

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

A.V.Karunnaya

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»

ST.PETERSBURG • 2013

Volume 17 • № 5 • 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.Есяян, Я.Ф.Зверев,
В.В.Леванович, Н.А.Мухин, А.В.Набоков, Н.Д.Савенкова
(ответственный редактор рубрики «Вопросы педиатрической
нефрологии»), Е.М.Шилов, А.Н.Шишкин,
А.М.Шутов, В.Л.Эмануэль, О.Д.Ягмуров

Ответственный секретарь
И.И.Трофименко

Зав. редакцией
А.В.Карунная

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 • № 5 • 2013

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Дорогие коллеги!

Напоминаем Вам, что наш журнал теперь выходит 6 раз в год.

Для Вас имеется новая возможность оформления подписки на наш журнал.

Вы можете пользоваться услугами для подписки не только Агентства «Роспечатать», 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 24.09.2013. Подписан в печать 18.10.2013. Формат бумаги 60x90^{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) 346-01-65; факс: (812) 234-65-30
E-mail: journal@nephrolog.ru; 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.

**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, аудитория 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 **Есяян Ашот Мовсесович**

Тел/факс: 812-234-91-91

E-mail: essaian.ashot@gmail.com

Профессор кафедры – **Каюков Иван Глебович**

Тел.: 812-346-39-26

E-mail: kaukov@nephrolog.ru

Зав. учебной частью – доцент **Яковенко Александр Александрович**

Тел.: 812-234-57-36

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

Деканат факультета последипломного обучения, тел.: 812-499-71-09

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ЗОЛОТУХИН П.В., АЛЕКСАНДРОВА А.А., ДОВЖИК А.Д.,
ЛЕБЕДЕВА Ю.А., КУЗЬМИНОВА О.Н., ГУТНИКОВА Л.В.
Интерактомика – аналитический инструмент для
изучения молекулярных основ нефропатий

ЧИСТЯКОВ В.А., ЦВЕТКОВ Д.С., ПРАЗДНОВА Е.В.,
ЧИСТЯКОВА И.Б.
Концепция феноптоза и системный подход
в нефрологии

ДУДАРЕВА Л.А., БАТЮШИН М.М.
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит,
индуцированный приёмом нестероидных противовос-
палительных препаратов: эпидемиологические
особенности и возможности ранней диагностики

ЛИТВИНОВ А.С., БАТЮШИН М.М., ЛИТВИНОВА Л.И.,
ПОГАНЕВА В.Н.
Проблемы биосовместимости диализной терапии

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

ДЗГОЕВА Ф.У., ГАТАГОНОВА Т.М., КОЧИСОВА З.Х.,
ХАМИЦАЕВА О.В., БАЗАЕВА Б.Г., КАДЗАЕВА З.К.,
ДЗУЦЕВА А.Т., БЕСТАЕВА Т.Л.
Взаимосвязь типов ремоделирования левого желудоч-
ка с показателями оксидативного стресса, фосфорно-
кальциевого и липидного обмена при терминальной
почечной недостаточности

АГРАНОВИЧ Н.В.
Обоснование и эффективность профилактики
и лечения больных с хронической болезнью почек
в амбулаторно-поликлинических условиях

ГАЛУШКИН А.А., БАТЮШИН М.М., ТЕРЕНТЬЕВ В.П.,
ГОРБЛЯНСКИЙ Ю.Ю.
Комплексная оценка сердечно-сосудистых факторов
риска, как инструмент прогнозирования развития
хронической болезни почек

СКИБИЦКИЙ В.В., СОКАЕВА З.Т., ФЕНДРИКОВА А.В.
Гендерные особенности липидкорректирующего и
нефропротективного действия различных вариантов
гиполипидемической терапии у пациентов
с метаболическим синдромом

КРИВОНОСОВА Е.П., ЛЕТИФОВ Г.М.
Прогностическая значимость оценки адаптационных
реакций организма при пиелонефрите у детей

НАМАВИР М.В., ПЕРФИЛЬЕВА А.А.
Отношение к гемодиализу у больных с терминальной
стадией хронической болезни почек

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**Актуальные проблемы урологии**

ГАСАНОВ М.З., БАТЮШИН М.М., ТЕРЕНТЬЕВ В.П.,
САДОВНИЧАЯ Н.А.
Протеомное исследование мочи у пациентов
с гломерулонефритом и раком почки

КОГАН М.И., ГУСЕВ А.А., ЕВСЕЕВ С.В.
Почечная функция у больных с почечно-клеточным
раком до и после радикальной нефрэктомии

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

БАТЮШИН М.М., ПАСЕЧНИК А.В., САДОВНИЧАЯ Н.А.
Множественный липоматоз (болезнь Маделунга)
и поражение почек. Два клинических случая

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

БАТЮШИН М.М.
Ростовская нефрологическая школа.
Историческое эссе

REVIEWS AND LECTURES

9 ZOLOTUKHIN P.V., ALEKSANDROVA A.A., DOVZHIC A.D.,
LEBEDEVA U.A., KUZMINOVA O.N., GUTNIKOVA L.V.
Interactomics: a novel analytical instrument for studying
the molecular basis of nephropathies

16 CHISTYAKOV V.A., TSVETKOV D.S., PRAZDNOVA E.V.,
CHISTYAKOVA I.B.
The phenoptosis concept and systemic approach in
nephrology

22 DUDAREVA L.A., BATYUSHIN M.M.
Chronical Tubulo-interstitial nephritis induced by
administration of nonsteroid anti-inflammatory drugs:
epidemiological features and possibilities of early
diagnostics

27 LITVINOV A.S., BATYUSHIN M.M., LITVINOVA L.I.,
POGANEVA V.N.
Biocompatibility problems of dialysis therapy

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

35 DZGOEVA F.U., GATAGONOVA T.M., KOCHISOVA Z.Kh.,
BAZAEVA B.G., KHAMITSAEVA O.V., KADZAEVA Z.K.,
DZUTSEVA A.T., BESTAEVA T.L.
Interrelation of types of remodelling of the left
ventricle with oksidative stress, phosphorus-calcium
and lipidic exchange in end-stage
renal failure

43 AGRANOVICH N.V.
The rationale and effectiveness of precaution and
treatment of chronic kidney diseases patients in out-
patient conditions

49 GALUSHKIN A.A., BATJUSHIN M.M., TERYTYEV V.P.,
GORBLJANSKY U.U.
Complex assessment of cardiovascular risk factors,
as instrument of prognosis of chronic kidney disease
development

55 SKIBITSKY V.V., SOKAEVA Z.T., FENDRIKOVA A.V.
Gender characteristics of lipidocorrecting and
nephroprotecting effects of different variants of
hypolipidemic therapy application to patients with
metabolic syndrome

62 KRIVONOSOVA E.P., LETIFOV G.M.
Prognostic significance of an assessment of adaptive
reactions in children with pyelonephritis

69 NAMAVIR M.V., PERFILJEVA A.A.
Attitude to the hemodialysis at patients with terminal
stages of chronic kidney disease

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

75 GASANOV M.Z., BATYUSHIN M.M., TERYTYEV V.P.,
SADOVNICHAYA N.A.
Proteomic urine examination of patients with
glomerulonephropathy and renal cancer

83 KOGAN M.I., GUSEV A.A., YEVSEEV S.V.
Kidney function at patients before and after radical
nephrectomy for renal cancer

PRACTICAL NOTES

89 BATYUSHIN M.M., PASECHNIK A.V., SADOVNICHAYA N.A.
Multiple lipomatosis (Madelung's disease) and kidney
injury. Two clinical cases

MEDICAL HISTORY

96 BATYUSHIN M.M.
Rostov nephrological school. Historical essay

© П.В.Золотухин, А.А.Александрова, А.Д.Довжик, Ю.А.Лебедева, О.Н.Кузьминова, Л.В.Гутникова, 2013
УДК 616.61-02:539.2

*П.В. Золотухин¹, А.А. Александрова¹, А.Д. Довжик², Ю.А. Лебедева²,
О.Н. Кузьминова², Л.В. Гутникова¹*

ИНТЕРАКТОМИКА – АНАЛИТИЧЕСКИЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОСНОВ НЕФРОПАТИЙ

*P.V. Zolotukhin, A.A. Aleksandrova, A.D. Dovzhik, U.A. Lebedeva,
O.N. Kuzminova, L.V. Gutnikova*

INTERACTOMICS: A NOVEL ANALYTICAL INSTRUMENT FOR STUDYING THE MOLECULAR BASIS OF NEPHROPATHIES

¹НИИ биологии, ²факультет биологических наук Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

Сегодня появилась возможность изучать клеточные процессы с помощью нового инструмента – интерактомики – области биоинформатики и системной биологии, идея которой заключается в объединении данных молекулярных взаимодействий на уровнях от метаболома и до регуляции эпигенома в единые схемы. Объединение в одной аналитической системе свойств высокоинформативных маркерных клеточных и характеристик интерактомики, как технического воплощения системной биологии, позволило получить очень мощный инструмент для подробного изучения функционирования клеток различных тканей, в том числе и при развитии патологических процессов. С точки зрения нефрологии, интерактомика кажется многообещающим подходом для изучения молекулярных основ нефропатий и нарушений продукции почками эритропоэтина.

Ключевые слова: интерактом, сигнальные каскады, контроль экспрессии, молекулярная физиология клетки, нефропатии.

ABSTRACT

Interactomics emerges today to become a novel tool for molecular and cellular investigations. Interactomics is an area of bioinformatics and systems biology that relies on the fundamental idea of the necessity to bring the cellular levels (from metabolome and up to epigenome) into single analytical dimension. Such an analytical system may become a powerful tool for the precise investigations of the subtle molecular mechanisms underlying the function of various tissues in both normal and pathologic states. In the aspect of nephrology, interactomics is a highly promising approach to treat a wide range of nephropathies and kidney-related erythropoietin secretion disorders.

Key words: interactome, signaling pathway, expression control, molecular physiology of the cell, nephropathy.

Окислительный статус

Окислительный статус – новая категориальная единица молекулярной биологии, описывающая всю сложность взаимоотношений между компонентами про- и антиоксидантных систем (от клеточного и до организменного уровня) [1]. Теория окислительного статуса призвана устранить ограничения понятия окислительного стресса, рассматривающего только один терминальный вариант нарушения регуляторных каскадов как в прооксидантной, так и в антиоксидантной системах.

Если еще недавно активно велся поиск «центрального», «ключевого» продукта свободных

радикалов в клетке, а сама продукция активных форм кислорода и азота понималась как «необходимое зло», то ряд новейших экспериментальных данных позволяют взглянуть на функционирование систем окислительного статуса клетки совершенно иначе [2, 3]. На сегодняшний день показано, что для всех компартментов клетки характерна продукция свободных радикалов. Вклад отдельных компартментов клетки в продукцию активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА) может быть различным в зависимости от изучаемого типа свободных радикалов, типа клетки и микро- и макросреды. При этом наблюдается принципиально характерное для клетки сопряжение «невыгодного и ценного», в данном случае – деструктивных свойств химически активных

Золотухин П.В. 344090, г. Ростов-на-Дону, пр-т Стачки, д. 194/1. Южный федеральный университет. Факс: (863) 299-56-61, тел.: (863) 297-50-70, E-mail: p.zolotukhin@icloud.com

соединений с функцией сигнализации. Накоплен большой массив экспериментальных данных о сигнальном влиянии прооксидантных звеньев окислительного статуса (в том числе низкомолекулярных прооксидантов) даже на высшие клеточные регуляторные каскады, включая системы сигналов митоген-активируемых протеин-киназ (МАРК), фосфоинозитид-3-киназы/РАС-серин/треониновых киназ (PI3K/Akt), кальциевого каскада. Показано, что митоген-активируемые протеин-киназы (МАРК) p38 (по крайней мере, часть киназ p38) могут быть активированы целым рядом стресс-воздействий, в том числе, прооксидантным [4, 5]. Активные формы кислорода и/или азота, активируя протеин-киназу С (PKC) [6], РАС-серин/треониновые киназы Akt [7, 8], митоген-активируемые протеин-киназы Jnk [4], регулируют клеточный кальциевый гомеостаз [4] и, таким образом, компоненты окислительного статуса делают весомый вклад в регуляцию высших сигнальных каскадов клетки, включая каскады МАРК, PI3K/Akt, Ca²⁺. В связи с этим такие клеточные и организменные процессы, как захват глюкозы, глюконеогенез, биогенез митохондрий, апоптоз, пролиферация, ответ на неправильный фолдинг белков (UPR), кальциевая сигнализация, ангиогенез, миграция трофобласта, острая фаза воспаления, не только смежны с окислительным статусом и имеют с ним общие регуляторы, но и в разной степени, прямо или косвенно, зависят от него [5, 9–18].

В связи с тем, что для многих составляющих окислительного статуса продукция или утилизация АФК и АФА – не первичная функция, системы окислительного статуса оказываются глубоко интегрированными в жизнедеятельность клетки в самых разных ее аспектах, как компартментных, так и функциональных. Видимо, это обуславливает чрезвычайно широкий спектр патологий, ассоциированных с нарушениями окислительного статуса разных типов.

В литературе появляется все больше информации о важнейшей роли или ассоциации нарушений окислительного статуса при развитии широкого спектра деструктивных процессов и патологий [1, 19–38]:

- активация мутагенеза;
- активация канцерогенеза;
- артериальная гипертензия;
- различные клинические проявления атеросклероза/артериосклероза;
- ишемически-реперфузионное травмирование;
- острые воспалительные процессы;
- хронические воспалительные заболевания;

- аутоиммунные заболевания (включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку и псориатический артрит);

- заболевания ЦНС (конечная форма амиотрофического латерального склероза, глутатионпероксидазозависимая юношеская эпилепсия, болезни Паркинсона и Альцгеймера);

- болезни обмена веществ (сахарный диабет, ожирение);

- старение;

- осложненные варианты течения беременности и нарушения функции репродуктивной системы (вплоть до бесплодия).

Окислительный стресс, как один из вариантов окислительного статуса, пристально изучался в аспекте развития почечных заболеваний, таких как гломерулонефрит, заболевания, вызванные применением нефротоксических препаратов, хронической болезни почек [39]. Типы и причины смещений окислительного статуса при данных патологиях различны. Так, хроническая болезнь почек связана с митохондриальной дисфункцией, которая приводит к дисбалансу между АФК и естественными антиоксидантами, которые в норме устраняют избыток свободных радикалов. Гипертоническая нефропатия и протеинурия непосредственно связаны с соль-индуцированным окислительным стрессом [40, 41]. Ряд патологических состояний, включая фармакологическое токсическое повреждение почек, обусловлены редокс-циклическими реакциями хинонов, сопровождаемых продукцией супероксиданиона [42, 43].

В силу того, что спектр типов химических процессов, катализируемых компонентами окислительного статуса, невелик, система окислительного статуса относительно небольшая, но в то же время она оказывается вовлеченной в развитие чрезвычайно широкого спектра очень разных по клиническому проявлению и (или) локализации патологий. По-видимому, это связано с компартментными особенностями тканей, а также специфичностью экспрессии компонентов каскадов окислительного статуса разных уровней. В связи с этим изучение молекулярных основ функционирования систем окислительного статуса почек – важнейшая задача для понимания патогенеза нефропатий.

Интерактомика как способ системного описания и анализа регуляторных механизмов

Работа всех клеточных систем зависит как от прямых взаимодействий между клеточными компонентами (от низкомолекулярных соединений и до макромолекул), так и от взаимного контроля

экспрессии компонент на разных уровнях – от контроля эпигеномного состояния данного локуса и до модуляции укладки и модификации белка. Первый тип взаимодействий – между зрелыми факторами клеточных систем можно назвать горизонтальным, так как он не описывает их экспрессионную подчиненность, тогда как контроль экспрессии одного фактора на каком-либо уровне со стороны другого фактора можно обозначить вертикальным взаимодействием данных факторов.

Одним из глобальных достижений системной биологии является существование и мощное развитие таких баз горизонтальных взаимодействий и их фенотипического проявления, как Gene Ontology [44] и KEGG [18]. Тем не менее, до недавнего времени не существовало баз или систем, которые детально описывали бы вертикальный уровень взаимодействия. К такого рода базам могли бы быть отнесены базы сайтов связывания транскрипционных вариантов, например JASPAR [45]. Однако экспериментальные данные показывают, что редко предсказанные сайты связывания транскрипционных факторов являются функционально активными.

В 1999 году С. Sanches и соавт. [46] предложили системно-биологическую методологическую парадигму интерактомики – области биоинформатики и системной биологии, которая бы объединила базы данных молекулярных взаимодействий и генных сетей, что позволило бы функционально связать все ранее отдельно изучавшиеся уровни клеточных компонент – протеом, геном и транскриптом. Сегодня накоплен необходимый и достаточный массив данных для включения в эту же систему метаболома и эпигенома, а в недалеком будущем – и конформационного уровня регуляции клеточных процессов. Сложность интерактомики обуславливает тот факт, что на настоящий момент развитие качественных, а тем более прикладных, интерактомных систем происходит в отдельных лабораториях, хотя уже сегодня такие коллективы становятся трансконтинентальными.

Интерактомика окислительного статуса как инструмент изучения молекулярных основ нормальной и патологической молекулярной физиологии почек

Объединяя в одной аналитической системе свойства окислительного статуса и характеристик интерактомики как технической реализации системной биологии, можно получить очень мощный инструмент для подробного изучения функционирования клеток различных тканей, в том

числе и при развитии патологических процессов. Учитывая, что многие компоненты окислительного статуса являются секретлируемыми соединениями, использование интерактомной информации открывает перспективы изучения состояния регуляторных каскадов различных органов и тканей малоинвазивными методами. Для этой цели могут быть отобраны и секретлируемые тканеспецифичные почечные маркеры. С другой стороны – использование данных о горизонтальных и вертикальных функциональных связях несекретлирующихся факторов окислительного статуса позволяет, хоть и инвазивно, детально изучать молекулярные основы патогенеза широкого спектра заболеваний. В таком случае могут быть использованы как тканеспецифичные, так и общеклеточные компоненты окислительного статуса, поскольку интерактомный подход предполагает анализ активации смежных сигнальных систем, а не индивидуальных «концентрационных» отличий факторов. Для разработки соответствующих подходов и выбора адекватной технологии (анализ РНК или белков) при этом требуется знание о белковой и РНК-экспрессии в конкретной ткани компонент окислительного статуса. Сегодня эти данные в определенной мере доступны: например, в базе-агрегаторе GeneCards РНК-экспрессия, например, охарактеризована всеми доступными средствами – чиповыми методами, SAGE и RNAseq.

Ранее нами была создана универсальная (общеклеточная) интерактомная схема окислительного статуса [47]. Используя данную аналитическую систему, можно оценить, при каких типах нефропатий, с каким проявлением наблюдаются нарушения функционирования тех или иных систем окислительного статуса. На настоящий момент в интерактивной схеме описаны взаимодействия 340 факторов, 300 из которых имеют макромолекулярную природу. Исходя из положения каждого из факторов (и их функциональных групп) в сети вертикальных взаимодействий, иерархически компоненты схемы окислительного статуса разделены на следующие уровни:

- факторы межклеточной сигнализации;
- высшие, общеклеточные регуляторы (в том числе компоненты сигнальных каскадов MAPK, PI3K/Akt, Wnt);
- внутрисистемные факторы контроля транскрипционных факторов;
- транскрипционные факторы;
- непосредственно ферменты и белки-эффекторы про- и антиоксидантной систем;
- низкомолекулярные соединения.

Как было сказано выше, интерактно-аналитический подход молекулярной физиологии клетки основан на сравнительной оценке состояния смежных сигнальных каскадов. Ниже представлены примеры подхода к анализу информации о горизонтальных и вертикальных функциональных связях компонент основных сигнальных каскадов окислительного статуса при некоторых нефропатиях.

Среди факторов внеклеточной сигнализации контроля окислительного статуса применительно к нефрологии описаны следующие системы: ангиотензина II; эндотелиального фактора роста; инсулина; интерлейкинов и их рецепторов (высокоспецифичны для разных типов клеток в почках); тромбоцитарных факторов роста PDGFA и PDGFB; инсулин-подобного фактора роста 1; трансформирующих факторов роста; эстрогенов. Среди них чрезвычайно важное положение занимает ангиотензиновая система, модулирующая деятельность 13 сигнальных каскадов окислительного статуса (в тех клетках, которые экспрессируют соответствующие рецепторы). Наибольшее влияние в окислительном статусе ангиотензин II оказывает через рецептор первого типа (AGTR1) на сигнализацию PKC (горизонтально) и, в том числе, через PKC, функционирования комплекса NADPH-оксидаз (вертикально и горизонтально), рис. 1.

Система ангиотензин II-AGTR1 косвенно активирует экспрессию HIF1A, который, в свою очередь, активирует экспрессию эритропоэтина [48]. Посредством AGTR1 и (или) AGTR2 [49] ангиотензин II также индуцирует экспрессию эндотелиальной NO-синтазы (NOS3), фенотипическое

проявление нарушений транскрипции которой описано ниже. Методологически интерактная информация о влиянии ангиотензина II на специфические для почек компоненты окислительного статуса позволяет сделать предположение о значительном влиянии данного фактора в эмбриогенезе человека (с учетом эмбриональной экспрессии рецепторов ангиотензина II в почках), и эта идея находит подтверждение в недавних публикациях и может далее быть использована для детального анализа молекулярной патофизиологии врожденных нефропатий [50–52].

Следующий интерактивный иерархический уровень – высший уровень клеточных регуляторов делает значимый вклад в регуляцию окислительного статуса и при этом зависит от него. Этот уровень является общим для всех тканей человека. Однако индивидуальные особенности соотношений экспрессии, специфичные для тканей или физиологического статуса организма, могут делать вклад в функционирование нижестоящих систем. Применение этого уровня для интерактивного анализа проиллюстрируем на примере модуляции окислительного статуса со стороны сигнального каскада PI3K/Akt (рис. 2).

AKT1 – один из факторов каскада PI3K/Akt – является активатором работы NOS3, экспрессирующейся в почках на уровне белка. С точки зрения патофизиологии, в экспериментах на мышах (которые в определенной степени могут быть экстраполированы на человека) показано, что недостаточная экспрессия (или активность) NOS3 эндотелиоцитов почек является фактором, ассоциированным с поражением подоцитов [53].

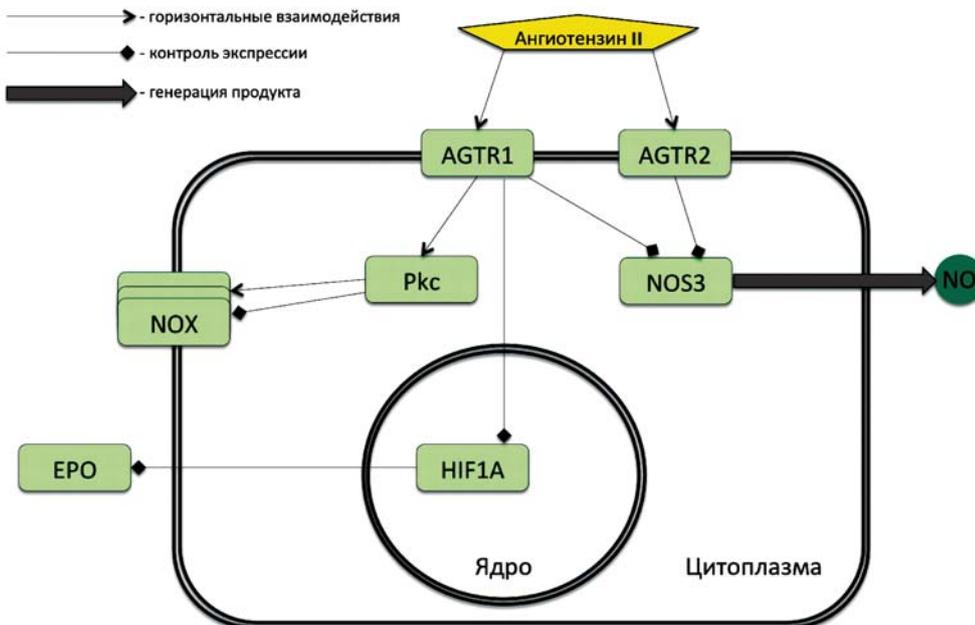


Рис. 1. Часть сигнальных влияний ангиотензина II на окислительный статус. AGTR(1/2) – рецепторы ангиотензина 2; EPO – эритропоэтин; HIF1A – гипоксия-индуцируемый фактор 1-альфа; NO – монооксид азота; NOS3 – эндотелиальная NO-синтаза; NOX – комплекс NADPH-оксидаз.

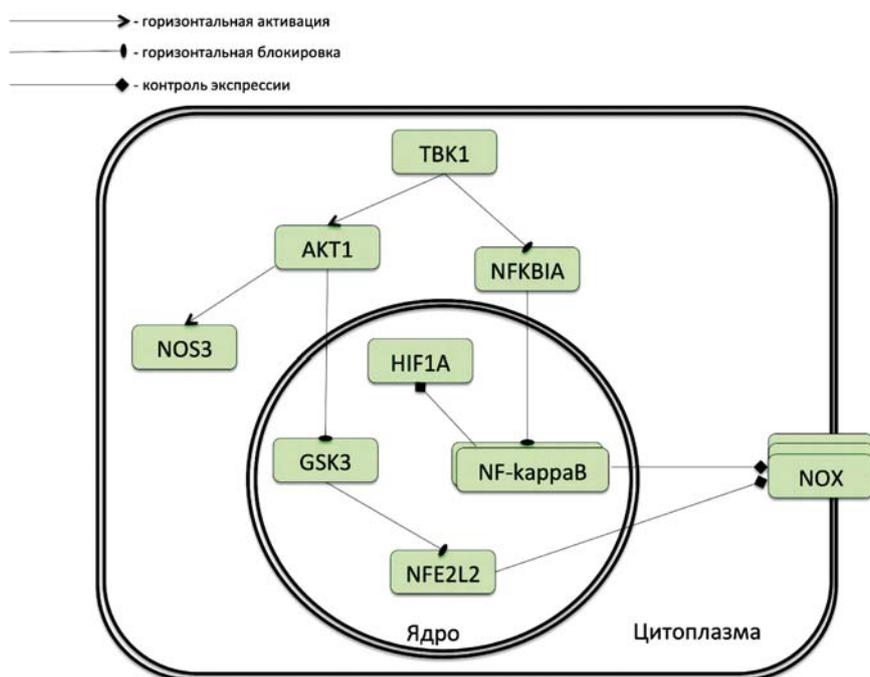


Рис. 2. Некоторые эффекты сигнального каскада PI3K/Akt на работу компонент про- и антиоксидантной системы клетки. AKT1 – RAC-серин/треониновая киназа 1; GSK3 – гликоген-синтаза-киназа 3-бета; HIF1A – гипоксия-индуцируемый фактор 1 альфа; NFE2L2 – ядерный фактор эритроид 2 родственного фактора 2; NF-каппаВ – ядерный фактор каппа-В; NFKBIA – альфа-ингибитор NF-каппаВ; NOS3 – эндотелиальная NO-синтаза; NOX – комплекс NADPH-оксидаз (включая NOX4); TBK1 – серин/треониновая протеинкиназа TBK1.

По-видимому, именно этот патофизиологический механизм обуславливает то, что у человека генетические варианты NOS3 взаимосвязаны с развитием патологии почек при метаболическом синдроме [54]. AKT1-зависимая регуляция активности NOS3 (отслеживаемой биохимическими методами) и экспрессии факторов, подчиненных одновременно активности GSK3 и транскрипционной активности NFE2L2, оказывается смежной с контролем системы NF-каппаВ, обеспечивающей экспрессию HIF1A. TBK1 – киназа, регулирующая активность AKT1 – также регулирует деградацию I-каппаВ-фактора NFKBIA. Таким образом, анализируя смежные прямые и AKT1-зависимые эффекты TBK1, можно оценить, в какой именно системе и под действием каких сигналов происходят изменения при нефропатиях.

Эффекты разных смещений сигналов в этих системах будут отличны. Помимо уже охарактеризованного проявления недостаточной активности NOS3, в литературе уже имеются данные об ассоциации функциональности NFKBIA и развития нефропатии при диабете второго типа [55]. Нарушения работы собственно киназы TBK1 отражаются в манифестации эндотелий-зависимой геморрагической лихорадки с почечным синдромом с вовлечением дисфункции системы NF-каппаВ [56]. Таким образом, даже высшие клеточные регуляторы, такие как TBK1, AKT1 и другие изоформы Akt, неспецифические для почек, специфическим образом вовлечены в развитие целого спектра нефропатий, причем тип нефропатии характеризует

нижестоящую систему, в которой происходят нарушения.

Наряду с уже упомянутыми факторами NFE2L2 и NF-каппаВ, HIF1A, такие транскрипционные факторы, как NFE2L1, NFE2L3, PPARGC1A и AP1, составляют ядро транскрипционного уровня контроля антиоксидантной системы и целевых генераторов свободных радикалов (NADPH-оксидаз). Большое количество горизонтальных и вертикальных взаимоотношений между самими этими факторами, а также появившаяся возможность оценки паттерна экспрессии микроРНК (например, получена информация об отсутствии экспрессии в клетках 293 MIR200A – одного из важнейших модуляторов системы NFE2L2 [57]) делают данную систему очень полезной и высокоинформативной для изучения чрезвычайно широкого спектра нефропатий.

Например, экспрессия HIF1A контролируется NF-каппаВ, функциональная активность которого зависит от AP1 и NFE2L-факторов. При этом белок p65 (RELA), один из компонентов транскрипционного фактора-комплекса NF-каппаВ, является ингибитором работы NFE2L-факторов и, в определенной степени, компонент белка-активатора 1 (AP1).

Интересно, что именно для почек характерна важнейшая роль очень необычного в смысле контроля экспрессии члена семейства NADPH-оксидаз – NOX4. NOX4 считается почечным «сенсором кислорода», т.е. тем фактором, который, генерируя свободные радикалы кислорода, регу-

лирует активность и стабильность HIF1A. NOX4, что нехарактерно для NADPH-оксидаз, зависит от NFE2L2 [58]. Исходя из этого, при вовлечении нарушений данной системы в развитие патологии почек принципиально возможно оценить, какого рода сигналы из какого каскада приводят к наблюдаемой дисфункции данной системы. В то же время, другой механизм регуляции работы системы HIF1A является зависимым от PI3K, через посредство Akt (пока неизвестно, каких изоформ) [59].

Эффекторный и метаболомный уровень окислительного статуса – это вспомогательные информационные системы, которые в основном используются для оценки состояния вышестоящих систем. В отдельных случаях, как, например, при фармакологическом токсическом повреждении почек, индивидуальные факторы могут практически полностью обуславливать развитие патологий. Например, дисфункции NADPH-хинон-дегидрогеназы 1 (NQO1), практически единственного обезвреживающего редокс-циклирующие хиноны фермента, могут лежать в основе патогенеза фармакологического повреждения почек. В норме в подоцитах обнаруживаются достаточно высокие уровни экспрессии NQO1, и сигнальные нарушения экспрессии данного фактора либо патологические варианты его структуры являются мощным рискован фактором токсического хинового повреждения почек [42, 43].

Отметим, что применение интерактивной информации не ограничивается планированием будущих экспериментов, направленных на изучение конкретных молекулярных патологических процессов. Приведенные нами примеры подхода к использованию интерактивности окислительного статуса также иллюстрируют, что с помощью соответствующих аналитических схем значительно упрощается анализ разрозненных данных узконаправленных исследований с малым количеством изучаемых факторов. Получаемая информация позволяет, в том числе, достаточно точно предсказывать, с какого рода дисфункцией исследователи имели дело.

Таким образом, собранная к настоящему времени экспериментальная информация, мощное развитие биоинформатики и междисциплинарных исследований сделали возможным появление нового поколения аналитических систем – интерактивных схем. Окислительный статус, изучаемый (хоть и в ограниченных аспектах) уже продолжительное время, является не только одной из клеточных систем, наиболее часто вовлекаемых в патогенез социально-значимых заболеваний, но и очень удобной индикаторной системой, которая по-

зволяет эффективно отслеживать нарушения в сопряженных метаболических процессах или функциях органелл. Разработка интерактивных схем окислительного статуса, которая ведется отдельными лабораториями, по нашему мнению, заметно ускорит изучение молекулярных основ клеточной дисфункции во всех областях биомедицины.

Источники финансирования

Работа выполнена при поддержке Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (соглашение 14.132.21.1315), а также при поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для поддержки молодых российских ученых и ведущих научных школ (проект 194.2012.4).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 25 (3): 287-299
2. Bayir H, Kagan VE. Bench-to bedside review: Mitochondrial injury, oxidative stress and apoptosis – there is nothing more practical than a good theory. *Crit Care* 2008; (12): 206 – 211
3. Freinbichler W, Colivicchi MA, Stefanini C et al. Highly reactive oxygen species: detection, formation, and possible functions. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68 (12): 2067-2079
4. Ushio-Fukai M, Alexander RW, Akers M, Griendling KK. p38 Mitogen-activated protein kinase is a critical component of the redox-sensitive signaling pathways activated by angiotensin II. Role in vascular smooth muscle cell hypertrophy. *J Biol Chem* 1998; 273 (24): 15022-15029
5. Uniprot (база данных) – электронный ресурс: www.uniprot.org
6. Jaiswal A.K. Nrf2 signaling in coordinated activation of antioxidant gene expression. *Free Radic Biol Med* 2004; 36 (10): 1199-1207
7. Suliman HB, Carraway MS, Tatro LG, Piantadosi CA. A new activating role for CO in cardiac mitochondrial biogenesis. *J Cell Sci* 2007; 120: 299-308
8. Zhang Q, Pi J, Woods CG, Andersen ME. A systems biology perspective on Nrf2-mediated antioxidant response. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 244 (1): 84-97
9. Muto A, Tashiro S, Tsuchiya H et al. Activation of Maf/AP-1 repressor Bach2 by oxidative stress promotes apoptosis and its interaction with promyelocytic leukemia nuclear bodies. *J Biol Chem* 2002; 277 (23): 20724-20733
10. Scarpulla RC. Nuclear control of respiratory gene expression in mammalian cells. *J Cell Biochem* 2006; 97 (4): 673-683
11. Klinge CM. Estrogenic control of mitochondrial function and biogenesis. *J Cell Biochem* 2008; 105 (6): 1342-1351
12. Kortylewski M, Feld F, Krüger KD et al. Akt modulates STAT3-mediated gene expression through a FKHR (FOXO1a)-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2003; 278 (7): 5242-5249
13. Gao L, Mann GE. Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: a double-edged sword in redox signaling. *Cardiovasc Res* 2009; 82 (1): 9-20
14. Patel N, Kalra VK. Placenta growth factor-induced early growth response 1 (Egr-1) regulates hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF-1alpha) in endothelial cells. *J Biol Chem* 2010; 285 (27): 20570-20579
15. Pendyala S, Natarajan V. Redox regulation of Nox proteins. *Respir Physiol Neurobiol* 2010; 174 (3): 265-271
16. Shoag J, Arany Z. Regulation of hypoxia-inducible genes by PGC-1 alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30 (4): 662-666

17. Sonderegger S, Haslinger P, Sabri A et al. Wingless (Wnt)-3A induces trophoblast migration and matrix metalloproteinase-2 secretion through canonical Wnt signaling and protein kinase B/AKT activation. *Endocrinology* 2010; 151 (1): 211-220
18. KEGG (база данных) – электронный ресурс: www.kegg.jp
19. Reuter S, Gupta S, Chaturvedi M, Aggarwal B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med* 2010; 49 (11): 1603–1616
20. McCance DR, Holmes VA, Maresh MJ et al. Vitamins C and E for prevention of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes (DAPIT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376 (9737): 259-266
21. Poljsak B, Milisav I. The neglected significance of «antioxidative stress». *Oxid Med Cell Longev* 2012; 2012: 1-12
22. Kaneto H, Katakami N, Matsuhisa M, Matsuoka T. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 1-11
23. Pitocco D, Zaccardi F, Di Stasio E et al. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes. *Rev Diabet Stud* 2010; 7 (1): 15–25
24. Touyz MR. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension* 2004; 44: 248-252
25. Kishi T, Hirooka Y. Oxidative stress in the brain causes hypertension via sympathoexcitation. *Front Physiol* 2012; 3: 1-8
26. Sugamura K, Keaney Jr J. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 2011; 51 (5): 978–992
27. Lee R, Margaritis M, Channon KM, Antoniadis C. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. *Curr Med Chem* 2012; 19: 2504-2520
28. Cullinan SB, Diehl JA. Coordination of ER and oxidative stress signaling: the PERK/Nrf2 signaling pathway. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38 (3): 317-332
29. Chose O, Sansilvestri-Morel P, Badier-Commander C et al. Distinct role of nox1, nox2, and p47phox in unstimulated versus angiotensin II-induced NADPH oxidase activity in human venous smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51 (2): 131-139
30. Chandel NS. Mitochondrial regulation of oxygen sensing. *Adv Exp Med Biol* 2010; 661: 339-354
31. Hahn S, Rusterholz C, Hösli I, Lapaire O. Cell-free nucleic acids as potential markers for preeclampsia. *Placenta* 2011; 32 (Suppl): 17-20
32. Agarwal A, Prabakaran S, Allamaneni S. What an andrologist/urologist should know about free radicals and why. *Urology* 2006; 67: 2–8
33. Athayde KS, Cocuzza M, Agarwal A et al. Development of normal reference values for seminal reactive oxygen species and their correlation with leukocytes and semen parameters in a fertile population. *J Androl* 2007; 28: 613–620
34. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. *Hum Reprod Update* 2008; 14 (3): 243–258
35. Zini A, Al-Hathal N. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? *Asian J Androl* 2011; 13 (3): 374–381
36. Lombardo F, Sansone A, Romanelli F et al. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility: an overview. *Asian J Androl* 2011; 13 (5): 690-697
37. Fujii J, Tsunoda S. Redox regulation of fertilisation and the spermatogenic process. *Asian J Androl* 2011; 13 (3): 420–423
38. Коваленко КА, Сеина СО, Нгуен Тхи Чанг, Машкина ЕВ, Шкурат ТП. Исследование частот полиморфных аллелей генов ангиотензиногена и интегрин β -3 в трех возрастных группах жителей Ростова-на-Дону. *Валеология* 2010; (3): 49-54 [Kovalenko KA, Seina SO, Nguen Thi Chang, Mashkina EV, Shkurat TP. Issledovanie chastot polimorfnyh allelej genov angiotenzinogena i integrina β -3 v treh vozrastnyh gruppah zhitelej Rostova-na-Donu. *Valeologija* 2010; (3): 49-54]
39. Тугушева ФА, Зубина ИМ. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2009; 13 (3): 42-48 [Tugusheva FA, Zubina IM. Oksidativnyj stress i ego uchastie v neimmunnyh mehanizmah progressirovanija hronicheskoj bolezni почек. *Nefrologija* 2009; 13 (3): 42-48]
40. Nagase M, Matsui H, Shibata S. Salt-induced nephropathy in obese spontaneously hypertensive rats via paradoxical activation of the mineralocorticoid receptor: role of oxidative stress. *Hypertension* 2007; 50: 877–883
41. Varagic J, Ahmad S, Brosnihan KB. Salt-induced renal injury in spontaneously hypertensive rats: effects of nebivolol. *Am J Nephrol* 2010; 32: 557–566
42. Tamura Y, Tanabe K, Kitagawa W. Nicorandil, a K_{ATP} channel opener, alleviates chronic renal injury by targeting podocytes and macrophages. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 303: F339–F349
43. Marshall CB, Pippin JW, Kroff RD. Puromycin aminonucleoside induces oxidant-dependent DNA damage in podocytes in vitro and in vivo. *Kidney Int* 2006; 70: 1962–1973
44. Gene Ontology (база данных) – электронный ресурс: www.geneontology.org
45. JASPAR (база данных) – электронный ресурс: www.jaspar.genereg.net
46. Sanchez C, Lachaize C, Janody F et al. Grasping at molecular interactions and genetic networks in Drosophila melanogaster using FlyNets, an Internet database. *Nucleic Acids Res* 1999; 27: 89-94
47. Zolotukhin P, Kozlova Y, Dovzhik A et al. Oxidative status interactome map: towards novel approaches in experiment planning, data analysis, diagnostics and therapy. *Mol BioSyst* 2013; [Epub ahead of print]: DOI:10.1039/C3MB70096H
48. Stiehl DP, Jelkmann W, Wenger RH, Hellwig-Bürgel T. Normoxic induction of the hypoxia-inducible factor 1 α by insulin and interleukin-1 β involves the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *FEBS Lett* 2002; 512 (1-3): 157-162
49. Presta I, Tassone EJ, Andreozzi F et al. Angiotensin II type 1 receptor, but no type 2 receptor, interferes with the insulin-induced nitric oxide production in HUVECs. *Atherosclerosis* 2011; 219 (2): 463-467
50. Chevalier RL. Mechanisms of fetal and neonatal renal impairment by pharmacologic inhibition of angiotensin. *Curr Med Chem* 2012; 19 (27): 4572-4580
51. Crowley SD, Coffman TM. Recent advances involving the renin-angiotensin system. *Exp Cell Res* 2012; 318 (9): 1049-1056
52. Sungkaworn T, Jairpinitnum C, Chaiyakunvat P, Chatsudthipong W. Bivalent angiotensin II suppresses oxidative stress-induced hyper-responsiveness of angiotensin II receptor type I. *Eur J Med Chem* 2013; 14 (63): 629-634
53. Yuen DA, Stead BE, Zhang Y et al. eNOS deficiency predisposes podocytes to injury in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23 (11): 1810-1823
54. Saginova EA, Galliamov MG, Balatskiĭ AV et al. Remodeling of the cardiovascular system and development of chronic kidney disease in patients with metabolic syndrome and obesity: role of eNOS, subunit p22-phox of NADPH-oxidase and MTHFR genes. *Ter Arkh* 2012; 84 (6): 26-31
55. Romzova M, Hohenadel D, Kolostova K et al. NF κ B and its inhibitor I κ B in relation to type 2 diabetes and its microvascular and atherosclerotic complications. *Hum Immunol* 2006; 67 (9): 706-713
56. Alff PJ, Sen N, Gorbunova E et al. The NY-1 hantavirus Gn cytoplasmic tail coprecipitates TRAF3 and inhibits cellular interferon responses by disrupting TBK1-TRAF3 complex formation. *J Virol* 2008; 82 (18): 9115-9122
57. Eades G, Yang M, Yao Y et al. MiR-200a regulates Nrf2 activation by targeting Keap1 mRNA in breast cancer cells. *J Biol Chem* 2011; 286 (47): 40725-40733
58. Geiszt M, Leto TL. The Nox family of NAD(P)H oxidases: host defense and beyond. *J Biol Chem* 2004; 279 (50): 51715-51718
59. Zhou J, Schmid T, Frank R, Brüne B. PI3K/Akt is required for heat shock proteins to protect hypoxia-inducible factor 1 α from pVHL-independent degradation. *J Biol Chem* 2004; 279 (14): 13506-13513

Поступила в редакцию 21.06.2013 г.

Принята в печать 04.09.2013 г.

© В.А.Чистяков, Д.С.Цветков, Е.В.Празднова, И.Б.Чистякова, 2013
УДК 616.61-036.88

В.А. Чистяков^{1,2}, Д.С. Цветков¹, Е.В. Празднова², И.Б. Чистякова²

КОНЦЕПЦИЯ ФЕНОПТОЗА И СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД В НЕФРОЛОГИИ

V.A. Chistyakov, D.S. Tsvetkov, E.V. Prazdnova, I.B. Chistyakova

THE PHENOPTOSIS CONCEPT AND SYSTEMIC APPROACH IN NEPHROLOGY

¹Центральная научно-исследовательская лаборатория Ростовского государственного медицинского университета, ²Научно-исследовательский институт биологии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

Стабильное существование сложных самоорганизующихся систем поддерживается сетью обратных связей, подающих информацию с «выхода» системы в ее управляющие структуры. С кибернетической точки зрения выделительная система представляет собой «выход» метаболической сети человека. Поэтому нефрологические аспекты системной медицины требуют особого внимания. Согласно концепции феноптоза, эффективное существование биологических сообществ зачастую поддерживается работой механизмов, ослабляющих либо уничтожающих отдельных особей. Системным проявлением работы феноптозных механизмов является возрастное увеличение частоты и тяжести патологии различных систем органов, в том числе и заболеваний почек. Ключевым элементом большинства феноптозных процессов является усиление генерации активных форм кислорода митохондриями. Использование митохондриально-направленных антиоксидантов (ионов Скулачева с антиоксидантной нагрузкой – SkQ) позволяет «отключать» такие механизмы, уменьшая митохондриальный окислительный стресс. При этом улучшается течение острого почечного повреждения, индуцируемого острой ишемией. Заметно снижается смертность лабораторных животных. При будущих клинических испытаниях пероральных форм SkQ можно ожидать системного терапевтического эффекта в лечении почечной патологии.

