

Сведения об авторах 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.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа (образцы – см. ниже; его электронную копию можно получить на сайте журнала «Нефрология»). На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Ставя свою подпись, каждый автор тем самым передает права на издание своей статьи журналу «Нефрология».

Редакция может потребовать копию разрешения соответствующего Этического Комитета на проведение работы, результаты которой стали основой для статьи.

При направлении статьи только по электронной почте страницы, требующие подписей, печатей, разрешительных виз должны быть сканированы с оригинала и в таком виде представлены в Редакцию.

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.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, не изменяя их смысла.

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. При соблюдении всех вышеперечисленных правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

1. За публикацию цветных иллюстраций

2. При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).

3. За публикацию статей, носящих рекламный характер.

Авторское право

Редакция рецензирует, редактирует и публикует переданные авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1. Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и Базах данных, распространение журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение журнала с опубликованным материалом автора (авторов) по подписке;

2. Редакции передается право на переработку материалов (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение изменений в материалы, не представляющих собой их переработку, а также право на публичное использование материалов и демонстрацию их в информационных, рекламных и прочих целях. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать ссылку на автора (авторов);

3. Редакции передается право на воспроизведение (опубликование, обновление, дублирование, тиражирование или иное размножение материалов) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать ссылку на автора (авторов);

4. Редакции передается право сублицензионных соглашений в пределах тех прав и способов, которые указаны в настоящих Правилах, на весь срок действия исключительных прав без предварительного уведомления и без выплаты автору вознаграждения;

5. 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;

6. Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

7. Автор (авторы) подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

8. Автор (авторы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного журналу «Нефрология» материала. В случае предъявления к журналу «Нефрология» требований третьими лицами, касающихся нарушений их личных неимущественных и имущественных прав в отношении указанного материала, автор обязуется возместить журналу «Нефрология» понесенные убытки, связанные с такими требованиями третьих лиц;

9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисключительной лицензии;

10. При перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в журнале обязательна.

11. 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;

12. Допускается использование материалов всеми перечисленными способами на территории РФ, а также за ее пределами;

13. Направляя рукопись в журнал «Нефрология», автор (авторы) тем самым соглашается на передачу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология». Права на материал считаются переданными журналу «Нефрология» с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется;

14. В том случае, когда автор (авторы) выступает в качестве исключительного правообладателя, а статья носит проблемный или аналитический характер и в ней не представлены материалы конкретного лечебного учреждения, с редакцией журнала «Нефрология» должен быть заключен договор, заверенный личной подписью автора (авторов) и отправленный в редакцию журнала на почтовый адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54, журнал «Нефрология». Текст договора размещен на сайте журнала «Нефрология».

Направление автором (авторами) материалов в журнал «Нефрология» для публикации считается согласием автора (авторов) на передачу журналу прав, перечисленных выше.

Рецензирование и редактирование

Все статьи, поступившие в Редакцию, проходят рецензирование независимыми экспертами. Оригиналы рецензий хранятся в Редакции и предоставляются по запросам Экспертных Советов ВАК.

Если в рецензии имеется указание на необходимость исправления статьи, то она направляется автору (авторам) на доработку. В этом случае датой поступления в Редакцию считается дата возвращения доработанной статьи.

Статья, направленная автору (авторам) на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде в максимально короткие сроки по электронной почте. К переработанной рукописи необходимо приложить письмо от авторов, содержащее ответы на все замечания и поясняющее все изменения, сделанные в статье. Доработанная статья при необходимости повторно направляется на рецензирование. Статья, требующая доработки после рецензирования, снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 1 месяца.

При отрицательном отзыве двух независимых рецензентов статья к печати не принимается.

В случае несогласия с мнением рецензента автор статьи имеет право предоставить аргументированный ответ в Редакцию журнала. По решению Редакционной Коллегии статья может быть направлена на повторное рецензирование другим специалистам.

Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Рукописи и электронные носители информации авторам не возвращаются.

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Корпус 54, журнал «Нефрология»

Телефон: (812) 346-39-26; факс: (812) 234-91-91

E-mail: journal@nephrolog.ru

интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору
журнала «Нефрология»,
профессору А.В.Смирнову

Сопроводительное письмо к научной статье.

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положения диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы тем самым соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)

Почтовый адрес:

Телефон:

E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения

Круглая печать учреждения

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ: НЕФРОЛОГИЯ НАИМЕНОВАНИЕ ИЗДАНИЯ <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													Доставочная на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ: НЕФРОЛОГИЯ НАИМЕНОВАНИЕ ИЗДАНИЯ Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов на 20__ год по месяцам <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы Телефон:		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
Абонемент на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ: НЕФРОЛОГИЯ НАИМЕНОВАНИЕ ИЗДАНИЯ <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													Доставочная на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ: НЕФРОЛОГИЯ НАИМЕНОВАНИЕ ИЗДАНИЯ Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов на 20__ год по месяцам <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы Телефон:		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								

	Абонемент на газету журнал		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 на газету журнал		47959										
	карточка		индекс издания										
	НЕФРОЛОГИЯ												
	наименование издания												
	Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов										
	на 20__ год по месяцам												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	Куда		почтовый индекс		адрес								
Кому		фамилия, инициалы		Телефон:									