Ключевые слова: феноптоз, активные формы кислорода (АФК), ионы Скулачева, окислительный стресс, ишемия, почки, нефропатия, гломерулонефрит.

ABSTRACT

Stable existence of complex self-organizing systems is supported by a network of feedback that submit information from the “output” of the system to its control elements. From the cybernetic point of view the excretory system is a “way out” of human metabolic network. Therefore, nephrological aspects of systemic medicine require a special attention. According to the concept of phenoptosis, effective existence of biological communities is often supported by mechanisms of weakening or destroy of individuals. Systemic manifestation of phenoptosis mechanisms is an age related increase of frequency and severity of abnormalities, including kidney diseases. A key element of most phenoptosis processes is increased generation of reactive oxygen species by mitochondria. Using of mitochondria-targeted antioxidants (Skulachev ions with antioxidant load - SkQ) allows to “turn off” such mechanisms, reducing mitochondrial oxidative stress. At the same time the course of acute renal injury induced by acute ischemia improves. Mortality of laboratory animals significantly decreases. For future clinical trials of SkQ oral dosage forms a systemic therapeutic effect in the treatment of renal disease could be expected.

Key words: phenoptosis, reactive oxygen species (ROS), Skulachev ions, oxidative stress, ischemia, kidney, nephropathy, glomerulonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

В современной биомедицине существует необходимость развития новых подходов, рассматривающих организм в качестве интегрированной системы. Стабильное существование сложных самоорганизующихся систем поддерживается сетью обратных связей, подающих информацию с «выхода» системы в ее управляющие структуры [1–6]. Стабильность такого информационного потока важна для гармоничной работы всей системы. С кибернетической точки зрения мочевыделительная

система представляет собой «выход» метаболической сети человека. Поэтому нефрологические аспекты системной медицины требуют особого внимания.

Системный подход к любой проблеме включает в себя, прежде всего, формирование ключевой концепции, которая определяет методологию поиска единства в чрезвычайно многообразных феноменах, характерных для живых систем. В настоящее время большинство специалистов основываются на представлении о том, что болезнь развивается в результате достаточно сильного внешнего воздействия. Если адаптационные возможности организма велики по сравнению с силой воздей-

Чистяков В.А. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, Ростовский государственный медицинский университет, Центральная научно-исследовательская лаборатория. Тел. 8 (863) 201-44-32 E-mail: vladimirchi@yandex.ru

ствия, болезнь завершается выздоровлением, если невелики – больной умирает. В остальных случаях развивается хроническое заболевание. Главная задача терапии – снижение уровня деструктивного воздействия или усиление способности организма сопротивляться заболеванию. Данная концепция кажется очевидной. Однако существуют значительное число данных, убеждающих в том, что она нуждается если не в пересмотре, то в существенном дополнении. С возрастом растет активность работы генетических программ, целью которых является разрушение организма.

Одним из следствий этого является то, что подавляющее большинство современных препаратов – это «выключатели» (блокаторы) сигнальных и метаболических путей. Пример таких «выключателей» – блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (прямые ингибиторы ренина; ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; блокаторы рецепторов к ангиотензину и т. д.). Эти вещества используются с универсальными целями как для достижения гипотензивного эффекта, так и с органопротективной целью в кардиологии и нефрологии, поскольку именно гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений [7]. Интересно, что, несмотря на все усилия, снизить риск развития сердечно-сосудистых событий и общей смертности с помощью вышеназванных блокаторов удалось не более чем на 30%. Современная лекарственная терапия, хотя и способна затормозить темпы прогрессирования хронической болезни почек или патологию сердечно-сосудистой системы, не дает возможности нивелировать или остановить данный процесс. С точки зрения общей теории систем, такой результат вполне ожидаем, если иметь в виду, что существующие блокаторы отключают лишь терминальные элементы системы саморазрушения (см. ниже).

Возникновение концепции феноптоза

Современные представления о механизмах саморазрушения особей и их роли в поддержании жизни живых сообществ сфокусированы в концепции феноптоза. Феноптоз – это генетически запрограммированная смерть организма [8]. Концепция феноптоза подробно рассмотрена в ряде обзоров, выводы которых основаны на значительном числе экспериментальных работ [9–12]. Задача данной статьи – анализ перспектив применения развиваемой в рамках данного теоретического направления методологии для разработки новых подходов к лечению заболеваний почек.

Термин «феноптоз» был сконструирован по аналогии с термином «апоптоз» в 1997 году известным литературоведом М.Л. Гаспаровым [11].

Идея о необходимости формулировки термина, который станет «центром кристаллизации» для концепции, учитывающей важность механизмов самоликвидации индивидуумов для выживания видов, принадлежит известному российскому биохимику В.П. Скулачеву. Ее появление было вызвано интересом ученого к биологии старения. Существовала необходимость обосновать возможность того, что старение человека является не следствием накопления случайных поломок, но результатом работы специальной генетической программы, последовательно уменьшающей жизнеспособность особи с возрастом, т.е. осуществляющей «медленный феноптоз». Такую точку зрения можно назвать оптимистической, поскольку существование любой программы предполагает возможность ее отключения [8]. Наиболее полная на сегодняшний день систематизация феноменов запрограммированной гибели живых форм проведена Либертини [13]. Им, а также рядом других авторов [11,14,15] показано, что медленное старение, характерное для человека, – это лишь один из вариантов организации саморазрушения особей. В природе существует целый спектр различающихся по скорости феноптоза видов. Один из флангов этого спектра занимают виды с нулевой скоростью феноптоза. У этих нестареющих (но не бессмертных) форм программа феноптоза отключена, и, как следствие, выживаемость особей не уменьшается с возрастом. В их числе такие высокоорганизованные формы, как крупные киты, общественное млекопитающее голый землекоп, птицы альбатрос и ворон, ряд других позвоночных и беспозвоночных. На противоположном фланге виды, представители которых угасают по биологическим меркам практически мгновенно. В их числе одноклеточные организмы, у которых феноптоз тождествен апоптозу; беспозвоночные, у которых самцы погибают непосредственно после полового акта [11]. Различные формы феноптоза можно наблюдать не только среди представителей систематических групп, но и у отдельных видов. Так, помимо программы старения, работающей у всех людей, жизнь человека способны прерывать многочисленные программы быстрого феноптоза. Наиболее известная из них – септический шок, при котором смерть наступает в результате гиперответа иммунной системы на микробные антигены.

Анализ накопившихся к настоящему моменту фактов убеждает в том, что существование механизмов, смертельных для отдельных особей, но

полезных для их сообществ, является биологической нормой, а не суммой отдельных курьезов. В.П. Скулачевым, на основании накопленных фактов, был сформулирован «самурайский закон биологии», который утверждает, что «лучше умереть, чем ошибиться» или, в развернутой форме: «Сложные биологические системы снабжены программами самоликвидации, которые активируются, когда данная система оказывается опасной для любой другой системы, занимающей более высокое положение в биологической иерархии» [16]. Гипотетическое объяснение высокой распространенности в природе именно медленного феноптоза подробно освещено в работах [9–11]. Коротко – постепенное снижение жизнеспособности способствует закреплению в генофонде популяции генов, дающих системные адаптивные преимущества, которые проявляются, несмотря на общее ослабление жизненных функций. В частности, согласно гипотезе Скулачева, ослабление с возрастом физических способностей видов-жертв может дать возможность особям с более активным интеллектом оставить больше потомства.

Наиболее привлекательные в практическом смысле результаты исследования явлений феноптоза относятся к биохимии. Анализ накопленных в начале XXI века фактов показал, что инструментом для реализации самурайского закона биологии, своеобразным биохимическим ножом «кусунгобу», в подавляющем большинстве случаев является активация одно- и двухэлектронного восстановления кислорода в митохондриях, которое ведет к усилению генерации активных форм кислорода (АФК) [16].

Авторство идеи о ключевой роли АФК в старении принадлежит Харману [17]. Однако принципиальное отличие «свободно-радикального» паттерна концепции феноптоза от хармановского варианта свободно-радикальной теории старения состоит в том, что генерация АФК по Скулачеву – это лишь один из цепей сигналов, ведущих к падению клеточности органов и тканей и, как следствие, адаптивных возможностей стареющего организма.

В своем последнем обзоре [11] В.П. Скулачев выделяет следующие последовательные шаги в развитии программ старения:

1. Сигнал от невыявленного пока универсального биологического хронометра.
2. Повышение уровня АФК в митохондриях.
3. Стимуляция апоптоза посредством АФК, что ведет к превышению скорости апоптоза над скоростью пролиферации.
4. Уменьшение количества клеток в органах.
5. Ослабление функций организма.

В данной схеме на платформе концепции феноптоза интегрированы свободно-радикальная теория старения Хармана и выдвинутая выдающимся физиком Лео Сциллардом [18] гипотеза об определяющей роли потери клеточности постмитотических тканей в старении.

Митохондриальные лекарства как «выключатели» феноптоза

Из вышеприведенной схемы видно, что наиболее эффективна остановка программы феноптоза (старения) на ранних стадиях. Вмешательство в работу «биохронометра» если и возможно, то опасно в связи с тем, что этот предполагаемый механизм регулирует не только старение, но и другие организованные во времени процессы. Логический анализ позволяет предположить, что универсальным средством прерывания цепи феноптозных сигналов может быть антиоксидант, специфично снижающий скорость генерации АФК и содержание поврежденных ими биомолекул в митохондриях.

Митохондриальная направленность воздействия важна также в связи с тем, что на введение экзогенных антиоксидантов как клетки, так и организм в целом обычно отвечают снижением выработки эндогенных антиоксидантов либо запуском механизмов, разрушающих вводимые вещества [9].

Работа средства доставки антиоксидантов в митохондрии основана на использовании трансмембранной разницы потенциалов, создаваемой в результате работы цепи переноса электронов. Методология конструирования «молекулярных электровозов» – липофильных органических катионов была разработана Скулачевым, Либерманом и соавторами еще в конце 60-х годов прошлого века. Позже по предложению американского биохимика Д. Грина такие молекулы были названы ионами Скулачева. История неудачных попыток Мерфи [9] создания ионов Скулачева с антиоксидантной нагрузкой и удачных испытаний первых конструкций с высокой антиоксидантной и низкой прооксидантной активностью, названных SkQ1 (10-(6'-пластохинонил)децилтрифенилфосфоний) и SkQR1 [10-(6'-пластохинонил)децилпроадамин-19] подробно описаны в работах [9, 11, 19]. Как следует из названия, самое эффективное, как протектор от АФК, соединение SkQ1 представляет собой «молекулярный электровоз» трифенилфосфоний, к которому при помощи углеводородного линкера присоединен растительный антиоксидант пластохинон.

Свойства ионов Скулачева с антиоксидантной нагрузкой изучали путем последовательного при-

менения моделей с возрастающей сложностью [11]. На первом этапе работ были синтезированы ряд соединений, различающихся по катионному фрагменту молекулы. Были использованы, помимо фосфония, соединения с ионизованным атомом азота – такие как метилкарнитин (SkQ2M), трибутиламмоний (SkQ4), родамин 6G (SkQR1) и др. Большая часть опытов *in vitro* проводилась с использованием технологии бислойных липидных мембран (БЛМ). В этих опытах было обнаружено, что липофильные катионы SkQ1, SkQR1 и TPP (трифенилдодецилфосфоний, являющийся аналогом SkQ без хинона) способны транспортировать через мембрану протонированные жирные кислоты, осуществляя мягкое разобщение дыхания и синтеза АТФ и снижая таким образом уровень генерации АФК через уменьшение трансмембранного потенциала [20].

Для дальнейшей работы были выбраны SkQ1, SkQR1 и SkQ3 [9]. Подтверждение их эффективности в качестве средства для отключения программ фенотоза было получено на следующем этапе работ – в опытах *in vivo*. При введении производных SkQ лабораторным животным было обнаружено, что в опытной группе, в отличие от контрольной, не наблюдается либо незначительно выражены ряд физиологических признаков старения. К таковым признакам относились: инволюция тимуса, остеопороз, поседение, облысение, потеря вибрисс, замедление заживления ран, саркопения, увеличение левого желудочка сердца, исчезновение эстральных циклов у самок и полового влечения, равно как и исследовательского рефлекса у самцов.

Столь широкий спектр регистрируемых эффектов свидетельствует о системном эффекте соединений группы SkQ. Данные показывают, что по системности действия данный химический геропротектор превосходит ограничение калорийности питания.

Подробный анализ всего массива полученных данных представлен в обзорах [11–12].

Рассмотрим подробнее те результаты, которые свидетельствуют об увеличении продолжительности жизни и характеризуют интегральный адаптивный эффект соединений группы SkQ.

Для SkQ1 был продемонстрирован геропротекторный эффект, проявляющийся для широкого спектра живых организмов. Было отмечено повышение продолжительности жизни столь разнообразного ряда организмов, как гриб *Podospora anserina*, ракообразное *Ceriodaphnia*, насекомое *Drosophila melanogaster*, рыба *Nothobranchius furzeri*, а также млекопитающих (мышей, слепушо-

нок и хомячков). Данные, полученные в опытах на грызунах, анализируются в работе [21]. У мышей линии SHR, содержащихся в нестерильном виварии, средняя продолжительность жизни (ПЖ) увеличилась примерно в два раза. В стерильном виварии как для мышей SHR, так и для мышей-долгожителей линии 129/sv существенное продление жизни зарегистрировано не было, однако же, мыши, получавшие препарат, выглядели моложе контрольных животных и проявляли значительно меньше физиологических признаков старения даже в опытах, не выявивших различий по средней продолжительности, вплоть до самой смерти.

Интерпретируя данные эффекты, стоит вспомнить правило, на существование которого указывал С.П. Маслов: «...любая существенная биологическая функция реализуется несколькими достаточно независимыми механизмами» (цит. по [9]). Блок фенотозной программы, который, гипотетически, отключается под действием SkQ, по-видимому, ответствен за развитие комплекса явлений, сопутствующих так называемой старческой дряхлости. В связи с вышесказанным, необходимо рассмотреть вопрос о том, в какой степени SkQ1 или его аналоги могут служить универсальным, системным средством для лечения возрастных болезней.

Наиболее подробно изучена терапевтическая активность SkQ1 в отношении заболеваний глаз [22, 23]. Капли на основе этого препарата под названием «Визомитин» с 2012 г. разрешены в России для лечения синдрома сухого глаза [24]. Метаболизм глаза в определенной мере изолирован от общеорганизменных систем гомеостаза гематоокулярным барьером. Поэтому апробация новых терапевтических подходов именно в офтальмологии позволяет, с одной стороны, свести к минимуму возможные непредсказуемые побочные эффекты, а с другой стороны – при этом не могут проявиться наиболее интересные феномены системной терапии.

Применение в нефрологии

Почка – один из самых «открытых» для фармакологических взаимодействий с регуляторными системами органов. Повреждения почек могут быть ключевым морфологическим элементом «общеорганизменной» работы фенотозных программ. Поэтому нефрологические результаты исследований SkQ требуют особенно тщательного анализа.

Известно, что острое повреждение почек увеличивает риск смертности при любых заболеваниях на 15–60% [25]. С 2002 года концепция хронической болезни почек была введена в практическую медицину. Проведенные за прошедшие годы на-

блюдения показали, что независимо от причины, приводящей к возникновению почечной дисфункции, и смертность, и количество госпитализаций больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями взаимосвязаны с уровнем снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). При СКФ 30–44 мл/мин риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 4,76%; при СКФ 15–29 мл/мин – 11,36%; при СКФ <15 мл/мин – 14,14% [26]. Фактически не доживают до терминальной стадии почечной недостаточности и проведения заместительной почечной терапии около 45% пациентов с 4 стадией ХБП. Эти больные умирают от сопутствующих заболеваний, сигналом к неблагоприятному течению которых является почечная недостаточность [27].

Патология почек запускает окислительный стресс, который, в свою очередь, стимулирует развитие процессов атеросклероза. Реальность участия такого механизма в развитии патологии подтверждается положительным влиянием терапии статинами на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП [28, 29]. Как известно, статины – это одна из основных групп препаратов для лечения атеросклероза. Ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и синтез липопротеинов низкой плотности, эти лекарства действуют на финальные стадии процесса, и поэтому их влияние на конечный исход не так эффективно, как если бы отключали его начальные стадии.

Доказательством того, что повреждение почки может быть запрограммированным процессом, служит единство патоморфологических феноменов в почечной ткани. Многие иммунопатологические состояния, например, Ig-A нефропатия и пурпура Шенляйна–Геноха, имеют сходную патогистологическую картину мезангиопролиферативного гломерулонефрита. Для быстропрогрессирующих форм гломерулонефритов характерна картина фиброзно-клеточных полулуний. Диабетическая нефропатия и нодулярный склероз очень сходны с парапротеинемическими гемобластомами (болезнями накопления легких цепей, миеломной болезнью), общность морфологии которых обусловлена отложением аномальных белков, ведущих к развитию нодулярного склероза, т.е. нефросклероз становится результатом патологических изменений самой различной природы.

То же самое характерно и для артериальной гипертензии. В случае вовлечения почечной ткани данная патология морфологически заканчивается развитием фиброза. Таким образом, в результате целого ряда разнородных процессов из высоко-

дифференцированных клеток нефрона получается низкодифференцированная, низкоспециализированная соединительная ткань. Причем процесс нефросклероза становится тем интенсивнее, чем меньшее количество функционирующих нефронов остается [30]. Можно предположить, что первый этап почечного механизма ускорения программы фенотоза – поражение почек с развитием нефросклероза, второй – многократное повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний за счет ассоциированной патологии почек.

Хроническое воспаление и развивающаяся клубочковая гипертензия сопровождаются выраженным окислительным стрессом и активацией РААС как основного патофизиологического феномена. Ингибиторы РААС (прямые ингибиторы ренина; ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; блокаторы рецепторов к ангиотензину), как нефропротекторы, действуют на конечный этап развития хронической болезни почек и в связи с этим имеют ограниченный эффект – торможение скорости прогрессирования почечной недостаточности.

Как уже упоминалось выше, ключевым моментом развития фенотоза является усиление генерации АФК митохондриями. Существуют ряд доказательств важности этих процессов в инициации диабетической нефропатии [31], посттрансплантационной нефропатии [32], других нозологических единицах, ведущих к развитию хронической болезни почек [33].

Группой Зорова, работающей в рамках биомедицинского проекта по исследованию ионов Скулачева, получены результаты, свидетельствующие как о важности митохондриальной гиперпродукции АФК при почечной патологии, так и о том, что ее коррекция – весьма перспективный путь терапии. По данным работ Зорова и соавт. [34], препараты SkQ1 и SkQR1, снижая уровень генерации митохондриальных АФУ, улучшают течение индуцируемого острой ишемией острого повреждения почек. При этом смертность лабораторных животных заметно снижается.

Ишемия/реперфузия идентифицируется при большинстве хронических заболеваний и является одним наиболее распространенных патологических феноменов. В исследованиях Зорова и соавт. [35] воспроизводилась острая ишемия. Однако мы полагаем, что по их результатам можно ожидать положительного эффекта от введения ионов Скулачева и при хронических ишемических повреждениях, т.е. при большинстве неинфекционных заболеваний. Таким образом, при будущих клинических испы-

таниях пероральной формы SkQ вполне вероятно терапевтический эффект при лечении почечной патологии.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования РФ (проекты № 4.5835.2011 и 4.5888.2011, грант ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы, соглашение № 8108) и Министерства здравоохранения РФ (проект «Исследование механизмов и поиск путей коррекции токсических эффектов терапии неврологической патологии нестероидными противовоспалительными препаратами»).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. von Bertalanffy L. The Theory of Open Systems in Physics and Biology. *Science*, 1950; 111 (2872): 23-29
2. von Bertalanffy L. General system theory, a new approach to unity of science. 6. Towards a physical theory of organic teleology, feedback and dynamics. *Hum Biol.* 1951; 23(4):346-361
3. Jacob F, Monod J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Biol.* 1961; 3:318-356
4. Дильман ВМ. *Большие биологические часы (введение в интегральную медицину)*. Знание, М., 1982; 208 с
5. Dilman VM. Three models of medicine. (An integrated theory of aging and age-associated diseases). *Med Hypotheses*. 1984; 15(2):185-208
6. Dilman VM. Four models of medicine: mechanisms of aging and conditions promoting cancer development. *Ann N Y Acad Sci.* 1988; 521:226-7
7. von Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J.* 2012; 33(16):2088-2097
8. Скулачев ВП. Старение организма особая биологическая функция, а не результат поломки сложной живой системы: биохимическое обоснование концепции Вейсмана. *Биохимия*. 1997; 62 (11): С. 1369 – 1399
9. Скулачев ВП. Попытка биохимиков атаковать проблему старения: «Мегапроект» по проникающим ионам. Первые итоги и перспективы. *Биохимия*. 2007; 72(12): 1572 – 1586.
10. Скулачев ВП. Как отменить программу старения тела? *Журнал общей химии*. 2010. 80(7): 1523-1541
11. Скулачев ВП. Что такое «феноптоз» и как с ним бороться? *Биохимия*. 2012; 77(7): 827-846
12. Skulachev VP. Aging as a particular case of phenoptosis, the programmed death of an organism (a response to Kirkwood and Melov «On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history»). *Aging (Albany NY)*. 2011; 3(11):1120-1123
13. Либертини Дж. Классификация явлений феноптоза. *Биохимия*. 2012; 77(7):707-715
14. Миттельдорф Дж. Дж. Адаптивное старение к контексте эволюционной теории. *Биохимия*. 2012; 77(7):716-25.
15. Голдсмит Т.К. О противоречиях теорий запрограммированного и незапрограммированного старения: обзор. *Биохимия*. 2012; 77(7):729-732
16. Skulachev V.P. In *Model Systems in Aging* (Nystrom, T., and Osiewacz, HD, eds), Springer_Verlag, Berlin, Heidelberg, 2003; 191–238
17. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol* 1956; 11 (3), 298–300
18. Scilard L. On the nature of the aging process. *Proc. nat Acad. Sci. USA*. 1959; 45:30-45
19. Антоненко ЮН, Аветисян АВ, Бакеева ЛЕ и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. Катионные производные пластохинона: синтез и исследование in vitro. *Биохимия*. 2008; 73 (12):1273-1287
20. Severin FF, Severina II, Antonenko YN et al. Penetrating cation/fatty acid anion pair as a mitochondria-targeted protonophore. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(2):663-668
21. Anisimov VN, Egorov MV, Krasilshchikova MS et al. Effects of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on lifespan of rodents. *Aging (Albany NY)*. 2011; 3(11):1110-1119
22. Skulachev M. et al. Mitochondrial-targeted plastoquinone derivatives. Effect on senescence and acute age-related pathologies. *Curr Drug Targets*. 2011; 12(6):800-826
23. Сапрунова ВБ, Лелекова МА, Колосова НГ, Бакеева ЛЕ. SkQ1 замедляет развитие зависимых от возраста деструктивных процессов в сетчатке и сосудистом слое глаз Wistar и OXYS. *Биохимия*. 2012; 77(6):796-808
24. Яни ЕВ, Катаргина ЛА, Чеснокова НБ и др. Первый опыт использования препарата «Визомитин» в терапии «сухого глаза». *Практическая медицина*. 2012; 1 (59): 134-137
25. Srisawat N, Hoste EE, Kellum J.A. Modern classification of acute kidney injury. *Blood Purif* 2010; 29: 300–307
26. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-1305
27. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM et al. Longitudinal Follow-up and Outcomes Among a Population With Chronic Kidney Disease in a Large Managed Care Organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-663
28. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL et al. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157:251–262
29. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD. et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157:263–275
30. Hill G.S. Hypertensive nephrosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008; 7(3):266-270
31. Stanton R.C. Oxidative stress and diabetic kidney disease. *Curr Diab Rep* 2011; 11(4):330-336
32. Djamali A. Oxidative stress as a common pathway to chronic tubulointerstitial injury in kidney allografts. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293(2):445-455
33. Swaminathan S, Shah SV. Novel approaches targeted toward oxidative stress for the treatment of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17(2):143-148
34. Бакеева ЛЕ, Барсков ИВ, Егоров МВ. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. Терapiя некоторых старческих патологий, опосредованных АФК (сердечной аритмии, инфарктов сердца и почки и инсульта головного мозга). *Биохимия* 2008; 73(12):1288-1299
35. Зоров ДВ, Плотников ЕИ и др. Феноптозная проблема: от чего гибнет организм? Уроки по печеночной недостаточности. *Биохимия* 2012; 77(7):742-753

Поступила в редакцию 19.06.2013 г.
Принята в печать 04.09.2013 г.

© Л.А.Дударева, М.М.Батюшин, 2013
УДК 616.61-002.27-02:616.276-08.065-036.22-07

Л.А. Дударева¹, М.М. Батюшин²

ХРОНИЧЕСКИЙ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ, ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПРИЁМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

L.A. Dudareva, M.M. Batyushin

CHRONICAL TUBULO-INTERSTITIAL NEPHRITIS INDUCED BY ADMINISTRATION OF NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: EPIDEMIOLOGICAL FEATURES AND POSSIBILITIES OF EARLY DIAGNOSTICS

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ²кафедра внутренних болезней №2 Ростовского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

В данном обзоре обсуждается распространенность хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН), индуцированного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Рассматриваются причины различия эпидемиологических данных разных исследователей. Обсуждаются вопросы нефротоксичности при длительном применении селективных и неселективных ингибиторов циклооксигеназы и возможные механизмы развития нарушений гемодинамики нефрона. Обсуждаются возможности ранней диагностики ХТИН с применением методов оценки энзимурии. В обзоре приведены данные, полученные на основании анализа литературы, в отношении определения различных ферментов в моче для выявления нефротоксичности на субклинической стадии ХТИН.

Ключевые слова: хронический тубулоинтерстициальный нефрит, энзимодиагностика, нестероидные противовоспалительные препараты.

ABSTRACT

In this review morbidity of chronic tubulo-interstitial nephritis (CTIN) induced by administration of nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is discussed. The reasons of difference between epidemiological data of different researchers are considered. Nephrotoxicity at long administration of selective and non selective inhibitors of cyclooxygenase and possible mechanisms of nephron hemodynamics violations development is discussed. Possibilities of early diagnostics of CTIN using enzymuria evaluation methods are discussed. This review provides data based on literature analysis according to various enzymes definition in urine to reveal nephrotoxicity on subclinical stage of CTIN.

Keywords: chronic tubulo-interstitial nephritis, enzyme diagnostics, nonsteroid anti-inflammatory drugs.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность заболеваний, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обусловлена бурным развитием фармацевтической промышленности и широким применением данной группы препаратов в качестве анальгетиков, в том числе и без рецепта врача [1]. В нашей стране данная лекарственная патология приобретает масштабы

национальной трагедии, поскольку отсутствуют механизмы сдерживания бесконтрольного применения этой группы лекарственных средств. Исследования нефротоксичности НПВП в России малочисленны и ограничиваются описанием отдельных клинических случаев. Вместе с тем, возможность частичной или полной обратимости НПВП-нефропатии при своевременной отмене препарата является фактором, указывающим на актуальность данной проблемы [2]. При правильном ведении этой группы пациентов скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не только остается

Батюшин М.М. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, кафедра внутренних болезней №2 Ростовского государственного медицинского университета. Тел.: 8-918-501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru

стабильной у половины из них, но и может иметь тенденцию к восстановлению [3]. Данный факт ставит перед врачом и еще одну задачу – поиск методов ранней диагностики интерстициальных повреждений почек и, прежде всего, хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН).

ХТИН проявляется абактериальным неструктивным воспалением межтубулярной ткани мозгового слоя почек с вовлечением в процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов почечной стромы [4]. Массивная протеинурия, обусловленная развитием ХТИН, наблюдается только при необратимом повреждении, когда имеет место развитие папиллярного и тубулярного некроза [5]. Что касается хронической болезни почек (ХБП), развивающейся при приеме НПВП, надо признать, что в настоящее время отсутствуют как таковые методы ранней оценки прогноза развития данной патологии. Расчетные формулы СКФ для этих целей пригодны в меньшей степени, так как в основе их лежит определение компонентов остаточного азота (креатинина сыворотки крови), который повышается лишь при утрате функции более 50% массы действующих нефронов. Кроме того, СКФ не позволяет оценить функциональные резервы канальцевого эпителия, повреждение которого в большей мере, нежели клубочковые повреждения, характеризует начальные стадии воспалительного процесса. В статье предпринята попытка проанализировать имеющийся мировой и отечественный опыт по проблеме распространенности и возможностях ранней диагностики ХТИН, индуцированного приемом НПВП.

Термин НПВП был введен в клиническую практику в 1949 г. после получения доказательств о наличии противовоспалительных свойств стероида фенилбутазона. Препараты, имевшие другую химическую структуру и способность оказывать противовоспалительное действие, подобное стероидам, стали называть нестероидными [6]. Одним из первых анальгетиков, для которого была доказана способность индуцировать нефропатию, стал фенацетин. Иллюстрацией служит исследование, включавшее 623 практически здоровых женщин, часть из которых принимали фенацетин или салицилаты. Было показано, что при длительном приеме НПВП частота артериальной гипертензии увеличилась в 1,6 раза, а риск смертности в 16,1 раза [7]. Аналогичные эффекты наблюдали при злоупотреблении парацетамолом, анальгином и комбинациями аспирина и ацетаминофена с кодеином, кофеином, ибупрофеном [8].

НПВП – гетерогенная группа лекарственных

препаратов. Существует мнение об относительной безопасности применения неселективных препаратов. По результатам двух крупных фармакологических исследований, проведенных в США, и включивших более 180 тысяч пациентов, острое повреждение почек (ОПП) встречалось при применении селективных препаратов [9]. Ряд ученых придерживаются мнения о том, что, частота развития патологии почек при применении рофекоксиба и целекоксиба мала. Однако есть работы, опровергающие это мнение [10]. Таким образом, делать выводы о безопасности и отсутствии нефротоксичности селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) несколько преждевременно, поскольку не только в пределах одного класса, но и даже доз одного препарата могут возникать различные эффекты. Например, низкие дозы аспирина обладают более высокой избирательностью в отношении фермента ЦОГ-1, высокие дозы аспирина – блокируют обе изоформы [11].

Нефротоксичность НПВП обусловлена блокадой паракринных эффектов простагландинов (ПГ) на фоне приема этих препаратов, что изменяет регуляцию почечного кровотока и клубочковой фильтрации. Анальгетики блокируют синтез ПГ путем инактивации фермента ЦОГ. Существуют различия в экспрессии ЦОГ-1 и ЦОГ-2 структурными элементами нефрона [12]. В клетках мезангия, эндотелия сосудов и париетальных клетках капсулы Шумлянского–Боумана, а также в собирательных трубочках у человека образуется ЦОГ-1. В macula densa, отдельных клетках восходящего отдела петли Генле кортикального слоя, а также в гладкомышечных клетках и подоцитах артериол отмечается экспрессия матричной РНК ЦОГ-2.

Синтез ЦОГ-1 осуществляется независимо от процессов воспаления. Ранее существовало предположение, что синтез ЦОГ-2 индуцируется воспалительными хемокинами и цитокинами. На этом было основано представление, что угнетение только ЦОГ-2 окажет противовоспалительное действие и снизит риск побочных эффектов лечения. Однако в экспериментальных и клинических исследованиях было установлено, что образование ЦОГ-2 может происходить независимо от процессов воспаления. Следовательно, две изоформы данного фермента присутствуют в почках в норме, обеспечивая выработку ПГ и нормальное функционирование нефрона [13]. Понимание особенностей экспрессии ЦОГ объясняет развитие вазоконстрикторных эффектов ренина и развитие нарушений почечной гемодинамики при применении селективных и неселективных НПВП [14].

Клинико-эпидемиологические данные о частоте встречаемости НПВП-нефропатии отличаются по данным разных исследователей. В Австралийском исследовании 31654 пациентов, находящихся на гемодиализе, в 10,2% случаев в качестве причины уремии отмечен длительный приём анальгетиков [14, 15]. В Швейцарии, по результатам аутопсии умерших, анальгетическая нефропатия встречается в 4% случаев [15, 16]. Причиной возможных расхождений в отношении эпидемиологических данных является отсутствие единого подхода к учету клинических проявлений нефропатий, индуцированных приемом НПВП. Так, одни авторы к НПВП-нефропатии относят только те изменения, которые развиваются при ежедневном приеме в течение 5 лет анальгетиков при общей дозе минимум 3000 условных единиц (таблеток) [16, 17]. Другие исследователи учитывают все возможные клинические проявления анальгетической нефропатии, в том числе: ОПП, острый тубулоинтерстициальный нефрит и ХТИН [17, 18]. Из вышесказанного следует вывод о необходимости выработки единого подхода к изучению изменений при поражениях почек, индуцированных приемом НПВП.

Рост ХБП, связанной с приемом НПВП, не вызывает сомнения, и поэтому особую актуальность приобретает поиск методов наиболее ранней диагностики ХТИН. Определение протеинурии является маркером манифестированного течения данного заболевания и имеет ограниченную диагностическую ценность. Это связано с механизмом действия НПВП. Анальгетики, снижая синтез вазодилаторных простагландинов, способствуют вазоконстрикции и уменьшению просвета капиллярных пор клубочков, что ведет к снижению проницаемости базальной мембраны для высокомолекулярных белков типа альбумина и трансферрина на ранних этапах формирования ХТИН [18, 19].

Перспективным для ранней диагностики канальцевых нефропатий считается определение бета₂-микроглобулина (β_2 -МГ) в моче [19, 20]. β_2 -микроглобулинурию в литературе рассматривают в качестве показателя, который еще на стадии гиперфилтрации может указывать на неблагоприятное течение нефрита со снижением числа функционирующих нефронов [20, 21]. Дело в том, что β_2 -МГ повышается раньше креатинина в моче при переходе заболевания из стадии ХБП I в стадию ХБП II. Сохранение же на прежнем уровне СКФ при начальных этапах нефропатии объясняется с позиции викарной гиперфункции оставшихся нефронов, что компенсирует рост концентрации уремических токсинов.

β_2 -МГ представляет собой низкомолекулярный белок (11 800 Да) поверхностных антигенов клеточных ядер. Присутствие его в сыворотке крови в следовых количествах обусловлено процессами деградации и репарации отдельных элементов клеток. β_2 -МГ свободно проходит через мембрану почечных клубочков и 99,8% его затем реабсорбируется в проксимальном отделе почечных канальцев. Отмечена положительная корреляционная зависимость между уровнями β_2 -МГ и цистатина С и отрицательная – с клиренсом креатинина [21, 22]. Это делает определение β_2 -МГ более предпочтительным маркером для выявления субклинического нарушения функции почек. Для клинической практики представляет интерес прямая зависимость между увеличением концентрации β_2 -МГ в крови и ростом уровня артериального давления [22, 23]. Изучение в динамике показателей данного микроглобулина в моче позволяет заподозрить наличие нефропатии в качестве причины артериальной гипертензии и служит сигналом к более тщательному анализу лекарственного анамнеза для выявления факта злоупотребления НПВП. Определение β_2 -МГ в динамике уже нашло применение для выявления связи между развитием артериальной гипертензии и свинцовой интоксикацией [23, 24].

Роли тубулярных повреждений в развитии фиброза почек в последние годы придают большое значение, так как получены данные о продукции эпителиальными клетками провоспалительных и профиброгенных медиаторов тканевого повреждения [24, 25]. Нефротоксическое действие НПВП проявляется повышением уровня энзимов в моче, поскольку в почках активно экспрессируются ферменты метаболизма ксенобиотиков с образованием токсических метаболитов [25, 26]. Реализация эффектов НПВП на почки осуществляется посредством двух механизмов клеточной гибели: некроза и апоптоза [26, 27]. НПВП, ингибируя ЦОГ, подавляют синтез простагландинов, предшественником которых является арахидоновая кислота, стимулирующая превращение сфингомиелина в церамид – мощный медиатор апоптоза.

Среди лизосомальных ферментов, обнаруживаемых в моче, для ранней диагностики поражения почек могут быть использованы N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза (НАГ), гамма-глутарил-транспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), L-аланинаминопептидаза (ААП), лейцинаминопептидаза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), арилсульфатаза (АС), β -глюкококсидаза (β -ГЛ) и другие [27–29].

Наиболее часто для выявления ранних признаков ХТИН используют НАГ, высокая активность

фермента проявляется в клетках проксимальных почечных канальцев. Повышение данного фермента в моче свидетельствует о наличии патологии почек, в том числе и лекарственно индуцированного ХТИН. Уровни НАГ имеют самый высокий уровень корреляции с атрофией эпителия канальцев ($r=0,692$, $p<0,001$) в сравнении с контрольной группой. Кроме того, НПВП могут повлиять на экспрессию генов НАГ, что вызывает интерес к его определению у пациентов с анальгетической нефропатией [29, 30]. Повышение уровня этого фермента в моче может наблюдаться до появления микроальбуминурии и увеличения креатинина. По результатам эпидемиологического обследования более 13 тысяч жителей Пекина, регулярно принимавших НПВП, повышение фермента было отмечено в 38,5% при отсутствии альбуминурии и снижении СКФ [30, 31]. Этот опыт представляет интерес, прежде всего, для ранней диагностики ХТИН, поскольку в ряде публикаций отмечено отсутствие изменения концентрации фермента при назначении НПВП коротким курсом. НАГ в качестве маркера тубулярных дисфункций можно использовать в случае злоупотребления неселективными НПВП, поскольку рост уровня фермента отмечен при применении таких ингибиторов ЦОГ, как диклофенак, индометацин, аспирин, парацетамол. Возможность применять для диагностики НАГ при длительном приеме селективных НПВП требует проведения дальнейших исследований. Пока данные о повышении данного фермента получены только при коротком курсе приема селективных анальгетиков мелоксикама и рофекоксиба [32, 31].

Повышение концентрации в моче ферментов мембраны щеточной каймы нефротелия проксимальных канальцев (ГГТП, ААП и ЩФ) связано с поражением проксимальных извитых канальцев и, по мнению ряда авторов, отражает начальные проявления тубулотоксичности [33]. По результатам ретроспективного анализа базы данных более 40 тысяч обследованных в Германии и Великобритании пациентов после трансплантации, ферменты щеточной каймы (ГГТП и ЩФ) могут использоваться в качестве маркеров раннего повреждения почек [34]. Аналогичные данные получены другой группой авторов, отметивших, что повышение уровня ГГТП более чем в 2–3 раза по сравнению с нормой с большой достоверностью указывает на наличие канальцевой дисфункции [35].

Вопрос о том, каким именно ферментам отдать предпочтение для ранней диагностики тубулярных повреждений, остается дискуссионным. Так,

одни ученые считают, что более значима линейная корреляция лизосомальных ферментов (НАГ и β -галактозидазы) с уровнем β_2 -МГ, в отличие от уровней ферментов щеточной каймы (ГГТП и ААП) [36]. Другие указывают на сопоставимость активности ААП с уровнями НАГ [37].

Окончательную точку в отношении диагностической значимости конкретных ферментов в моче пока ставить рано, однако, на основании анализа литературы, преимущество остается все же за ферментами, содержащимися в лизосомах, среди которых НАГ упоминается чаще других. Очевидно лишь то, что внедрение в широкую клиническую практику определения маркеров канальцевой дисфункции позволит на ранних этапах выявлять группы риска по развитию ХБП, в том числе индуцированной приемом НПВП.

Подводя итог вышесказанному, хотелось бы отметить необходимость дальнейшего изучения клинко-эпидемиологических особенностей ХТИН, обусловленного применением НПВП. Это актуально особенно для России, учитывая малое количество подобных исследований в отечественной литературе. Сохраняется необходимость унификации подхода исследователей в отношении формирования статистической выборки при изучении ятрогении на фоне приема НПВП, что нивелирует противоречивость в оценке частоты развития нефропатии. Особое значение приобретает также необходимость разработать инструменты прогнозирования риска развития и прогрессирования анальгетического тубулоинтерстициального нефрита и выявить наиболее перспективные направления терапии и профилактики данной патологии. В данном ключе развитие методологии энзимодиагностики в моче при ХТИН представляет большой интерес, поскольку позволит диагностировать заболевание на субклинической стадии и мониторировать эффективность лечебной тактики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol* 1999;(56):18–24
2. Тареева ИЕ. (ред.) *Нефрология: руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 68–72
3. Мухин НА, Тареева ИЕ, Шилов ЕМ. *Диагностика и лечение болезней почек. болезней почек*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2008; 283–324
4. Шишкин АН. Анальгетическая нефропатия: скрытая угроза. *Новые С-Пб врачесн ведом* 2003; (2):28–31
5. Lydford S, McKechnie K, Dougall I. Pharmacological studies on prostanoid receptors in the rabbit isolated saphenous vein: a comparison with the rabbit isolated ear artery. *Br J Pharmacol* 1996; (117):13–20
6. Белоусов ЮБ, Грацинская АН. Эффективность и безопасность применения нестероидных противовоспалительных средств: мелоксикам (мовалис). *Фарматека* 2008;(2):10–15

7. Dubach UC, Rosner T, Sturmer T. An epidemiologic study of abuse of analgesic drugs. Effects of phenacetin and salicylate on mortality and cardiovascular morbidity. *N Engl J Med* 1991;(324):115–160
8. Арьев АЛ. Тубулоинтерстициальный нефрит в практике интерниста. *Новые С-Пб врачевн ведом* 2002; (1): 22–26
9. Winkelmaer WC, Waikar SS, Mogun H et al. Nonselective and cyclooxygenase-2 selective NSAID and acute kidney injury. *Am J Med* 2008; 121[Suppl 12]:1092–1109
10. Graham MG. Acute renal failure to high-dose celecoxib. *Ann Intern Med* 2001; (135): 69–70; Alper AB, Meleg-Smith S, Krane NK. Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. *Am J Kidney Dis* 2002;(40):1086–1090
11. Levis SC, Langman ML, Laporte JR et al. Dose-response relationship between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002;(54):320–326
12. Komhoff M, Grone HL, Klein T et al. Localization of cyclooxygenases-1 and-2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function. *Am J Physiol* 1997;(272):460–468
13. Nasrallah R, Herbert RL. Prostaglandin signaling in the kidney implication for health and disease. *Am J Physiol* 2005;(289):235–246
14. Баринов ЭФ, Сулаева ОН, Лам М.М. Метаболиты арахидоновой кислоты – детерминанты паренхиматозно-стромальных отношений в почках в норме и при патологии. *Нефрология* 2006; 10 (3): 14–22
15. Chang SH, Mathew TH, McDonald SP. Analgesic nephropathy and renal replacement therapy in Australia: trends, comorbidities and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; (3): 768–776
16. Mihatsch MJ, Khanlari B, Brunner FP. Obituary to analgesic nephropathy—an autopsy study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21[Suppl 11]:3139–3145
17. Шеховцева ТГ, Свистун СИ, Долинная НА. Аналгетическая нефропатия. *Запорож мед журн* 2011;12[Suppl 1]:41–43
18. Murray MD, Brater DC. Renal toxicity on the non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008; (33): 435–465
19. Vriesendorp R. Reduction of urinary protein and prostatic E2 excretion in the nephrotic syndrome by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Nephrol* 1986;25[Suppl 2]:105–110
20. Deegens J, Wetzels J. Fractional excretion of high- and low-molecular weight proteins and outcome in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2007; 68 [Suppl 4]: 201–208
21. Пилотович С. Острый тубуло-интерстициальный нефрит – актуальная проблема нефрологии. *Медицина* 2001; 4(75):28–32
22. Махачев БМ, Корсунский АА, Османов ИМ и др. Клиническое значение определения белков в моче для ранней диагностики рефлюкс-нефропатий у детей. *Нефрол и диализ* 2005;7(1):21–27
23. Raikou VD. Beta (2)-Microglobulin, Pulse Pressure and Metabolic Alterations in Hemodialysis Patients. URL:<http://www.hemodialysis.com/beta-2-microglobulin-pulse-pressure-and-metabolic-alterations-in-hemodialysis-patients.html> (дата обращения 9.11.12)
24. Loghman-Adham M. Renal effects of environmental and occupational lead exposure: a review. *Environ Health Perspect* 1997;(105):928–938
25. Muller GA, Zeisberg M, Strutz F. The importance of tubulointerstitial damage in progressive renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15[Suppl 6]:76–77
26. Пентюк НО, Пентюк ОО. Взаємозв'язок між нефротоксичністю та фармакокінетикою індометацину та диклофенаку натрію. *Ліки* 2001;(5):82–85
27. Hickey EJ, Rajee RR, Reid VE et al. Diclofenac induced in vivo nephrotoxicity may involve oxidative stress-mediated massive genomic DNA fragmentation and apoptotic cell death. *Free Radic Biol Med* 2001;31[Suppl 42]:139–152
28. Кудин МВ. Ферментурия у детей с нефропатиями из региона с развитой цементной промышленностью. *Нефрология* 2012;2: 64–66
29. Дударева ЛА, Батюшин ММ, Цветков ДС. Методы ранней диагностики хронического тубулоинтерстициального нефрита, индуцированного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Известия вузов Северо-Кавказский регион* 2013;2:89–91
30. Jang TJ, Kang HJ, Kim JR, Yang CH. Non-steroidal anti-inflammatory drug activated gene (NAG-1) expression is closely related to death receptor-4 and -5 induction, which may explain sulindac sulphide induced gastric cancer cell apoptosis. *Carcinogenesis* 2004;25[Suppl 10]:1853–1858
31. Tao Su, LuXia Zhang, XiaoMei Li et al. Regular use of nephrotoxic medications is an independent risk factor for chronic kidney disease—results from a Chinese population study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26[Suppl 6]:916–1923
32. Gluhovshi G, Velciov S, Kayca A et al. The effect on proteinuria and urinary NAG of treatment with meloxicam in chronic glomerular disease patients a preliminary study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47[Suppl 7]:444–453
33. Herget-Rosenthal S, Poppen D, Husing J et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria to nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004;(50):552
34. Zaccaria R, Claudio R. Kidney Disease beyond Nephrology: Intensive care. *Nephrol Dial Transplant* 2008;(23):1–7
35. Kocaoğlu S, Karan A, Berkan T, Başdemir G. Acute acetaminophen nephrotoxicity and urinary gamma-glutamyl transferase activity in rats. *Drug Metabol Drug Interact* 1997;14 [Suppl 7]:47–54
36. Simeoni U, Schnitzler B, Massfelder T et al. Specific developmental profiles of lysosomal and brush border enzymuria in the human. *Biol Neonate* 1994;65[Suppl 1]:1–6
37. Zafirovska KG, Bogdanovska SV, Marina N et al. Urinary excretion of three specific renal tubular enzymes in patients treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Renal Failure* 1993;15[Suppl 1]:51–54

Поступила в редакцию 22.05.2013 г.
Принята в печать 04.09.2013 г.

© А.С.Литвинов, М.М.Батюшин, Л.И.Литвинова, В.Н.Поганева, 2013
УДК 616-073.27:612.821.6

А.С. Литвинов², М.М. Батюшин¹, Л.И. Литвинова¹, В.Н. Поганева²

ПРОБЛЕМЫ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ДИАЛИЗНОЙ ТЕРАПИИ

A.S. Litvinov, M.M. Batyushin, L.I. Litvinova, V.N. Poganeva

BIOCOMPATIBILITY PROBLEMS OF DIALYSIS THERAPY

¹Кафедра внутренних болезней с основами физиотерапии №2 Ростовского государственного медицинского университета, ²Ростовский амбулаторный диализный центр «Ростов-Дон»

РЕФЕРАТ

В статье рассматриваются представления о биологической совместимости современных полимерных материалов. Особое внимание уделено биосовместимости полимерных диализных мембран, их воздействию на систему гемостаза и выживаемость пациентов на гемодиализе. Рассмотрены некоторые перспективные подходы к созданию и использованию композитных и полимерных материалов для гемодиализа.

Ключевые слова: гемодиализ, полимеры, мембраны, хроническая болезнь почек, перитонеальный диализ, биосовместимость.

ABSTRACT

Contemporary submission about biocompatibility of modern polymer materials are considered in this article. Special attention paid to the biocompatibility of polymer dialysis membranes, their impact on hemostasis and patient's survival on hemodialysis. There are described perspective areas of creation and using composite and polymer materials for hemodialysis.

Key words: hemodialysis, polymers, dialysis membranes, chronic kidney disease, peritoneal dialysis, biocompatibility.

ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ

Вопросы применения полимерных материалов в медицине активно начали обсуждаться в конце 50-х – начале 60-х годов прошлого века. К середине 80-х годов количество операций с применением полимерных имплантов только в США достигало более 500 тысяч в год [4]. К концу 90-х годов эта цифра увеличилась в десятки раз. Был просчитан вероятный средний ежегодный прирост имплантации искусственных клапанов сердца – на 2% от исходных 300000 случаев; искусственных желудочков сердца – на 60% от исходных 950 случаев; пластики врожденных и приобретенных дефектов сердца – на 0,65% от исходных 400 случаев; пластики врожденных и приобретенных дефектов кровеносных сосудов – на 10% от исходных 300000 случаев [30]. Объем рынка биоматериалов в США, по данным на 2000 г., составлял порядка 9 млрд долларов США [1].

Полимерные материалы в современной клинической медицине находят свое применение в сердечно-сосудистой хирургии, травматологии и ортопедии, стоматологии, оториноларингологии и пластической хирургии, заместительной терапии утраченных функций внутренних органов.

Особое внимание обращают на себя металлы и сплавы, силикатные и неорганические материалы, а также материалы на основе углерода. Несмотря на большие научные и технологические успехи в области создания и использования полимерных материалов в здравоохранении, задачи замещения функции органов и тканей для многих случаев еще не решены, а качество используемых в настоящее время материалов не полностью отвечает предъявляемым к ним требованиям по безопасности и функциональности [11].

Современные направления научных исследований в области применения полимеров в медицине и биологии связаны с разработкой материалов для биологически активных систем. Это подразумевает под собой компоненты лекарственных систем, полимерные биоциды и биорегуляторы; биоинженерные методики; создание высокоэффективных биокатализаторов; мембранные и сорбционные материалы для разделения и очистки биологически активных веществ и продуктов биотехнологического и пищевого производства; материалы для биоанализа; материалы для создания изделий и объектов, используемых в медицине «ex corpro» [13].

В последнее десятилетие активно обсуждаются проблемы летальности и повышенного риска смертности у пациентов, получающих замести-

Литвинов А.С. Ростовский амбулаторный диализный центр «Ростов-Дон». г. Ростов-на-Дону, пр. 40 лет Победы, д. 210. Тел. 8 (863) 302-02-97; E-mail: leetwin@yandex.ru

тельную почечную терапию программным гемодиализом (ПГД). Проблемы биосовместимости диализных мембран и развитие осложнений у пациентов на ПГД оказались тесно связаны. Основным фактором для развития патологической реакции организма на биоматериал является воспаление [52]. Активация цитокинов, выработка стрессорных гормонов, окислительный стресс, активация системы комплемента, тромбообразование связаны с каскадом иммунных реакций при контакте крови с мембраной гемодиализатора. Это повышает риск смерти пациентов на ПГД и снижает качество жизни [23, 32].

По данным В. Heidari, пациенты, получающие ПГД, имеют более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний [18]. За последние несколько лет с увеличением числа пожилых и длительно получающих ПГД больных частота сердечно-сосудистых осложнений и осложнений, связанных с проведением процедур гемодиализа, резко увеличилась [5, 47].

Высокий риск сердечно-сосудистой смерти у них не могут быть объяснены только традиционными факторами риска (ФР) – такими как атеросклероз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия. Важное значение приобретают хроническое воспаление, недостаточное питание, иммунодепрессия [8, 30, 38, 49, 53, 54].

Системный воспалительный ответ (СВО) у пациентов на ПГД чаще связан с наличием латентной инфекции, реакции на мембрану диализатора, диализат, бактериальную контаминацию, эндо- и экзотоксины. Его наличие обуславливает поражение сердечно-сосудистой системы, легких, костно-мышечного аппарата, нервной системы и увеличивает смертность в группе больных, получающих гемодиализ [19–21, 38, 54].

Для уменьшения окислительного стресса и снижения воспалительного ответа предложено использовать полимер этиленвинилового спирта (EVOH). Использование EVOH-мембраны сопровождается минимальной активацией тромбоцитов и низкой генерацией активных форм кислорода во время процедуры гемодиализа. Эти мембраны минимизируют активность свертывающей системы крови. Авторы полагают, что применение EVOH-мембраны приведет к снижению сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на гемодиализе [28].

ПОСТАНОВКА ВОПРОСА

Биологическая совместимость (БС) – это свойство материала выполнять определенную функцию

в организме в течение требуемого времени без вреда для организма [7]. Одним из важнейших критериев БС полимерного материала является его биореакционная способность, отражающая способность полимера химически и/или биохимически вступать в различные реакции под влиянием тканей и сред организма. Согласно принятым критериям, современный биосовместимый материал должен:

1. не вызывать воспалительной реакции;
2. не оказывать токсического и аллергического действия на организм;
3. не обладать канцерогенным действием и не провоцировать развитие инфекции;
4. сохранять функциональные свойства в течение предусмотренного срока эксплуатации [56, 59, 63–65].

Понятие БС включает в себя раскрытие вопросов об эффективности выполняемых манипуляций, их безопасности для пациента и способности полимерного материала выполнять свою функцию без потери качества работы во время требуемого периода времени.

Одним из важных свойств полимеров, используемых в гемодиализаторах, является их влияние на систему гемостаза. В зависимости от характера влияния полимера на систему гемостаза различают гемосовместимые и гемонесовместимые материалы, характеристикой которых является их тромборезистентность (атромбогенность) [23]. Гемосовместимость – это свойство материала не вызывать изменений функции крови, трансформации ее компонентов и образование тромба. По данным A.R. Folsom и соавт., частота тромбозов у пациентов, получающих гемодиализ, коррелирует с увеличением уровня С-реактивного белка (СРБ) в большей степени, чем со степенью выраженности атеросклероза [50].

Таким образом, полимерный материал, используемый в гемодиализаторе, должен отвечать следующим требованиям:

1. не провоцировать образование тромбов и тромбоэмболий;
2. не активировать свертывающую, фибринолитическую системы и систему комплемента;
3. не оказывать отрицательного воздействия на молекулярные и форменные элементы крови;
4. не оказывать токсического, аллергенного и канцерогенного действия самостоятельно, за счет выделяющихся из них веществ.

В табл. 1 представлены наши требования к современным синтетическим диализным мембранам.

При сравнении тромборезистентности целлюлозных мембран и мембран, изготовленных

на основе полисульфона, было установлено, что полисульфоновые мембраны, вне зависимости от способа их стерилизации, являются более биосовместимыми по всем перечисленным показателям, и их применение сопровождается увеличением выживаемости пациентов на гемодиализе [29].

Несмотря на высокий уровень исследований, посвященных свертыванию крови при контакте с полимерной мембраной, создание полимерных поверхностей, обладающих низкой склонностью к влиянию на различные компоненты крови и иницированию тромбообразования, часто реализуется эмпирически [67].

Зависимость между тенденцией к тромбообразованию и смачиваемостью поверхности мембраны кровью не нашла четкого подтверждения. [61]. Среди материалов с повышенной тромборезистентностью есть полимерные мембраны и с высоким, и с низким углом смачивания. Показано, что после непродолжительного контактирования с кровью уровень критического натяжения разных полимерных материалов уравнивается [4, 61].

Наличие данных физико-химических исследований позволило выявить ряд свойств полимерных материалов, влияющих на их гемосовместимость, в первую очередь, тромборезистентность:

1. химическое строение поверхности, проявляющееся в ее гидрофильно-гидрофобном, полярно-неполярном и кислотнo-основном балансах, наличии водородных связей, плотности ионогенных групп;

2. микроструктура поверхности, проявляющаяся в наличии и соотношении доменов с различными свойствами, кристаллических и аморфных структур;

3. молекулярная подвижность, проявляющаяся в уровне подвижности макромолекул и их фрагментов и концов в поверхностном слое;

4. склонность материала к биодegradации, кальцификации;

5. микроструктура и топография поверхности, проявляющаяся в уровне шероховатости, наличии дефектов, пор и газовых микровключений [16, 54, 68].

Было установлено, что более гладкие, с точки зрения микроструктур, поверхности при прочих равных условиях в меньшей степени вызывают образование тромба из-за возникновения зон турбулентности при крупных неровностях [2, 61].

На примере окисления под действием γ -излучением поверхности таких неполярных полимеров, как политетрафторэтилен и полиэтилен, с последующей обработкой водой, было показано, что введение

на поверхность некоторого количества полярных групп повышало уровень тромборезистентности [17].

Для улучшения тромборезистентности предложено использовать специальную плазмохимическую обработку (обработка плазмой различного состава – кислородная, водная, азотная и др.) поверхностей таких полимеров, как полиэтилен, полисилоксан, полиметилметакрилат. При этом была получена поверхность с оптимальным уровнем лиофильно-лиофобного баланса [55].

Создание тромборезистентных материалов на основе гепарина или его структурных аналогов развито в большом числе работ и подробно отражено в обзорах [17, 45, 57, 60, 62, 66].

ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ БИОСОВМЕСТИМОСТИ

Применение полимерных материалов в заместительной почечной терапии неразрывно связано с развитием технологий гемодиализа. Эволюция метода диализа крови через полупроницаемую мембрану демонстрирует и эволюцию материалов, используемых с этой целью. Значительный прогресс в достижении БС гемодиализа был достигнут при внедрении синтетических диализных мембран. Их биосовместимость была достоверно выше, чем у целлюлозных мембран [3, 46].

В настоящее время существуют три вида материалов, из которых может быть изготовлена мембрана гемодиализатора. Различают целлюлозные, полусинтетические и синтетические мембраны. Свойства полимерных материалов определяются их химическим строением. Макромолекула или полимерная цепь состоит из большого числа повторяющихся звеньев. Одним из главных параметров полимера является его молекулярная масса, которая определяется числом повторяющихся звеньев макромолекулы. Число мономеров в структуре полимера определяет количество аморфного вещества, степень кристаллизации и еще целый ряд физических свойств. Особенностью синтетических полимеров является то, что молекулярные массы отдельных цепей могут отличаться от средней молекулярной массы полимера. В связи с этим одной из важных характеристик, определяющих структуру и физико-химические свойства полимера, считают молекулярно-массовое распределение. Существуют несколько типов полимеров: линейные, разветвленные (частный случай – звездчатые), ленточные, плоские и сетчатые. Кроме того, в процессе синтеза полимеров в зависимости от варианта шивки различают атактические, изотактические

Таблица 1

Показатели биосовместимости полимерных диализных мембран [51]

| Показатель биосовместимости | Срок действия | Примечания |
|--|---|---|
| Отсутствие воспалительной реакции | В течение всего периода использования | Отслеживать проявления системного воспалительного ответа на протяжении процедуры ГД |
| Отсутствие токсического и аллергического действия | В течение всего периода использования | Отслеживать в течение процедуры ГД и междиализный период |
| Отсутствие канцерогенного действия | В течение всего периода использования | Смена диализатора при появлении достоверной информации о канцерогенезе, ассоциированной с данным типом мембраны и/или способом стерилизации |
| Функциональность и сохранность свойств | В течение времени, заявленного производителем | Смена диализатора при отсутствии функциональности и снижении производительности |
| Отсутствие тромбогенности и тромбоэмболий | В течение всего периода использования | Отслеживать в течение процедуры ГД и междиализный период |
| Отсутствие активации свертывающей, фибринолитической и системы комплемента | В течение всего периода использования | Отслеживать в течение процедуры ГД и междиализный период |
| Отсутствие влияния на клетки крови | В течение всего периода использования | Отслеживать в течение процедуры ГД и междиализный период |
| Отсутствие проявлений гиперчувствительности любого типа | В течение всего периода использования | Отслеживать в течение процедуры ГД и междиализный период |

Таблица 2

Тип диализной мембраны и способ стерилизации [51]

| Тип мембраны | Химическое строение | Стерилизация |
|-----------------------------------|--|-------------------------------|
| Половолоконная | Целлюлоза и модифицированная целлюлоза | Этилен-оксид, гамма-лучи, пар |
| Половолоконная, полусинтетическая | Ацетат, диацетат, триацетат целлюлозы, гемофан | Этилен-оксид, гамма-лучи, пар |
| Половолоконная, синтетическая | Полисульфон, полиакрилонитрил, полиметилметакрилат, полиамид | Этилен-оксид, гамма-лучи, пар |

и синдиотактические полимеры. Полимеры подразделяют по полярности, что влияет на их растворимость в различных жидкостях. Полярность звеньев полимера определяется наличием в их составе диполей – молекул с разобщённым распределением положительных и отрицательных зарядов. В неполярных звеньях дипольные моменты связей атомов взаимно компенсируются. Полимеры, звенья которых обладают значительной полярностью, называют гидрофильными или полярными. Полимеры с неполярными звеньями – неполярными, гидрофобными. Полимеры, содержащие как полярные, так и неполярные звенья, называются амфифильными [68]. В современных синтетических диализных мембранах чаще всего используются сетчатые или разветвленные, атактические или синдиотактические, гидрофобные или амфифильные полимеры. Физико-химическое строение полимерной диализной мембраны определяет ее свойства в процессе использования, хранения и утилизации.

Важным условием для раскрытия понятия БС является способ стерилизации синтетических мембран. На основании этого, выделяются диализаторы, стерилизованные этилен-оксидом, гамма-излучением и автоклавированием. Из опроса практикующих клиницистов установлено, что стерилизация этилен-оксидом может вызывать ана-

филактические реакции, проявляющиеся развитием крапивницы, местным и системным повышением температуры тела, слезотечением, покраснением лица, кожным зудом и др. [29]. Исходя из этого, взаимозаменяемыми диализаторами являются, стерилизованные автоклавированием и гамма-излучением, а диализаторы, стерилизованные этилен-оксидом, не взаимозаменяемы с диализаторами, стерилизованными другими способами [10].

По данным DePrada и соавт., среди ряда пациентов, у которых диализная терапия проводилась на мембранах из полисульфона, отмечались случаи тромбоцитопении. Это явление они связывали со способом стерилизации диализатора электронно-лучевым методом. При анализе 5 случаев тромбоцитопении у пациентов на гемодиализе часть из них была переведена на мембрану из полисульфона, стерилизованную другим методом (перегретым паром). Невзирая на отказ от метода электронно-лучевой стерилизации, тромбоцитопения сохранялась. В итоге авторы связали этот факт с физико-химическими свойствами самого полисульфона [11]. Более масштабное исследование предприняли Rabih Nasr и соавт [7]. Они исследовали 99 случаев тромбоцитопении, развившейся у пациентов, получающих гемодиализную терапию с помощью целлюлозных и купрофановых мембран. Было уста-

новлено, что взаимодействие между целлюлозной мембраной и кровью пациента во время процедуры гемодиализа приводит к активации комплемента по альтернативному пути, что, в свою очередь, связано с развитием нейтропении и тромбоцитопении. Несколько свободных гидроксильных групп, присоединенных к целлюлозной или купрофановой мембране, приводят к активации комплемента [31, 36]. Перевод пациентов с целлюлозной мембраны на синтетическую из полисульфона позволил снизить частоту развития тромбоцитопении. Причем положительный эффект не зависел от способа стерилизации диализной полисульфоновой мембраны.

Наиболее широко в Российской Федерации применяются синтетические гемодиализные мембраны, состоящие из полисульфона, полиметилметакрилата и полиакрилонитрила различных производителей. Требования, предъявляемые к современным гемодиализаторам, определяются их проницаемостью для веществ различной молекулярной массы и воды, биосовместимостью и тромбогенностью. По мнению экспертов-маркетологов, в 2011 г. объем рынка диализаторов составил порядка 3,3 млн единиц в натуральном выражении. В период с 2005 по 2011 г. увеличение объема рынка диализаторов возросло почти в 3 раза [58]. Согласно [69], около 53,0% рынка составляют диализаторы с мембраной из полисульфона, 15,6% рынка занимают диализаторы с мембраной из полиакрилонитрила, оставшийся объем практически равномерно поделен между мембранами из полиакрилметакрилата, двузамещенной и тризамещенной целлюлозы и др. В табл. 2 представлены типы диализных мембран и способы их стерилизации.

Биоматериалы на основе полисульфона являются в настоящее время «золотым стандартом», обеспечивающим высокую БС. Тем не менее, даже максимально биосовместимые мембраны могут приводить к развитию иммуновоспалительных реакций на субклиническом уровне. Это, в свою очередь, приводит к повышению риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов на гемодиализе. М. Pirrodi и соавт. предложили наносить альфа-токоферол на полимерную мембрану не только синтетическую, но и целлюлозную, в качестве антиоксиданта и, таким образом, повысить БС гемодиализа [34].

Согласно данным Brodbek и соавт., длительный контакт крови с поверхностью диализной мембраны (синтетической и полусинтетической) вызывает увеличение транскрипции на уровне провоспалительных генов. Это приводит к повышению активности интерлейкина-16 (ИЛ-16), фактора некроза

опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-8 (ИЛ-8). При использовании в эксперименте двух фильтров, связанных парой, была установлена более высокая активность провоспалительных факторов [3, 15, 32]. Результатом экспрессии провоспалительных генов является повышение уровня С-реактивного белка (СРБ). В ряде исследований убедительно продемонстрировано, что пациенты с высокими значениями СРБ имеют значительно более высокий риск развития сердечно-сосудистых катастроф в течение года [33, 35, 40, 41].

Технологические решения постоянно совершенствуются и находят свое отражение в производстве диализных мембран. В качестве гидрофильного агента для модификации полиакрилонитрила (ПАН) был предложен эфир-имид. Использование модифицированных мембран показало, что происходит снижение адсорбции белка плазмы крови во время гемодиализа, снижается адгезия тромбоцитов и уменьшается количество тромбов на мембране. Также было показано значительное снижение активации комплемента. Таким образом, по мнению авторов, цитосовместимость модифицированных ПАН-мембран является высокой, и их технологическое решение может быть рекомендовано для практической деятельности [44].

История полиакрилметакрилатовых (ПММА) мембран насчитывает около 40 лет. Мембрана была разработана на основе применения явления стереокомплекса, которое наблюдалось при смешивании изотактических и синдиотактических ПММА полимеров. БС диализных мембран на основе ПММА, их влияние на активацию комплемента и лейкопению широко изучалось в исследованиях, где была продемонстрирована их высокая БС [12, 14, 21, 24, 25, 42].

Авторы, изучающие окислительный стресс и его влияние на выживаемость пациентов, получающих заместительную почечную терапию, указывают, что перитонеальный диализ (ПД) является наиболее БС-методом лечения и может снизить риск сердечно-сосудистых катастроф. Так, в группе больных, получающих ПД, более низкие показатели свободно-радикальных форм кислорода по сравнению с группой пациентов на гемодиализе [37]. При проведении ПД понятие БС включает в себя длительность процедуры, которая, в свою очередь, ассоциируется с эффективностью процедуры и выживаемостью пациента [48].

По данным S. Caballo и соавт., гемодиализ снижает уровень эндотелиального повреждения, наблюдаемого у пациентов на додиализной стадии хронической болезни почек (ХБП). Авторы свя-

зывают этот факт с повышением БС современных синтетических полисульфоновых и ПММА диализных мембран. При сравнении 3 групп пациентов с ХБП при консервативном лечении, при лечении гемодиализом и перитонеальным диализом было выявлено, что маркеры воспаления, такие как VCAM-1, ICAM-1, CRP, были значительно выше в группе пациентов, находящихся на консервативном лечении ХБП. Наименее выраженные признаки активации иммунной системы наблюдались у пациентов, получающих хронический гемодиализ. Традиционно считается, что техника ПД более физиологична и является наиболее БС. Тем не менее, результаты этого исследования ставят под сомнение это утверждение [6].

Некоторые авторы углубляют понятие БС, рассматривая наличие ацетата в качестве фактора, снижающего БС-гемодиализ [26]. По их мнению, отсутствие ацетата приводит к снижению стимуляции продукции воспалительных медиаторов при проведении гемодиализа.

Степень адсорбции белка на гемодиализных мембранах имеет большое значение в понимании БС гемодиализа. По данным исследователей, целлюлозные триацетатные мембраны обладают более высокой сорбционной емкостью для альбумина и апополипротеина по сравнению с синтетическими мембранами [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный рынок диализаторов предоставляет возможность широкого выбора той или иной мембраны. Исходя из требований БС и повышения эффективности процедур гемодиализа, мы предлагаем использовать индивидуальный подход к выбору мембраны для каждого пациента. Вариантом выбора должна быть синтетическая диализная мембрана, обработанная паром или этилен-оксидом, лишенная антигенной специфичности и не вызывающая реакцию несовместимости. Она должна обладать высокими транспортными свойствами. На наш взгляд, этим требованиям отвечает любая мембрана из полисульфона, стерилизованная паром или этилен-оксидом. Единственным условием эффективного использования этих мембран должно быть соблюдение технологических требований производителя к эксплуатации и утилизации изделия, а также соблюдение правил подготовки диализатора к работе. Наличие объективных лабораторных показателей активации иммунной системы, индивидуальных реакций на гемодиализную мембрану должны оцениваться лечащим врачом и при необходимости производиться замена диализатора.

Контроль за уровнем тромбоцитов, CRP, уровнем цитокинов необходим на вводимом периоде диализа, чтобы оценить реакции чувствительности немедленного и замедленного типа. Также необходимо мониторировать эти показатели во время процедур диализа, при появлении субъективных признаков непереносимости, таких как покраснение лица, слезотечение, кожный зуд, головная боль, не связанная с изменением системной гемодинамики, сыпь, локальное или системное повышение температуры тела и др. Идеальная гемодиализная мембрана, помимо высоких транспортных свойств, должна обладать еще и высокой БС. Мы предлагаем учитывать в комплексной оценке БС для ГД «эффективное время работы» (ЭВР). Под ЭВР понимается способность полимерной диализной мембраны сохранять физико-химические свойства на протяжении всей длительности процедуры гемодиализа, при сохранении технологических требований производителя к ее использованию. Индивидуальный подход к выбору диализной мембраны позволит оптимизировать диализное лечение, снизить риск сердечно-сосудистых событий и увеличить выживаемость пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Antsoner RH. *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*. CA: Academic Press, San Diego, 2004; 5–69
2. Brodbeck K, Neubauer M, Schnitzer S, Dietrich R, Hulko M, Krause B. Real-time PCR as a new in vitro biocompatibility method to measure leukocyte response to surface contact in dialysis filter devices. *Int J Artif Organs* 2013; 36 (4): 240–250
3. Bruck SD. Biomaterials. *Med Dev Art Organs* 1973; (1): 65–79 Buemi M, Coppolini G, Bolignano D. Arrhythmias and hemodialysis: role of potassium and new diagnostic tools. *Ren Fail* 2009; (31): 75–80
4. Caballo C, Palomo M, Cases A, Galán AM, Molina P, Vera M, Bosch X, Escolar G, Diaz-Ricart M. NFκB in the development of endothelial activation and damage in uremia: an in vitro approach. *PLoS One* 2012; 7 (8): 65–84
5. Chadi S, Iskandar B, Yorg AI A, Ali N, Marc S, Suzanne El, Sayegh. Relationship between platelet count and hemodialysis membranes. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013; (6): 143–147
6. Chen HA, Wang JJ, Chou CT, et al. Predictors of longterm mortality in patients with and without systemic lupus erythematosus on maintenance dialysis: a comparative study. *J Rheumatol* 2011; (38): 2390–2394
7. Davenport A. Pyrexia of unknown origin in a haemodialysis patient. *NDT Plus* 2008; Vol. 2 (3): 76–89
8. De Prada L, Lee J, Gillespie A, Benjamin J. Thrombocytopenia associated with one type of polysulfone hemodialysis membrane: a report of 5 cases. *Am J Kidney Dis* 2013 Jan; 61(1): 131–133
9. Désormeaux A, Moreau ME, Lepage Y, Chanard J, Adam A. The effect of electronegativity and angiotensin-converting enzyme inhibition on the kinin-forming capacity of polyacrylonitrile dialysis membranes. *Am J Kidney Dis* 2007; May 49 (5): 642–649
10. Eds B Ratner, Hiffman AS, Schoen FJ, Lemon JE. *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*, 2nd ed. CA: Academic Press, San Diego, 2004; 851
11. Evenepoel P, Dejangere T, Verhamme P, Claes K, Kuypers D, Bammens B, Vanrenterghem Y. Heparin-coated polyacrylonitrile

- trile membrane versus regional citrate anticoagulation: a prospective randomized study of 2 anticoagulation strategies in patients at risk of bleeding. *Biomaterial* 2005; Apr; 26 (12): 1437-1444
12. Ficheux A, Gayraud N, Szwarc I, Andress D, Soullier S, Duny Y, Goubert G, Thomas M, Bismuth-Mondolfo J, Daurès JP, Brunet P, Servel MF, Argilès A. The use of SDS-PAGE scanning of spent dialysate to assess uraemic toxin removal by dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (7): 2281-2289
 13. Hayashi K, Fukumura H, Yoshikawa S, et al. Kobunshi Robunshu. *Chem Abstrs* 1987; 44 (12): 917-924
 14. Heidari B. C-reactive protein and other markers of inflammation in hemodialysis patients. *Caspian J Intern Med* 2013; 4 (1): 611-616
 15. Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Caspian J Intern Med* 2011; (2): 205-112
 16. Heidari B. The importance of C-reactive protein and other inflammatory markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Caspian J Intern Med* 2012; (3): 428-435
 17. Heidari B. Undifferentiated arthritis: predictive factors of persistent arthritis and treatment decisions. *Caspian J Intern Med* 2010; (1): 79-88
 18. Knezevic MZ, Djordjevic VV, Radovanovic-Velickovic RM, Stankovic JJ, Cvetkovic TP, Djordjevic VM. Influence of dialysis modality and membrane flux on quality of life in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2012; 34 (7): 849-855
 19. Lee KS, van Holsbeeck MT, Abbud A. Atypical rapid progression of osteoarticular amyloidosis involving the hip in a patient on hemodialysis using polyacrylonitrile membranes. *Biomaterials* 2008; 29 (9): 1139-1146
 20. Liu TY, Lin WC, Huang LY, Chen SY, Yang MC. Hemocompatibility and anaphylatoxin formation of protein-immobilizing polyacrylonitrile hemodialysis membrane. *Skeletal Radiol* 2010; 39 (1): 79-83
 21. Martello M, Di Luca M. Acetate-free biofiltration. *G Ital Nefrol* 2012; 29 [Suppl 55]: 62-71
 22. Matsuda K, Moriguchi T, Harii N, Yanagisawa M, Harada D, Sugawara H. Comparison of efficacy between continuous hemodiafiltration with a PMMA high-performance membrane dialyzer and a PAN membrane hemofilter in the treatment of septic shock patients with acute renal failure. *Contrib Nephrol* 2011; (173): 182-190
 23. Nakano A. Ethylene vinyl alcohol co-polymer as a high-performance membrane: an EVOH membrane with excellent biocompatibility. *Contrib Nephrol* 2011; (173): 164-167
 24. Nasr R, Saifan C, Barakat I, Azzi YA, Naboush A, Saad M, Sayegh SE. Relationship between platelet count and hemodialysis membranes. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013; 14 (6): 143-147
 25. Nusair MB, Rajpurohit N, Alpert MA. Chronic Inflammation and Coronary Atherosclerosis in Patients with End-Stage Renal Disease. *Cardiorenal Med* 2012; (2): 117-124
 26. Olafiranye F, Kyaw W, Olafiranye O. Resolution of dialyzer membrane-associated thrombocytopenia with use of cellulose triacetate membrane: a case report. *Case Rep Med* 2011; 20 (11): 134-145
 27. Palmer SC, Rabindranath KS, Craig JC, Roderick PJ, Locatelli F, Strippoli GF. High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12 (9): CD005016 pub 2
 28. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 17 (23): 2337-2343.
 29. Piroddi M, Pilolli F, Aritomi M, Galli F. Vitamin E as a functional and biocompatibility modifier of synthetic hemodialyzer membranes: an overview of the literature on vitamin E-modified hemodialyzer membranes. *Am J Nephrol* 2012; 35 (6): 559-572
 30. Poon PY, Szeto CC, Kwan BC, et al. Relationship between serum levels of tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and the survival of Chinese peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2012; 25 (17): 466-471
 31. Post JB. Thrombocytopenia associated with use of a bio-compatible hemodialysis membrane: a case report. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (6): 25-28
 32. Puchades MJ, Saez G, Muñoz MC, Gonzalez M, Torregrosa I, Juan I, Miguel A. Study of oxidative stress in patients with advanced renal disease and undergoing either hemodialysis or peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 2013; 80 (9): 177-186
 33. Rao M, Jaber BL, Balakrishnan VS. Inflammatory biomarkers and cardiovascular risk: association or cause and effect? *Semin Dial* 2006; 28 (19): 129-135
 34. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 4 (98): 731-733
 35. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; (344): 1959-1965
 36. Sakai Y. Polymethylmethacrylate membrane with a series of serendipity. *Contrib Nephrol* 2011; (173): 137-147
 37. Sawires HK, Mohamed WA, Schaalán MF. High-flux and low-flux dialysis membranes and levels of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in children with chronic kidney failure. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6 (5): 366-372
 38. Scand J. Traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Urol Nephrol* 2004; (38): 405-416
 39. Senthilkumar S, Rajesh S, Jayalakshmi A, Mohan D. Biocompatibility studies of polyacrylonitrile membranes modified with carboxylated polyetherimide. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2013; 33 (7): 3615-3626
 40. Shtilman MI. Immobilization on polymer. *VSP. Utrecht - Трпкю.*, 1993; 3-496
 41. Shum HP, Chan KC, Kwan MC, Yan WW. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection. *Hong Kong Med J* 2013; 3 (12): 320-327
 42. Sniderman AD, Solhpour A, Alama A, Williams K, Sloand JA. Cardiovascular death in dialysis patients: lessons we can learn from AURORA. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; (5): 335-340
 43. Stanković-Popović V, Popović D, Dimković N, Maksić D, Vasilijević S, Colić M, Vucinić Z, Radjen S, Milčić B. Influence of peritoneal dialysis solution biocompatibility on long-term survival of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and the technique itself. *Vojnosanit Pregl* 2013; 70 (4): 352-362
 44. Taylor SP, Taylor BT. Healthcare-associated pneumonia in hemodialysis patients: Clinical outcomes in patients treated with narrow versus broad spectrum antibiotic therapy. *Respirology* 2012; 5 (12): 243-250
 45. Urbani A, Lupisella S, Sirolli V, Bucci S, Amoroso L, Pavone B, Pieroni L, Sacchetta P, Bonomini M. Proteomic analysis of protein adsorption capacity of different haemodialysis membranes. *Mol Biosyst* 2012; 8 (4): 1029-1039
 46. Williams D. The role of nitric oxide in biocompatibility. *Med Device Technol* 2008; 19 (7): 8-10
 47. Yoo HH, Martin LC, Kochi AC, et al. Could albumin level explain the higher mortality in hemodialysis patients with pulmonary hypertension? *BMC Nephrol* 2012; (13): 80-85
 48. Басов НИ, Земсков ВН. Комплемент и его роль в регуляции иммунологических реакций. *Успехи соврем биол* 1982; (24): 51-58
 49. Валуев ЛИ. Итоги науки и техники [Химия и технология высокомолекулярных соединений. Т. 16], ред. Н.А. Платэ, ВИНТИ, М., 1976; 3-210
 50. Васильев АН, Губарь НЯ, Смирнов АВ, Суглобова ЕД. Опыт применения преддилюционной онлайн гемодиализации у больных с терминальной почечной недостаточностью. *Нефрология* 2008; 4 (12): 18-25
 51. Даугирдас ДТ, Блейк ПД, Инг ТС. Руководство по диализу. 3-е изд., Триада, Тверь, 2003; 6-386
 52. Жозефович М, Жозефонвич ЖЖ. Полимерные материалы. *Всес Химич Общ* 1985; 30 (4): 410-419
 53. Зорчева РИ, Икономов ВХ, Паскалев ДН. Онлайн

- гемодиализации и удаление фосфатов у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2013; 1 (17): 9–14
54. Зубаиров ДМ. *Биохимия свертывания крови*. Медицина, М., 1978; 3–58
55. Казарян ПА, Баблюян АС, Егиазарян КВ. Мембранные аспекты патогенеза терминальной почечной недостаточности. *Нефрология* 2008; 4 (12): 26–31
56. Килстейн ЯТ, Флизер Д. Продленный ежедневный диализ. *Нефрология* 2008; 2 (12): 5–15
57. Кузнецов АЮ, Петров АК, Макрянский ВА. Синтетические полимеры медицинского назначения. *Тез Всес симпоз*. 1989; (1): 103–104
58. Перепечко ИИ. *Введение в физику полимеров*. Химия, М., 1978; 5–312
59. Полухина ЕВ, Москаленко НВ, Канин ЕС и др. Случай выраженной метастатической кальцификации периаортикулярных тканей у пациента на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2013; 4 (17): 23–27
60. Разъяснение для использования территориальными органами ФАС России при определении товарных границ рынка медицинского оборудования и рынка расходных материалов для гемодиализа, 2009 г.
61. Севастьянов ВИ, Ласкина ОВ, Новикова СП, и др. Современные гемосовместимые материалы для сердечно-сосудистой хирургии. В: Шумаков ВИ, ред. ВНИИМИ, М., 1987; 3–73
62. Севастьянов ВИ. Биоматериалы медицинского назначения. *Трансплантология и искусственные органы. Тезисы докладов I Всероссийского съезда по трансплантологии и искусственным органам* (Москва, 8–10 октября 1998 г.). М., 1998; 100
63. Севастьянов ВИ. Биосовместимость. Медицина, М., 1999; 4–368
64. Смурова ЕВ, Доброва НВ. Итоги науки и техники (Серия: Химия и технология высокомолекулярных соединений). ВИНТИ, М., 1976; 3–60
65. Уорд АМ, Уичер ДжТ. *Иммунохимия в клинической лабораторной практике*. Медицина, М., 1981; 3–236
66. Штильман МИ. *Полимеры медико-биологического назначения*. ИКЦ Академкнига, М., 2006; 5–400
67. Шумаков ВИ. *Искусственные органы*. Медицина, М., 1990; 4–80
68. Яковенко АА, Яковлев ВД, Асанина ЮЮ, Кучер АГ. Роль хронического воспаления в патогенезе «уремической недостаточности питания» у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2009; 1 (13): 20–24

Поступила в редакцию 10.06.2013 г.

Принята в печать 04.09.2013 г.

© Ф.У.Дзгоева, Т.М.Гатагонова, З.Х.Кочисова, О.В.Хамицаева, Б.Г.Базаева, З.К.Кадзаева, А.Т.Дзуцева, Т.Л.Бестаева, 2013
УДК [616.61-008.64-036.11:612.015.32:611.127]:61.001.57

*Ф.У. Дзгоева¹, Т.М. Гатагонова², З.Х. Кочисова¹, О.В. Хамицаева¹,
Б.Г. Базаева², З.К. Кадзаева³, А.Т. Дзуцева³, Т.Л. Бестаева⁴*

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТИПОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*F.U. Dzgoeva, T.M. Gatagonova, Z.Kh. Kochisova, B.G. Bazaeva,
O.V. Khamitsaeva, Z.K. Kadzaeva, A.T. Dzutseva, T.L. Bestaeva*

INTERRELATION OF TYPES OF REMODELLING OF THE LEFT VENTRICLE WITH OKSIDATIVE STRESS, PHOSPHORUS-CALCIUM AND LIPIDIC EXCHANGE IN END-STAGE RENAL FAILURE

¹Кафедра терапии факультета последипломного образования, ²кафедра поликлинической терапии с внутренними болезнями педиатрического и стоматологического факультетов и фтизиопульмонологии Северо-Осетинской государственной медицинской академии Минздрава России; ³отделение гемодиализа, ⁴отделение нефрологии Республиканской клинической больницы, г. Владикавказ

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – уточнение роли и анализ современных представлений о биомаркерах морфофункциональных изменений миокарда и крупных артерий у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 105 больных (57 женщин и 48 мужчин в возрасте от 23 до 62 лет), получающих лечение программным гемодиализом. Исследование включало определение уровня фосфора, кальция, паратгормона (ПТГ), адипонектина, гомоцистеина, лептина, малонового диальдегида (МДА), активности каталазы и супероксиддисмутазы (СОД), эритроцитарных индексов, ферритина и трансферрина крови. Эхокардиографию с доплерографией проводили на аппарате «Алока 4000». Определяли геометрию левого желудочка (ЛЖ), его систолическую и диастолическую функцию, толщину комплекса интима–медиа (КИМ) общих сонных и бедренных артерий. Терапия включала коррекцию анемии, артериальной гипертензии, нарушений фосфорно-кальциевого обмена. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Высокие концентрации ПТГ, фосфора, кальция, гомоцистеина, лептина коррелировали с выраженностью анемии, тяжестью диастолической и систолической дисфункции и ГЛЖ. Повышение уровня МДА и снижение активности каталазы и СОД коррелировали с тяжестью морфофункциональных изменений кардиоваскулярной системы у обследованных. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Повышение уровня биохимических маркеров фосфорно-кальциевого обмена, оксидативного стресса и дислипидемии у больных с ТПН, коррелирующие со степенью поражения кардиоваскулярной системы, подтверждает их значительную роль в развитии кардиоваскулярных осложнений при ТПН.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые заболевания, биохимические маркеры.

ABSTRACT

AIM. To ascertain role and analysis of modern concepts of biochemical markers of morphofunctional myocardium and large arteries alterations in patients with end-stage renal failure (ESRF). **PATIENTS AND METHODS.** A total of 105 patients (57 females and 48 males aged 23-62 years) on hemodialysis participated in the study. The patients were examined clinically with estimation of the levels of parathormone, calcium, phosphorus, adiponectin, homocysteine, leptin, malondialdehyde (MDA) and the activities of catalase and superoxide dismutase (SOD), erythrocytic indexes, serum ferritin and blood transferrin. Echocardiography with Doppler sonography were made on Aloka-4000 unit for an assessment of left ventricular geometry, diastolic and systolic function including intima-media complex thickness (IMC) of carotid and femoral arteries. Therapeutic policy included correction of anemia, arterial hypertension, phosphorus-calcium metabolism. **RESULTS.** The higher concentrations of parathormone, calcium, phosphorus, homocysteine and leptin correlated with anemia intensity, severity of diastolic and systolic dysfunction and LVH. The higher concentration of MDA and decreased activities of catalase and SOD correlated with the severity of functional changes in the cardiovascular system in examined patients. **CONCLUSION.** The increase of level of biochemical markers of calcium-phosphorus metabolism, oxidative stress and dyslipidemia in patients with end-stage renal failure, which correlate with cardiovascular system damage level, confirm its important role in the development of cardiovascular complications in ESRF.

Key words: chronic kidney disease, cardiovascular diseases, biochemical markers.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТПН) остаются высокими. Почечная дисфункция считается независимым предиктором кардиоваскулярных осложнений, риск которых увеличивается по мере увеличения тяжести хронической болезни почек (ХБП) [1, 2]. Патология сердечно-сосудистой системы при ХБП проявляется в виде ишемической болезни сердца (стенокардия, острый коронарный синдром или внезапная сердечная смерть), цереброваскулярных заболеваний со снижением когнитивной функции, застойной сердечной недостаточности [3, 4]. Сосудистые поражения обусловлены, прежде всего, атеросклерозом и кальцификацией, в то время как кардиомиопатия включает в себя фиброз кардиомиоцитов, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) и развитие его систолической и диастолической дисфункции (СД и ДД) [5]. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний можно условно разделить на традиционные и нетрадиционные. Первая группа хорошо изучена и представлена, в первую очередь, дислипидемией, инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией (АГ). Роль второй группы, к которой относят гиперпаратиреоз, дизэлектролитемия, анемию, гемодинамические перегрузки, воспаление, гипергомоцистеинемию, оценивается все еще не так однозначно [6, 7]. Биологически активные вещества, в избыточном количестве образующиеся при нарушении обменных процессов и приобретающие у почечных больных свойства уремических токсинов, расцениваются как биомаркеры поражения, прежде всего, сердечно-сосудистой системы [6, 8].

Целью настоящего исследования явилось уточнение роли и анализ современных представлений о биомаркерах морфофункциональных изменений миокарда и крупных артерий у больных с ТПН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 105 больных с ТПН, из них 57 женщин и 48 мужчин в возрасте от 23 до 62 лет. Все больные получали адекватную терапию гемодиализом (ГД) (Kt/V $1,37 \pm 0,1$) в отделении гемодиализа Республиканской клинической больницы. Длительность ГД лечения составила от 18 до 46 мес.

Общеклиническое обследование включало определение уровня альбумина, холестерина, электролитного состава (натрий, калий), показателей азотистого обмена (креатинин, мочевины) крови, скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ [9]. Данные общеклинического обследова-

ования в общей группе больных представлены в табл. 1.

Для определения вида и тяжести анемии в динамике исследовали показатели гемопоэза: гемоглобин (Hb), гематокрит (Ht), эритроцитарные индексы. Состояние обмена железа определяли по концентрации ферритина сыворотки крови с использованием коммерческих наборов фирмы «DR GInternationale, Inc.» (Германия) методом иммуноферментного исследования на аппарате «Microplate Reader Model 550» (США) и по коэффициенту насыщения трансферрина железом (КНТж). Уровень ферритина <100 нг/мл расценивали как снижение запасов железа в организме, КНТж $<20\%$ – как снижение биодоступности железа. Определяли ионизированный кальций, фосфор, ПТГ методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах («Abbot Labs.», США).

Уровень гомоцистеина в сыворотке крови определяли иммуноферментным (ИФА) методом с использованием диагностических наборов фирмы «Axis-Shield» (Норвегия) на анализаторе «TECAN» (США). Уровень лептина в сыворотке крови определяли ИФА-методом с использованием диагностических наборов фирмы «DVC» (Канада). Уровень адипонектина определяли ИФА-методом с использованием наборов «BioVendor» (Чехия) на анализаторе фирмы «TECAN» (США).

Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) исследовали по данным изменения концен-

Таблица 1

Демографические и клиничко-лабораторные показатели в общей группе больных, $X \pm m$

| Показатели | Больные с ТПН n=105 |
|--|------------------------|
| Возраст (лет) | 50,5 ± 12,7 |
| Пол (жен/муж) | 57 / 48 |
| Hb (г/л) | 101,4 ± 11,5 |
| Ht (%) | 28,59 ± 2,15 |
| Креатинин (ммоль/л) | 0,69 ± 0,11 |
| Мочевина (ммоль/л) | 18,25 ± 3,07 |
| СКФ (мл/мин) | 18,3 ± 2,1 |
| Систолическое АД (мм рт. ст.) | 165,71 ± 19,71 |
| Диастолическое АД (мм рт. ст.) | 85,5 ± 8,07 |
| Пульсовое АД (мм рт. ст.) | 80,7 ± 6,4 |
| Общий белок (г/л) | 58,25 ± 8,25 |
| Альбумин (г/л) | 30,7 ± 1,3 |
| К (ммоль/л) | 5,41 ± 0,18 |
| Са (ммоль/л) | 2,36 ± 0,67 |
| Р (ммоль/л) | 2,34 ± 0,86 |
| Са × Р (ммоль ² /л ²) | 5,52 ± 0,62 |
| Паратгормон (пг/мл) | 520,20 ± 122,7 |
| Функциональный класс СН | 2,5 ± 0,6 |
| Продолжительность ГД (мес) | 36,37 ± 8,69 |

трации малонового диальдегида (МДА) – вторичного продукта перекисного окисления липидов – в плазме крови с использованием тиобарбитуровой кислоты по методу Т. Osacawa (1980), о состоянии антиоксидантной защиты клеток судили по активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД), определяемой методом аутоокисления адреналина, и каталазы, определяемой по методу М.А. Королюка (1988).

Эхокардиографию с доплерографией проводили на аппарате «Алока 4000». Определяли конечный диастолический диаметр (КДД), конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, индекс конечного диастолического диаметра (ИКДД), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле R.V. Devereux: $1,04 \times [(ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДД)^3 - КДД^3] - 13,6$. ИММЛЖ рассчитывался как отношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела. ГЛЖ диагностировали при ИММЛЖ >125 г/м² для мужчин и >110 г/м² для женщин. Для оценки геометрии левого желудочка применяли классификацию J. Gottdiener [10] на основании расчета ИКДД и относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ. Согласно ей, ИКДД равен диаметру ЛЖ в конце диастолы, разделённому на площадь поверхности тела. Относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ определяли по формуле $ОТС = 2 \times ЗСЛЖ / КДДЛЖ$.

По данной классификации выделяют следующие виды гипертрофии ЛЖ:

1. концентрическая гипертрофия: ИММЛЖ больше нормы, ИКДД $\leq 3,1$ см/м², ОТС $\geq 0,45$;
2. эксцентрическая гипертрофия: ИММЛЖ больше нормы, ИКДД $\leq 3,1$ см/м², ОТС $< 0,45$;
3. эксцентрическая дилатационная гипертрофия: ИММЛЖ больше нормы, ИКДД $> 3,1$ см/м², ОТС $< 0,45$;
4. смешанная (концентрическая дилатационная): ИММЛЖ больше нормы, ИКДД $> 3,1$ см/м², ОТС $\geq 0,45$.

Для оценки систолической функции определяли фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, диастолической – максимальную скорость раннего диастолического наполнения E, максимальную скорость позднего диастолического наполнения A, E/A, время изоволюмического расслабления – IVRT ЛЖ. В зависимости от величины E/A и IVRT выделяли следующие виды диастолической дисфункции (ДД): нарушение релаксации – I тип ДД, псевдонормальный – II тип ДД, рестриктивный – III тип ДД.

Исследования функционального состояния ЛЖ

проводили на второй день после сеанса ГД в относительно нормоволевическом состоянии.

Толщину комплекса интима–медиа (КИМ) общих сонных и общих бедренных артерий определяли УЗИ в В-режиме линейным высокочастотным датчиком в положении больного на спине. Утолщением КИМ считали увеличение ее более чем 0,9 мм.

Терапия включала коррекцию анемии, АГ, нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Всем больным, находящимся на программном ГД, назначали антианемическую терапию препаратами эритропоэтина (альфа- и бета-эритропоэтин – эпрекс и рекормон) и препаратом парентерального железа (венофер), при которой доза и кратность введения препаратов соответствовали общепринятым рекомендациям и тяжести анемии. Для коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена (минеральных и костных нарушений – МКН) использовали фосфатбиндеры и активные метаболиты витамина D.

К критериям исключения относили: возраст старше 65 лет, инфекционные заболевания любой локализации в активной фазе, системные заболевания сосудов и соединительной ткани, сопровождающиеся полиорганной недостаточностью; перенесенный инфаркт миокарда или стенокардию высоких функциональных классов; митральную регургитацию более II степени (ввиду независимого влияния объемной перегрузки на диастолическую дисфункцию ЛЖ); тяжелые нарушения сердечного ритма. Систолическую и диастолическую хроническую сердечную недостаточность диагностировали и оценивали согласно Национальным рекомендациям ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр, 2009 год) [11].

Статистическую обработку полученных данных проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Достоверность различий средних величин при сравнении несвязанных переменных оценивалась с помощью U-теста Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили с вычислением коэффициента корреляции Rs Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У значительного большинства больных – 87 (82,2%) к началу исследования были выявлены различные варианты ремоделирования миокарда ЛЖ, у 18 (17,1%) – нормальная геометрия ЛЖ. Развитие концентрической ГЛЖ, которую связывают с адаптацией сердца к гемодинамическим перегрузкам при АГ, отмечено у 32 (30,4%) из 105 человек. Эксцентрическая ГЛЖ, характеризующаяся утолщением стенок ЛЖ и возникающая при перегрузке объемом,

отмечена у 35 (33,3%) больных. Эксцентрическая дилатационная ГЛЖ, т.е. ГЛЖ, сочетающаяся с увеличением линейных размеров и объемов левых камер сердца, выявлена у 14 (13,33%) больных. Наиболее тяжелая клинически и прогностически ГЛЖ – концентрическая дилатационная (или смешанная) ГЛЖ, характеризующаяся значительным утолщением стенок ЛЖ в сочетании с увеличением его полости, выявлена у 6 (5,7%) больных. Данные клинико-лабораторного и инструментального обследования больных в группах, выделенных в зависимости от варианта ГЛЖ, представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, по мере нарастания тяжести ГЛЖ от концентрической до концентрической дилатационной нарастала анемия, АГ, достигавшие наибольших значений при дилатационных вариантах ГЛЖ – эксцентрической дилатационной и концентрической дилатационной ГЛЖ. Выявлено достоверное снижение показателей, отражающих систолическую функцию сердца, в группах больных с наиболее тяжелыми вариантами ГЛЖ – эксцентрической дилатационной ($p < 0,01$) и концентрической дилатационной ($p < 0,01$), в которых ФВ достоверно уменьшилась по сравнению с таковой у больных с нормальной геометрией ЛЖ. Диастолическая функция (ДФ) оставалась сохранной в группе больных с нормальной геометрией ЛЖ. В группе больных с концентрической ГЛЖ показатели трансмитрального кровотока свидетельствовали о преимущественном развитии ДД I типа – нарушении релаксации

– у 23 человек. Показатели ДФ в группе больных с эксцентрическими вариантами ГЛЖ свидетельствовали о наличии как I типа ДД (у 4 больных с эксцентрической ГЛЖ), так и II типа ДД – псевдонормального, который преобладал в обеих группах больных (у 31 при эксцентрической и 9 при эксцентрической дилатационной ГЛЖ). Диагностировать псевдонормальный тип ДД и дифференцировать его с нормальным ТМК позволяла сниженная ФВ, выраженная анемия на фоне тяжелых форм ГЛЖ, при которых нарушается диастолическое наполнение ЛЖ, а анемия способствует увеличению амплитуды пика Е, возможно, за счет снижения вязкости крови и силы трения, что сопровождается нормализацией показателей ТМК в группе больных с псевдонормальным типом ДД: $E/A > 1$ при увеличении IVRT до $104,8 \pm 3,3$ мс ($p < 0,01$) и $103,4 \pm 4,9$ мс ($p < 0,01$) соответственно при эксцентрической и эксцентрической дилатационной ГЛЖ. В группе больных с концентрической дилатационной ГЛЖ изменения ДФ характеризовались увеличением по сравнению с нормой максимальной скорости раннего диастолического наполнения – Е – до $1,33 \pm 0,09$ м/с ($p < 0,001$), снижением максимальной скорости позднего диастолического наполнения – А до $0,41 \pm 0,04$ м/с ($p < 0,05$), что свидетельствовало о развитии преимущественно рестриктивного варианта ДД.

Хронические перегрузки объемом (при анемии или в связи с недостаточностью артериовенозной фистулы) – один из основных факторов, обуслав-

Таблица 2

Данные клинико-лабораторного и инструментального обследования больных с ТПН в группах, выделенных в зависимости от варианта ГЛЖ

| Показатель (норма) | Нормальная геометрия ЛЖ, n=18 | Концентрическая ГЛЖ, n=32 | Эксцентрическая ГЛЖ, n=35 | Эксцентрическая дилатационная ГЛЖ, n=14 | Концентрическая дилатационная ГЛЖ, n=6 |
|---|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|---|--|
| Креатинин, ммоль/л | 0,69±0,03 | 0,76±0,07 | 0,71±0,11 | 0,84±0,05* | 0,79±0,07 |
| Hb, г/л | 122,4±7,3 | 103,3±4,2* | 97,4±7,3* | 89,3±8,2** | 83,1±4,3*** |
| Ht% | 33,7±1,1 | 29,43±1,3* | 28,79±1,3** | 23,71±1,7*** | 21,74±2,07**** |
| Систолическое АД, мм рт. ст. | 147,1±3,4 | 153,4±5,2* | 173,7±8,3** | 179,2±7,1** | 189,4±6,8**** |
| Пульсовое АД, мм рт. ст. | 64,1±2,3 | 63,1±3,1 | 86,1±2,5** | 85,1±3,7** | 99,1±4,3**** |
| ОТС (<45 отн. ед.) | 0,43±0,03 | 0,60±0,04** | 0,44±0,02 | 0,36±0,03 | 0,48±0,03 |
| ИКДД/(≤3,1 см/м ²) | 2,47±0,11 | 2,68±0,09 | 3,1±0,13** | 3,4±0,21** | 3,3±0,19** |
| ИММЛЖ (<110 г/м ² –ж <125 г/м ² –м) | 101,2±8,1 | 152,2±10,3** | 139,2±9,6** | 178,5±8,2** | 243,3±14,3**** |
| ФВ (>60%) | 69,25±2,3 | 53,72±5,2** | 54,46±3,6** | 43,31±3,1*** | 46,93±6,5**** |
| Е (0,8–1,3 м/с) | 0,77±0,05 | 0,51±0,04*** | 0,78±0,07 | 0,76±0,08 | 1,33±0,09**** |
| А (0,5–0,8 м/с) | 0,49±0,03 | 0,92±0,04*** | 0,53±0,04 | 0,52±0,02 | 0,41±0,02**** |
| Е/А (1–2,5) | 1,59±0,06 | 0,55±0,08*** | 1,46±0,09 | 1,46±0,1 | 3,0±0,04**** |
| IVRT (55–90 мс) | 87,7±3,2 | 109,6±4,4*** | 104,8±3,3 | 103,4±4,9* | 53,2±4,7**** |

Примечание. Достоверность различий между показателями при нормальной геометрии ЛЖ и всеми представленными вариантами ГЛЖ: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; достоверность различий между концентрической и концентрической дилатационной, эксцентрической и эксцентрической дилатационной ГЛЖ: • $p < 0,05$; •• $p < 0,01$; ••• $p < 0,001$; U – тест Манна–Уитни. ФВ – фракция выброса, Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения, А – максимальная скорость позднего диастолического наполнения, IVRT – время изоволюмического расслабления.

ливающих дилатацию артерий и гипертрофию внутренней и средней (интима-медиа) оболочки их стенки, приводящих к снижению проводящей и демпфирующей функции сосуда.

Как свидетельствуют данные табл. 3, толщина КИМ общих сонных и бедренных артерий (КИМ_{ОСА} и КИМ_{ОБА}) нарастала по мере изменения вариантов геометрии ЛЖ от нормальной до эксцентрической дилатационной и смешанной – концентрической дилатационной ГЛЖ. Атеросклеротические бляшки встречались в обоих сосудистых бассейнах с одинаковой частотой (44 и 45%). Больные с наличием атеросклеротических бляшек характеризовались большей величиной КИМ как бедренных, так и сонных артерий. Величина КИМ общих сонных и бедренных артерий у больных с дилатационными вариантами ГЛЖ прямо коррелировал с пульсовым АД ($R_s=0,51$, $p=0,04$ и $R_s=0,53$, $p=0,03$ соответственно для КИМ_{ОБА} и КИМ_{ОСА}) и ТЗСЛЖ ($R_s=0,44$, $p=0,047$ и $R_s=0,54$, $p=0,02$ соответственно для КИМ_{ОБА} и КИМ_{ОСА}).

Исследование фосфорно-кальциевого и липидного обмена, а также свободнорадикального окисления у больных с ТПН в группах, выделенных в зависимости от варианта ГЛЖ (табл. 4), позволило выявить умеренную гиперкальциемию, повышение уровня фосфора и ПТГ, нараставшие по мере утяжеления варианта ГЛЖ от концентрической до концентрической дилатационной; увеличение концентрации прооксиданта – МДА, гомоцистеина и лептина, с одной стороны, с другой – снижение активности антиоксидантных ферментов – СОД и каталазы, а также адипонектина, степень которого также соответствовала тяжести варианта ГЛЖ.

Исследование фосфорно-кальциевого обмена, свободнорадикального окисления и липидного обмена в группах больных, выделенных в зависимости от типа ДД ЛЖ (табл.5), выявило увеличение показателей фосфорно-кальциевого метаболизма с более выраженной гиперфосфатемией, гиперпаратиреозом; рост показателей липидного обмена – лептина и гомоцистеина, также как увеличение концентрации МДА, и снижение уровня антиоксидантных ферментов-СОД и каталазы и умеренного снижения содержания адипонектина по мере нарастания тяжести ДД ЛЖ.

Таким образом, у обследованных нами пациентов была выявлена высокая частота сердечно-сосудистых осложнений, в том числе АГ, снижения ФВ ЛЖ, различных вариантов ГЛЖ, нарушения ДФ ЛЖ, увеличения толщины КИМ в обоих сосудистых бассейнах, сопровождавшихся нарушениями минерально-костного и липидного обмена, активацией свобод-

норадикального окисления – оксидативного стресса, характерных для больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на программном ГД.

ОБСУЖДЕНИЕ

У всех обследованных нами больных с ТПН выявлялись различные варианты поражения сердечно-сосудистой системы, связанные с атеросклеротическим и артериосклеротическим ремоделированием сосудов, проявлявшиеся ГЛЖ, ДД и СД. Их развитие в последние годы связывают с такими негемодинамическими факторами, как увеличение концентрации ряда биологически активных веществ, содержание которых изменяется в зависимости от выраженности почечной недостаточности [12, 13]. В ряде исследований подобные вещества расценены как уремические токсины и биомаркеры поражения, прежде всего, сердечно-сосудистой системы. К ним относят соединения различной биохимической природы (ферменты, гормоны, витамины, белки, липиды и др.), преимущественно эндогенного происхождения [14, 15]. Нами исследована взаимосвязь ряда биомаркеров с различными вариантами ремоделирования и функциональных изменений ЛЖ и крупных артерий, связанных с нарушениями липидного и фосфорно-кальциевого обмена, с усилением свободнорадикального окисления у больных, находившихся на диализной терапии.

Среди них лептин – биомаркер поражения сердечно-сосудистой системы при ТПН – белок, продукция которого тесно связана с генетическими механизмами ожирения, синтезируется в адипоцитах, обладает атерогенным и тромбогенным воздействием на сердечно-сосудистую систему [16]. Установлено, что взаимосвязь между количеством лептина и заболеваниями сердечно-сосудистой системы существует вне зависимости от других факторов риска, таких как курение, гиперхолестеринемия, высокое АД и обусловлена влиянием лептина на эластичность артерий. В нашем исследовании была выявлена прямая корреляция между уровнем лептина и величиной КИМ_{ОБА} и КИМ_{ОСА}. Кроме того, высокий уровень лептина увеличивает вероятность возникновения тромбоэмболических осложнений. Тромбообразование стимулируется взаимодействием между лептином и рецепторами к нему, расположенными на тромбоцитах [17, 18]. Имеются данные о том, что у больных с почечной недостаточностью плазменный лептин коррелирует с некоторыми маркерами атеросклероза [18]. Повышение лептина при ХБП связано не только со снижением СКФ, но и уменьшением катаболизма в почечных паренхиматозных клетках, а также повы-

Таблица 3

Толщина комплекса интима–медиа общих сонных и бедренных артерий в группах больных, выделенных в зависимости от вида гипертрофии левого желудочка

| Показатель (норма) | Нормальная геометрия ЛЖ, n=18 | Концентрическая ГЛЖ, n=32 | Эксцентрическая ГЛЖ, n=35 | Эксцентрическая дилатационная ГЛЖ, n=14 | Концентрическая дилатационная ГЛЖ, n=6 |
|----------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|---|--|
| КИМ _{ОСА} (<9 мм) | 1,03±0,02 | 1,32±0,03* | 1,46±0,03** | 1,94±0,03** | 2,04±0,02** |
| КИМ _{ОБА} (<9 мм) | 1,01± 0,03 | 1,24±0,02* | 1,34± 0,04** | 1,89±0,02** | 2,01±0,02** |

Примечание. Достоверность различий между показателями при нормальной геометрии и всеми представленными вариантами ГЛЖ: *p<0,05; **p<0,01; достоверность различий между концентрической и концентрической дилатационной, эксцентрической и эксцентрической дилатационной ГЛЖ: •p<0,05; ••p<0,01; •••p<0,001. КИМ_{ОСА} – толщина комплекса интима–медиа общих сонных артерий, КИМ_{ОБА} – толщина комплекса интима–медиа общих бедренных артерий.

Таблица 4

Показатели фосфорно-кальциевого и липидного обмена, свободнорадикального окисления у больных с ТПН в группах, выделенных в зависимости от варианта ГЛЖ

| Показатель | Нормальная геометрия ЛЖ, n=18 | Концентрическая ГЛЖ, n=25 | Эксцентрическая ГЛЖ, n=30 | Эксцентрическая дилатационная ГЛЖ, n=19 | Концентрическая дилатационная ГЛЖ, n=13 |
|-----------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|---|---|
| Креатинин, моль/л | 0,69±0,03 | 0,76±0,07 | 0,71±0,11 | 0,84±0,05* | 0,79±0,07 |
| Нв, г/л | 122,4±7,3 | 103,3±4,2* | 97,4±7,3* | 89,3±8,2** | 83,1±4,3** |
| Са, ммоль/л | 2,01±0,1 | 2,02±0,09 | 2,08±0,07 | 2,18±0,04* | 2,22±0,1** |
| Р, ммоль/л | 1,4±0,06 | 1,4±0,04 | 1,8±0,02* | 2,4±0,05** | 2,8±0,07** |
| ПТГ, пг/мл | 308±169 | 329±174* | 339±218* | 376±279** | 524±352** |
| МДА, нмоль/л | 3,86±0,4 | 5,43±0,15* | 6,2± 0,31** | 6,9 ± 0,43** | 7,1 ± 0,36** |
| Каталаза, мкат/л | 2,9±0,09 | 3,0±0,18 | 2,2±0,11* | 1,6±0,06** | 1,7±0,12** |
| СОД, нмоль/л | 0,92±0,01 | 0,81±0,04 | 0,76±0,02* | 0,74±0,02* | 0,52±0,01** |
| Гомоцистеин, мкмоль/л | 28,01± 1,12 | 31,46±2,04 | 40,53±2,06* | 44,24±2,011** | 45,44±2,01** |
| Лептин, нг/мл | 21,34±2,03 | 25,37±1,77 | 33,41±2,51* | 37,94±2,62** | 37,85±3,32** |
| Адипонектин, мкг/мл | 15,87± 1,17 | 15,21±1,18 | 12,91± 1,04 | 10,23± 1,01* | 1,56± 1,06** |

Примечание. Достоверность различий между показателями при нормальной геометрии и всеми представленными вариантами ГЛЖ: *p<0,05; **p<0,01; достоверность различий между концентрической и концентрической дилатационной, эксцентрической и эксцентрической дилатационной ГЛЖ: •p<0,05; ••p<0,01; •••p<0,001. ПТГ – паратгормон, МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутазы; U – тест Манна–Уитни.

шением его синтеза, связанными с иммунологическими и метаболическими факторами, такими как фактор некроза опухоли-α (TNF-α) и инсулин [8, 18]. Показано, что лептин индуцирует пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, стимулирует экспрессию трансформирующего фактора роста-β (ТФР-β), а также участвует в активации локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует развитию гиперфильтрации, протеинурии, стойкого снижения почечного кровотока и в конечном счете – гломерулосклероза [16, 18]. Лептин участвует в активации синтеза эндотелина-1, обладающего не только вазоконстрикторным, но и выраженными профибриногенными свойствами при непосредственном воздействии на рецепторы интерстициальных фибробластов и стимуляцию окислительного стресса [18]. У обследованных нами больных уровень лептина повышался

по мере нарастания тяжести ГЛЖ и ДД, достигая наибольших значений при рестриктивном варианте ДД и дилатационных вариантах эксцентрической и концентрической ГЛЖ.

Адипонектин – выделенный из адипоцитов коллагеноподобный белок, в большом количестве присутствует в плазме крови. Считают, что адипонектин обладает антиатерогенными и противовоспалительными свойствами [19]. Содержание его в плазме крови снижено при АГ. Низкий уровень адипонектина связывают с развитием инсулинорезистентности и формированием гипертрофии миокарда и неоинтимы сосудов. Это предполагает возможность его использования для коррекции ГЛЖ [20]. Выявлена связь адипонектина с ремоделированием кардиомиоцитов. Способность ослаблять степень гипертрофии ЛЖ связывают со стимуляцией сигнального пути, зависящего от

**Показатели фосфорно-кальциевого и липидного обмена,
свободнорадикального окисления в группах больных, выделенных в зависимости
от типа диастолической функции ЛЖ**

| Тип ДД, n=105 | Нормальная ДФ, n=21 | Нарушение релаксации – I тип ДД, n=26 | Псевдонормальный – II тип ДД, n=48 | Рестриктивный – III тип ДД, n=10 |
|--------------------------|---------------------|--|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Креатинин, ммоль/л | 0,64±0,02 | 0,76±0,07 | 0,71±0,11• | 0,84±0,05*• |
| Нв, г/л | 122,4±7,3 | 103,3±4,2* | 97,4±7,3*• | 89,3±8,2**•• |
| Са, ммоль/л | 2,21±0,1 | 2,14±0,06 | 2,41±0,1*• | 2,38±0,04*• |
| Р, ммоль/л | 1,4±0,09 | 1,8±0,2 | 2,1±0,08*• | 2,4±0,07**•• |
| ПТГ, пг/мл | 319±149 | 346±179 | 419±216*• | 478±245**•• |
| МДА, нмоль/л | 5,23±0,18 | 6,3±0,29 | 6,5±0,53** | 7,6±0,39**• |
| Каталаза, мкат/л | 3,6±0,10 | 3,2±0,08 | 2,8±0,08*• | 1,06±0,05**•• |
| СОД, нмоль/л | 2,9±0,09 | 2,1±0,04* | 0,92±0,03**•• | 0,81±0,01**•• |
| Гомоцистеин, мкмоль/л | 28,01±1,12 | 35,47±2,07* | 40,63±2,03**• | 41,23±2,07**• |
| Лептин, нг/мл | 19,34±1,64 | 5,37±1,77* | 35,42±2,81**•• | 37,45±2,81**•• |
| Адипонектин, мкг/мл | 15,02±2,05 | 14,71±1,06* | 12,03±1,03*• | 8,32±0,98**•• |

Примечание. Достоверность различий между показателями при нормальной ДФ и всеми представленными вариантами ДД: *p<0,05; **p<0,01; достоверность различий между I и II типом ДД; между I и III типом ДД: •p<0,05; ••p<0,01; •••p<0,001; между I и III. U тест Манна–Уитни. ПТГ – паратгормон, МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутаза.

АМФ-киназы в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках [21]. Снижение уровня адипонектина крови вместе с повышением уровня TNF-α расценивают как фактор развития сосудистых нарушений и инсулинорезистентности, т.е. метаболического синдрома [21, 22]. Несмотря на то, что у обследованных нами больных не отмечено значительного снижения уровня адипонектина плазмы в целом (диапазон нормальных значений велик), выявлено достоверное снижение уровня адипонектина по мере ухудшения диастолической функции ЛЖ и нарастания тяжести морфологических изменений миокарда ЛЖ, а также обратная корреляция с уровнем лептина в общей группе больных.

Несмотря на противоречивость данных о роли гипергомоцистеинемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений, многие ретроспективные и проспективные исследования показали ее связь с развитием венозных и артериальных тромбозов, тромбоэмболии легочной артерии, инсультов и инфаркта миокарда [23]. При сочетании гипергомоцистеинемии и сахарного диабета чаще возникают сосудистые осложнения – заболевания периферических сосудов, нефропатия и ретинопатия [24]. У большинства обследованных нами уремиических больных гипергомоцистеинемия была менее выражена в группах пациентов с относительно сохранной структурой и функцией ЛЖ (см. табл. 4, 5).

Вторичный гиперпаратиреоз (или нарушения минерального и костного обмена) при ТПН оказывают значительное влияние на ремоделирование миокарда и сосудов, стимулируя активность фибробластов и формирование фиброза миокарда, повышая концентрацию внутриклеточного кальция и способствуя усилению гипертрофических

процессов в миокарде с развитием различных вариантов ГЛЖ [25, 26]. Роль гиперпаратиреоза несомненна в развитии кальцификации сосудистой системы, ведущей к атеросклеротическому и артериосклеротическому ремоделированию артерий, увеличению ТИМ и жесткости сосудов, нарушению демпфирующей функции, что особенно выражено на аорте и крупных артериях. Согласно данным исследований последних лет, прогрессирование кальцификации сосудов зависит в значительной мере от продолжительности почечной недостаточности [27]. Гиперкальциемия и гиперфосфатемия представляются несомненными факторами риска кальцификации сосудистой стенки у больных с ТПН. Их воздействие обусловлено как пассивной преципитацией кальция и фосфора, так и активным влиянием на фенотип гладкомышечных клеток с превращением их в остеобластоподобные клетки, начинающие продуцировать минеральное вещество кости и становящиеся источниками кальцификации [28]. В последние годы выявлены белки-индукторы (остеокальцин, остеоонектин) и белки-ингибиторы (остеопротегерин, остеоопонтин) кальцификации сосудов, нарушение равновесия которых усиливает ремоделирование сосудов [5, 23]. В нашем исследовании выраженность минеральных костных нарушений нарастала по мере усугубления ДД ЛЖ и тяжести ГЛЖ (см. табл. 4, 5).

Промежуточные продукты окислительного метаболизма и, прежде всего, свободные радикалы при избыточном образовании становятся важным звеном в патогенезе повреждения эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, в которых субэндотелиальное окисление липопротеинов низкой плотности – ЛПНП – приводит

к нарушению функции эндотелия с развитием тяжелых осложнений, таких как ретинопатия, микроальбуминурия и др. [28, 29]. Превращения одного из наиболее активных свободных радикалов – супероксид-аниона кислорода (O_2^-) – приводят к образованию активных окислителей, которым ряд авторов отводят ключевую роль в патогенезе атеросклероза, в том числе связанную с блокированием активности NO-синтазы с инактивацией и снижением биодоступности NO, индуцирующими дисфункцию эндотелия [30]. В проведенном нами исследовании показано, что уровень одного из наиболее токсичных прооксидантов – продукта перекисного окисления липидов МДА – достоверно повышался при всех вариантах ГЛЖ и ДД ЛЖ, а активность ведущих факторов антиоксидантной защиты – ферментов СОД и каталазы – снижалась (см. табл. 4, 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных с ТПН, находящихся на ГД, выявлены различные варианты ремоделирования миокарда ЛЖ и крупных артерий, нарушения систолической и диастолической функции ЛЖ, выраженность которых коррелирует с избыточной концентрацией биологически активных веществ – метаболитов свободнорадикального окисления, фосфорно-кальциевого и липидного обмена, играющих значительную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у уремиических больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер арх* 2004; 6:39-46
2. Coll V, Betriu A, Martinez-Alonso M, Borrás M. et al. Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease: usefulness of non-invasive tests in cardiovascular assessment. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3017-3025
3. Батюшин ММ, Врублевская НС. Клинические проявления поражения почек при хронической сердечной недостаточности. *Нефрология* 2010; 14(4): 27-30
4. Смирнов АВ. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011; 15(2):11-19
5. Добронравов ВА. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho. *Нефрология* 2011; 15(4):11-20
6. Дзгоева ФУ, Гатагонова ТМ, Кадзаева ЗК и др. Гипертрофия левого желудочка в терминальной стадии почечной недостаточности и возможность обратного ее развития в результате коррекции анемии и артериальной гипертензии. *Тер арх* 2011; 6:42-46
7. Desai AS, Toto R, Jarolim P. et al. Association Between Cardiac Biomarkers and the Development of ESRD in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Anemia, and CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(5):717-728
8. Park SH, Stenvinkel P, Lindholm B. Cardiovascular biomark-

- ers in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2012 Jan; 22(1):120-127
9. Levey AS. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-612
10. Рыбакова МК, Алехин МН, Митьков ВВ. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. Видар, М.: 2008: 501
11. Рекомендации ВНОК. Диагностика и лечение ХСН. 3-й пересмотр. *Сердечная недостаточность* 2010; 11 (1):83-86
12. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Levy D, Fox CS. Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2008; 102: 47-53
13. Смирнов АВ, Волков ММ, Добронравов ВА. Кардиопротективные эффекты D-гормона у больных с хронической болезнью почек: обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2009; 13(1) :30-38
14. Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC et al. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int* 2011 Oct; 80(8):806-821
15. Qasim AN, Rafeek H, Rasania SP. Cardiovascular risk factors and mitral annular calcification in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2013 Feb; 226(2):419-424
16. Zoccali C, Mallamaci F. Adiponectin and leptin in chronic kidney disease: causal factors or mere risk markers? *J Ren Nutr* 2011 Jan; 21(1):87-91
17. Lekawanvijit S, Kompa A, Wang B et al. Cardiorenal Syndrome. The Emerging Role of Protein-Bound Uremic Toxins. *Circulation Research* 2012; 111: 1470-1483
18. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 189: 47-60
19. Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Funahashi T et al. Adiponectin in chronic kidney disease is related more to metabolic disturbances than to decline in renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(1): 129-134
20. Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H et al. Association of the circulating adiponectin concentration with coronary in-stent restenosis in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (6): 1640-1647
21. Bacchetta J, Boutroy S, Guebre-Egziabher F et al. The relationship between adipokines, osteocalcin and bone quality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(10): 3120-3125
22. Fuerst M, Taylor C, Wright B et al. Inhibition of smooth muscle cell proliferation by adiponectin requires proteolytic conversion to its globular form. *J Endocrinol* 2012; 215: 107-117
23. Perna AF, Ingrosso D, Violetti E et al. Hyperhomocysteinemia in uremia – a red flag in a disrupted circuit. *Semin Dial* 2009; 22: 351-356
24. Kaul S, Zadeh AA, Shah PK. Homocysteine hypothesis for atherothrombotic cardiovascular disease not validated. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 914-923
25. Волков ММ, Смирнов АВ. Рентгенологическая оценка кальцификации брюшной аорты у больных с хронической болезнью почек, получающих гемодиализ: частота выявления и ассоциированные факторы. *Нефрология* 2010; 14(3):37-45
26. McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW et al. Determinants of arterial stiffness in chronic kidney disease stage 3. *PLoS One* 2013; 8(1):55-64
27. Волков ММ. Биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек 1-5 стадий. *Нефрология* 2009; 13(3):49-51
28. Spasovski G, Massy Z, Vanholder R. Phosphate metabolism in chronic kidney disease: from pathophysiology to clinical management. *Semin Dial* 2009; 22: 357-362
29. Дзгоева ФУ, Гатагонова ТМ, Дзугоева ФС и др. Роль свободнорадикального окисления в развитии сердечно-сосудистых осложнений при хронической почечной недостаточности. *Тер арх* 2010; 1:51-56
30. Seung-Kwon M, Ju W. systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013; 346:f10

Поступила в редакцию 19.06.2013 г.

Принята в печать 04.09.2013 г.

© Н.В.Агранович, 2013
УДК 616.61-036.12-02:616.1

Н.В. Агранович¹

ОБОСНОВАНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

N.V. Agranovich

THE RATIONALE AND EFFECTIVENESS OF PRECAUTION AND TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASES PATIENTS IN OUT-PATIENT CONDITIONS

¹Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ – оценить возможность и эффективность лечения больных с заболеваниями почек и мочевыводящих путей в амбулаторно-поликлинических условиях. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В статье представлены результаты комплексного анализа эффективности и экономичности деятельности дневного стационара поликлиники в сравнении с круглосуточным стационаром при лечении больных с заболеваниями почек. Показана необходимость активизирования и совершенствования профилактической работы в амбулаторном звене с целью снижения уровня патологии органов мочевой системы. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Изучение экономической эффективности использования стационара дневного пребывания при лечении больных с ХБП в сравнении с таковой в круглосуточном стационаре показало, что экономия денежных средств в 2012 году составила около 750 тыс. руб. Эффективность лечения при обеих формах оказания медицинской помощи была идентичной и составила $76,11 \pm 2,32$ и $78,19 \pm 2,21\%$ соответственно ($p > 0,05$). Не выявлено статистически достоверных различий между оценкой пациентами качества медицинской помощи в условиях дневного ($8,1 \pm 0,92$ балла) и круглосуточного ($8,02 \pm 0,68$ балла) стационара. Показана необходимость и целесообразность расширения сети стационаров дневного пребывания с преимуществом оказания медицинской помощи на уровне поликлиники в стационаре дневного пребывания и круглосуточном стационаре.

Ключевые слова: заболевания почек, амбулаторно-поликлиническое звено, эффективность, экономичность.

ABSTRACT

AIM OF THE STUDY – to assess the availability and effectiveness of treatment of patients with diseases of the kidneys and urinary tract in out-patient conditions. **PATIENTS AND METHODS.** The article presents the results of a comprehensive analysis of the efficiency and economy of the activities of the day hospital versus clinic 24-hour hospital in the treatment of patients with kidney disease. Shows the need to activate and improve preventive work in outpatient link to reduce pathology level in organs of the urinary system. **THE RESULTS.** Study of the cost-effectiveness of using day hospital in treatment of patients with CKD versus one in the 24-hour hospital showed that cash savings in 2012 year was about 750 thousand rub. The effectiveness of treatment with both forms of medical assistance was identical and made $76,11 \pm 2.32\%$ and $78,19 \pm 2.21\%$, respectively ($p > 0.05$). Found no reliable differences between patient's assessment of quality of medical care in the day (8.1 ± 0.92 points) and 24-hour hospital (8.02 ± 0.68 points). Shows the necessity and reasonability of day hospital network extension with continuity of medical care delivery at outpatient hospital, day hospital and 24-hour hospital.

Key words: kidney disease, outpatient unit, effectiveness, efficiency.

ВВЕДЕНИЕ

Здоровье населения является индикатором социально-экономического развития и благосостояния государства, при этом высокую медико-социальную значимость имеет распространенность хронических неинфекционных заболеваний, уровень инвалидизации и смертности населения.

Статистические исследования последних лет

показали, что на фоне снижения обращаемости населения в медицинские учреждения по поводу острых заболеваний происходит рост хронической патологии, приводящей к повышению уровня временной нетрудоспособности и инвалидизации населения [1–3]. Это относится ко многим заболеваниям соматического характера, не составляют исключения и заболевания мочевыделительной системы.

Ставропольский край входит в десятку самых неблагоприятных регионов России по заболеваемости почек и мочевыводящих путей [3]. Не-

Агранович Н.В. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии. Тел.: (88652) 37-06-91, E-mail: naganovich@mail.ru

благоприятные климатические и экологические условия Ставропольского края, такие, как большие перепады температуры воздуха зимой и летом, повышенная ветреность, отсутствие очищенной питьевой воды и минимально благоприятных санитарно-гигиенических условий в некоторых степных и горных районах края, расположение крупных химических предприятий (бытовой химии, химических удобрений, технического углерода, урановых разработок и т.д.) способствуют росту почечной заболеваемости [4].

Отмечается значительное увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста среди пациентов с патологией почек и мочевыводящей системы. Помимо модифицируемого фактора (возраст), у данного контингента больных все большую роль играет коморбидность (доброкачественная гиперплазия предстательной железы, простатит, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, заболевания бронхолегочной системы и т.д.) [2, 5].

Часто заболевания почек и мочевыводящих путей начинаются и длительное время протекают без выраженных клинических симптомов. Хронизация процесса на фоне малосимптомных и латентных форм заболеваний почек является самой частой причиной развития такого грозного осложнения, как терминальная хроническая почечная недостаточность, которая, в конечном итоге, подлежит лечению активными методами заместительной почечной терапии – хроническому гемодиализу и трансплантации почки. А это неизбежно сказывается на увеличении финансовых затрат на лечение.

Все перечисленные факторы приводят к значительному увеличению числа больных с хронической болезнью почек (ХБП), что требует поиска новых рациональных ресурсосберегающих форм и методов медицинского обслуживания населения.

Расширение и совершенствование стационарозамещающих форм оказания медицинской помощи больным с ХБП является одним из современных прогрессивных методов и способствует повышению уровня значимости амбулаторно-поликлинической помощи и рациональному использованию коечного фонда стационаров.

Таким образом, актуальность рассматриваемой темы предполагает совершенствование активных мероприятий, направленных на снижение уровня ХБП и оценку эффективности различных форм оказания специализированной медицинской помощи больным.

Цель данного исследования: оценить возможность и эффективность лечения больных с ХБП в амбулаторно-поликлинических условиях.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Одним из наиболее эффективных и менее затратных видов стационарозамещающих технологий являются стационары дневного пребывания [6–8]. Дневные стационары – это своего рода промежуточное звено между амбулаторно-поликлинической и стационарной помощью. Данная форма организации работы позволяет проводить в амбулаторных условиях диагностические, лечебные и реабилитационные мероприятия больным, которые до этого нуждались в госпитализации, но могли обойтись без круглосуточного медицинского наблюдения. Это в большей степени обосновывает эффективность и экономичность дневных стационаров, не снижая качества оказания медицинской помощи больным.

Оценивая эффективность и экономичность деятельности дневного стационара по сравнению с круглосуточным стационаром, нами был проведен сравнительный анализ работы дневного стационара одного из крупнейших поликлинических учреждений города Ставрополя МБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника г. Ставрополя» (КДП). КДП имеет в своей структуре дневной стационар на 23 койки: 8 терапевтических, 4 неврологических, 5 хирургических, 6 гинекологических. Объектом исследования мы выбрали дневной стационар терапевтического профиля, в котором проходили лечение больные с хроническими инфекционными заболеваниями, в том числе ХБП, в 2012 году. Распределение больных по стадиям ХБП осуществляли в соответствии с Национальными рекомендациями [9].

Пациенты стационара дневного пребывания были направлены участковыми терапевтами поликлиники для проведения планового курсового лечения при стабильном течении заболевания, не требующем круглосуточного наблюдения, проведения комплексных профилактических и оздоровительных мероприятий, проведения экспертизы состояния здоровья, степени утраты трудоспособности граждан и решения вопроса о направлении на МСЭК.

Больные, имеющие общее тяжелое состояние, требующее круглосуточного наблюдения и введения парентеральных лекарственных препаратов, необходимости соблюдения строгого постельного режима или значительные ограничения самостоятельного передвижения или самообслуживания, в дневной стационар не направлялись.

Показатель удовлетворенности пациентов указанных учреждений качеством оказания медицинской помощи оценивался по 10-балльной

шкале анонимного опросника, который включал вопросы по качеству предоставляемых услуг, полученных пациентом в лечебном учреждении за период лечения.

Для оценки качества жизни (КЖ) использовали методику SF-36 Health Status Survey, которая включала показатели физического состояния (PF), эмоционального состояния (RE), ролевого функционирования – влияния физического состояния на повседневную деятельность (RP), витальности (энергичности) (VT), выраженности болевого синдрома (BP), общего состояния здоровья (GH), социального функционирования (SF), психического здоровья (MH) [10–12].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение 2012 года в дневном стационаре терапевтического профиля было пролечено 410 человек, из них 68 – с ХБП, из них 43 женщины и 25 мужчин в возрасте от 19 до 76 лет: 19–40 лет – 14 человек, 41–60 лет – 18 человек, 60 лет и старше – 36 человек. По нозологическим формам (табл. 1) и тяжести заболевания (табл. 2) больные распределились следующим образом.

Длительность пребывания в дневном стационаре составляла от 12,3 (гломерулярные заболевания) до 20,2 дня (при уровне СКФ 60 мл/мин/1,73 м² и ниже). Нужно отметить, что 53,2% (36 чел.) составили пациенты старше 60 лет.

При анализе экономичности оказания квалифицированной медицинской помощи больным деятельность дневного стационара выгодно отличалась от круглосуточного стационара. Так, стоимость лечения одного пациента согласно «Тарифам на оплату законченного случая лечения заболевания», включенного в соответствующую клинику-статистическую группу заболеваний, оказанного за счет средств обязательного медицинского страхования в условиях дневного стационара, утвержденного на территории Ставропольского края», в среднем составила 585,3±23,4 руб. в день в терапевтическом стационаре. Учитывая среднюю продолжительность лечения и количество пролеченных больных, общие затраты на лечение больных в дневном стационаре МБУЗ КДП в 2012 году составили примерно 750 тыс. руб.

При такой же длительности лечения и таком же количестве пролеченных больных с аналогичной патологией стоимость лечения в круглосуточном стационаре составила бы около 1,5 млн руб. (из расчета средней стоимости 1 койко-дня в терапевтическом (нефрологическом) стационаре – 1200–1300 руб. (без проведения заместительной почечной терапии).

Таблица 1

Распределение больных дневного стационара по нозологическим формам заболеваний

| Клинический диагноз | Количество больных |
|---|--------------------|
| СД II тип, ДН. ХБП С2 | 13 |
| СД II тип, ДН. ХБП С1 | 11 |
| СД I тип, ДН. ХБП С2 | 1 |
| Хронический пиелонефрит, обострение. ХБП С1 | 14 |
| Хронический пиелонефрит, обострение. ХБП С2 | 9 |
| Хронический пиелонефрит. ХБП С3а | 4 |
| ГБ III ст., Гипертензионный нефросклероз. ХБП С1 | 6 |
| Аномалия развития почек (частичное /полное удвоение), хр. пиелонефрит. ХБП С2 | 2 |
| МКБ. ХБП С2 | 6 |
| МКБ. ХБП С3а | 1 |
| СКВ, волчаночный нефрит. ХБП С2 | 1 |

Таблица 2

Распределение больных с ХБП в дневном стационаре по уровню СКФ

| Стадия ХБП | Характеристика функции почек | Уровень СКФ | Количество больных |
|------------|---------------------------------------|-------------|--------------------|
| С1 | Высокая и оптимальная | >90 | 31 |
| С2 | Незначительно сниженная | 60–89 | 32 |
| С3а | Умеренно сниженная | 45–59 | 5 |
| С3б | Существенно сниженная | 30–44 | – |
| С4 | Резко сниженная | 15–29 | – |
| С5 | Терминальная почечная недостаточность | <15 | – |

Доля больных, выписанных со стабилизацией течения заболевания в группе, проходивших лечение в дневном стационаре КДП г. Ставрополя, составила 76,1,1±2,32%, а в группе круглосуточного нефрологического стационара городской больницы скорой медицинской помощи данный показатель составил 78,19±2,21% (p>0,05). Улучшение течения заболевания (стабилизация уровня АД, клинических и биохимических показателей крови и мочи и общего самочувствия) в результате проведенного лечения наблюдалось в 18,52±1,75 и 15,09±2,2% случаев соответственно, p>0,5. Трое больных, в связи с прогрессированием основного заболевания и с малой эффективностью консервативного лечения в дневном стационаре, для продолжения лечения и решения вопроса о более активных методах терапии были направлены в круглосуточный стационар: 1 пациент – СД I тип, ДН. ХБП С2 в эндокринологический и 2 пациента в урологический (с диагнозом: МКБ. ХБП С3а и

Хронический пиелонефрит. ХБП С3а). Как видно, различия незначительны, а эффективность лечения, по-видимому, заключается не в месте пребывания пациента, а в степени тяжести пациента на момент лечения и качестве оказания ему медицинской квалифицированной помощи. Вместе с тем, анализируя данный показатель, необходимо учитывать, что более высокие показатели стабилизации течения заболевания у пациентов дневного стационара могут быть связаны с тем, что в круглосуточный специализированный стационар направляются, как правило, тяжелые больные, имеющие почечные и внепочечные осложнения или прогрессирующее течение заболевания. Дневной стационар показан больным с ХБП для выполнения профилактического или планового лечения при его стабильном течении и отсутствии осложнений.

Показатель удовлетворенности пациентов указанных учреждений качеством оказания медицинской помощи, выставленный респондентами дневного и круглосуточного стационаров, также, в среднем, не выявил статистически достоверных различий и составил $8,1 \pm 0,92$ и $8,02 \pm 0,68$ балла соответственно. Уровень удовлетворенности пациентов стационара дневного пребывания качеством медицинской помощи соответствует круглосуточному стационару.

Вместе с тем, анализ показателей качества жизни в период прохождения лечения был несколько выше у больных дневного стационара, а наибольший положительный показатель был отмечен у пожилых пациентов (табл. 3).

Это объясняется стремлением большинства пожилых пациентов быть в процессе лечения вместе с родными, близкими, друзьями, не изменять привычки условий пребывания в домашней обстановке, посильное выполнение ими привычных обязанностей (уход за детьми, родителями и т. п.) и снижение вероятности психологического

травмирования больного и членов его семьи. Данный аспект дает возможность, в первую очередь, больным пожилого и старческого возраста в период лечения более активно формировать отношение к своему состоянию с оптимистических позиций, особенно чувство «удовлетворенности жизнью», необходимого для улучшения физического и психического здоровья.

ОБСУЖДЕНИЕ

Стержнем всей системы здравоохранения, направленной на снижение заболеваемости и укрепление здоровья населения, является профилактика. И именно в амбулаторно-поликлиническом звене должна проводиться основная профилактическая работа – участковыми терапевтами, фельдшерами амбулаторий и медицинских пунктов, семейными врачами путем разъяснительной и санитарно-просветительной работы с привлечением средств массовой информации (телевидение, радио, газеты, журналы, санбюллетени и т.д.). Важность и необходимость данной работы показали результаты проведенного нами ранее исследования [13] причин позднего выявления и роста запущенных форм хронических заболеваний мочевыводящих путей среди всех слоев населения края. Они выявили, что большой прирост почечных заболеваний дают ряд модифицируемых факторов, таких как:

- невнимательное и безответственное отношение людей к своему здоровью (не обращали внимания на появившиеся признаки заболевания, ожидали прохождения симптомов и проводили самолечение по совету знакомых, «бульварной» прессы) – 59% случаев;

- незнание основных клинических симптомов патологии почек и мочевыводящих путей – 23%, преимущественно сельские жители и молодежь;

- в 18% – нежелание или невозможность оставить работу на период обследования и лечения

Таблица 3

Показатели качества жизни после лечения в круглосуточном и дневном стационаре ($X \pm m$)

| Показатель качества жизни | Стационар больницы | Дневной стационар, КДП | p |
|--|--------------------|------------------------|---------|
| PF | $56,7 \pm 17,6$ | $67,2 \pm 15,3$ | НД |
| RP | $30,4 \pm 25,3$ | $51,4 \pm 29,4$ | < 0,005 |
| BP | $41,3 \pm 24,4$ | $40,5 \pm 26,2$ | НД |
| GH | $35,2 \pm 14,5$ | $38,3 \pm 14,4$ | НД |
| V | $43,3 \pm 19,8$ | $68,4 \pm 18,9$ | < 0,005 |
| SF | $78,6 \pm 22,3$ | $90,5 \pm 13,1$ | < 0,005 |
| RE | $42,3 \pm 24,2$ | $84,4 \pm 25,0$ | < 0,005 |
| MH | $46,5 \pm 17,2$ | $69,9 \pm 15,1$ | < 0,005 |
| Суммарный показатель физического здоровья | $163,6 \pm 81,8$ | $211,9 \pm 40,6$ | < 0,005 |
| Суммарный показатель психического здоровья | $210,7 \pm 83,5$ | $313,3 \pm 72,1$ | < 0,003 |

Примечание. Суммарный показатель физического здоровья – (PF+RP+BP+GH); суммарный показатель психического здоровья – (V+SF+RE+MH); НД – отсутствие достоверности различий между группами.

(страх потерять работу, высокую заработную плату и др.)

Значительная доля профилактической работы в амбулаторно-поликлинических условиях приходится на диспансерный этап. Тщательный отбор и регулярное наблюдение лиц, подлежащих диспансерному наблюдению, и в первую очередь, группу риска, позволит сократить не только частоту обострений заболевания, сохранить работоспособность пациентов, но и, что очень важно, отдалить диализный период. В группу повышенного риска развития ХБП для проведения диспансеризации должны быть включены:

- лица, часто болеющие острыми и хроническими воспалительными заболеваниями;
- лица, подвергающиеся токсическим (бытовым или профессиональным) воздействиям хлорированными углеводородами, органическими соединениями ртути, солями лития, хлор- и фосфорорганическими пестицидами, кадмием, бета-нафтолом и др.;
- женщины, имевшие патологию беременности в анамнезе или настоящее время;
- больные с заболеваниями, которые могут обусловить развитие ХБП (сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, туберкулез, остеомиелит и др.);
- люди, имеющие кровных родственников, страдающих любыми заболеваниями почек и мочевыводящих путей.

Лица, относящиеся к группе риска, не имеющие жалоб и клинических проявлений заболевания, должны наблюдаться участковыми терапевтами, семейными врачами или фельдшерами амбулаторий 1 раз в год. При этом должны проводиться физикальное обследование (опрос, осмотр, измерение АД) и рутинные клинические исследования (общий анализ крови и мочи). При появлении у пациентов группы риска каких-либо жалоб или подозрений на заболевание почек и мочевыводящих путей проводится более глубокое обследование с включением необходимых лабораторных и инструментальных методов обследования. При необходимости обследование должно проводиться в медицинских учреждениях более высокого звена с привлечением узких специалистов. При выявлении специфических симптомов и при впервые установленном диагнозе почечного заболевания обследование и лечение больного проводится в нефрологическом отделении стационара. В дальнейшем наблюдение, плановое и профилактическое лечение этих больных может проводиться в дневном стационаре поликлинического учреждения. При прогресси-

вании заболевания, возникновении осложнений или необходимости коррекции медикаментозной терапии или подготовки больного к началу лечения активными методами заместительной терапии больные должны быть направлены в специализированный стационар.

Важной частью профилактической работы является предупреждение перехода острого заболевания в хроническую форму. С этой целью все больные, перенесшие острый гломерулонефрит, острый пиелонефрит, а также ренальное ОПП, должны находиться на диспансерном наблюдении в течение 2 лет. Кратность и объем клинического и лабораторно-инструментального обследования определяются индивидуально в зависимости от конкретной формы заболевания, самочувствия больного и показателей предыдущего обследования.

Выводы

Всё вышеизложенное позволяет сделать вывод, что на современном этапе в условиях мегаполиса необходимо и целесообразно развивать практику дневных стационаров, как эффективную форму организации оказания медицинской помощи больным. Безусловно, это не означает подмену круглосуточных специализированных стационаров дневными. В ряде случаев для больных с ХБП показано только стационарное лечение, обусловленное тяжестью состояния больного, прогрессированием основного заболевания, наличием почечных и внепочечных осложнений, остро возникшим заболеванием почек, а также обследование при впервые установленном диагнозе почечной патологии. Вместе с тем, большинство хронических заболеваний почек и мочевыводящих путей, протекающих стабильно с медленным прогрессированием, не требующих постоянного круглосуточного наблюдения и частой коррекции проводимой терапии, целесообразно проводить амбулаторно, в частности в условиях стационара дневного пребывания. Это позволит обеспечить регулярный контроль заболевания и получение квалифицированной медицинской помощи большему количеству больных с ХБП. Кроме того, учитывая значительный рост патологии почек, в последние годы без увеличения коечного фонда обеспечить постоянное наблюдение всех больных с ХБП в условиях круглосуточного стационара не реально. Это создает увеличение очередности на госпитализацию и лишает возможности своевременно её получить тем пациентам, которым, безусловно, требуется стационарная помощь.

Рациональное использование стационарза-

щающих технологий, таких как дневные стационары, – эффективный путь расширения объема и доступности лечебно-профилактической помощи больным с ХБП в амбулаторно-поликлинических условиях.

Кроме того, перемещение части объемов медицинской помощи на уровень дневных стационаров позволит более рационально использовать дорогостоящий коечный фонд больниц, не снижая при этом качества лечения.

Правильная организация и активное проведение программы по профилактике, раннему выявлению в амбулаторно-поликлинических условиях, а также своевременное лечение заболеваний почек и мочевыводящих путей позволит уменьшить численность запущенных форм заболеваний, отсрочить диализный период лечения этих больных и, тем самым, снизить не только процент временной нетрудоспособности и инвалидизации населения, но и финансовые затраты на лечение больных в дальнейшем при помощи методов заместительной почечной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Овчаров ВК, Агранович НВ, Анисимов ИН. Состояние и перспективы развития нефрологической помощи в Ставропольском крае. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины* 2005; 3: 39-43
2. Батюшин ММ, Повилайтите ПЕ. Инфекции мочевых путей. Клиническая нефрология. Элиста, 2009; 420-424
3. Основные показатели здоровья и здравоохранения

Российской Федерации. (Статистические материалы). М., 2009; 31

4. Агранович НВ, Козаченко ОА, Соловьева НБ. Изучение вероятности развития и диагностики заболевания почек. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины* 2006; 4: 16-19

5. Агранович НВ, Кнышова СА. Особенности течения хронического пиелонефрита у лиц пожилого и старческого возраста. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2011; 3: 45-49

6. Бальзамова ЛА, Калининская АА, Нилова АГ, Королев ОП. Эффективность деятельности дневных стационаров в поликлинике. *Главный врач* 2005; 7: 44-48

7. Калининская АА, Стукалев АФ, Аликова ТТ. Стационар-замещающие формы медицинской помощи: организация и эффективность деятельности. *Здравоохранение Российской Федерации* 2008; 6: 5-8

8. Щепин ОП, Какорина ЕП, Флек ВО. Эффективность использования стационарозамещающих технологий в системе здравоохранения. МЦФЭР, М., 2006; 408 с

9. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. *Нефрология* 2012; 16(1): 89-115

10. Белова АН. Шкалы тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников / Под редакцией АН Беловой, ОИ Щепетовой. Антидор, М., 2002: 439 с

11. Шило ВЮ, Горин АА, Денисов АЮ. Трудовая реабилитация пациентов на программном гемодиализе. *Нефрология и диализ* 2002; 4: 274-276

12. Бабарыкина ЕВ, Васильева ЛМ, Смирнова ВА, Добронравов ИА. Качество жизни и выживаемость больных молодого возраста, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2003; 7: 41-45

13. Агранович НВ, Редько ЮП, Ермолаева НЮ. Влияние работы амбулаторно-поликлинического звена в новых условиях на качество оказания специализированной помощи больным с патологией почек. *Вестник медицины* 2006; 5: 5-8

Поступила в редакцию 19.06.2013 г.

Принята в печать 04.09.2013 г.

© А.А.Галушкин, М.М.Батюшин, В.П.Терентьев, Ю.Ю.Горблянский, 2013
УДК 616.61-036.12-02:616.1

А.А. Галушкин¹, М.М. Батюшин², В.П. Терентьев¹, Ю.Ю. Горблянский³

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ФАКТОРОВ РИСКА, КАК ИНСТРУМЕНТ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

A.A. Galushkin, M.M. Batjushin, V.P. Terentyev, U.U. Gorbljansky

COMPLEX ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, AS INSTRUMENT OF PROGNOSIS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE DEVELOPMENT

Государственное бюджетное образовательное учреждение «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ¹кафедра внутренних болезней №1, ²кафедра внутренних болезней №2, ³кафедра профессиональных болезней

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: разработка прогностической модели развития гипертонической нефропатии (ГН) путем комплексной оценки сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с артериальной гипертензией. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** в исследование было включено 330 пациентов с АГ, не имеющих хронической болезни почек (ХБП) в анамнезе, из них 303 (91,8%) больных составляли мужчины, 27 (8,2%) больных – женщины. У всех пациентов детально анализировался анамнез, производились антропометрические измерения, исследовались основные биохимические показатели крови, производился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определялась микроальбуминурия (МАУ), измерялось офисное артериальное давление (АД), проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), ультразвуковое исследование сердца. ГН диагностировалась при наличии альбуминурии более 15 мг/сут и/или снижении СКФ ниже 60 мл/мин. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов с ГН достоверно выше был уровень глюкозы в крови натощак, общего холестерина, триацилглицеридов и частота сердечных сокращений. Кроме того, выявлено, что факт достижения целевого уровня АД снижает риск развития ГН на 12% ($p=0,03$), а увеличение индекса массы тела от нормальных значений до III степени ожирения повышает риск развития ГН на 31% ($p=0,03$). По данным СМАД, одним из самых мощных факторов, влияющих на риск развития ГН, оказался показатель процента эпизодов гипертонии по САД. Метаболический синдром (МС) является самостоятельным фактором риска развития ГН. У пациентов с МС частота встречаемости ГН была достоверно выше по сравнению с больными с артериальной гипертензией без МС – 35,2 и 16,7% ($p=0,02$) соответственно. **ВЫВОДЫ:** использование комплексной оценки факторов риска и определения риска развития ГН является первоочередной задачей у пациентов с артериальной гипертензией. Все это позволяет определить необходимую тактику дальнейших лечебных мероприятий, направленных на профилактику возникновения гипертонической нефропатии на самых ранних этапах.

Ключевые слова: гипертоническая нефропатия, расчет риска.

ABSTRACT

THE AIM: consideration of predictive model of hypertensive nephropathy (HN) development by a complex assessment of cardiovascular risk factors at hypertensive patients. **MATERIALS AND METHODS:** 330 hypertensive patients without chronic kidney disease were included in research (male – 303 (91,8%) female – 27 (8,2%). At all patients was interview and physical examination, determine standard serum measurement, calculate glomerular filtration rate (GFR) and microalbuminuria (MAU), was defined office blood pressure (BP) and 24-hour blood pressure monitoring, echocardiography. MAU more 15 mg/days and/or GFR lower than 60 ml/min was markers of HN. **RESULTS:** At patients with HN was significantly increased level of serum glucose, cholesterol, triglycerides and heart rate. Normal BP and BMI reduce risk of development of HN by 12%. ($p=0,03$), and 31% ($p=0,03$), respectively. According to 24 hour blood pressure monitoring data one of the most powerful factors which influence at risk of HN development is hypertension episodes percentage factor. The Metabolic Syndrome (MetS) is independent risk factor of development of HN. At patients with MetS the frequency of occurrence of HN was authentically higher in comparison with patients with hypertension without MetS – 35,2% and 16,7% ($p=0,02$). **CONCLUSION:** use of a complex assessment of risk factors and definition of risk of development of HN is a priority at patients with hypertension. All this allows defining necessary tactics of the further medical actions directed on prevention of emergence of a HN at the early stages.

Key words: hypertensive nephropathy, risk calculation.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижение значительных успехов в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), распространенность болезней органов кровообращения остается крайне высокой [1, 2]. В 2008 году в мире от ССЗ погибло 17 миллионов человек, что составило 48% от всех случаев смерти (официальный сайт Всемирной организации здравоохранения – www.who.int). Положение в Российской Федерации (РФ) не отличается от общемирового. В 2010 году 26,1 человек на 1000 населения нашей страны страдали от болезней органов кровообращения (Российский статистический ежегодник, 2010, официальный сайт Федеральной службы государственной статистики РФ – gks.ru).

Среди болезней органов кровообращения преобладают заболевания, связанные с повышением артериального давления (АД). Кроме того, отмечается неуклонный рост данной патологии. По данным популяционных исследований, в мире в 2000 году распространенность артериальной гипертензии (АГ) составляла 25%, а к 2025 году прогнозируется увеличение числа больных с повышенным АД до 60% [3]. В РФ в 2000 году количество пациентов с АГ составляло 298,7 человек на 100 000 населения, а уже к 2010 году данный показатель увеличился до 609,2 человек на 100 000 населения, т.е. более чем в два раза (Российский статистический ежегодник, 2010). На сегодняшний день среди взрослого мужского населения распространенность АГ составляет 39,2% и 41,1% – среди женского [4].

АГ является важной проблемой современного здравоохранения, так как это независимый фактор развития большинства клинически манифестированных ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и её осложнений – инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сердечной недостаточности, заболеваний периферических артерий [5].

Наряду с сердцем и сосудами головного мозга, при АГ наиболее часто поражаются почки. В США в списке причин развития терминальной почечной недостаточности АГ стоит на втором месте после сахарного диабета. Ежегодно в США насчитывается около 30 тыс. новых случаев развития терминальной почечной недостаточности по причине повышенного АД. В РФ АГ занимает шестое место в структуре причин терминальной почечной недостаточности и составляет 3,8% от всего числа пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) [6]. Данный факт свидетельствует о слабой диагностике гипертонической нефропатии (ГН) в российской популяции.

Таким образом, разработка мер борьбы с осложнениями АГ, в частности, предупреждение развития поражения почек, является приоритетным направлением здравоохранения. Лидирующие позиции должны занять меры первичной и вторичной профилактики поражения почек, характеризующейся наибольшей эффективностью. Система мер по прогнозированию риска развития ГН является стратегической основой для разработки системы профилактики.

Цель исследования – разработка прогностической модели развития ГН путем комплексной оценки сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 330 пациентов с АГ, не имеющих хронической болезни почек (ХБП) в анамнезе, из них 303 (91,8%) больных составляли мужчины, 27 (8,2%) больных – женщины.

У всех пациентов детально анализировался анамнез, производились антропометрические измерения, включающие определение роста, массы тела, с расчетом индекса массы тела (ИМТ), объема талии (ОТ), объема бедер (ОБ) с расчетом отношения ОТ к ОБ (ОТ/ОБ). Проводилось трехкратное измерение АД с расчетом среднего гемодинамического артериального давления (СГАД). Кроме того, 206 (64,4%) пациентам выполнялось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с расчетом основных параметров. У всех пациентов исследовались основные биохимические параметры венозной крови: уровень мочевого кислоты, глюкозы натощак (ГЛЮтощ.), креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD, липидограмма с определением уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триацилглицеридов (ТАГ)), анализ мочи на наличие микроальбуминурии (МАУ).

Ультразвуковое исследование сердца (ЭХО КГ) с определением основных параметров было выполнено 161 (48,8%) пациенту. ГН диагностировали при наличии альбуминурии более 15 мг/сут и/или снижении СКФ ниже 60 мл/мин [7, 8]. ГН была выявлена у 94 обследованных (28,5%).

Метаболический синдром (МС) диагностировали на основании критериев, предложенных экспертами ВНОК по диагностике и лечению МС (2009) [9]. МС был выявлен у 210 (63,6%) пациентов.

Антигипертензивную терапию получали 76,6% пациентов. В том числе, блокаторы ренин-

ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – 59,7% юольных. Целевой уровень АД был достигнут лишь у 14,9% в целом и у 16,7%, получающих антигипертензивную терапию больных. Между группами пациентов с ГН и без ГН не было выявлено достоверных различий в проводимой терапии.

Статическая обработка полученных результатов проводилась с помощью набора прикладных программ «Microsoft Office 2007» for Windows XP и пакета прикладных статистических программ «STATISTICA 8.0». Отбор материала осуществляли, исходя из принципов достоверности и всесторонности освещения событий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам исследования было выявлено, что не все клинико-лабораторные показатели одинаково влияют на риск развития поражения почек у больных с повышенным АД. У пациентов с ГН достоверно выше были уровень ГЛЮтощ. (соответственно $5,25 \pm 0,18$ и $4,88 \pm 0,08$ ммоль/л), ОХС (соответственно $5,76 \pm 0,11$ и $5,35 \pm 0,07$ ммоль/л), ТАГ (соответственно $1,55 \pm 0,10$ и $1,16 \pm 0,04$ ммоль/л) и частота сердечных сокращений (ЧСС) по сравнению с пациентами без ГН (соответственно $80,0 \pm 1,5$ и $74,7 \pm 0,9$ уд/мин), $p < 0,05$. Кроме того, выявлено, что факт достижения целевого уровня АД снижает риск развития ГН на 12% ($p = 0,03$), а увеличение ИМТ от нормальных значений до III степени ожирения повышает риск развития ГН на 31% (ОШ=1,38, 95% ДИ 1,05–1,82).

Необходимо отметить, что риск развития ГН у пациентов с АГ выше при развитии в более молодом возрасте. Так, при развитии АГ в возрасте 30 лет риск развития ГН составляет 35,4%, тогда как при развитии АГ в 70-летнем возрасте данный показатель составляет 10% (ОШ=1,33, ДИ 1,02–2,1).

Одним из самых мощных факторов влияющих на риск развития ГН, оказался показатель процента эпизодов гипертонии по САД (ПЭгипер. САД). Риск развития ГН у пациентов с высоким процентом эпизодов гипертонии по САД составлял 34,4% и был достоверно выше по сравнению с пациентами, имевшими нормальный показатель (17,8%) (ОШ=1,9, ДИ 1,21–2,87).

МС является самостоятельным фактором риска

развития ГН. У пациентов с МС частота встречаемости ГН была достоверно выше по сравнению с больными с артериальной гипертензией без МС: соответственно 35,2 и 16,7%, $p = 0,02$.

В зависимости от количества дополнительных критериев МС достоверно увеличивается риск развития ГН, данные зависимости выражаются следующим уравнением логистической регрессии:

Риск ГН = $\exp(-1,4 + 0,28 \times \text{крМС}) / (1 + \exp(-1,4 + 0,28 \times \text{крМС}))$, $\chi^2 = 18,1$, $p < 0,001$, где

крМС = 0 – МС отсутствует;

крМС = 1 – 1 основной признак + 1 дополнительный признак МС;

крМС = 2 – 1 основной признак + 2 дополнительных признака МС;

крМС = 3 – 1 основной признак + 3 дополнительных признака МС;

крМС = 4 – 1 основной признак + 4 дополнительных признака МС.

Таблица наглядно показывает возрастание процента риска развития ГН в зависимости от количества критериев МС.

Учитывая все вышеперечисленные результаты, регрессионный линейный анализ позволяет нам создать комплексную таблицу расчета риска развития ГН, которая проста в обращении, что позволяет использовать её в практическом здравоохранении (рисунок).

Таблица основана на формуле:

ГН (%) = $[-0,71 \times + (0,102) \times \text{Длит. АД} + (0,04) \times \text{достижение ЦУ АД (0/1)} + (0,05) \times \text{ИМТ} + (0,128) \times \text{ГЛЮтощ.} + (0,05) \times \text{ОХС} + (0,183) \times \text{ТАГ} + (0,241) \times \text{ЧСС} + (0,082) \times \text{вариабельность АД (0/1)}]$

$R^2 = 0,16$, $F = 3,59$, $p = 0,05$, где

достижение ЦУ АД = 0 – АД меньше 130/80 мм рт. ст.;

достижение ЦУ АД = 1 – АД больше или равно 130/80 мм рт. ст.;

вариабельность АД = 0 – нормальная вариабельность АД (т.е не превышающая 15% по САД и ДАД в дневное и ночное время по данным СМАД);

вариабельность АД = 1 – повышенная вариабельность АД (т.е более 15% по САД и ДАД в дневное или ночное время по данным СМАД).

Результат: менее 19,1 – низкий риск, 19,1–23,4 – средний риск; 23,5–27,9 – высокий риск; 28 и более – очень высокий риск;

Риск развития ГН в зависимости от количества критериев МС

| Критерии МС | МС отсутствует | МС (1 осн. критерий + 1 доп.) | МС (1 осн. критерий + 2 доп.) | МС (1 осн. критерий + 3 доп.) | МС (1 осн. критерий + 4 доп.) |
|---------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Риск развития ГН, % | 19,8** | 24,6 | 30,2 | 36,4* | 43,1** |

* $p = 0,05$, ** $p = 0,03$.

АД более/равно 130/80 мм рт.ст. – **0,04 балла**

АД менее 130/80 мм рт.ст. – **0 баллов**

Повышенная вариабельность АД – **0,08 баллов**

Нормальная вариабельность АД – **0 баллов**

| | | | | | | | | | | |
|---------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Длит. АД, (года) | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | | |
| Баллы | 0,5 | 1,0 | 1,5 | 2,0 | 2,5 | 3,0 | 3,5 | 4,0 | | |
| ИМТ, (кг/м ²) | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | | | | |
| Баллы | 1 | 1,25 | 1,5 | 1,75 | 2 | 2,25 | | | | |
| ОХС (ммоль/л) | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | | |
| Баллы | 0,15 | 0,2 | 0,25 | 0,3 | 0,35 | 0,4 | 0,45 | 0,5 | | |
| ТАГ (ммоль/л) | 0,5 | 1 | 1,5 | 2 | 2,5 | 3 | 3,5 | 4 | | |
| Баллы | 0,1 | 0,2 | 0,3 | 0,4 | 0,5 | 0,6 | 0,7 | 0,8 | | |
| ГЛЮтощ. (ммоль/л) | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | | | | |
| Баллы | 0,38 | 0,51 | 0,65 | 0,76 | 0,9 | 1,02 | | | | |
| ЧСС (уд./мин.) | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 |
| Баллы | 13,3 | 14,5 | 15,7 | 16,9 | 18,1 | 19,3 | 20,5 | 21,7 | 22,9 | 24,1 |

Рисунок. Таблица расчета риска развития гипертонической нефропатии – для определения результата от полученной суммы баллов необходимо отнять 0,71 (согласно уравнению линейной регрессии).

АД – артериальное давление; Длит. АД – длительность артериальной гипертензии; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – концентрация общего холестерина сыворотки крови; ТАГ – концентрация триацилглицеридов сыворотки крови; ГЛЮтощ. – концентрация глюкозы сыворотки крови натощак; ЧСС – частота сердечных сокращений; МС – метаболический синдром.

Градации риска основана на частоте встречаемости ГН в исследуемой группе при определенном значении баллов. Так, среди пациентов с баллом ниже 19,1 ГН встречалась менее чем в 10% случаев, тогда как среди больных с суммой баллов более 28 данный показатель превышал 50%.

При сравнении групп по основным клинико-лабораторным показателям было выявлено, что пациенты с очень высоким риском развития ГН достоверно отличаются от больных с более низкой вероятностью возникновения поражения почек по метаболическим показателям (ОХС, ХС ЛПНП, ТАГ, ИМТ, ОТ/ОБ), а также гемодинамическим показателям [систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), СГАД, индекс времени (ИВ) САД и ДАД, время утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД, процент эпизодов гипертонии по САД, ЧСС].

МС у пациентов с низким риском развития ГН встречался в 24% случаев (все пациенты имели 1 основной и 2 дополнительных критерия МС), тогда как среди пациентов с очень высоким риском данный показатель составлял 95,6% ($p < 0,01$) с преобладанием пациентов с 1 основным и 3–4 дополнительными критериями (30% обследованных).

У пациентов очень высокого риска было более выражено ремоделирование миокарда (увеличение толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) – $12,2 \pm 0,4$ мм по сравнению с пациентами низкого риска – $10,8 \pm 0,3$ мм, соответственно,

$p < 0,05$, также преобладание пациентов с концентрической гипертрофией миокарда левого желудочка – 73,9% в группе с очень высоким риском по сравнению с группой низкого риска – 48% соответственно ($p < 0,05$).

Кроме того, у 6,7%* больных очень высокого риска развивались сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт миокарда или мозговой инсульт), тогда как данный показатель среди пациентов с низким, средним и высоким риском составлял 2,7%, 3,6%, 3,3% (* $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

К факторам риска в настоящее время относят ряд факторов внешней и внутренней среды, которые:

- Ассоциированы с большой частотой возникновения заболеваний, по данным одномоментных популяционных исследований.
- Увеличивают риск развития заболевания, по данным проспективных популяционных исследований.
- Их устранение или коррекция способствуют снижению риска развития заболевания или предупреждению обострений.

В концептуальной модели ХБП принято выделять факторы риска:

- повышающие восприимчивость почечной паренхимы к повреждающим агентам;
- инициации, повреждения почечной ткани;

- прогрессирования почечного повреждения;
 - терминальной почечной недостаточности, которые имеют значение для профилактики осложнений у больных, получающих заместительную почечную терапию.

Однако, с практической точки зрения, более рационально говорить о факторах риска развития прогрессирования ХБП, подразделяя их на немодифицируемые и потенциально модифицируемые [10].

Известно, что различные сердечно-сосудистые факторы риска ХБП выступают как инициальные, а также усиливающие негативное воздействие, факторы прогрессирования и факторы, увеличивающие возможность смертельного исхода, развитие терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН).

В нашем исследовании показано, что важную роль в развитии почечного повреждения в рамках повышенного АД играют такие потенциально модифицируемые факторы риска, как нарушения липидного обмена [повышение уровня ОХС, ТАГ, ХС ЛПНП, снижения ХС ЛПВП, нарушения углеводного обмена (повышение уровня ГЛЮтощ.), ожирение (повышение ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ), активация симпатической нервной системы (повышение ЧСС), а также воздействие повышенного АД (достижение ЦУ АД)].

В настоящее время доказано отрицательное влияние МС на почечную функцию и развитие ХБП. Данное влияние реализуется посредством нескольких патофизиологических механизмов, основным из которых является эндотелиальная дисфункция.

Помимо рутинных методов исследования, в систему прогнозирования ХБП было включено СМАД. Как предполагалось ранее, офисное измерение АД не может давать точную картину вероятности поражения органов мишеней при АГ, особенно в том случае, если речь идет о прогнозе развития микрососудистых осложнений, таких как ГН. Обнаружена важная роль величины процента эпизодов гипертонии по САД, вариабельности АД на развитие ХБП.

Не только сердечно-сосудистые факторы риска влияют на формирование ХБП, но и снижение почечной функции приводит к увеличению степени поражения сердечно-сосудистой системы, а также развитию осложнений (инфаркту миокарда и мозговому инсульту), которые, в свою очередь, приводят к прогрессивному снижению почечной функции. Все это формирует кардиоренальный континуум – патофизиологический «порочный»

круг, включающий в себя совокупность почечных и сердечно-сосудистых факторов риска и событий, влияющих друг на друга [11].

В своей статье А.В. Смирнов [12] указывает: «Медицина в целом, и надо думать нефрология как ее часть, станет: персонализированной (personalized), предсказательной (predictive), превентивной (preventive) и партнерской (participatory), т.е. приобретет формат П4». Предложенная нами методика может способствовать развитию трех из этих направлений: персонализированному предсказательному и превентивному, так как позволяет, с одной стороны, сделать профилактику и лечебные мероприятия индивидуальными для конкретного пациента группы риска, а с другой стороны – прогнозировать их эффективность.

ВЫВОДЫ

Развитие поражения почек у пациентов с артериальной гипертензией является важным звеном кардио-ренального континуума, способствующим формированию и прогрессированию почечного повреждения, а также развитию сердечно-сосудистых осложнений. Использование комплексной оценки факторов риска и определения риска развития ГН является первоочередной задачей у пациентов с артериальной гипертензией. Расчет риска развития хронической болезни почек способствует разделению пациентов на группы риска уже на этапе первичного обращения за медицинской помощью или на этапе скрининговых обследований. Все это позволяет определить необходимую тактику дальнейших лечебных мероприятий, направленных на профилактику возникновения гипертонической нефропатии на самых ранних этапах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Оганов РГ. Школа здоровья: Артериальная гипертония: руководство для врачей. Медицина, М.: 2008: 192
2. Bombardieri A, Bakris G. Chronic kidney disease and hypertension essentials 2011 – USA.: Jones & Bartlett learning, 2011: 148
3. Kearney PM. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223
4. Оганов РГ, Тимофеева ТН, Колтунов ИЕ. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (1):9-13
5. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, de Laet C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis. *Hypertension* 2005; 46(2):280–286
6. Бикбов БТ, Томилина НА. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) *Нефрология и диализ* 2009; 11(3):144-233
7. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney

disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 suppl 1): 1-266

8. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. *Нефрология* 2012; 16(1): 89-115

9. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). *Доктор.ру* 2010; 3: 15-18

10. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА. Концепция

факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек. *Нефрология* 2008; 12(1): 7-13

11. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3):7-15

12. Смирнов АВ. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011; 15(2): 11-19

Поступила в редакцию 07.06.2013 г.

Принята в печать 04.09.2013 г.

© В.В.Скибицкий, З.Т.Сокаева, А.В.Фендрикова, 2013
УДК 616-056.27-08.254.7-055

В.В. Скибицкий¹, З.Т. Сокаева¹, А.В. Фендрикова¹

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДКОРРИГИРУЮЩЕГО И НЕФРОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

V.V. Skibitsky, Z.T. Sokaeva, A.V. Fendrikova

GENDER CHARACTERISTICS OF LIPIDOCORRECTING AND NEPHROPROTECTING EFFECTS OF DIFFERENT VARIANTS OF HYPOLIPIDEMIC THERAPY APPLICATION TO PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить гендерные особенности липидкорректирующего и нефропротективного действия различных вариантов гиполипидемической терапии у пациентов с метаболическим синдромом (МС). **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 172 пациента с МС (81 мужчина и 91 женщина), которым был назначен оригинальный симвастатин (MSD) 20 мг/сут, обеспечивший достижение целевого уровня ХС ЛПНП у 29 больных. Остальные пациенты рандомизированы в 2 группы: в 1-й дозу симвастатина увеличили до 40 мг/сут, пациентам 2-й группы назначили фиксированную комбинацию «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» (MSD). Исходно, через 1, 2 и 6 мес оценивали показатели липидного профиля, С-реактивный белок (СРБ), микроальбуминурию (МАУ), креатинин крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (MDRD). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Симвастатин 40 мг/сут обеспечивал достижение ЦУ ХС ЛПНП у 81,2% мужчин и 55,9% женщин ($p < 0,05$), а комбинация «симвастатин + эзетимиб» – у 86,8% женщин и 64,1% мужчин ($p < 0,05$). Применение как симвастатина, так и фиксированной комбинации «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» обеспечивало достоверное уменьшение МАУ и увеличение СКФ независимо от пола, однако у мужчин применение статина оказывало более значимое влияние на функциональное состояние почек, тогда как терапия комбинацией «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» у женщин по степени изменений МАУ и СКФ превосходила таковую у мужчин. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Комбинированная терапия при МС обеспечивает более значимый липидкорректирующий и нефропротективный эффекты у женщин в сравнении с мужчинами.

Ключевые слова: гендерные различия, гиполипидемический эффект, функциональное состояние почек, симвастатин, эзетимиб.

ABSTRACT

OBJECTIVE: to evaluate gender characteristics of lipid correcting and nephroprotecting effects of different variants of hypolipidemic therapy application to patients with metabolic syndrome (MetS). **PATIENTS AND METHODS.** The research involves 172 patients with MetS (81 males and 91 females) who were administered original simvastatin (MSD) 20 mg/per day, achieving the target level low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in 29 patients. The remaining patients were randomized into 2 groups: in the first the dose of simvastatin was increased to 40 mg/per day, the second group patients were administered the fixed combination: simvastatin 20 mg + ezetimibe 10mg (MSD). Initially, after 1, 2 and 6 months data of lipid profile were evaluated, C-reactive protein (CRP), microalbuminuria, blood creatinin and glomerular filtration rate (GFR) (MDRD). **Results.** Simvastatin 40mg/per day ensured the attaining of a target level of LDL-C with 81.2 % of males and 55.9 % of females ($t < 0.05$), and the combination «simvastatin + ezetimibe» – 86,8 % of females and 64.1% of males ($t < 0.05$). The application of simvastatin, as well as the fixed combination «simvastatin 20mg + ezetimibe 10 mg» ensured the significant reduction of microalbuminuria and the increasing of GFR regardless of sex, nevertheless the application of statin made more significant effect on the renal function with males whereas the therapy with combination «simvastatin 20mg + ezetimibe 10mg» of females in the degree of change of microalbuminuria and GFR gave better results than the same treatment of males. **CONCLUSION.** The combined therapy with MetS provides more considerable lipid correcting and nephroprotecting effects on females compared with males.

Key words: gender differences, hypolipidemic effect, renal function, simvastatin, ezetimibe.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что метаболический синдром (МС) является значимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и часто ассоциирован с ухудшением функционального состояния почек [1–3]. Так, у пациентов с МС частота выявления хронической болезни почек (ХБП) в 1,64 раза выше, чем у лиц без МС [4]. Важную роль в развитии почечной дисфункции играет и дислипидемия, являющаяся одним из ключевых компонентов МС. Установлена взаимосвязь между неблагоприятными изменениями липидного спектра и функциональным состоянием почек, в частности, степенью снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развитием микроальбуминурии (МАУ) [5–7]. Хорошо известно, что обязательным компонентом терапии МС являются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, которые одновременно обладают и мощным нефропротективным свойством. Доказано, что и некоторые статины обеспечивают антипротеинурический эффект [8]. Кроме того, показана эффективность применения фиксированной комбинации симвастатина с эзетимибом у пациентов с выраженной ХБП [9]. При этом остаются практически неизученными гендерные особенности липидкорректирующей и нефропротективной эффективности различных вариантов гиполипидемической, в том числе комбинированной терапии у пациентов с МС.

В связи с этим целью исследования явилась оценка гендерных особенностей липидкорректирующего и нефропротективного действия различных вариантов гиполипидемической терапии у пациентов с метаболическим синдромом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 172 пациента с МС (81 мужчина и 91 женщина), медиана возраста 59 лет (52–67). Критериями включения в исследование являлись: 1) МС, диагностированный согласно критериям РМОАГ/ВНОК (2009) [10]; 2) дислипидемия; 3) наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

В исследование не включались больные, имеющие хотя бы один из критериев исключения: манифестные формы ИБС, перенесенные острый инфаркт миокарда и/или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за шесть месяцев до включения в исследование; хроническая сердечная недостаточность II–IV ФК (по NYHA); сложные нарушения ритма и проводимости; симптоматическая АГ; сахарный диабет типов 1 и 2; тяжелые соматические или психические заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз

в ближайшие годы; непереносимость статинов, эзетимиба.

Всем пациентам был назначен оригинальный симвастатин (MSD) 20 мг/сут. Через 1 мес терапии у 10 мужчин и 19 женщин был зафиксирован целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП); этих пациентов не включали в последующий анализ. Остальные больные (71 мужчина и 72 женщины) были рандомизированы в 2 группы: в 1-й группе (n=66, 32 мужчины и 34 женщины) доза симвастатина была увеличена до 40 мг/сут, во 2-й группе (n=77, 39 мужчин и 38 женщин) назначена фиксированная комбинация: симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг (MSD).

Всем пациентам исходно через 1, 2 и 6 мес определяли в крови концентрацию общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), С-реактивного белка (СРБ), креатинина (биохимический анализатор «SONY-LAB», радиоиммунологический набор фирмы «Hoffman La Roche», Швейцария). Холестерин липопротеидов низкой плотности рассчитывался по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + ТГ/2,2)$, индекс атерогенности (ИА) – по формуле Н.А. Климова: $ИА = (ОХС - ХС\ ЛПВП)/ХС\ ЛПНП$. Кроме того, исходно и через 6 мес проводилась оценка антропометрических параметров: измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), отношения ОТ/ОБ, индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывался по формуле Кетле, а также определение суточной экскреции альбумина с мочой (МАУ) (биохимический анализатор «KONELAB-30», Финляндия). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле MDRD, стадия ХБП определялась в соответствии с современными рекомендациями [11,12].

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом КубГМУ.

Обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным показателям производили с помощью U-критерия Манна–Уитни (для двух независимых групп), метода Краскела – Уоллиса и медианного теста (для трех и более независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп), по качественным – построением таблиц сопряженности и их анализа с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень статистической значимости – $p < 0,05$.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от пола до начала гиполипидемической терапии, Me (ДИ)

| Показатель | Мужчины (n=81) | Женщины (n=91) | p |
|---------------------------------|----------------------|---------------------|--------|
| Возраст, лет | 56,5 (50–64) | 61,0 (56–69) | 0,0057 |
| Длительность АГ, лет | 7 (5–11) | 8 (5–12) | 0,06 |
| ИМТ, кг/м ² | 32,9 (31,11–4,23) | 33,6 (32,0–35,8) | 0,44 |
| ОТ, см | 104,5 (98–110,5) | 103 (98–108) | 0,32 |
| ОБ, см | 108 (104–113) | 114 (109–119) | 0,0001 |
| ОТ/ОБ | 0,97 (0,95–0,98) | 0,9 (0,86–0,94) | 0,0001 |
| ОХС, ммоль/л | 5,7 (5,5–5,95) | 5,8 (5,6–6,1) | 0,001 |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л | 0,83 (0,78–0,9) | 0,84 (0,8–0,96) | 0,026 |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л | 3,81 (3,61–4,4) | 3,79 (3,63–4,19) | 0,08 |
| ТГ, ммоль/л | 2,27 (2,05–2,6) | 2,12 (1,97–2,46) | 0,99 |
| КА | 5,66 (5,1–6,48) | 5,7 (4,86–6,47) | 0,79 |
| СРБ, ед/л | 10,2 (9,3–12,6) | 9,0 (6,9–10,4) | 0,0001 |
| Систолическое АД, мм рт. ст. | 156,45 (152,1–163,4) | 158,8 (153,7–166,4) | 0,012 |
| Диастолическое АД, мм рт. ст. | 97,1 (91,95–100,4) | 98,7 (94,2–105,6) | 0,006 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 61,13 (55,7–71,3) | 59,9 (54,6–68,7) | 0,0001 |
| МАУ, мг/сут | 43,6 (38,4–54,2) | 44,4 (38,0–50,1) | n/d |

Таблица 2

Количество мужчин и женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне применения различных вариантов гиполипидемической терапии (n)

| Количество пациентов | Симвастатин 40 мг/сут | | Симвастатин 20 мг+эзетимиб 10 мг | |
|----------------------|-----------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------|
| | До лечения | Через 2 мес лечения | До лечения | Через 2 мес лечения |
| Мужчины, n=71 | 32 | 26 (81,2%)* | 39 | 25 (64,1%)** |
| Женщины, n=72 | 34 | 19 (55,9%) | 38 | 33 (86,8%)^ |

Примечание. В графе «до лечения» указано общее число больных, начавших принимать симвастатин в дозе 40 мг/сут; в графе «через 2 мес лечения» указано число больных, у которых удалось нормализовать показатели липидограммы; * достоверность различий между количеством пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП в группах мужчин и женщин на фоне терапии симвастатином 40 мг/сут (p=0,04); ** достоверность различий между количеством пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП в группах мужчин и женщин на фоне терапии, фиксированной комбинацией «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» (p=0,04); ^ достоверность различий между количеством женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне терапии симвастатином и фиксированной комбинацией «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» (p=0,008).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика включенных в исследование больных представлена в табл. 1, из которой следует, что до начала исследования группы мужчин и женщин статистически значимо различались по возрасту, уровню ОХС, ХС ЛПВП, СРБ, СКФ, систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД).

Применение симвастатина 40 мг/сут оказалось статистически значимо более эффективным у мужчин, чем у женщин: количество пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛПНП, составило соответственно 26 (81,2%) и 19 (55,9%) (табл. 2).

Вместе с тем, комбинированная терапия обеспечивала достижение целевого уровня ХС ЛПНП достоверно чаще у женщин, чем у мужчин: 33 (86,8%) против 25 (64,1%) (см. табл. 2). Больные, не достигшие целевых значений ХС ЛПНП, исключались из дальнейшего наблюдения.

Через 6 мес лечения во всех группах больных отмечалась положительная динамика основных показателей липидного спектра. Как следует из табл. 3 и 4, через 24 нед применения симвастатина 40 мг/сут и фиксированной комбинации «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» у мужчин наблюдалось достоверное снижение ОХС, ХС ЛПНП, КА и увеличение значений ХС ЛПВП. При этом степень снижения показателей была сопоставима как в группе симвастатина, так и фиксированной комбинации. У женщин использование комбинированной терапии сопровождалось более значимыми изменениями всех показателей липидного спектра в сравнении с терапией симвастатином 40 мг. Кроме того, при оценке гендерной эффективности фиксированной комбинации «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» оказалось, что изменение таких параметров, как ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, КА, было достоверно большим в группе женщин в сравнении с мужчинами (табл. 5).

Таблица 3

Динамика показателей липидного спектра, СРБ, МАУ, СКФ у мужчин на фоне применения симвастатина 40 мг/сут и фиксированной комбинации «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг»

| Вид терапии | Симвастатин 40 мг/сут (n=26) | | Симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг (n=25) | | p 1-2 |
|-------------|------------------------------|--------|---|--------|-------|
| | Исходно | Δ % | Исходно | Δ % | |
| Показатель | Через 24 нед | | Через 24 нед | | |
| | | | | | |
| ОХС | 5,8 (5,7–5,95) | -24,14 | 5,8 (5,3–6,1) | -24,66 | Н/Д |
| | 4,4 (4,34–4,49)* | | 4,37 (4,3–4,45)* | | |
| ХС ЛПВП | 0,97 (0,82–1,12) | 16,5 | 0,95 (0,83–1,05) | 16,84 | Н/Д |
| | 1,13 (1,05–1,18)* | | 1,11 (1,06–1,17)* | | |
| ХС ЛПНП | 3,74 (3,6–4,03) | -33,7 | 3,8 (3,52–4,01) | -34,74 | Н/Д |
| | 2,48 (2,38–2,50)* | | 2,48 (2,36–2,50)* | | |
| ТГ | 2,21 (2,02–2,6) | -22,6 | 2,24 (2,02–2,45) | -25,5 | 0,001 |
| | 1,71 (1,67–1,76)* | | 1,67 (1,63–1,7)* | | |
| КА | 5,16 (4,35–5,8) | -42,8 | 5,1 (6,62–5,76) | -42,9 | Н/Д |
| | 2,95 (2,73–3,2)* | | 2,91 (2,67–3,14)* | | |
| СРБ | 9,65 (8,75–11,2) | -25,39 | 10,2 (9,6–12,7) | -26,47 | Н/Д |
| | 7,2 (6,15–9,65)* | | 7,5 (4,7–10,4)* | | |
| МАУ | 45,3 (38,5–58,1) | -24,2 | 45 (39,0–57,0) | -26,7 | Н/Д |
| | 34,3 (31,4–40,25)* | | 33,0 (31,4–40,3)* | | |
| СКФ | 58,7 (58,0–62,1) | 17,3 | 62,6 (58,8–64,5) | 20,96 | Н/Д |
| | 70,0 (64,2–77,3)* | | 75,67 (67,3–83,4)* | | |

Примечание. Δ% – разница (в %) между показателями исходно и через 24 нед лечения; *p<0,001 достоверность различий между показателями исходно и через 24 нед лечения; p 1–2 – достоверность межгрупповых различий показателей на фоне приема симвастатина 40 мг/сут и фиксированной комбинации «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг».

Таблица 4

Динамика показателей липидного спектра, СРБ, МАУ, СКФ у женщин через 6 мес от начала лечения симвастатином 40 мг/сут и фиксированной комбинацией «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг»

| Вид терапии | Симвастатин 40 мг/сут (n=19) | | Симвастатин 20 мг+эзетимиб 10 мг (n=33) | | p 1-2 |
|-------------|------------------------------|--------|---|--------|-------|
| | Исходно | Δ % | Исходно | Δ % | |
| Показатель | Через 24 нед | | Через 24 нед | | |
| | | | | | |
| ОХС | 5,7 (5,5–6,2) | -23,51 | 5,95 (5,75–6,2) | -26,05 | 0,028 |
| | 4,36 (4,32–4,47)** | | 4,4 (4,36–4,48)* | | |
| ХС ЛПВП | 1,0 (0,83–1,24) | 15,0 | 1,0 (0,83–1,26) | 18,0 | 0,047 |
| | 1,15 (0,96–1,22)* | | 1,18 (1,01–1,32)* | | |
| ХС ЛПНП | 3,85 (3,58–4,2) | -33,24 | 4,0 (3,67–4,19) | -38,75 | 0,05 |
| | 2,47 (2,40–2,49)* | | 2,45 (2,38–2,48)** | | |
| ТГ | 1,96 (1,89–2,0) | -18,37 | 2,23 (1,94–2,37) | -26,0 | 0,001 |
| | 1,6 (1,35–1,68)* | | 1,65 (1,51–1,72)* | | |
| КА | 4,92 (3,28–5,56) | -41,26 | 4,87 (3,98–6,52) | -46 | 0,028 |
| | 2,89 (2,6–3,52)* | | 2,63 (2,4–3,42)* | | |
| СРБ | 9,65 (8,5–11,0) | -24,87 | 10,2 (8,6–12,7) | -27,45 | 0,039 |
| | 7,25 (6,3–8,7)* | | 7,4 (4,5–10,8)* | | |
| МАУ | 44,3 (38,0–47,5) | -23,3 | 44,7 (40,5–50,8) | -27,6 | 0,024 |
| | 34 (31,0–42,1)* | | 32 (30,0–35,5)* | | |
| СКФ | 58,05 (57,4–63,7) | 16,97 | 61,7 (59,2–68,5) | 21,4 | 0,005 |
| | 67,9 (60,2–76,4)* | | 74,9 (69,2–81,3)* | | |

Примечание. Δ% – разница (в %) между показателями исходно и через 24 нед лечения; *p<0,001, ** p<0,05 достоверность различий между показателями исходно и через 24 нед лечения; p 1–2 – достоверность межгрупповых различий показателей на фоне приема симвастатина 40 мг/сут и фиксированной комбинации «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг».

Важно и то, что гиполипидемическая терапия способствовала достоверному снижению уровня СРБ во всех группах независимо от используемого

варианта лечения (см. табл. 3, 4). Вместе с тем, у мужчин выраженность динамики СРБ на фоне применение симвастатина 40 мг и комбинации ста-

Сравнительная эффективность влияния различных вариантов гиполипидемической терапии на липидный спектр, СРБ, МАУ, СКФ у мужчин и женщин с метаболическим синдромом через 24 нед наблюдения

| Показатель | Симвастатин 40 | | | Симвастатин 20 мг +эзетимиб 10 мг | | |
|------------|----------------|-------------|-------|-----------------------------------|-------------|-------|
| | Мужчины, Δ% | Женщины, Δ% | р | Мужчины, Δ% | Женщины, Δ% | р |
| ОХС | -23,7 | -23,28 | Н/Д | -24,1 | -26,05 | 0,05 |
| ХС ЛПВП | 16,5 | 15,0 | Н/Д | 16,84 | 18,0 | 0,001 |
| ХС ЛПНП | -32,6 | -31,5 | Н/Д | -34,4 | -36,25 | 0,05 |
| ТГ | -22,6 | -18,37 | Н/Д | -25,5 | -26,0 | Н/Д |
| КА | -42,8 | -41,26 | Н/Д | -42,9 | -46,0 | 0,008 |
| СРБ | -25,39 | -24,87 | Н/Д | -26,47 | -27,45 | Н/Д |
| МАУ | -24,2 | -23,3 | 0,05 | -26,7 | -27,6 | 0,05 |
| СКФ | 17,3 | 16,97 | 0,001 | 20,96 | 21,39 | 0,034 |

Примечание. Δ% – разница (в %) между показателями исходно и через 24 нед лечения; р – достоверность различия между группами мужчин и женщин, получающих одинаковую гиполипидемическую терапию.

тина и эзетимиба была сопоставимой, а у женщин фиксированная комбинация «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» превосходила симвастатин 40 мг по влиянию на уровень СРБ. При сопоставлении изменений СРБ у мужчин и женщин в разных группах лечения значимых различий не выявили (см. табл. 5).

Нефропротективный эффект лечения определяли по динамике МАУ и СКФ. Так, через 24 нед терапии как симвастатином 40 мг, так и фиксированной комбинацией, отмечалось достоверное снижение уровня МАУ и увеличение СКФ независимо от пола (см. табл. 3, 4). В то же время, у мужчин применение симвастатина 40 мг оказывало более значимое влияние на показатели МАУ и СКФ, чем у женщин, тогда как комбинированная

терапия у женщин по степени уменьшения МАУ и увеличения СКФ превосходила таковую у мужчин (см. табл. 5).

Закономерно, что на фоне терапии симвастатином 40 мг или комбинацией липидкорректирующих средств изменилось число пациентов с различными стадиями ХБП. Так, исходно нормаальбуминурия и скорость клубочковой фильтрации > 60 мл/мин/1,73 м² (т.е. отсутствие ХБП) имели место лишь у 3 мужчин и 4 женщин. На фоне терапии симвастатином 40 мг/сут как среди мужчин, так и женщин, отмечалось недостоверное увеличение числа пациентов без ХБП. В то же время, в обеих группах имело место значимое увеличение числа лиц с ХБП 1 стадии за счет трансформации более тяжелых структурно-функциональных нарушений

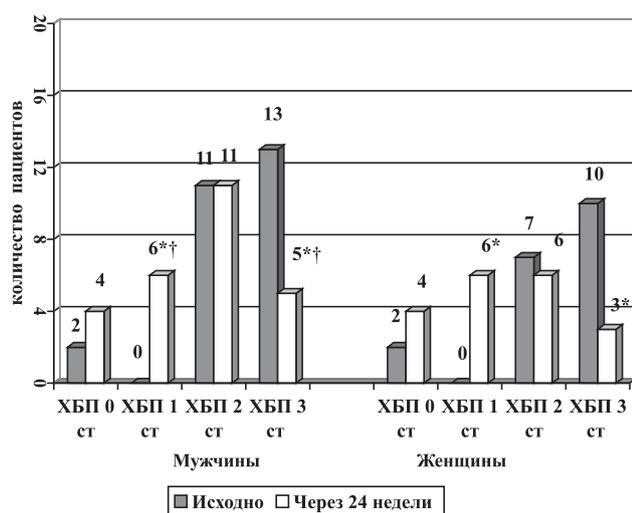


Рис. 1. Изменения числа пациентов с различными стадиями ХБП на фоне применения симвастатина 40 мг/сут в группах мужчин и женщин с метаболическим синдромом.

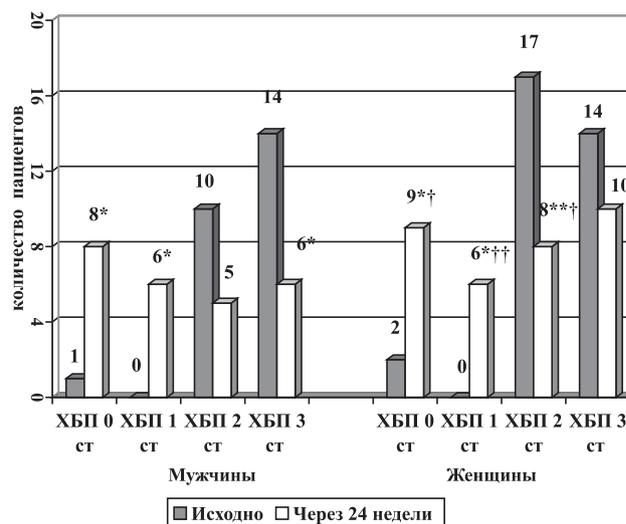


Рис. 2. Изменения числа пациентов с различными стадиями ХБП на фоне применения фиксированной комбинации «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» в группах мужчин и женщин с метаболическим синдромом.

(преимущественно соответствующих ХБП 3 стадии) в начальную стадию ХБП (рис. 1). Следует отметить, что ХБП 1 стадии на фоне применения статина регистрировалась чаще у мужчин, чем у женщин.

Использование комбинации «симвастатин 20 мг+эзетимиб 10 мг», в отличие от монотерапии, обеспечивало достоверное увеличение количества больных без ХБП как среди мужчин, так и среди женщин (рис. 2). Вместе с тем, у женщин достоверно чаще, чем у мужчин, происходила трансформация ХБП 2 стадии в ХБП 1 стадии или отсутствие ХБП.

Таким образом, как монотерапия статином, так и комбинированный препарат, обеспечивают выраженный гиполипидемический, противовоспалительный, нефропротективный эффекты независимо от пола больных с МС. Однако нельзя не отметить, что эффективность фиксированной комбинации «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» более выражена у женщин в сравнении с мужчинами как в достижении целевых значения ХС ЛПНП, снижении уровня СРБ, так и в отношении улучшения функционального состояния почек.

ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимость применения гиполипидемической терапии у пациентов высокого кардиоваскулярного риска, в том числе при МС, не вызывает сомнений. Более того, результаты исследований последних десятилетий показали, что значительному числу пациентов для эффективной коррекции дислипидемии требуется комбинированная липид-снижающая терапия, в частности, включающая статин и ингибитор кишечного всасывания холестерина – эзетимиб. Фиксированная комбинация симвастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг продемонстрировала способность обеспечивать достижение целевого уровня ХС ЛПНП (< 2,5 ммоль/л) у 80–90% больных с гиперхолестеринемией [13]. Более того, комбинированная терапия существенно превосходила монотерапию статином по влиянию на важный маркер воспаления – СРБ [14]. Имеются немногочисленные исследования, результаты которых свидетельствуют, что эзетимиб в комбинации со статином обеспечивал регресс альбуминурии и увеличение СКФ [15]. В то же время, данные литературы о гендерных особенностях липидкорректирующего и нефропротективного эффектов разных вариантов гиполипидемической терапии у пациентов с МС противоречивы.

В нашем исследовании проведена оценка эффективности монотерапии симвастатином 40 мг/сут и применения фиксированной комбинации

«симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» у мужчин и женщин с МС. Анализ липидкорректирующей эффективности показал, что в группе мужчин оба варианта гиполипидемической терапии обеспечивали достижение целевых значений ХСЛПНП у сопоставимого числа больных, а также способствовали значимому улучшению показателей липидного профиля. Применение фиксированной комбинации, напротив, оказалось наиболее эффективно у женщин в сравнении с монотерапией статином. Аналогичная тенденция имела место и при оценке влияния гиполипидемической терапии на динамику СРБ. Кроме того, нефропротективное действие как симвастатина, так и комбинации симвастатина с эзетимибом, в определенной мере зависело от пола пациентов. Так, наилучшие результаты при использовании фиксированной комбинации были получены у женщин. Более того, эффективность комбинированной липидкорректирующей терапии у женщин превосходила таковую у мужчин.

Можно предполагать, что большая эффективность комбинации симвастатина с эзетимибом у женщин обусловлена особенностями липидного обмена. Так, всасывание холестерина из кишечника у женщин выше, чем у мужчин [16]. По-видимому, это обусловлено тем, что эстрогены значительно увеличивают кишечную абсорбцию холестерина, подавляя экспрессию белков *Abscg5* и *Abscg8*, способствующих транспорту холестерина из энтероцитов обратно в просвет кишечника. Кроме того, на этом фоне происходит активация специфического белка Newman-Pick (*NPC1L1*), обеспечивающего транспорт холестерина из просвета кишечника в энтероциты [16]. Следует отметить, что гиполипидемический эффект эзетимиба связан именно с блокадой данного белка (*NPC1L1*). Вероятно, этим можно объяснить большую эффективность у женщин комбинированной терапии, включающей эзетимиб. Вместе с тем, механизмы различной выраженности нефропротективного эффекта статина и фиксированной комбинации у мужчин и женщин требуют дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение симвастатина 40 мг/сут и фиксированной комбинации «симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг» у мужчин с МС обеспечивает сопоставимый гиполипидемический эффект как по числу пациентов, достигших целевых значений ХСЛПНП, так и по динамике основных показателей липидного профиля и уровня СРБ. Использование комбинации гиполипидемических препаратов у женщин имеет преимущества перед монотерапией симвастатином

в отношении липидкорректирующего и противовоспалительного эффектов. Кроме того, данные эффекты на фоне комбинированной терапии у женщин достоверно более выражены, чем у мужчин.

Различные варианты гиполипидемической терапии обеспечивают сопоставимое нефропротективное действие у мужчин, тогда как у женщин более эффективно использование фиксированной комбинации. Вероятно, полученные нами результаты могут быть использованы в клинической практике для подбора липидкорректирующей терапии у пациентов с метаболическим синдромом и ХБП.

Конфликт интересов отсутствует.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Miyashita K, Itoh H, Tsujimoto H et al. Natriuretic Peptides /cGMP/ cGMP-Dependent Protein Kinase Cascades Promote Muscle Mitochondrial Biogenesis and Prevent Obesity. *Diabetes* 2009; 12 (58):2880–2892
- Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ et al. Independent and Additive Impact of Blood Pressure Control and Angiotensin II Receptor Blockade on Renal Outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: Clinical Implications and Limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3027–3037
- Шарипова ГХ, Чазова ИЕ. Особенности поражения почек при артериальной гипертензии с наличием и отсутствием метаболического синдрома. *Российский кардиологический журнал* 2008; 6:1-10
- Chen J, Gu D, Chen CS, Wu X. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *NDT* 2007; 4: 1100–1106
- Sit D, Kadiroglu AK, Kayabasi H, Yilmaz M E. The prevalence of insulin resistance in nondiabetic nonobese patients with chronic kidney disease. *Adv Ther* 2006; 23 (6): 988–998
- Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Coll Nephrol* 2003; 14: 2084-2091
- Muntner P, Coresh J, Smith JC et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000; 58: 293-301
- Zeeuw D. Different renal protective effects of atorvastatin and rosuvastatin in diabetic and non-diabetic renal patients with proteinuria. Results of the PLANET trials». 2010 European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Congress; June 27, 2010; Munich, Germany
- SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010; 160:785–794
- Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. Приложение 2. 2009; 8(6):2-28
- Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Российские рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. Приложение 3. 2008; 7 (6):3-24.
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. *Нефрология* 2012; 16(1): 89-115
- Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z et al. Dose-Comparison Study of the Combination of Ezetimibe and Simvastatin (Vytorin) Versus Atorvastatin in Patients With Hypercholesterolemia: The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) Study. *Am Heart J* 2005; 149:464-473
- Sager PT, Capece R, Lipka L et al. Effects of ezetimibe coadministered with simvastatin on C-reactive protein in a large cohort of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2005; 179: 361-367
- Kinouchi K, Ichihara A, Bokuda K, Morimoto S, Itoh H. Effects of adding ezetimibe to fluvastatin on kidney function in patients with hypercholesterolemia: a randomized control trial. *J Atheroscler Thromb*. 2013; 20(3):245-256
- Radhakrishnan AR, Gylling H, Tatu AM. Cholesterol Absorption, Synthesis, and Fecal Output in Postmenopausal Women With and Without Coronary Artery Disease. Cholesterol synthesis prevails over absorption in metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(10):1650-1655

Поступила в редакцию 21.06.2013 г.
Принята в печать 04.09.2013 г.

Е.П. Кривоносова¹, Г.М. Летифов¹

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОЦЕНКИ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

E.P. Krivonosova, G.M. Letifov

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF AN ASSESSMENT OF ADAPTIVE REACTIONS IN CHILDREN WITH PYELONEPHRITIS

¹Кафедра педиатрии с курсом неонатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Ростовского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучить адаптационные реакции организма в динамике комплексного лечения пиелонефрита у детей для прогнозирования риска возможного обострения. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В статье представлены результаты изучения адаптационных реакций организма у 210 детей, страдающих пиелонефритом. Использованы хемилюминесценция сыворотки, цельной крови и мочи, оценка адаптационных реакций по лейкоцитарной формуле, а также кристаллография мочи. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлены различные варианты нарушений адаптации организма ребенка в активной фазе микробно-воспалительного процесса в мочевой системе, зависящие от степени активности заболевания. По мере стихания активности происходит изменение структуры адаптационных реакций. Отмечено длительное сохранение нарушений адаптации при хроническом пиелонефрите. Физико-химические свойства мочи отражают состояние местных адаптационно-компенсаторных механизмов мочевой системы. Показана прогностическая значимость определения адаптационных возможностей организма, а также физико-химических свойств мочи. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Оценка адаптационных реакций на общем и местном уровнях позволяет прогнозировать характер течения пиелонефрита и проводить своевременную коррекцию этих состояний для профилактики возможного обострения.

Ключевые слова: пиелонефрит, дети, адаптационные реакции, прогноз.

ABSTRACT

AIM OF THE STUDY is to examine body adaptive response to the dynamics of the complex treatment of pyelonephritis in children for predicting the risk of a possible relapse. **PATIENTS AND METHODS.** The results of a study of adaptive reactions in 210 children with pyelonephritis are presented in the article. Chemiluminescence serum, whole blood and urine tests, evaluation of adaptive reactions leukocyte count, crystallography of urine are used in this study. **RESULTS.** The results obtained demonstrate various degrees of violations of the child's adaptation to the active phase of microbial inflammation in the urinary system depending on the degree of disease activity. Restructuring adaptive response depending on disease activity decrease was observed. It was found long-term preservation of violations of adaptation in chronic pyelonephritis. The results led us to conclusion that physico-chemical properties of urine characterizes the state of the local adaptive-compensatory mechanisms of the urinary system. The prognostic significance of determining the adaptive capacity of the organism, as well as the physico-chemical properties of the urine are shown. **CONCLUSION.** It was found that a comprehensive evaluation of adaptive responses to general and local levels can predict the nature of the flow of pyelonephritis and conduct timely correction of these states for the prevention of a possible relapse.

Key words: pyelonephritis, children, adaptive response, prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в развитии инфекций мочевой системы (ИМС) у детей признаётся роль не только факторов патогенности микроорганизмов, но и защитных реакций макроорганизма [1–3]. Отмечена перспективность использования характера адаптационных реакций (АР) в качестве прогностического критерия течения заболевания [4–7]. Вместе с тем, в доступной литературе отсутствуют

данные по комплексной оценке общих и локальных АР, учитывающих состояние системы СРО-АОЗ, периферической крови и физико-химических свойств мочи при различных вариантах ИМС у детей. Изучение их взаимосвязей является актуальным и позволит разработать новые подходы к профилактике и прогнозированию течения этих состояний.

Целью настоящего исследования явилось изучение АР организма в динамике комплексного лечения пиелонефрита (ПН) у детей для прогнозирования риска возможного обострения.

Летифов Г.М. 344019, г. Ростов-на-Дону, ул. Верхненольная, д. 3, кв. 9. Кафедра педиатрии ФПК и ППС с курсом неонатологии Ростовского государственного медицинского университета. Тел. (863) 251-23-26; e-mail: gmltetifov@yandex.ru

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 236 детей в возрасте от 4 до 15 лет, страдающих ПН (основная группа): острый ПН в активной фазе – у 97 детей, хронический ПН в фазе обострения – у 113 детей, в фазе ремиссии – у 26 детей. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей в возрасте от 4 до 15 лет, не имеющих патологии и факторов риска развития заболеваний ОМС. При оценке полученных данных мы учитывали степень активности микробно-воспалительного процесса [8]. Для I степени активности было характерно отсутствие жалоб, экстрауренальных изменений, умеренная лейкоцитурия (по Нечипоренко $5-6 \cdot 10^6/\text{л}$). За II степень активности принималось состояние средней тяжести, лейкоцитоз (до $10-15 \cdot 10^9/\text{л}$), увеличение СОЭ (20–30 мм/ч), лейкоцитурия (10–25 в поле зрения), протеинурия (до 1 г/л). III степень активности характеризовалась выраженными симптомами интоксикации, лейкоцитозом (более $15 \cdot 10^9/\text{л}$), увеличенной СОЭ (более 30 мм/ч), анэозинофилией, резко выраженной лейкоцитурией (на всё поле зрения).

Тип АР оценивали по сигнальному показателю – проценту лимфоцитов в лейкоцитарной формуле, напряжённость – по отклонению от нормы других показателей гемограммы [2]. Были выделены следующие АР: реакция стресса (РС), реакция тренировки (РТ), реакция спокойной активации (РСА), реакция повышенной активации (РПА) и реакция переактивации (РП). Состояние системы СРО-АОЗ контролировали у 90 детей, страдающих ПН (острое течение – у 34, хронический вариант в фазе обострения – у 30, в фазе ремиссии – у 26) при проведении хемилюминесценции (ХЛ) сыворотки, цельной крови и мочи на приборе RFT 22028 (Германия) [9]. В сыворотке крови и моче определяли высоту быстрой вспышки (Н, мм) и светосумму свечения за 100 с (Sm, усл. ед.). При изучении ХЛ цельной крови регистрировали латентный период (с), высоту вспышки (мм), светосумму свечения за 500 секунд (усл. ед.), время максимального свечения (с). Оценку этих показателей проводили в сравнении с данными контрольной группы. Для характеристики физико-химических свойств мочи, помимо ХЛ мочи, использовали кристаллографию мочи у 122 детей методом клиновидной дегидратации [10], которая заключалась в нанесении капли свежевыпущенной мочи объёмом 10 мкл на обезжиренное, расположенное строго горизонтально предметное стекло, высушивании при определённых условиях в течение 24 ч. Полученную дегидратированную плёнку, именуемую

фацией, анализировали через световой микроскоп и фиксировали с помощью цифрового фотоаппарата при стандартных условиях съёмки.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью программ «Statistica», «IBM SPSS Statistics», «Origin Wolfram Mathematica».

Результаты исследования представлены для выборок, подчиняющихся нормальному закону распределения, в виде средней, стандартной ошибки средней, для выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, в виде средней (M), стандартной ошибки средней (m), медианы (Me) и 25 и 75 перцентилей.

Для оценки различий между количественными значениями признаков в выборках использовали методы параметрической (критерий Стьюдента) и непараметрической (критерий Манна–Уитни) статистики.

Для прогнозирования характера течения заболевания и оценки диагностической значимости исследуемых критериев использовали метод логистической регрессии.

Частота признака (q) рассчитана по отношению к общей выборке в группах, принятой за 1,0. Все дети основной группы были обследованы при поступлении и выписке из стационара.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Известно [4], что у здоровых детей преобладают РПА и РСА. В нашем исследовании установлено, что РПА отмечалась у 73%, а РСА – у 20% детей контрольной группы. У детей основной группы (210 больных), независимо от варианта течения ПН, в активной фазе микробно-воспалительного процесса преобладала РС ($q=0,58$). При этом частота встречаемости всех АР имела достоверные отличия в зависимости от степени активности патологического процесса. Так, для больных с минимальной активностью хронического ПН (64 чел.) было характерно наличие всех разновидностей АР с одинаковой частотой: РСА ($q=0,21$) и РПА ($q=0,21$), а также РП ($q=0,16$).

При второй степени активности ПН РС достоверно чаще встречалась у больных с хроническим течением (у 33 детей, $q=0,58$), по сравнению с острым вариантом (у 51 ребенка, $q=0,39$).

Высокая степень активности микробно-воспалительного процесса в большинстве случаев сопровождалась выраженными нарушениями АР. РС отмечалась в 100% (46 больных) случаев при остром ПН и в 78% (у 14 из 18 больных) – при хроническом. А РПА, характерная для здоровых

Таблица 1

Частота (q) признаков напряженности АР с учетом варианта течения и степени активности ПН у детей

| Показатели | Острый ПН (n=97) | | | Хронический ПН (n=113) | | | |
|---|--------------------------|------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|
| | Степень активности | | | Степень активности | | | |
| | II (n=51) | III (n=46) | Всего | I (n=62) | II (n=33) | III (n=18) | Всего |
| Лейкоцитоз ($\cdot 10^9/\text{л}$) >8 | 0,31±0,06** | 0,78±0,06 | 0,54±0,05*** | 0,08±0,03* | 0,18±0,07** | 0,77±0,1 | 0,22±0,04 |
| Эозинофилы (%) отсутствуют >4 | 0,25±0,06** 0,08±0,04 | 0,74±0,06 0,04±0,03 | 0,48±0,05*** 0,06±0,02*** | 0,03±0,02* 0,23±0,05* | 0,27±0,08** 0,15±0,06 | 0,72±0,1 - | 0,21±0,04 0,17±0,04 |
| Палочкоядерные (%) >6 | 0,12±0,05** | 0,22±0,06 | 0,16±0,04*** | - | 0,06±0,04** | 0,22±0,09 | 0,05±0,02 |
| Моноциты (%) <5 >10 | 0,65±0,07** 0,04±0,03 | 0,80±0,06 - | 0,72±0,05*** 0,02±0,01 | 0,58±0,06 - | 0,55±0,09 - | 0,67±0,1 0,11±0,07 | 0,58±0,05 0,02±0,01 |
| СОЭ (мм/ч) >15 | 0,82±0,05** | 1,0 | 0,91±0,03*** | 0,08±0,03* | 0,48±0,09** | 1,0 | 0,35±0,05 |
| Обследовано | 51 (1,0) | 46 (1,0) | 97 (1,0) | 62 (1,0) | 33 (1,0) | 18 (1,0) | 113 (1,0) |

Примечание. Разница достоверна при $p < 0,05$; * между I и II степенями активности; ** между II и III степенями активности; *** между острым и хроническим ПН.

Таблица 2

Характер и частота АР в динамике течения различных вариантов ПН у детей

| АР | | Острый ПН (n=97) | | Хронический ПН (n=113) | |
|-----|---------------|------------------|---------------|------------------------|---------------|
| | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| РС | напряженная | 0,68±0,05* | 0,03±0,02 | 0,39±0,05 | - |
| | ненапряженная | - | 0,06±0,02 | 0,11±0,03* | 0,03±0,02 |
| РТ | напряженная | 0,16±0,04* | 0,10±0,03 | 0,09±0,03 | 0,09±0,02 |
| | ненапряженная | - | 0,10±0,03 | - | 0,05±0,02 |
| РСА | напряженная | 0,10±0,03* | 0,06±0,02 | 0,21±0,04* | 0,12±0,03 |
| | ненапряженная | - | 0,17±0,04 | - | 0,35±0,05 |
| РПА | напряженная | 0,06±0,02* | 0,03±0,02 | 0,11±0,03* | 0,17±0,04 |
| | ненапряженная | - | 0,42±0,05 | - | 0,19±0,04 |
| РП | напряженная | - | - | 0,09±0,03 | - |
| | ненапряженная | - | 0,03±0,02 | - | - |

Примечание. Разница достоверна при $p < 0,05$; * до и после лечения.

детей, при III степени активности ПН не регистрировалась.

Все антистрессорные АР (РТ, РСА, РПА) протекали с элементами напряженности в лейкоцитарной формуле (табл. 1). При этом не было выявлено достоверных различий между частотой напряженных АР в зависимости от варианта течения ПН. Однако необходимо отметить различную степень напряженности АР в зависимости от варианта течения заболевания и степени его активности. Так, в общей группе больных с острым ПН напряженность АР была более выраженной, что проявлялось сочетанием нескольких её признаков. Регистрировался рост степени напряженности при увеличении активности микробно-воспалительного процесса как при остром, так и при хроническом ПН.

По мере стихания активности патологического процесса происходило постепенное изменение структуры АР. Уже к 3-му дню комплексной терапии у 70% больных, имевших РС, адаптационные реакции сменялись на РТ, что сопровождалось нормализацией температуры тела, уменьшением болевого синдрома, улучшением настроения.

Продолжающаяся далее положительная динамика клинических и лабораторных проявлений сопровождалась повышением количества лимфоцитов, уменьшением признаков напряженности и приводила к существенным изменениям типа и характера АР после стихания активности микробно-воспалительного процесса (табл. 2).

При анализе результатов ХЛ сыворотки крови у 64 больных с активными вариантами острого и хронического ПН было выявлено её усиление в 77% случаях. Показатель высоты быстрой вспышки составил $112,7 \pm 5,3$ мм, светосумма свечения достигала $341,8 \pm 18,9$ усл. ед. Сопоставление данных ХЛ сыворотки и цельной крови обнаружило разнонаправленные их изменения. При этом лишь у половины обследованных нами больных, острым ПН (34 чел.) отмечалось параллельное возрастание интенсивности ХЛ цельной крови (повышение светосуммы свечения $81,18 \pm 22,0$ усл. ед., высоты вспышки $96,94 \pm 36,65$ мм) и сыворотки крови (увеличение высоты быстрой вспышки $121,64 \pm 20,96$ мм и светосуммы свечения $272,88 \pm 69,76$ усл. ед.), что является характерным для повышенной продук-

Таблица 3

Частота (q) и характер изменений показателей ХЛ мочи при различных вариантах ПН у детей

| Исследуемые показатели | Острый ПН (n=34) | Острый ПН, ремиссия (n=30) | Хронический ПН, обострение (n=37) | Хронический ПН, ремиссия (n=27) | Контрольная группа (n=30) |
|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| Светосумма свечения (усл. ед.) ≤20 | 0,06±0,04 | 0,10±0,05 | 0,16±0,06 ^{3,4;3,5} | 0,19±0,08 | 0,07±0,05 |
| 21–30 | 0,12±0,06 ^{1,5} | 0,53±0,09 ^{1,2;2,4} | 0,11±0,05 | 0,22±0,08 | 0,80±0,07 |
| 31–50 | 0,67±0,08 ^{1,3;1,5} | 0,30±0,08 | 0,51±0,08 | 0,48±0,10 | 0,10±0,05 |
| ≥51 | 0,15±0,06 ^{1,3} | 0,07±0,05 | 0,22±0,07 | 0,11±0,06 | 0,03±0,03 |
| Высота быстрой вспышки (мм) ≤ 10 | 0,03±0,03 | 0,07±0,05 | 0,14±0,06 ^{3,4} | 0,19±0,08 | 0,03±0,03 |
| 11–31 | 0,26±0,08 | 0,47±0,09 | 0,19±0,06 | 0,30±0,09 | 0,77±0,08 |
| 32–84 | 0,47±0,09 | 0,27±0,08 | 0,43±0,08 | 0,36±0,09 | 0,17±0,07 |
| ≥ 85 | 0,24±0,07 | 0,19±0,07 | 0,24±0,07 | 0,15±0,07 | 0,03±0,03 |

Примечание. Разница считается достоверной при $p < 0,05$; 1,2 – между активной фазой и ремиссией острого ПН; 1,3 – между острым и обострением хронического ПН, 3,4 – между обострением и ремиссией хронического ПН; 2,4 – между ремиссией острого и хронического ПН; 1–4,5 по сравнению с контрольной группой.

ции активных форм кислорода (АФК) в условиях высокой степени активности воспалительного процесса. Кроме того, указанные изменения сопровождались укорочением латентного периода ХЛ цельной крови ($151,76 \pm 51,01$ с), что может свидетельствовать об активации нейтрофильных лейкоцитов.

У 17 ($q=0,50$) детей, страдающих острым ПН, отмечался дисбаланс в системе СРО-АОЗ, что было расценено нами как нарушение процессов адаптации и проявлялось разнонаправленными изменениями показателей ХЛ сыворотки и цельной крови.

Указанные нарушения адаптации могут способствовать увеличению продолжительности заболевания и его хронизации.

При анализе показателей ХЛ в зависимости от степени активности острого ПН было выявлено, что при высокой активности микробно-воспалительного процесса (19 больных) однонаправленные изменения в виде повышения интенсивности свечения сыворотки и цельной крови отмечались у 14 ($q=0,74$) детей. В то время как при II степени активности патологического процесса (15 больных) аналогичные изменения регистрировались лишь у 5 больных ($q=0,33$).

При хроническом ПН (30 больных) наруше-

ния адаптации, по данным ХЛ крови, отмечались у 60% детей, что может свидетельствовать, по нашему мнению, об истощении адаптационно-компенсаторных механизмов организма в условиях хронической персистирующей инфекции и усугублять течение воспалительного процесса, быть одной из причин обострения заболевания.

В катамнезе процент хронизации заболевания достоверно отличался в зависимости от показателей ХЛ в активной фазе воспалительного процесса. Так, в группе детей с разнонаправленными изменениями интенсивности ХЛ сыворотки и цельной крови (33 больных) переход заболевания в хроническую форму был наиболее частым и отмечался у каждого третьего больного ($q=0,33$). При этом в группе пациентов с адекватным воспалительному процессу повышением показателей ХЛ (31 больной) отмечалось более благоприятное течение заболевания, и хронизация процесса была установлена у 3 ($q=0,10$) детей на основании катамнестического наблюдения в течение 3 лет.

При оценке физико-химических свойств мочи также выявлены нарушения адаптации на местном уровне.

При анализе данных ХЛ мочи выявлено преобладание больных с высокими показателями высоты

Таблица 4

Коэффициенты логистической регрессии

| Независимая переменная | Коэффициент регрессии | Вальд | Уровень значения Вальда |
|-----------------------------------|-----------------------|--------|-------------------------|
| РС | 53,923 | 10,431 | 0,005 |
| РТ | 0,002 | 9,254 | 0,012 |
| РСА | -10,027 | 5,121 | 0,039 |
| РПА | -72,077 | 10,572 | 0,004 |
| Напряжённость АР | -71,193 | 9,261 | 0,012 |
| Светосумма свечения цельной крови | 1,543 | 10,382 | 0,004 |
| Константа | 65,986 | 4,586 | 0,043 |

быстрой вспышки и светосуммы свечения (табл. 3). Это свидетельствует об активном воспалительном процессе в мочевой системе, а также отражает, на наш взгляд, состояние локальных адаптационных возможностей. Снижение показателей ХЛ мочи регистрировалось у 15 больных ($q=0,22$) преимущественно с длительным часто рецидивирующим течением заболевания, что может говорить об истощении адаптационных возможностей на местном уровне и быть ранним признаком снижения функции почек.

Морфологическая картина мочи здоровых детей характеризовалась равномерным покрытием поверхности фации большим количеством мелких кристаллов. Оценка фаций мочи у детей, больных ПН, выявила их существенные отличия в зависимости от фазы заболевания. Активной фазе микробно-воспалительного процесса в мочевой системе сопутствовали выраженные изменения морфологической структуры мочи в виде наличия небольшого количества крупных кристаллов различной формы по всей поверхности фации (рис. 1).

Подобная картина регистрировалась у 22 ($q=0,65$) детей с острым и у 19 ($q=0,51$) пациентов с обострением хронического ПН.

Для больных с минимальной активностью микробно-воспалительного процесса была характерна иная морфологическая картина. На поверхности фации выявлялось небольшое количество мелких кристаллов (рис. 2).

По мере стихания активности патологического процесса количество кристаллов увеличивалось, а их размер постепенно становился меньше. К моменту выписки из стационара морфологическая структура мочи приближалась к нормальной у 20 ($q=0,59$) больных с острым ПН и у 17 ($q=0,46$) пациентов, страдающих хроническим ПН. Фации были равномерно покрыты мелкими кристаллами без выраженного разделения на центральную и периферическую зоны (рис. 3).

Вместе с тем, у 9 ($q=0,26$) больных с острым ПН и 8 ($q=0,22$) пациентов с хроническим ПН структура фаций претерпевала указанные выше изменения, но к моменту выписки из стационара имела отличия от нормальных характеристик. У части пациентов структура мочи осталась без существенной динамики, несмотря на улучшение общего состояния, нормализацию анализов мочи, что регистрировалось чаще при хроническом ($q=0,32$), чем при остром ($q=0,15$) ПН.

Катамнестическое наблюдение за кристаллографической картиной мочи в ремиссию заболевания позволило выделить несколько групп больных.

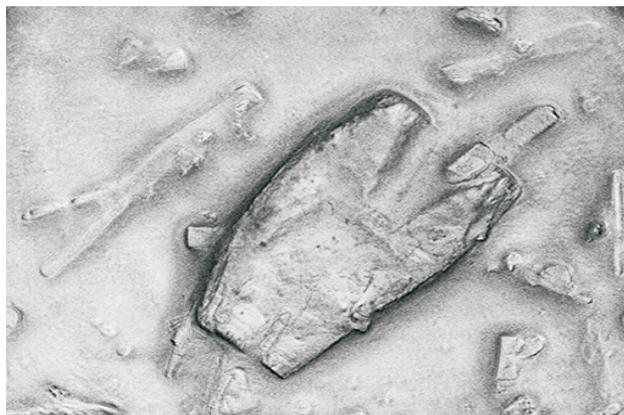


Рис. 1. Фрагмент фации мочи ребёнка с острым ПН, активная фаза.

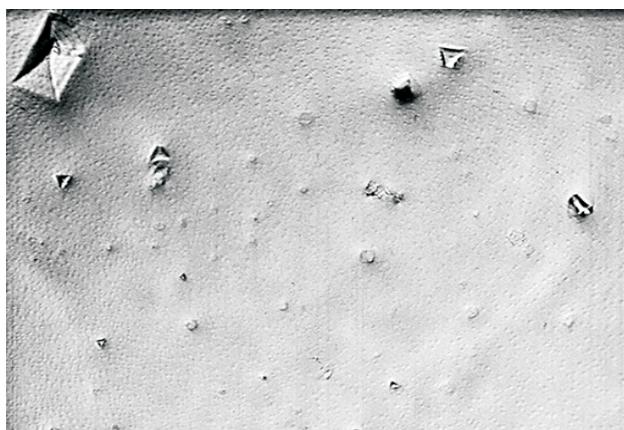


Рис. 2. Фрагмент фации мочи ребёнка с хроническим ПН, минимальная степень активности.



Рис. 3. Фрагмент фации мочи ребёнка с острым ПН, фаза ремиссии.

Так, в первой группе (11 больных, $q=0,41$) длительно сохранялись нормальные характеристики фаций мочи, приобретенные к моменту выписки из стационара. Среди этих пациентов отмечалось благоприятное течение заболевания и отсутствие рецидивов в процессе наблюдения.

Вторая группа (9 больных, $q=0,33$) характеризовалась постепенным переходом от нормальной кристаллографической картины мочи к появлению кристаллов неправильной формы, характерных для активного воспалительного процесса. Важно отметить, что эти изменения предшествовали появлению патологического мочевого синдрома и клинических признаков обострения заболевания.

Для третьей группы больных (7 пациентов, $q=0,26$), фазии мочи которых не претерпевали существенных изменений в процессе лечения, было характерно длительное, часто латентное течение заболевания, резистентное к проводимой терапии.

Для прогнозирования возможной хронизации ПН нами была построена математическая модель логистической регрессии с различным набором предикторов обострения. Выявление наиболее значимых прогностических факторов риска обострения ПН проводилось методом сравнения качественных характеристик построенных моделей. Максимальной точностью предсказания обладали модели, включающие показатели типа и напряжённости АР, а также светосумму свечения цельной крови.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в активной фазе микробно-воспалительного процесса при остром и хроническом пиелонефрите имеют место различные по характеру и степени выраженности нарушения адаптации. При исследовании показателей периферической крови они проявляются в уменьшении количества лимфоцитов, отражающего тип АР, и отклонении от нормы других показателей лейкоцитарной формулы, характеризующем напряжённость АР. Высокая степень активности патологического процесса сопровождается значительным снижением процентного содержания лимфоцитов в периферической крови по сравнению с возрастной нормой и высокой частотой реакции стресса. Однако, с точки зрения прогноза хронизации и обострения заболевания, неблагоприятным является неадекватность и длительное сохранение патологических и напряженных вариантов АР. Смена реакции стресса на реакцию тренировки в фазе стихания активности патологического процесса, на наш взгляд, может служить критерием физиологичности происходящих изменений и свидетельствовать о благоприятном прогнозе. По данным ХЛ сыворотки и цельной крови, нарушения адаптации связаны с разнонаправленными изменениями указанных показателей. Хронический ПН характеризуется стойким снижением показателей ХЛ сыворотки и цельной крови,

свидетельствующие о нарушении образовании перекисей и, что способствует персистенции патогенной микрофлоры из-за нарушения элиминационных возможностей фагоцитирующих клеток. Проведенные исследования позволили выделить наиболее значимые предикторы обострения путем математического моделирования: тип и характер адаптационных реакций, показатели ХЛ цельной крови. Анализ физико-химических свойств мочи свидетельствует, на наш взгляд, о состоянии местных адаптационных возможностей мочевой системы и демонстрирует их нарушение в активной фазе микробно-воспалительного процесса в мочевой системе. Постепенная нормализация общих и местных адаптационных реакций по мере стихания активности патологического процесса является свидетельством благоприятного в прогностическом отношении течения заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В активной фазе микробно-воспалительного процесса в мочевой системе имеют место различные варианты адаптации организма ребёнка, которые находят своё отражение в данных периферической крови, системе СРО-АОЗ крови и мочи. Хронический ПН характеризуется длительным сохранением патологических вариантов АР, наличием признаков их напряжённости в фазе стихания активности патологического процесса, что указывает, по нашему мнению, на возможность дезадаптации организма и в условиях повышенного риска может способствовать обострению заболевания.

Физико-химические свойства мочи отражают состояние местных адаптационно-компенсаторных механизмов мочевой системы. ХЛ мочи, а также её структуропостроение изменяются до появления клинических и лабораторных признаков заболевания, что позволяет использовать данные методы в донозологической диагностике, а также прогнозировать характер течения заболевания.

Комплексная оценка АР на общем и местном уровне позволяет прогнозировать характер течения ПН и проводить своевременную коррекцию этих состояний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Папаян АВ, Стяжкина ИС. *Неонатальная нефрология*. Руководство. Питер, СПб., 2002; 345-365
2. Вялкова АА, Гриценко ВА, Гордиенко ЛМ. Инфекция мочевой системы у детей – новые решения старой проблемы. *Нефрология* 2010; 14 (4): 63-76
3. Зыкова ЛС, Вялкова АА, Бухарин ОВ и др. Характеристика изолированной бактериурии у детей. *Нефрология* 2012; 16 (3): 85-89
4. Гаркави ЛХ, Квакина ЕБ, Кузьменко ТС, Шихлярова АИ.

Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. Филантроп, Екатеринбург, 2002

5. Савченко РП. Клинико-лабораторная оценка про- и антиоксидантной системы у больных хроническим пиелонефритом. *Клиническая лабораторная диагностика* 2002; (9): 34

6. Бездетко ТВ, Семидоцкая ЖД. Лечение больных с хроническим гломерулонефритом гемосорбцией с учётом адаптационных реакций организма. *Эфферентная терапия* 2003; 9 (1): 54

7. Чеботарева ЮЮ, Летифов ГМ, Карапетян-Миценко АГ, Колодяжная ЕГ. Адаптационные реакции и вегетативная регуляция при вульвовагинитах у девочек-дошкольниц, стра-

дающих хроническим пиелонефритом. *Фундаментальная медицина и биология* 2012; (4): 44-48

8. Летифов ГМ, Хорунжий ГВ, Полянская ФИ и др. К вопросу оценки степени активности микробно-воспалительного процесса при пиелонефрите у детей. *Материалы VI Российского Конгресса по детской нефрологии.* М., 2007; 79-80

9. Шестаков ВА, Бойчевская НО, Шерстнев МП. Хемилюминесценция плазмы крови в присутствии перекиси водорода. *Вопросы медицинской химии* 1979; 25 (2): 132-137

10. Шабалин ВН, Шатохина СН. *Морфология биологических жидкостей.* Хризостом, М., 2001: 304с

Поступила в редакцию 22.06.2013 г.

Принята в печать 04.09.2013 г.

© М.В.Намавир, А.А.Перфильева, 2013
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-05

М.В. Намавир¹, А.А. Перфильева¹

ОТНОШЕНИЕ К ГЕМОДИАЛИЗУ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

M.V. Namavir, A.A. Perfiljyeva

ATTITUDE TO THE HEMODIALYSIS AT PATIENTS WITH TERMINAL STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Отделение диализа Клинической больницы № 1 Южного окружного медицинского центра ФМБА России, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить типы отношения пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе (ГД), непосредственно к самому гемодиализу (как к отдельной составляющей болезни), выявить их взаимосвязь с факторами и типами отношения к болезни в целом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 45 пациентов в возрасте от 21 до 75 лет, находящихся на лечении ГД от 6 до 102 мес. Определены типы реагирования пациентов на болезнь по опроснику А.Е. Личко. Тестирование пациентов с целью определения типа отношения к ГД проводилось по опроснику, составленному на основе типологии «психосоциальных реакций на болезнь» З. Липовски и данных психотерапевтических бесед с пациентами. Также проводилось тестирование по опроснику «САН» – самочувствие, активность, настроение. По результатам тестирования определено 3 типа отношения к ГД – позитивное, индифферентное и негативное. С целью выявления факторов, влияющих на тип отношения к ГД, проводились статистическая оценка некоторых клинико-лабораторных данных, возраста, длительности ГД, трудозанятости, синдиализных осложнений и тяжелых сопутствующих заболеваний; проведен корреляционный анализ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследованной группе пациентов у 28 (62,2%) пациентов диагностирован определенный тип отношения к ГД, у 17 (37,8%) больных выявлены совокупность проявлений нескольких типов. Преобладающим по частоте встречаемости определен III (позитивный) тип отношения к ГД. Отрицательная корреляционная зависимость установлена между возрастом и самочувствием, возрастом и негативным типом отношения к ГД. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Отношение к ГД отражает совокупность индивидуального понимания больным «значения» ГД, его эмоциональной реакции и накопленных копинг-стратегий. Выделено 3 типа отношения к ГД: негативное, позитивное, индифферентное. Из объективных факторов, влияющих на тип отношения к ГД, по данным исследования, является возрастной показатель.

Ключевые слова: тип реагирования на болезнь, тип отношения к гемодиализу, гемодиализ.

ABSTRACT

THE AIM. Identify the types of relations between patients on chronic hemodialysis (HD), directly to the most hemodialysis (as a separate constituent of the disease), to reveal their relationship to the factors and types of attitudes toward the disease as a whole. **PATIENTS AND METHODS.** Examined 45 patients aged 21 to 75 years old who are being treated on HD during 6 to 102 months. The types of patients respond to illness by questionnaire A.E. Lichko. Testing of patients to determine the type of relationship to the HD conducted by questionnaire, based on the typology of “psycho-social reactions to the disease,” Z. Lipowski and data of psychotherapeutic interviews with patients. We also tested by questionnaire “HAM” – health, activity, mood. According to test results identified 3 types of relationship to the HD – positive, negative and indifferent. In order to identify the factors that influence the type of relationship to the HD, conducted statistical evaluation of the clinical and laboratory data, age, duration of HD, working patients, HD severe complications and comorbidities; correlation analysis. **RESULTS.** In the studied group of patients, 28 (62.2%) patients were diagnosed with a certain type of relationship to the HD, in 17 (37.8%) patients had symptoms of several types of collection. The predominant frequency of occurrence is defined III (positive) the type of relationship to the HD. A negative correlation was established between age and state of health, age and the type of negative attitude to the HD. **CONCLUSION.** Relationship to the HD reflects the totality of the individual understanding patients ‘meaning’ HD, his emotional reactions and accumulated coping strategies. 3 types of relationship allocated to HD: negative, positive, indifferent. Of objective factors that influence the type of attitude to the HD, according to the study, is the age indicator.

Key words: type of response to the disease, type of relationship to hemodialysis, hemodialysis.

Перфильева А.А. 344023, г. Ростов-на-Дону, ул. Пешкова, д. 34. Клиническая больница №1, отделение диализа. Тел.: 8-863-254-39-22, E-mail: kengori@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Во второй половине XX века в научных исследованиях и клинической практике заметно возрос интерес к психосоматической медицине. На смену преобладающей биомедицинской модели, в рамках которой практически не было места социальной, психологической и поведенческой составляющим, пришла биопсихосоциальная модель, определяющая значение этих факторов в развитии, течении и исходах различных заболеваний [1]. Влияние внутренней картины болезни на поведение больного, комплаентность, социальную адаптацию и качество жизни пациента резко повышает актуальность исследований в этой области. Принцип индивидуального подхода к больному с учётом личностных особенностей и типа отношения к болезни значительно повышает эффективность лечения и реабилитации [2].

Актуальность изучения психических особенностей пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП), находящихся на хроническом гемодиализе (ГД), как составляющей общей картины заболевания болезни, на наш взгляд, обусловлена следующими факторами:

- во-первых, наличием ряда особенностей характера течения, клинической картины и методов лечения тХБП, во многом отличающих данную популяцию больных от пациентов с другими хроническими заболеваниями;
- во-вторых, увеличением числа пациентов с ХБП (в том числе и диализных больных) в России;
- в-третьих, больные с тХБП, находясь в состоянии мощного психологического стресса, вызванного госпитализацией, неопределенностью прогноза, изменением образа жизни, потерей трудоспособности и переживая сильные негативные чувства, испытывают острую потребность в психологической помощи;
- в-четвертых, особенностью российской действительности является весьма низкий уровень обеспеченности больных с ХБП психологической помощью как на додиализном этапе (в том числе – психологической подготовки к заместительной почечной терапии), так и на этапе диализа.

При исследовании факторов влияния на качество жизни (КЖ) больных с тХБП из исходных 73 параметров было выделено 3 общих фактора, в наибольшей степени оказывающих снижающее действие на все измеряемые показатели КЖ – астенический, тревожный и ремоделирования сердца [3]. Следовательно, лечение и профилактика тревожного синдрома и астенических проявлений с помощью методов психотерапии, психофармако-

рапии представляются неотъемлемыми компонентами, способствующими улучшению КЖ больных с тХБП.

В отечественных работах рассматривается связь между особенностями личности и соблюдением лечебного режима. Выявлен, изучен и описан личностный портрет недисциплинированного диализного пациента, которыми чаще являются лица молодого возраста. Установлено, что молодые пациенты значительно чаще нарушают водно-питьевой режим, пропускают сеансы ГД, сокращают диализное время, более склонны к курению и злоупотреблению алкоголем, чем пациенты старшего возраста. Невыполнение врачебных рекомендаций – это психологическая защита от стресса и попытка взять под собственный контроль свою жизнь в условиях травматичного состояния с психологической точки зрения [4, 5].

Изучались адаптивность и дезадаптивность пациентов с тХБП в зависимости от типа отношения к болезни. У работающих пациентов определена большая степень адаптивных типов отношения к болезни и меньшая выраженность дезадаптивного реагирования. Более адаптивны лица с высшим и средним специальным образованием, с положительной либо стабильной динамикой массы тела, а также пациенты, которым ГД был начат в плановом порядке. Мужчинам свойственна более высокая удовлетворённость жизнью в условиях лечения ГД [6–8]. Исследовались типичные психологические реакции на болезнь во временном отношении. Выделенные периоды были условно разделены на три этапа: «медовый месяц», разочарование и обескураженность, долговременная адаптация [9]. Исследованы и разработаны подходы к психологической реабилитации больных с ХБП [1, 10, 11].

Целью данной работы является попытка отграничить отношение больных непосредственно к самому ГД (как к отдельному фактору, самостоятельному психологическому феномену) от «общего» отношения к болезни, выделить типы отношения к ГД, сопоставить с некоторыми клиническими факторами и внутренней картиной заболевания. В ходе проведения психотерапевтических бесед и тестирований в качестве основной причины неудовлетворенности их состоянием у ряда пациентов определялась именно необходимость проведения самого гемодиализа (затрата времени, сил, частично – материальных средств, постоянный контакт с больницей и медицинским персоналом) при практически полной удовлетворенности своим самочувствием и жизнью в междиализные периоды. Это и послужило поводом для проведения данного исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были 45 пациентов, из них 18 женщин и 27 мужчин, средний возраст $50,3 \pm 10,2$ года (от 21 до 75 лет), со средней продолжительностью диализной терапии $35,4 \pm 18,5$ мес (от 6 мес до 102 мес), число работающих пациентов составило 12 человек (26,7%), количество пациентов с наличием тяжелых, резко ограничивающих жизнедеятельность осложнений или сопутствующих заболеваний (таких как значительное нарушение зрения, выраженные проявления сердечно-сосудистой недостаточности, грубые нарушения опорно-двигательного аппарата, выраженный кожный зуд, болевой синдром, неконтролируемая артериальная гипертензия) составило 12 человек (26,7%), частые синдиализные осложнения (более 3 эпизодов за месяц) отмечались у 10 пациентов (22,2%). По клинко-лабораторным данным: средний уровень гемоглобина составил $103,3 \pm 12$ г/л (от 73 до 136 г/л), средний уровень паратиреоидного гормона $515 \pm 374,7$ пг/мл (от 17 до 2222 пг/мл), средний уровень альбумина крови $39,5 \pm 2,4$ г/л (от 28 до 53 г/л). В качестве рабочей концепции нами была выбрана типология личностных реакций на соматическое заболевание (А.Е. Личко, Н.Л. Иванов), позволяющая определить тип реакции больного на болезнь [12]. При выполнении экспериментальной части исследования использованы клинические, психотерапевтические беседы и интервью с испытуемыми, психологический опросник А.Е. Личко – «Типы реагирования на болезнь» и метод включённого лонгитюдного наблюдения [12,13]. Диагностируемые типы отношения к болезни возможно объединить в 2 блока – «адаптивный» (гармоничный, анозогнозический и эргопатический типы) и «дезадаптивный» (тревожный, ипохондрический, меланхолический, апатический, неврастенический, обсессивно-фобический, сенситивный, эгоцентрический, эйфорический, паранойяльный) [7, 12,13].

Выявляя индивидуальный смысл отношения к ГД, мы опирались на предложенную З. Липовски типологию «психосоциальных реакций на болезнь» [14]. Он предлагает свою модель, которая содержит три компонента:

1. Реакция на «значение» болезни; разное «значение» болезни для пациента может быть источником следующих реакций:

а) болезнь-угроза или вызов; типы реакции – противодействие, тревога, уход;

б) болезнь-утрата; типы реакции – депрессия, ипохондрия, попытка привлечь к себе внимание, нарушение режима;

в) болезнь-выигрыш или избавление; типы реакции – безразличие, жизнерадостность, враждебность к врачу;

г) болезнь-наказание; типы реакции – угнетенность, стыд, гнев.

2. Эмоциональные реакции на болезнь.

3. Реакции преодоления болезни по преобладаанию когнитивного и поведенческого компонентов.

В ходе клинических и психотерапевтических бесед нами был составлен опросник:

«Ваше отношение к процедуре гемодиализа»

| | | |
|----|---|--|
| 1 | Это испытание, которое для чего-то нужно... | |
| 2 | Это необходимость, которая позволяет жить... | |
| 3 | Процедура ГД вошла в привычку... | |
| 4 | Я до сих пор не верю, что это на всю жизнь... | |
| 5 | Я не могу принять своё состояние... | |
| 6 | Я езжу на ГД по инерции, это не вызывает во мне никаких эмоций... | |
| 7 | Я воспринимаю диализ как тяжёлую работу... | |
| 8 | Я не могу привыкнуть к необходимости ГД... | |
| 9 | Необходимость постоянно ездить на ГД вызывает у меня стресс... | |
| 10 | Я отношусь со смирением к ГД... | |
| 11 | Я думаю – это наказание... | |
| 12 | Я думаю – это шанс продолжить жизнь... | |
| 13 | Я стараюсь жить сегодняшним днём и меньше думать о ГД... | |
| 14 | Я рад, что у меня есть шанс продолжать жить... | |

Пациентам предлагалось выбрать и отметить высказывание (высказывания), наиболее соответствующие их состоянию, либо написать собственное. Подсчитывалось количество утверждений, относящихся к каждому из трех типов, которые выбрал пациент. Опираясь на типологию «психосоциальных реакций на болезнь», мы выделили три типа отношения к ГД по преобладанию эмоциональной реакции пациентов, в которых также отражены индивидуальный смысл, собственное восприятие и их поведенческая позиция:

I тип – негативное отношение; в данном типе по характеру эмоциональной и поведенческой составляющих, мы выделили 2 подтипа:

А) негативно активное – угроза или вызов; пациенты воспринимают ГД как стресс, который в зависимости от преморбидных личностных качеств может мотивировать или демотивировать пациентов к лечению и, соответственно, приводит к активным действиям больного (высказывания 9, 8, 7, 5, 4). Эмоциональная реакция – агрессия, гнев.

Б) негативно пассивное – наказание, страдание; пациенты воспринимают ГД как вынужденное, неизбежное состояние, которое имеет мистическую природу (высказывания 1,11). Эмоциональная реакция – печаль, страх, тоска, отчаяние.

Таблица 1

Распределение пациентов по типам отношения к ГД

| Тип отношения к ГД | Количество пациентов | |
|--|----------------------|------|
| | Абсолютное, n=45 | % |
| I тип – IA + IB | 3 | 6,7 |
| II тип – часть жизни | 2 | 4,4 |
| III тип – избавление | 23 | 51,1 |
| Наличие 2 и более высказываний, соответствующих разным типам | 17 | 37,8 |

Таблица 2

Частота выявления каждого из типов отношения к ГД

| Тип отношения к ГД | Количество человек с проявлениями данного типа | Частота встречаемости типов отношения к ГД %* |
|-------------------------|--|---|
| I тип (негативный) | 12 | 26,7 |
| II тип (индифферентный) | 15 | 33,3 |
| III тип (позитивный) | 40 | 88,9 |

*Сумма больше 100%, так как возможно сочетание нескольких типов у одного больного.

II тип – индифферентное отношение – часть жизни; пациенты воспринимают ГД со смирением, как привычную последовательность действий, не вызывающую эмоций (высказывания 3, 6, 10). Эмоциональная реакция – безразличие, смирение, покорность.

III тип – позитивное отношение – избавление, выигрыш; пациенты воспринимают ГД как возможность продолжать жить, реалистично оценивают ситуацию и эмоционально позитивно реагируют на неё (высказывания 2,12–14). Эмоциональная реакция – удовлетворение, радость, интерес, возбуждение.

Также проводилось тестирование по шкалам опросника «экспресс-оценка САН». Тест предназначен для оперативной оценки самочувствия, активности и настроения (по первым буквам этих функциональных состояний и назван опросник). Испытуемых просят соотнести свое состояние с рядом признаков по многоступенчатой шкале. Шкала состоит из индексов (3 2 1 0 1 2 3) и расположена между тридцатью парами слов противоположного значения, отражающих подвижность, скорость и темп протекания функций (активность), силу, здоровье, утомление (самочувствие), а также характеристики эмоционального состояния (настроение). Испытуемый должен выбрать и отметить цифру, наиболее точно отражающую его состояние в момент обследования.

При оценке результатов тестирования по шкалам самочувствие, активность, настроение средние зна-

чения ($X \pm \sigma$) соответственно составили – $4,1 \pm 0,8$, $4,5 \pm 0,8$, $5,1 \pm 0,8$, что свидетельствовало в целом о благоприятном состоянии общей группы больных.

В зависимости от выбранных пациентами высказываний из составленного нами опросника было сформировано 3 группы с различным типом отношения к ГД – позитивным, индифферентным и негативным. В каждой их групп определялись средние показатели и стандартные отклонения клинко-лабораторных данных, возраста, длительности ГД; частота встречаемости работающих больных, синдиализных осложнений и тяжелых сопутствующих заболеваний. Для оценки достоверности межгрупповых различий факторов применялся t-критерий Стьюдента, критический уровень достоверности принимали равным 0,05. Для оценки влияния выделенных факторов, а также результатов тестирования по методике «САН» и опроснику по Личко на тип отношения к ГД рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона с помощью компьютерной программы «Microsoft Excel 2003».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты тестирования по составленному нами опроснику «Ваше отношение к процедуре гемодиализа» – в табл. 1.

Только у 28 (62,2%) пациентов диагностирован определенный тип отношения к ГД, у 17 (37,8%) больных выявлены совокупность проявлений нескольких типов отношения к ГД. Преобладающим по частоте выявления каждого из типов отношения определен III тип, следующим по частоте является II тип, I тип определен в меньшем числе случаев, табл. 2.

Клинко-лабораторные показатели, данные возраста пациентов, длительности диализного стажа, встречаемости резко выраженной сопутствующей патологии или осложнений, частых синдиализных осложнений, а также результаты тестирования по методике «САН» (самочувствие, активность, настроение) и опроснику Личко в каждой из групп, в зависимости от определенного типа отношения к ГД, представлены в табл. 3.

По данным корреляционного анализа в общей выборке (коэффициент корреляции Пирсона) отрицательная корреляционная зависимость выявлена между возрастом и самочувствием ($r = -0,32$; $p < 0,05$), возрастом и негативным типом отношения к ГД ($r = -0,35$; $p < 0,05$). Значимой корреляции между остальными выделенными факторами и диагностированными типами отношения к ГД определено не было.

Показатели состояния в погрупповой разбивке в зависимости от типа отношения к ГД ($\bar{X} \pm \sigma$)

| Показатель | I тип | II тип | III тип | p |
|--|------------|------------|-----------|----------------------|
| Средний возраст, лет | 48,4±18,2 | 47,7±14,8 | 50,8±13,3 | НД |
| Длительность ГД-стажа, мес | 24,3±17,8 | 44±25,3 | 35,1±25,2 | p=0,05 I и II типов |
| Средний уровень Нв, г/л | 102,6±14,5 | 111,5±13,1 | 103±14,1 | НД |
| Средний уровень альбумина, г/л | 39,8±2,7 | 39,2±2,3 | 39,5±3,6 | НД |
| Средний уровень ПТГ, пг/мл | 550±594 | 678±621 | 503±488 | НД |
| Встречаемость работающих пациентов | 0,4±0,5 | 0,2±0,4 | 0,2±0,4 | НД |
| Частота тяжелой сопутствующей патологии | 0,3±0,5 | 0,2±0,4 | 0,3±0,5 | НД |
| Частота синдиализных осложнений | 0,2±0,4 | 0,2±0,4 | 0,2±0,5 | НД |
| Средний балл по шкале самочувствие | 4,2±1,1 | 4,2±0,8 | 4,0±0,2 | НД |
| Средний балл по шкале активность | 4,3±0,9 | 4,4±1,1 | 4,4±1,0 | НД |
| Средний балл по шкале настроение | 4,4±1,0 | 5,1±1,0 | 5,2±1,1 | p=0,05 I и III типов |
| Встречаемость адаптивного типа отношения к болезни | 0,3±0,5 | 0,1±0,3 | 0,2±0,4 | НД |

НД – нет достоверных различий.

Выявлено значительно преобладание в общей исследуемой группе дезадаптивного реагирования на болезнь – у 35 пациентов (77,4%). При определении типов реагирования на болезнь (по Личко) в каждой из групп по типу отношения к ГД определены следующие, табл. 4.

Ни в одной из групп не были определены меланхолический, апатический и эгоцентрический типы реагирования на болезнь. В I группе с негативным отношением к ГД наиболее значимого преобладания какого-либо из типов реагирования на болезнь выявлено не было, во II группе с индифферентным отношением к ГД наиболее часто отмечены эйфорический и тревожный типы, в III группе с позитивным отношением к ГД преобладает неврастенический тип, а также эйфорический и тревожный типы реагирования на болезнь.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что отношение к ГД может проявляться как определенным типом, так и сочетать высказывания

разных типов, отражая зависимость физиологических, психофизиологических и психических особенностей пациента. Выявленная отрицательная взаимосвязь возраста и негативного типа отношения к ГД с самочувствием можно считать закономерным: для молодых пациентов характерно лучшее самочувствие и более выраженное неприятие ГД как фактора социальной дезадаптации. Вероятно, негативное отношение к ГД именно у пациентов молодого возраста определяет формирование у них активной позиции (подтип А I типа отношения к ГД – негативно активный) с целью поиска альтернативного решения, которым является трансплантация почки. Возможность пересадки почки и ухода от ГД вызывает у данной группы больных положительные эмоции. Отсутствие взаимосвязи и достоверности различий клинико-лабораторных показателей между группами типов отношения к ГД, по нашему мнению, говорит о преобладании субъективной основы формирования типа отношения к ГД у каждого больного и зависит, в частности, от преобладания эмоциональной

Типы реагирования на болезнь у больных с различными типами отношения к ГД

| Тип реагирования на болезнь | I тип отношения к ГД | | II тип отношения к ГД | | III тип отношения к ГД | |
|-----------------------------|----------------------|------|-----------------------|------|------------------------|------|
| | n=12 | % | n=15 | % | n=40 | % |
| Гармоничный | 2 | 16,7 | 1 | 6,7 | 6 | 15 |
| Анозогностический | 1 | 8,3 | - | - | - | - |
| Эргопатический | 1 | 8,3 | - | - | 2 | 5 |
| Тревожный | 2 | 16,7 | 4 | 26,7 | 7 | 17,5 |
| Ипохондрический | 1 | 8,3 | - | - | 2 | 5 |
| Неврастенический | 2 | 16,7 | 2 | 13,3 | 8 | 20 |
| Обсессивно-фобический | 1 | 8,3 | 1 | 6,7 | 2 | 5 |
| Сенситивный 8 | 1 | 8,3 | 2 | 13,3 | 4 | 10 |
| Эйфорический | 1 | 8,3 | 4 | 26,7 | 7 | 17,5 |
| Паранойальный | - | - | 1 | 6,7 | 2 | 5 |

окраски, что и обуславливает количество типов отношения к ГД. Эмоция – это отношение человека к чему-либо с точки зрения удовлетворения или неудовлетворения потребности. Если человек удовлетворяет свои потребности в безопасности, поддержании здоровья, еде и т.д., то он испытывает положительные эмоции. В обратном случае он испытывает негативные эмоции. В обследованной группе больных у половины (51,1%) диагностировано позитивное отношение к процедуре ГД, по частоте выявления позитивные высказывания определены в большинстве случаев – 88,9%, тогда как частота негативных высказываний составила 26,7%, а индифферентных – 33,3%, что говорит о преобладании у больных положительного реагирования на ГД. ГД воспринимается большинством пациентов как избавление, как способ продолжать жить – это возможность удовлетворить потребности.

Выявленное в нашем исследовании при определении типов реагирования на болезнь преобладание дезадаптивных вариантов, вне зависимости от типа отношения к ГД, вероятно, обусловлено достаточно низким количеством работающих пациентов в выборке – 12 чел. (26,7%), высоким числом случаев экстренного начала ГД – у 38 больных (85%), как факторов, значительно влияющих на тип отношения к болезни [7]. Возможно, это обусловлено именно выделением отношения к ГД (который является основным компонентом лечения тХБП) из общей картины заболевания и рассмотрения его как самостоятельного феномена. Однако это лишь наше предположение, которое требует дальнейшей проверки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отношение к ГД отражает совокупность индивидуального понимания больным «значения» ГД, его эмоциональной реакции и накопленных копинг-стратегий. По степени превалирования этих составляющих возможно выделить 3 типа отношения к ГД: негативное, индифферентное, позитивное. Из объективных факторов, влияющих на тип отношения к ГД, по данным исследования, является

возрастной показатель, который отрицательно коррелирует с негативным типом отношения. Отсутствие значимой взаимосвязи типов отношения к ГД с другими объективными факторами и клинико-лабораторными данными свидетельствует о преобладании субъективной основы их формирования, что определяет большую возможность изменения негативного типа отношения к ГД посредством «психологических инструментов» с целью достижения полноценной реабилитации ГД-пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Васильева ИА, Петрова НН. *Современные подходы к психологической реабилитации больных с хронической почечной недостаточностью*. Пособие для врачей. СПб., СПбГМУ, 6-изд, 2003
2. Лакосина НД, Ушаков ГК. *Медицинская психология*. Медицина, М., 1984; 42-50
3. Ткалич ЛМ, Зибницкая ЛИ, Калюжина ЕВ и др. Факторы, влияющие на качество жизни больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология 2006*; 10 (1): 40-44
4. Васильева ИА, Румянцев АШ, Михеева ЮС. Психологические и социально-демографические аспекты нарушений лечебного режима больными, находящимися на лечении хроническим гемодиализом. *Нефрология 2004*; 8(2): 61-67
5. Васильева ИА, Бабарыкина ЕВ, Добронравов ВА. Возрастные аспекты качества жизни у пациентов на хроническом гемодиализе. *Нефрология 2004*; 8(3): 32-36
6. Васильева ИА. Гендерные различия по качеству жизни больных на гемодиализе. *Нефрология 2009*; 13(3): 16
7. Васильева ИА. Отношение к болезни пациентов на хроническом гемодиализе. *Нефрология 2005*; 9(2): 53-60
8. Васильева ИА, Добронравов ВА, Бабарыкина ЕВ. Факторы, влияющие на трудовую занятость больных молодого возраста, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. *Нефрология 2004*; 8 (1): 56-61
9. Земченков АЮ, Кондуров СВ, Гаврик СЛ и др. Качество жизни пациентов с хронической почечной недостаточностью, корригируемой заместительной терапией. *Нефрология и диализ 1999*, 1(2-3)
10. Соловьева СЛ. *Психотерапия: новейший справочник практического психолога*. АСТ, Сова, СПб., 2005; 120-402
11. Петрова НН, Васильева ИА. Факторы, влияющие на реабилитацию больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. *Тер арх 1995*; 67 (8): 22- 23
12. Кайдановская ИА. Методическое пособие кафедры психофизиологии и психологии развития факультета психологии РГУ. Ростов н/Д, 1998; 15-25
13. Личко АЕ, Иванов НЯ. Медико-психологическое исследование соматических больных. *Журн невропатологии и психиатрии 1980*; 8: 1195-1198
14. Сухов АН, Деркач АА. *Социальная психология: Учебное пособие для вузов*. Серия: Высшее образование. М., 2001; 353

Поступила в редакцию 24.06.2013 г.

Принята в печать 04.09.2013 г.

© М.З.Гасанов, М.М.Батюшин, В.П.Терентьев, Н.А.Садовничая, 2013
УДК [616.611-002+616.61-006.6]:616-003.261

М.З. Гасанов¹, М.М. Батюшин², В.П. Терентьев¹, Н.А. Садовничая³

ПРОТЕОМНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И РАКОМ ПОЧКИ

M.Z. Gasanov, M.M. Batyushin, V.P. Terentyev, N.A. Sadovnichaya

PROTEOMIC URINE EXAMINATION OF PATIENTS WITH GLOMERULONEPHROPATHY AND RENAL CANCER

¹Кафедра внутренних болезней №1, ²кафедра внутренних болезней №2, ³нефрологическое отделение клиники Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Поиск неинвазивных методов диагностики возникновения и развития хронического гломерулонефрита (ХГН) на основе анализа результатов стандартных методов и протеомного исследования мочи. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 60 пациентов, которые были разделены на две группы. В первую группу были включены 30 пациентов с раком почки (РП). Средний возраст 52,8±2,6 года. Морфологические варианты рака почки были представлены тремя формами: светлоклеточный рак (n=15), папиллярный рак (n=9) и хромофобный рак почки (n=6). Во вторую группу вошли 30 пациентов с ХГН (18 мужчин и 12 женщин), средний возраст 37,2±1,3 года. По результатам нефробиопсии в группе пациентов с ХГН были выявлены следующие морфологические варианты: IgA-нефропатия (n=12); мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МППГН, n=7), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС, n=5), болезнь минимальных изменений (липоидный нефроз) (ЛН, n=4), мембранозный гломерулонефрит (МГН, n=2). Группу контроля составили практически здоровые люди, средний возраст 52,1±1,8 года. Всем пациентам были выполнены общеклинические методы исследования (УЗИ почек, общий анализ крови, общий анализ мочи, концентрация креатинина и мочевины крови) и масс-спектрометрия мочи. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлены клинико-лабораторные признаки ХГН: АГ, анемия, азотемия, гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, гиперкоагуляция, гипергидратация, протеинурия, микро- или макрогематурия, лимфоцитурия, цилиндрурия, снижение скорости клубочковой фильтрации. Выделены функциональные группы новых белков, составивших молекулярные профили мочи пациентов с ХГН, объясняющие механизмы развития анемии, иммунновоспалительного процесса, гипоксии и ангиогенеза в почечной паренхиме. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Анализ протеомного спектра мочи пациентов с ХГН и РП позволяет разделить белковый спектр на условные группы, что дает возможность определить полученные белки в качестве потенциальных чувствительных и специфичных маркеров возникновения и прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, протеомика, молекулярные маркеры.

ABSTRACT

AIM. Search of noninvasive methods of diagnostics of chronic glomerulonephritis (CGN) emergence and progression based on outcome analyses of standard methods and proteomic urine examination. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 60 patients which were divided into two groups. First group included 30 patients with renal cancer (RC). Average age 52,8±2,6 years. Morphologic variants of renal cancer were presented by three forms: clear-cell carcinoma (n=15), papillary carcinoma (n=9) and chromophobe carcinoma (n=6). Second group included 30 patients with CGN (18 male and 12 female), average age 37,2±1,3 years. According to results of nephrobiopsy in group of patients with CGN were revealed following morphologic variants: IgA-nephropathy (n=12); membranous proliferative glomerulonephritis (MPGN, n=7), focal segmental glomerulosclerosis (FSGS, n=5), minimal change disease (lipoid nephrosis) (LN, n=4), membranous glomerulonephritis (MGN, n=2). Control group was formed from practically healthy people, average age 52,1±1,8 years. To all patients were carried out general research methods (kidneys ultrasound, general blood analysis, general urine analysis, creatinine and blood urea concentration) and mass spectrometry of urine. **RESULTS.** Were revealed clinical and laboratory signs of CGN: arterial hypertension, anemy, azotemia, hypoproteinemia, hypoalbuminemia, hypercholesterinemia, hypercoagulation, hyperhidration, proteinuria, micro- and macrohematuria, lymphocyteuria, cylindruria, decrease of glomerular filtration rate. Were revealed functional groups of new proteins which composed molecular profiles of patients with CGN explaining mechanisms of anemia progression, immune-inflammatory process, hypoxia and angiogenesis in renal parenchyma. **CONCLUSION.** Analysis of proteomic urine spectrum of patients with CGN and RC provides to divide protein spectrum into conditional groups. It provides to identify received proteins as potential sensitive and specific markers of disease emergence and progression.

Key words: chronic glomerulonephritis, proteomics, molecular markers.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы представленного исследования объясняется повышенным интересом к проблеме дифференциальной диагностики различных гломерулопатий, в первую очередь, из-за отсутствия высокоспецифичных диагностических критериев, патогномоничных признаков и молекулярных маркеров заболевания [1]. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике заболеваний почек и, в частности, нефритов число диагностических ошибок остается высоким. Так, в 2011 году процент ошибок диагностики хронического гломерулонефрита (ХГН) среди заболеваний внутренних органов в терапевтических стационарах в отдельных случаях достигал 75% [2]. Несомненно, это приводит к поздней диагностике, неадекватной терапии и, как следствие, ухудшению прогноза заболевания. В последние десятилетия в мире наблюдается неуклонный рост распространенности хронических заболеваний почек. Так, в 2012 году в общей популяции доля таких пациентов составила около 11%, при том, что распространенность ХГН не столь высока и составляет 50 случаев на 10 000 населения [3, 4]. Все это повышает риск прогрессирования дисфункции почек и приводит к существенному снижению качества жизни, трудоспособности и инвалидизации населения. Необходимо отметить, что среди основных причин развития вторичных гломерулонефритов рак почки занимает одно из первых мест [5]. Выделяемые опухолью биологически активные вещества приводят к развитию паранеопластического синдрома, а изменения в моче маскируются клинической картиной гломерулонефрита. По данным Дж.П. Рич [6], заподозрить рак почки при ХГН по паранеопластическим проявлениям, в том числе по изменениям в анализе мочи, трудно, в связи с их неспецифичностью. В большинстве случаев диагноз рака почки удается установить только при использовании визуализирующих методов, в том числе радиологических – в 25–40% [7]. За последние 20 лет заболеваемость раком почки увеличилась на 30%, отчасти в связи с тем, что способы первичной неинвазивной дифференциальной диагностики различных форм ХГН разработаны недостаточно [8].

В современной терапевтической практике на этапе первичного звена здравоохранения экспресс-методы диагностики заболевания почек малочисленны и нередко имеют высокую стоимость, а алгоритмы дифференциальной диагностики первичных и вторичных ХГН требуют регулярного пересмотра [9, 10].

Финальным этапом верификации диагноза

ХГН, требующим обязательной госпитализации в специализированное нефрологическое отделение, является нефробиопсия, как обязательное и наиболее достоверное исследование, с помощью которого возможно точно установить диагноз [11]. Вместе с тем, использование неинвазивных методик и инновационных технологий могло бы способствовать более ранней диагностике и более строгому прогнозированию риска развития почечной патологии, что позволит своевременно модулировать меры профилактики и лечения [10].

Дифференциальная диагностика первичных и вторичных ХГН является неотъемлемой частью на этапе постановки диагноза. Существующие на сегодняшний день алгоритмы обследования больных данной патологией не в полной мере удовлетворяют потребностям врача и требуют модернизации. Активно ведется поиск неинвазивных биомаркеров поражения почек, которые позволили бы осуществлять мониторинг состояния пациента, оценивать прогноз, определять возможности биотаргетной терапии, а также лучше понять молекулярные основы патогенеза ХГН [11]. В этом аспекте масс-спектрометрия является методом научного анализа, на основании которого можно обнаружить ряд белков, маркирующих различные звенья патогенеза первичных и вторичных ХГН, предположительно позволяющих дифференцировать формы и стадии болезни [12]. Возможность детально изучить «протеомное зеркало» мочи пациентов позволит выявить особенности течения ХГН и оптимизировать дифференциальную диагностику [13, 14].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 60 пациентов, которые были разделены на две группы. В первую группу были включены 30 пациентов с морфологически верифицированным раком почки. Средний возраст составил $52,8 \pm 2,6$ года. Морфологические варианты рака почки были представлены тремя формами: светлоклеточный рак ($n=15$), папиллярный рак ($n=9$) и хромофобный рак почки ($n=6$). Во вторую группу вошли 30 пациентов с ХГН (18 мужчин и 12 женщин), средний возраст $37,2 \pm 1,3$ года. По результатам нефробиопсии в группе пациентов с ХГН были выявлены следующие морфологические варианты: IgA-нефропатия ($n=12$); мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН, $n=7$), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС, $n=5$), болезнь минимальных изменений (липоидный нефроз) (ЛН, $n=4$), мембранозный гломерулонефрит (МГН, $n=2$). Группу контроля составили относительно

Показатели лабораторных исследований у пациентов с первичными и вторичными ХГН по сравнению с группой контроля, $X \pm m$

| Показатель | Группа пациентов с первичным ХГН (n=30) | Группа пациентов с вторичным ХГН (n=30) | Контрольная группа (n=30) |
|--|---|---|---------------------------|
| Общеклинический анализ крови | | | |
| Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л | 3,2 \pm 0,1* | 4,7 \pm 0,1* | 4,9 \pm 0,5 |
| Гемоглобин, г/л | 98,2 \pm 6,8** | 138,7 \pm 3,8* | 142 \pm 8,4 |
| Скорость оседания эритроцитов, мм/ч | 17,2 \pm 2,4** | 17,2 \pm 2,9** | 9,1 \pm 1,5 |
| Биохимический анализ крови | | | |
| Общий белок, г/л | 56,3 \pm 3,9* | 71,01 \pm 4,9 | 72,4 \pm 5,2 |
| Креатинин, мкмоль/л | 201,9 \pm 32,1** | 93,7 \pm 4,4** | 83,4 \pm 6,2 |
| Мочевина, мкмоль/л | 8,6 \pm 1,2** | 8,9 \pm 4,3** | 4,3 \pm 0,7 |
| Иммунологическое исследование крови | | | |
| Компонент комплемента С3, г/л | 1,62 \pm 0,09* | 1,34 \pm 0,07* | 1,30 \pm 0,1 |
| Компонент комплемента С4, г/л | 0,65 \pm 0,06** | 0,54 \pm 0,06** | 0,30 \pm 0,01 |
| Общеклинический анализ мочи | | | |
| Протеинурия, г/сут | 2,33 \pm 0,6*** | 0,04 \pm 0,02* | – |
| Эритроцитурия | 39,1 \pm 6,1*** | 12,4 \pm 7,1*** | – |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 61,4 \pm 4,5** | 87,7 \pm 5,8* | 92,3 \pm 7,8 |

Примечание. Достоверность различий с контрольной группой: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

здоровые люди, средний возраст которых составил 52,1 \pm 1,8 года. Всем пациентам была выполнена масс-спектрометрия мочи.

У пациентов второй группы верифицированы следующие клинические формы заболевания: латентная форма (16 человек), гипертоническая (6 человек), нефротическая (6 человек), гематурическая (2 человека). У 22 пациентов определяли ХБП I стадии, у 8 – ХБП II стадии. Пациенты обеих групп получали симптоматическое, патогенетическое лечение. В исследовании оценивались следующие стандартные показатели:

а) клинические параметры – наличие отечного синдрома и артериальной гипертензии (АГ);

б) данные инструментальных методов исследования – УЗИ почек, осмотр глазного дна;

в) показатели лабораторных методов исследования – общий анализ крови; биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, общий белок, альбумино-глобулиновый коэффициент, общий холестерин, калий и натрий); общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, суточная протеинурия; определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD; коагулограмма; иммунологические показатели (компоненты комплемента С3 и С4; антитела к антистрептолизину О, титр антител к двуспиральной ДНК, цитоплазме нейтрофилов, LE (lupus erythematosus) клеток;

г) показатели иммуноморфологического исследования по результатам пункционной биопсии почек; исследование гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином по Ван-Гизону и Шифф-реактивом; ультраструктурное

исследование почек; иммуноморфологическое исследование почечных биоптатов.

Молекулярное фенотипирование мочи пациентов с ХГН выполнялось на основе протеомных методов исследования, префракционирование/двумерный электрофорез в полиакриламидном геле/MALDI (ионизация лазерной десорбции при содействии матрицы), TOF (время-пролетная), масс-спектрометрия (прибор «Ultraflex II», «Bruker», США). Масс-спектр представляет собой зависимость интенсивности сигнала детектора от отношения массы иона к его заряду (m/z). Биоинформационный анализ межмолекулярных взаимодействий проводился на основе интегрированных баз данных «InterPro», «Entrez», «SWISS-PROT», «OWL», «NRDB», «PROSITE», «PRINTS», «PDB». Обязательным условием включения белка-маркера в диагностический профиль являлся показатель «покрытия сиквенса» при анализе масс-спектрограмм, который составил более 15%. Также учитывался показатель «ожидаемой интенсивности пептидного фингерпринта» («Expresst») для каждого обнаруженного белка, представленный в поисковой системе «MascotSearch» (UK). Масс-спектрометрию используют для определения относительной молекулярной массы M_r веществ, которую выражают в атомных единицах массы (а.е.м.) или дальтонах (Da).

Статистическая обработка материала исследования реализована с использованием пакета статистических программ для биомедицинских исследований «Statistica 7.0». Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования у пациентов первой и второй групп были зарегистрированы изменения в лабораторных исследованиях: наличие АГ, анемии, азотемии, гипоальбуминемии, гипопроteinемии, гиперхолестеринемии, гиперкоагуляции, гипергидратации, протеинурии, микро- или макрогематурии, лимфоцитурии, цилиндрурии, снижение СКФ (табл. 1).

Важно отметить, что малосимптомное течение паранеопластического гломерулонефрита приводило к более позднему обращению за специализированной помощью. Так, в 57,6% случаев диагноз рака почки, по данным ультразвукового исследования или компьютерной томографии, соответствовал стадии Т3а по классификации TNM, т.е. опухоль уже распространялась на надпочечник или околопочечные ткани (рис. 1).

На масс-спектрограммах прослеживаются различия по показателю m/z пептидных фрагментов белков мочи в диапазоне молекулярной массы (M_r) – от 1 до 14 килодальтон (кДа), которые позволили уже на этапе графической регистрации диагностических молекулярных паттернов выявить отличия в качественном составе молекул белков мочи у пациентов с ХГН и в группе здоровых лиц (рис. 2 и 3).

Анализ результатов MALDI-TOF-TOF-MS пептидных фрагментов белков мочи в утреннее время суток в контрольной группе здоровых лиц и в исследуемых группах пациентов с ХГН выявил различную частоту обнаружения молекул белков мочи разного M_r . На основе анализа частоты выявления молекул белков мочи разного M_r нами были разработаны и рекомендованы к внедрению в клиническую практику диагностические маркеры и паттерны возникновения и прогрессирования

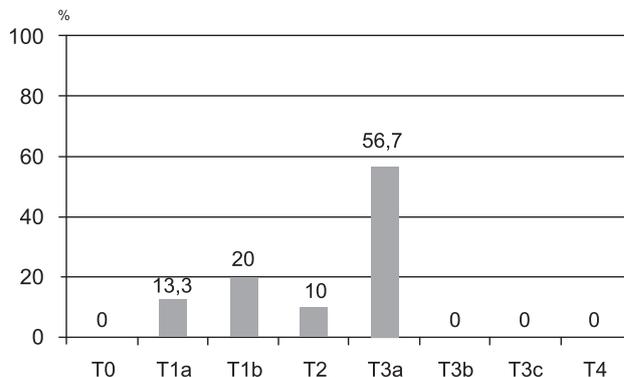


Рис. 1. Распределение больных в группе с вторичными ХГН в зависимости от размера опухоли и распространенности процесса (TNM).

поражения почечной ткани при ХГН. Обнаружены различия в качественном составе спектра белков мочи и в абсолютном количестве у здоровых лиц и пациентов с ХГН и раком почки, у которых представлена экспрессия белков мочи разных функциональных групп (табл. 2).

Различия в качественном составе спектра белков мочи у здоровых лиц контрольной группы и спектра белков мочи у пациентов с ХГН исследуемой группы состояли в следующем: обнаружена экспрессия белков лактатдегидрогеназы А, компонента С4В, β -дефензина-1, уромодулина в протеомном спектре мочи у исследуемой группы пациентов с ХГН, которая не выявлялась в протеомном спектре мочи в контрольной группе здоровых лиц. В протеомном спектре мочи у здоровых лиц отмечалась экспрессия ретинолсвязывающего белка, трансферина, пируваткиназы (мышечная форма), которая не регистрировалась в молекулярном спектре мочи у пациентов с ХГН. В ходе протеомного анализа нами были выделены функциональные группы новых белков, составивших молекулярные профили мочи у пациентов с ХГН в стадии сохранной функции

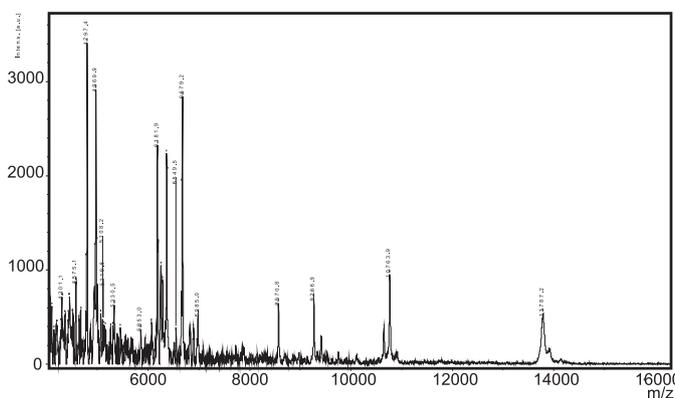


Рис. 2. Пример масс-спектрограммы пептидных фрагментов и белков мочи у здорового человека Н., 52 лет (диапазон M_r = 1-4 кДа).

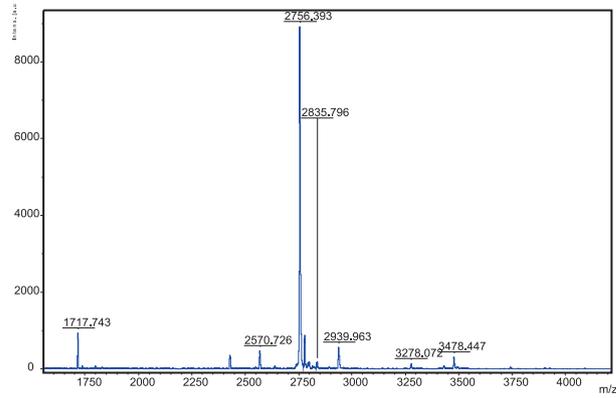


Рис. 3. Пример масс-спектрограммы пептидных фрагментов и белков мочи у пациента А., 65 лет. Светлоклеточный рак почки Т3А, низкодифференцированный, папиллярная форма, тип 1 (диапазон M_r = 4-18 кДа).

**Профиль белков-маркеров хронического гломерулонефрита и рака почки
в моче у пациентов исследуемых групп**

| № | Название белка-маркера | Mr, Да | Контроль (n=30) | I группа ХГН (n=30) | Δ%* | II группа до операции (n=30) | Δ%** | Δ%*** | II группа после операции (n=30) | Δ%**** | Δ%***** |
|----|--|---------|-----------------|---------------------|-------|------------------------------|------|-------|---------------------------------|--------|---------|
| 1 | Толлоидоподобный белок 2 | 12 014 | 17 | 6 | -64,7 | - | - | - | - | - | - |
| 2 | Бетаин-гомоцистеинметил-трансфераза 2 | 21 738 | 0 | 0 | - | 15 | 100 | 100 | 25 | 40 | 100 |
| 3 | МетилСpG-связывающий белок 2, изоформа В | 43 255 | 25 | 17 | -32 | 6 | 50 | -76 | 16 | -50 | -36 |
| 4 | Матриксная металлопротеиназа 9 | 78 458 | 0 | 0 | - | 30 | 100 | 100 | 15 | -100 | 100 |
| 5 | Матриксная металлопротеиназа 2 | 72 000 | 0 | 0 | - | 30 | 100 | 100 | 18 | -67 | 100 |
| 6 | β ₂ -микроглобулин | 13 715 | 0 | 0 | - | 30 | 100 | 100 | 29 | -4 | 100 |
| 7 | Эритропоэтин | 21 307 | 5 | 0 | - | 15 | 100 | 66,7 | 12 | -25 | 59 |
| 8 | Рецептор к эпидермальному фактору роста | 7 519 | 1 | 0 | - | 24 | 100 | 95,8 | 15 | -38 | 94 |
| 9 | Кадгерин 1 | 99 694 | 0 | 0 | - | 30 | 100 | 100 | 24 | -25 | 100 |
| 10 | Глицин-амидинотрансфераза | 48 455 | 28 | 12 | -34 | 10 | -20 | -180 | 17 | 42 | -65 |
| 11 | Аргининосукцинат-синтетаза | 24 180 | 0 | 0 | - | 3 | 100 | 100 | 6 | 50 | 100 |
| 12 | Кальбиндин 1 | 28 000 | 0 | 0 | - | 9 | 100 | 100 | 6 | -50 | 100 |
| 13 | Агматиназа | 37 660 | 12 | 9 | -34 | 5 | -80 | -140 | 10 | 50 | -17 |
| 14 | Глутатион-S-трансфераза | 23 356 | 0 | 0 | - | 15 | 100 | 100 | 9 | -67 | 100 |
| 15 | Лактатдегидрогеназа А | 36 689 | 0 | 5 | 100 | 9 | 45 | 100 | 6 | -50 | 100 |
| 16 | Комплемент С4В | 192 793 | 0 | 8 | 100 | 6 | -34 | 100 | 6 | 0 | 100 |
| 17 | Опухоль-ассоциированный ингибитор трипсина | 8 507 | 0 | 0 | - | 30 | 100 | 100 | 15 | -100 | 100 |
| 18 | Пероксиредоксин 1 | 22 110 | 0 | 0 | - | 18 | 100 | 100 | 9 | -100 | 100 |
| 19 | Аннексин А5 | 35 937 | 0 | 0 | - | 15 | 100 | 100 | 9 | -67 | 100 |
| 20 | β-дефензин-1 | 7 400 | 0 | 12 | 100 | 18 | 34 | 100 | 9 | -100 | 100 |
| 21 | Кальпаин 11 | 84 423 | 0 | 0 | - | 6 | 100 | 100 | 3 | -100 | 100 |
| 22 | Уромодулин | 69 761 | 0 | 11 | 100 | 12 | 9 | 100 | 0 | 0 | 0 |
| 23 | Энолаза 2 | 47 269 | 0 | 0 | - | 9 | 100 | 100 | 6 | -50 | 100 |
| 24 | Аннексин А4 | 36 000 | 0 | 0 | - | 12 | 100 | 100 | 6 | -100 | 100 |
| 25 | Цистатин В | 11 140 | 0 | 0 | - | 9 | 100 | 100 | 9 | 0 | 100 |
| 26 | Альдолаза С | 22 329 | 0 | 0 | - | 9 | 100 | 100 | 9 | 0 | 100 |
| 27 | Фибронектин | 13 341 | 0 | 0 | - | 12 | 100 | 100 | 6 | 0 | 100 |
| 28 | Ретинол-связывающий белок | 15 800 | 1 | 0 | 0 | 9 | 100 | 89 | 6 | -50 | 84 |
| 29 | Трансферрин | 77 064 | 4 | 0 | 0 | 12 | 100 | 67 | 6 | -100 | 34 |
| 30 | Пируват-киназа, мышечная форма | 40 190 | 2 | 0 | 0 | 6 | 100 | 67 | 6 | 0 | 67 |

Примечание. Δ%* – прирост количества пациентов с наличием высокой экспрессии белка-маркера поражения почек в моче в I группе/ контрольной группе здоровых лиц; Δ%** – прирост количества пациентов с наличием высокой экспрессии белка-маркера поражения почек в моче в I группе/ II группе до операции; Δ%*** – прирост количества пациентов с наличием высокой экспрессии белка-маркера поражения почек в моче во II группе до операции/ контрольной группе здоровых лиц; Δ%**** – прирост количества пациентов с наличием высокой экспрессии белка-маркера поражения почек в моче в I группе/ II группе после операции; Δ%***** – прирост количества пациентов с наличием высокой экспрессии белка-маркера поражения почек в моче во II группе после операции/контрольной группе здоровых лиц.

почек и с ХБП II и более тяжелых стадий, которые отражают универсальные пути возникновения и прогрессирования поражения почек. К ним отнесли:

- белки, регулирующие СРО-АОС на уровне почечной ткани, участники систем детоксикации и элиминации (глицин-амидинотрансфераза);
- белки-участники метаболизма в нефроцитах

(амидинотрансфераза, агматиназа, лактатдегидрогеназа А, пируват-киназа, мышечная форма);

- белки, регулирующие клеточный рост, реакции протеолиза в клетке, процессинг нейрогормональных факторов, процессы ангиогенеза и адгезии клеток (толлоидоподобный белок 2, эритропоэтин, глутатион-S-трансфераза);

- белки, регулирующие активность рецепторных структур нефроцитов, сосудов почек (рецептор к эпидермальному фактору роста);
- структурные белки почечной ткани (уромодулин),
- белки-транскрипционные факторы, регулирующие активность ядра клетки (метил-СрG-связывающий белок 2, изоформа В);
- иммунные белки почечной ткани и белки-участники иммуновоспалительных процессов (комплемент С4В, пероксиредоксин 1, β-дефензин-1);
- транспортные белки (трансферрин, транстиретин).

Молекулярные технологии анализа мочи у пациентов с раком почки различных стадий, размеров, характера роста и гистологической характеристики позволили выявить новые молекулы-маркеры ранней диагностики и прогрессирования онкопроцесса в почечной ткани, а также его метастазирования. Полученные нами данные о динамике протеомных паттернов мочи у пациентов с раком почки доказали существование универсальных молекулярных путей, ответственных за возникновение и прогрессирование поражения почечной ткани при данной патологии, а также молекулярных путей, ответственных за метастазирование опухолевых клеток. Протеомный анализ белков-маркеров рака почки у пациентов после проведения оперативного вмешательства выявил динамику их качественного состава, что позволит в перспективе выработать показания к выбору наиболее эффективной технологии оперативного лечения на основе полученных закономерностей молекулярного патогенеза рака почки. Качественный состав спектра белков мочи у здоровых лиц совпадал с качественным составом спектра белков мочи у пациентов с раком почки до и после операции по пунктам 2–30 табл. 1. Исключением является толлоидоподобный белок 2, экспрессия которого отсутствовала в моче у пациентов с раком почки до и после нефрэктомии.

Обнаружена высокая экспрессия белков в моче у пациентов с раком почки до операции, которые не идентифицировались в моче у здоровых лиц и у пациентов с ХГН: бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза 2, матриксная металлопротеиназа 2, матриксная металлопротеиназа 9, β2-микроглобулин, кадгерин 1, аргининосукцинат-синтаза, кальбиндин 1, глутатион-S-трансфераза, опухоль-ассоциированный ингибитор трипсина, пероксиредоксин 1, аннексин А5, кальпаин 11, эндолаза 2, аннексин А4, цистатин В, альдолаза С, фибронектин.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время масс-спектрометрия считается наиболее востребованным и чувствительным методом анализа органических молекул, чему способствовало интенсивное развитие физики элементарных частиц и открытие новых методов ионизации молекул. Масс-спектрометрические методы хорошо подходят для анализа природных соединений, поскольку дают возможность получать информацию о точной молекулярной массе не только молекулы в целом, но и отдельных структурных ее фрагментов, а также способе их соединения и количественном содержании. Кроме того, по данным масс-спектра, можно сделать вывод относительно размера и структуры углеродных заместителей, что трудно установить другими методами. Масс-спектрометрия – физический метод измерения отношения массы заряженных частиц (ионов) к их заряду.

При оценке показателей лабораторных данных в сравнении с группой контроля было выявлено достоверные различия. Так, обнаружено достоверное снижение уровня эритроцитов и гемоглобина в группе пациентов с первичными ХГН на фоне более выраженной потери эритроцитов с мочой, чем при вторичных. Также обнаружено достоверно более выраженная протеинурия и более высокий уровень азотистых оснований при первичных гломерулонефритах, чем при вторичном (паранеопластическом) нефрите. Уровни С4 компонента комплемента также достоверно выше нормальных показателей в группе первичных хронических гломерулонефритов. СКФ была снижена в обеих группах, вместе с тем, достоверные различия с группой контроля наблюдались в группе первичных гломерулонефритов. Вероятно, перечисленные изменения обусловлены особенностью выборки.

Установленные белковые спектры мочи при первичных и вторичных ХГН представляют не только научный, но и практический интерес. В частности, последовательное изучение белкового спектра мочи у пациентов с гломерулонефритами позволит расширить представления о механизмах повреждения почечной ткани и в дальнейшем использовать обнаруженные белки в качестве потенциальных маркеров нефрита для прогнозирования скорости потери почечной функции, мониторингования состояния пациента и оценки его в динамике. По уровню экспрессии того или иного белка, а также по изменению этого уровня можно будет судить о характере течения заболевания, активности процесса, эффективности терапии и об ответе на терапию. Благодаря этому станет возможным создание

эффективной системы прогнозирования скорости потери почечной функции.

Сравнительный анализ экспрессии белков в моче у пациентов с раком почки до и после операции продемонстрировал некоторые закономерности в динамике показателей экспрессии белков мочи различных функциональных групп. В частности, речь идет о метилСрG-связывающем белок 2, изоформе В, матриксной металлопротеиназе 9, матриксной металлопротеиназе 2, β_2 -микроглобулине, эритропоэтине, рецепторе к эпидермальному фактору роста, кадгерине 1, кальбиндине 1, глутатион-S-трансферазе, ЛДГ А, опухоль-ассоциированном ингибиторе трипсина, пероксиредоксине 1, аннексине А5, β -дефензине-1, кальпаине 11, уромодулине, энлазе 2, аннексине А4, фибронектине, РСБ, трансферрине. До операции отмечено увеличение экспрессии бетаин-гомоцистеин метилтрансферазы 2, аргининосукцинатсинтетазы, глицин-амидинотрансферазы и агматиназы.

Отсутствовала динамика после операции показателей экспрессии таких белков, как комплемент С4В, цистатин В, альдолаза С, пируваткиназа (мышечная форма).

Протеомный спектр мочи пациентов с раком почки до проведения операции позволил обнаружить маркеры прогрессирования онкологического процесса в почечной ткани и метастазирования опухолевых клеток, которые могут быть рекомендованы в качестве перспективных диагностических маркеров возникновения рака почки на самых ранних этапах. Обнаруженные молекулы-маркеры могут быть мишенями для разработки перспективных противоопухолевых лекарственных средств.

Изменения в молекулярном спектре белков мочи у пациентов с раком почки после проведения оперативного вмешательства показали его эффективность в отношении снижения экспрессии белков, регулирующих тонус сосудов и активность свертывающей и противосвертывающей систем крови, процессы кроветворения, в отношении системы СРО-АОС на уровне почечной ткани, участников систем детоксикации и элиминации, сократительных белков нефротелия, эндотелия почечных сосудов, участников метаболизма в нефроцитах, белков, регулирующих клеточный и опухолевый рост клетки, реакции протеолиза в клетке, процессинг нейрогормональных факторов, процессы ангиогенеза и адгезии клеток, белков, регулирующих активность рецепторных структур нефроцитов, сосудов почек, структурных белков почечной ткани, транскрипционных факторов, иммунных белков почечной ткани и транспорт-

ных белков по сравнению с контрольной группой здоровых лиц.

В ходе сравнительного анализа молекулярных паттернов мочи у пациентов с ХГН и раком почки после проведения оперативного вмешательства обнаружены общие закономерности в качественном составе белков мочи: отмечена высокая экспрессия таких белков в моче у пациентов обеих групп, как метилСрG-связывающий белок 2, изоформа В, глицин-амидинотрансфераза, агматиназа, ЛДГ А, комплемент С4В, β -дефензин-1.

Каждая молекула белка в функциональной группе взаимодействует с другими молекулами белков, реализуя межмолекулярные взаимодействия. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что существуют единые универсальные механизмы молекулярного патогенеза аутоиммунного и онкологического путей развития ХГН и рака почки, связанные с активацией белков, регулирующих СРО-АОС на уровне почечной ткани, участников систем детоксикации и элиминации, структурных белков почечной ткани, транскрипционных факторов, регулирующих активность ядра клетки, иммунных белков и белков-участников иммунно-воспалительных процессов в почечной ткани.

Уровень экспрессии полученных белков и их количественная оценка открывают перспективы оценки активности патологического процесса и на основании полученных данных создают возможности скрининговых подходов к прогнозированию и дифференциальной диагностике. Исследование белкового спектра мочи отражает обменные процессы непосредственно в мочеполовом тракте и сужает спектр белков, не фильтрующихся в мочу и встречающихся при других заболеваниях внутренних органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ протеомного спектра мочи в группе пациентов с ХГН позволил выделить группы молекул белков, которые могут являться маркерами возникновения и прогрессирования заболевания, а также молекулярными мишенями для оценки нефропротективной терапии. Выявленные вещества участвуют в процессах воспаления и иммунного ответа. Характер их экспрессии позволяет предположить наличие универсальных механизмов поражения почек при первичном и вторичном, связанном с раком почки, ХГН. Расшифровка масс-спектрограмм мочи у пациентов позволила разделить белковый спектр на условные группы, что дает новые подходы к выявлению маркеров возникновения и прогрессирования ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК:

1. Батюшин ММ. Клиническая нефрология. ЗАО НПП «Джангар», Элиста, 2009; 656
2. Мухин НА. Диагностика и лечение болезней почек. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 383
3. Нефрология: национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа, М., 2009; 716
4. Шилов ЕМ. Нефрология. ГЭОТАР-Медиа, М., 2010; 696
5. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики РФ, доступен на <http://www.gks.ru> (1 декабря 2011).
6. Паскалев Д, Танчева С. Клинико-лабораторные признаки, способствующие объективизации диагностики обострения хронического пиелонефрита. *Нефрология* 2007; (1): 5
7. Сарвилина ИВ. Междисциплинарные исследования в медицине (Мир биологии и медицины). Техносфера, М., 2007; 368
8. Рич Дж.П. Онкоурология. Бином, М., 2011; 896
9. Томилина НА, Бикбов БТ. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек. *Тер арх* 2005; 77(6):87-92
10. Banks R, Dunn M, Hochstrasser D. Proteomics: New perspectives, new biomedical opportunities. *Lancet* 2000; 356:1749–1756
11. Bowling CB, Muntner P. Epidemiology of Chronic Kidney Disease Among Older Adults: A Focus on the Oldest Old. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; Sep 7 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22960475
12. Caiazzo RJ Jr, Maher AJ, Drummond MP, Lander CI, Tasinari OW, Nelson BP, Liu BCS. Protein microarrays as an application for disease biomarkers. *Proteomics Clin Appl* 3(2):138-147. [doi:10.1002/prca.200800149]
13. Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC, Coombes JS, Cooper MA, Hoy WE. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int.* 2011 Oct;80(8):806-21. doi: 10.1038/ki.2011.198. Epub 2011 Jun 22. Review. PubMed PMID: 21697815.

Поступила в редакцию 20.06.2013 г.

Принята в печать 04.09.2013 г.

М.И. Коган¹, А.А. Гусев¹, С.В. Евсеев¹

ПОЧЕЧНАЯ ФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ДО И ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ НЕФРЭКТОМИИ

M.I. Kogan, A.A. Gusev, S.V. Yevseev

KIDNEY FUNCTION AT PATIENTS BEFORE AND AFTER RADICAL NEPHRECTOMY FOR RENAL CANCER

¹Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека Ростовского государственного медицинского университета

РЕФЕРАТ

Сохранение функции почек является основной задачей в лечении опухолевых заболеваний почек. Исследования последних десятилетий показывают, что распространенность хронической болезни почек (ХБП) намного выше, чем считалось ранее, а традиционные методы оценки функции почек часто занижают частоту ХБП. Исходом ХБП является терминальная почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии, а также резко увеличивающая риск развития и прогрессия сердечно-сосудистых заболеваний. У больных с почечно-клеточным раком (ПКР) различия в онкоспецифической и общей выживаемости становятся значимыми уже через три года после оперативного лечения. Одной из значимых причин отсутствия позитивных изменений в общей выживаемости больных с ПКР является снижение функции почек после хирургического удаления почечной ткани на фоне ХБП. По данным различных исследований, ПКР является заболеванием, приводящим к значимому снижению почечной функции. Таким образом, современное лечение больных с ПКР должно быть сфокусировано на замедлении прогрессирования ХБП. Научные исследования с целью улучшения функции почек у больных с ПКР, перенесших оперативное лечение, являются одной из приоритетных задач онкоурологии.

Ключевые слова: рак почки, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации.

ABSTRACT

Preservation of the renal function is the principal task in treatment of tumors of the kidneys. The studies performed over recent decades show that chronic kidney diseases (CKD) are much more widespread than it was presumed earlier, while the traditional methods used for assessment of the renal function often underrate the occurrence of the CKD, which carries more serious consequences than previously thought. The CKD lead to disorder of the renal functions with subsequent transition to renal insufficiency, which heightens the risk of development and progression of cardiovascular diseases. In patients with renal cell cancer (RCC) the differences between the oncospecific and the overall survival rates become significant as early as three years after the surgical treatment. One of the significant reasons for the absence of positive changes in the overall survival of the RCC patients is deterioration of the renal function after surgical removal of the renal tissue against the background of CKD. Different studies show that the combination of RCC and CKD leading to deterioration of the renal function is found in a substantial number of patients. Thus, the modern therapy for RCC patients must focus on optimization of the renal functions, prevention of CKD, and minimization of the CKD degree, whenever possible. Research aimed at improvement of the renal function in CKD patients after surgery should be one of the priorities of oncology.

Key words: renal cancer, chronic kidney disease, glomerular filtration rate.

ВВЕДЕНИЕ

Сохранение функции почек является основной задачей в лечении таких урологических заболеваний, как опухолевые заболевания почек, мочекаменная болезнь, обструктивные уропатии и т.д. Заболевания нижних мочевыводящих путей могут также негативно влиять на функцию почек. Кроме того, многие урологические пациенты находятся в пожилом возрасте и имеют доклиническую стадию

хронического заболевания почек (ХБП) вследствие артериальной гипертензии, сахарного диабета, системного атеросклероза и других сопутствующих патологических состояний.

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 90–95% от всех опухолевых поражений почки [1, 2]. В России в 2008 г. определено 17 тыс. 563 новых случаев ПКР [3]. При этом распространенные опухоли встречаются в 45,6% наблюдений [4]. А метастатические формы все еще остаются значимой частью ПКР: 28–32% [2].

Отрадно, что в последнее десятилетие доля

Евсеев С.В. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет кафедра урологии
Тел.: +7-918-533-43-31, E-mail: elet@mail.ru

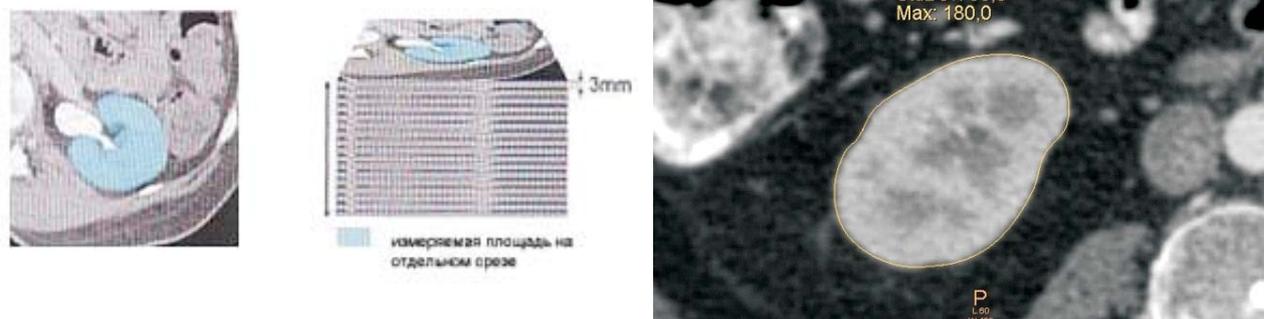


Рис. 1. Определение объема почечной паренхимы по КТ.

локализованных опухолей увеличилась до 55,4% [4], что сказалось на результатах онкологического лечения. Так, 5-летняя канцерспецифическая выживаемость при локальных формах ПКР составляет 86–98%, что, однако, не сопровождается значительным ростом общей выживаемости. Различия в онкоспецифической и общей выживаемости становятся значимыми уже через три года после оперативного лечения ПКР. Одной из значимых причин отсутствия позитивных изменений в общей выживаемости больных с ПКР является снижение функции почек после хирургического удаления почечной ткани на фоне ХБП. И эта ситуация, безусловно, нуждается в анализе. Прежде всего, в оценке влияния хирургического лечения ПКР на почечную функцию.

Радикальная нефрэктомия по-прежнему остается золотым стандартом хирургического лечения ПКР, в том числе при лечении малых опухолей и производится более чем в 80% случаев [5].

Оценка влияния хирургического вмешательства на функцию почек необходима еще и в связи с тем, что у 26% пациентов с локальными опухолями, здоровой противоположной почкой и нормальным предоперационным уровнем креатинина сыворотки крови скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оказывается ниже 60 мл/мин [6]. Даже при исходном уровне СКФ от 60 до 90 мл/мин пациенты, подвергнутые радикальной нефрэктомии, имеют 58% риск снижения ее ниже 60 мл/мин [7]. У этой группы больных в 2 раза повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений и в 4,5 раза риск летального исхода от заболевания сердечно-сосудистой системы [8]. В течение трех лет после радикальной нефрэктомии у 21,6% пациентов отмечается прогрессия сердечно-сосудистых заболеваний, и 6,0% больных умирают от осложнений, связанных с ними [9,10].

В настоящее время стадии ХБП, сопровождающиеся снижением СКФ, признаны независимым фактором смертности. Определены некоторые факторы риска развития ХБП. Наиболее распространенными являются: сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, генетическая предрасположенность и возраст старше 60 лет [11–14].

Таким образом, своевременное выявление больных с ХЗП и предотвращение прогрессии болезни очень важны в общей урологической практике.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами последовательно обследованы 60 больных с ПКР до и после радикальной нефрэктомии при ПКР.

Для оценки почечной функции определяли СКФ по формуле Кокрофта–Голта [$СКФ = (1,228 \times (140 - \text{возраст}) \times \text{вес}) / \text{сывороточный креатинин}$] до операции, на 12-й день и через 3, 6, 9, 12, 24, 36 мес после операции.

По данным спиральной компьютерной томографии (КТ) в эти же сроки оценивали объем паренхимы контралатеральной опухолевому поражению почки путем вычисления суммы объемов срезов органа [площадь отдельного среза \times толщину среза (мм)] при шаге 2–6 мм (рис. 1) [15].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 и электронных таблиц Excel 2007. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Статистически значимым для всех показателей считали критерий достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами было обследовано 60 пациентов с ПКР, из них 32 мужчины (53,2%) и 28 женщин (46,8%).

Как видно из рис. 2, большинство пациентов находились в возрасте 40–69 лет.

На рис. 3 представлено распределение пациентов в зависимости от стадии ПКР. Отсутствовали пациенты со стадиями T3c и T4. Больше всего было пациентов с опухолью T3a (55%).

По размерам незначительно преобладали опухоли 4–7 см (55%), а количество «малых» (до 4 см) опухолей (8,34%) уступало количеству «больших» (более 7 см) опухолей (45%) более чем в 5 раз (рис. 4).

Уровень СКФ до операции у 61,7% пациентов был нормальным (>90 мл/мин/1,73 м²), у 30% в пределах 60–90 мл/мин/1,73 м². У 8,3% пациентов на момент выявления ПКР отмечено снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² (табл. 1). Средняя СКФ в общей группе составила 93,59 мл/мин/1,73 м². Через год после операции число пациентов с уровнем СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² возросло более чем в 2 раза.

Исходные средние показатели СКФ у женщин и мужчин не отличались (96,4 мл/мин против 91,03 мл/мин соответственно) ($p=0,66$). Среди женщин СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² отмечено у 7,14% пациенток, тогда как среди мужчин – у 9,38% ($p=0,046$). Через 12 мес после операции средний показатель СКФ у мужчин достиг исходного уровня (92,54 мл/мин) ($p=0,69$), тогда как у женщин оказался значимо снижен (на 11,96 %) в сравнении с исходным (84,92 мл/мин) ($p=0,017$) (табл. 2).

На втором году наблюдения отмечено увеличение СКФ в обеих группах. К концу третьего года наблюдения средняя СКФ у мужчин почти достигла исходного уровня (92,82 мл/мин) ($p=0,096$). У женщин к 36 мес наблюдения показатель средней СКФ продолжил снижение (табл. 3).

36,7% больных были старше 60 лет. Динамика СКФ в возрастных группах < 60 лет и ≥ 60 лет в течение двух лет наблюдения была примерно одинаковой, при этом исходный средний показатель СКФ группы «старше 60» были ниже (78,09 мл/мин/1,73 м²), чем группы «моложе 60» (103,6 мл/мин/1,73 м²) ($p=0,036$) (рис. 5).

К 36 мес наблюдения показатель средней СКФ в группе пациентов 60 лет и старше повысился и почти достиг исходного уровня (97,48% от дооперационного). В группе же пациентов младше 60 лет отмечалась тенденция продолжения снижения показателя средней СКФ, который к 36 мес наблюдения составил 89,34 мл/мин/1,73 м² (на 13,76% ниже исходного) ($p=0,061$).

Исходный средний объем почечной паренхимы контралатеральной (оставшейся) почки составил

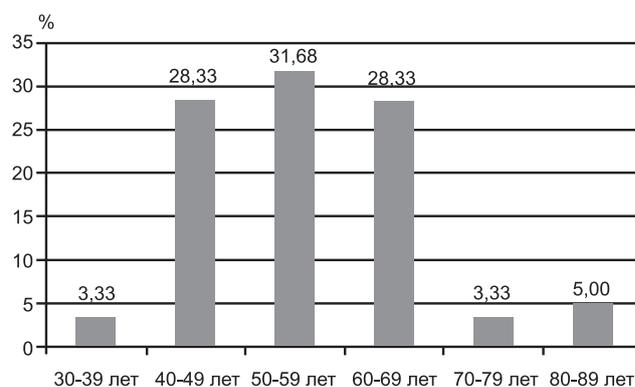


Рис. 2. Возраст больных с ПКР.

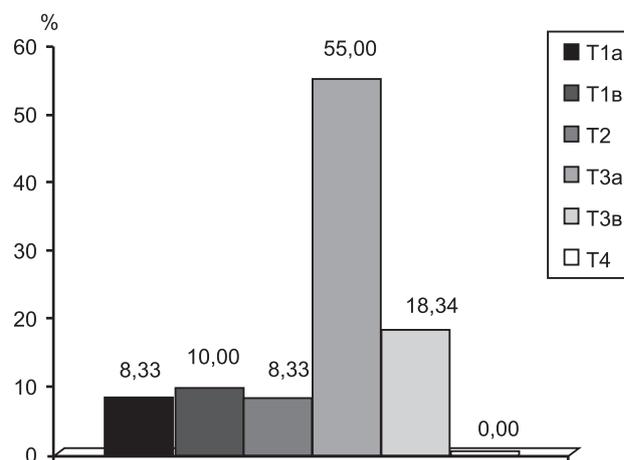


Рис. 3. Распределение больных в зависимости от стадии ПКР.

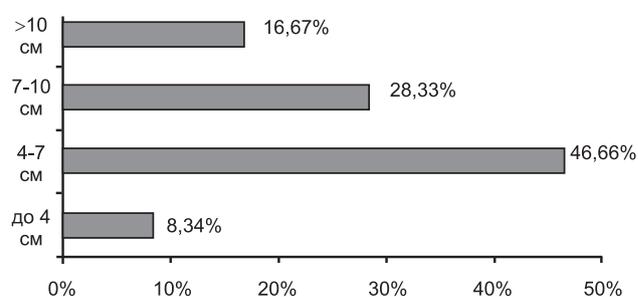


Рис. 4. Распределение больных в зависимости от размера опухоли.

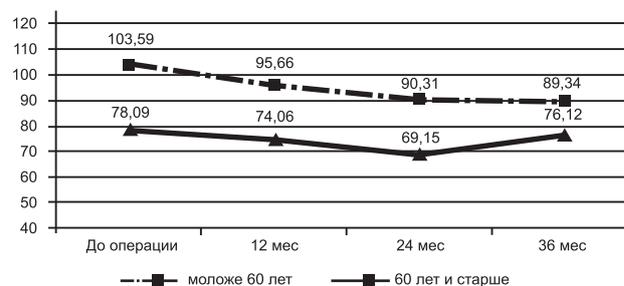


Рис. 5. Динамика средней СКФ в течение трех лет наблюдения в группах старше и младше 60 лет.

Таблица 1

Динамика СКФ до и после радикальной нефрэктомии

| СКФ (мл/мин/1,73м ²) | ≥ 90 | 60-90 | ≤ 60 |
|----------------------------------|--------|-------|--------|
| До операции | 61,7% | 30,0% | 8,3% |
| Через 12 месяцев | 56,67% | 25% | 18,33% |
| p | 0,004 | 0,064 | 0,048 |

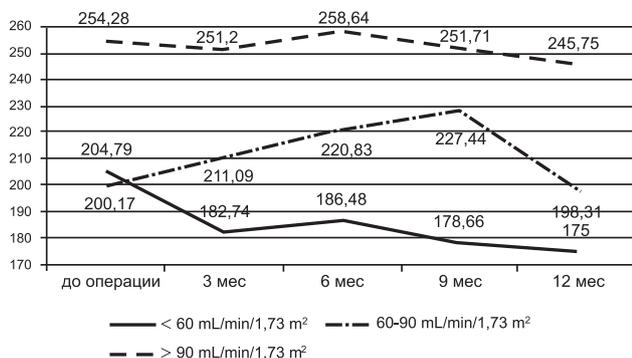


Рис. 6. Динамика среднего объема почечной паренхимы контралатеральной почки в течение года наблюдения в группах СКФ.

219,39 ± 31,85 см³. При этом в группе пациентов с СКФ > 90 мл/мин/1,73 м² показатель составил 254,3 ± 26,51 см³, в группе пациентов с СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м² – 204,8 ± 17,49 см³, в группе с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² – 200,17 ± 20,37 см³.

В течение года наблюдения в группе с СКФ > 90 мл/мин/1,73 м² средний объем почечной паренхимы существенно не менялся. В группе с СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м² в течение 9 мес отмечалось развитие рабочей гипертрофии. Однако в дальнейшем наблюдалось угасание этой компенсаторной реакции. Наиболее неблагоприятная динамика отмечалась в группе с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Объем почечной паренхимы контралатеральной

почки в течение года неуклонно снижался и через 12 мес уменьшился на 14,65 % (p=0,031).

У 21,67% больных был диагностирован первичный метастатический ПКР. В этой подгруппе исходный уровень СКФ был значимо ниже в сравнении с неметастатическим ПКР (соответственно 84,1 мл/мин/1,73 м² и 94,53 мл/мин/1,73 м², p=0,014, табл. 4). Через 12 мес после операции в группе неметастатического ПКР средняя СКФ составила 93,8 % от исходного, p=0,12), тогда как в группе метастатического ПКР наблюдалась тенденция к снижению показателя до 87,7 % от исходного, p=0,05.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании исходно сниженная СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², которая связана с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, госпитализации и летальности [10, 16], определена у 8,3% больных с ПКР. Аналогичные данные были получены Н.Г. Jeon (10,6%) [9] и в когортных исследованиях взрослого населения США [11], но значительно меньше, чем в исследованиях М.А. Clark (22%) [17], Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (26%) [16] и исследовании S.M. Lucas (27%) [18]. По нашим данным отмечались более высокие показатели СКФ у больных с ПКР: >90 мл/мин/1,73 м² – 61,67%, 60–90 мл/мин/1,73 м² – 30%, чем в исследовании М.А. Clark (19 и 59% – соответственно), что, возможно, связано с использованием для расчетов формулы Кокрофта–Голта.

В литературе мы не встретили данных о различии функции почек у мужчин и женщин с ПКР. Однако принадлежность к женскому полу отмечена как фактор риска развития почечной недостаточности в исследовании М.А. Clark [17]. По нашим данным у женщин определялась более высокая, в

Таблица 2

Динамика СКФ и креатинина сыворотки крови в течение первого года наблюдения

| Группы | СКФ (мл/мин/1,73 м ²) [креатинин (мкмоль/л)] | | | | | |
|---------|--|----------------|-------|-------|-------|---------------|
| | До операции | После операции | | | | |
| | | 12-й день | 3 мес | 6 мес | 9 мес | 12 мес |
| Мужчины | 91,38 [89,79] | 74,75 [117,62] | 87,18 | 79,18 | 88,82 | 92,54 [102,2] |
| Женщины | 96,14 [78,94] | 79,23 [88,17] | 81,45 | 79,85 | 77,85 | 84,92 [82,88] |
| p | 0,66 | 0,056 | 0,48 | 0,042 | 0,037 | 0,017 |

Таблица 3

Изменение показателей СКФ в течение трех лет наблюдения в группах мужчин и женщин

| Группы | СКФ (мл/мин/1,73 м ²) | | | |
|---------|-----------------------------------|--------|--------|--------|
| | До операции | 12 мес | 24 мес | 36 мес |
| Мужчины | 91,03 | 92,54 | 98,18 | 92,82 |
| Женщины | 96,46 | 84,92 | 87,84 | 82,22 |
| p | 0,66 | 0,017 | 0,049 | 0,096 |

Изменение показателей СКФ в течение года наблюдения в группах mts (+) и mts (-)

| Группы | СКФ (мл/мин/1,73м ²) | | | | | |
|---------|----------------------------------|----------------|-------|-------|-------|--------|
| | До операции | После операции | | | | |
| | | 12-й день | 3 мес | 6 мес | 9 мес | 12 мес |
| mts (+) | 84,1 | 69,69 | 73,83 | 68,23 | 66,94 | 71,4 |
| mts (-) | 94,53 | 80,39 | 82,11 | 80,82 | 83,73 | 88,71 |
| p | 0,014 | 0,048 | 0,173 | 0,063 | 0,029 | 0,004 |

сравнении с мужчинами, исходная СКФ и более выраженное снижение почечной функции после радикальной нефрэктомии, в том числе и при длительном наблюдении до 3 лет.

Возраст старше 60 лет хорошо известен как фактор риска ХБП [16, 17, 19], что подтверждается и нашими данными.

В литературе мы не нашли данных исследования функции почек у больных с метастатическим ПКР. У наших пациентов исходно отмечалась сниженная функция почек и более выраженное снижение ее после нефрэктомии в сравнении с неметастатическими формами ПКР. Это, несомненно, должно учитываться при проведении таргетной терапии первой линии, имеющей значительный процент таких осложнений, как артериальная гипертензия и снижение фракции сердечного выброса.

Зависимость послеоперационной СКФ от исходной СКФ определена в нескольких исследованиях [16–18]. В нашем исследовании средняя СКФ до операции составила 93,59 мл/мин/1,73 м² и оказалась выше, чем в исследованиях В.Р. Lane – 84 мл/мин/1,73 м² [20], Y. Funahashi – 68,5 мл/мин/1,73 м² [19] и S. Demirjian – 50 мл/мин/1,73 м² [21]. Среднее снижение СКФ через 12 мес после нефрэктомии составило только 5,2 мл/мин/1,73 м², тогда как в исследовании G.J. Hwang – 26,3 мл/мин/1,73 м² через 18,5 мес после нефрэктомии. При этом увеличение объема оставшейся почки в среднем составило 3,03% как и в исследовании Y. Funahashi (3,3%) [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Больные с ПКР характеризуются сниженным функциональным почечным резервом.

2. Для оценки риска повреждения функции почки и возможной трансформации в терминальную стадию ХБП важно учитывать не только исходный уровень СКФ, но и степень потери СКФ в периоде реконвалесценции после острого повреждения единственной почки.

3. Отмечается тенденция более выраженного снижения почечной функции у женщин после

радикальной нефрэктомии в сравнении с мужчинами. Причины, приводящие к этому, должны быть изучены и определены в дальнейшем.

4. Пациенты с ПКР старше 60 лет составляют группу риска развития терминальной почечной недостаточности, обусловленной исходно сниженной почечной функцией и значимой потерей ее после радикальной нефрэктомии.

5. Оценку объема почечной паренхимы контралатеральной почки после радикальной нефрэктомии следует проводить у всех больных до операции, а также через 6 и 12 мес после нее для выявления рабочей гипертрофии органа.

6. Пациенты с метастатической формой ПКР характеризуются исходно низкой функцией почек и значительным снижением ее после нефрэктомии, что возможно связано с проводимой им противоопухолевой терапией.

7. Больные после хирургического лечения ПКР должны наблюдаться совместно с нефрологом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34:193–205
- Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2009; *CA Cancer J Clin* 2009; 59:225–249
- Чиссов ВИ, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2008 году. М., 2010
- Гусев АА, Медведев ВЛ, Шангичев АВ и др. Оценка течения инцидентального и симптомного почечно-клеточного рака после радикального лечения. *Онкоурология* 2006; (4): 18–24
- Dulabon LM, Lowrance WT, Russo P et al. Trends in renal tumor surgery delivery within the United States. *Cancer* 2010; 116: 2316
- Novick AC, Campbell SC, Belldgrun A et al. Guideline for management of the clinical stage 1 renal mass. *J Urol* 2009; 182: 1271
- Kim HL, Shah SK, Tan W, Shikanov SA et al. Estimation and prediction of renal function in patients with renal tumor. *J Urol* 2009; 181: 2451–2461
- Lopes NH, Paulitsch FS, Pereira A et al. Mild chronic kidney dysfunction and treatment strategies for stable coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 1443–1449
- Jeon HG, Jeong IG, Lee JW et al. Prognostic factors for chronic kidney disease after curative surgery in patients with small renal tumors. *Urology* 2009; 74: 1064–1069
- Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1306

11. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-147
12. Панина ИЮ, Румянцев АШ, Меншутина МА и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2007; 11(4):28-46
13. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. *Нефрология* 2012; 16(1): 89-115
14. Есаян АМ, Аль-Шукри СХ, Мосоян МС. Почечно-клеточный рак и хроническая болезнь почек: внимание к отдаленным неонкологическим исходам. *Нефрология*; 16(4): 94-99
15. Lane BR, Poggio ED, Herts BR et al. Renal function assessment in the era of chronic kidney disease: renewed emphasis on renal function centered patient care. *J Urol* 2009; 182: 435-444
16. Huang WC, Levey AS, Serio AM et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7:735-740
17. Clark MA, Shikanov SA, Raman JD et al. Chronic kidney disease before and after partial nephrectomy. *J Urol* 2011; 185: 43-48
18. Lucas SM, Stern JM, Adibi M et al. Renal function outcomes in patients treated for renal masses smaller than 4 centimetres by ablative and extirpative techniques. *J Urol* 2008; 179:75-79
19. Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T et al. Relationship between renal parenchymal volume and single kidney glomerular filtration rate before and after unilateral nephrectomy. *Urology* 2011; 77: 1404-1408
20. Lane BR, Fergany AF, Weight CJ, Campbell SC. Renal functional outcomes after partial nephrectomy with extended ischemic intervals are better than after radical nephrectomy. *J Urol* 2010; 184: 1286-1290
21. Demirjian S, Weight CJ, Larson BT et al. Performance of the chronic kidney disease-epidemiology study equations for estimating glomerular filtration rate before and after nephrectomy. *J Urol* 2010; 183: 896-902

Поступила в редакцию 24.06.2013 г.

Принята в печать 04.09.2013 г.

© М.М.Батюшин, А.В.Пасечник, Н.А.Садовнича, 2013
УДК 616-003.826:616.61

М.М. Батюшин¹, А.В. Пасечник², Н.А. Садовнича³

МНОЖЕСТВЕННЫЙ ЛИПОМАТОЗ (БОЛЕЗНЬ МАДЕЛУНГА) И ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК. ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ

M.M. Batyushin, A.V. Pasechnik, N.A. Sadovnichaya

MULTIPLE LIPOMATOSIS (MADELUNG'S DISEASE) AND KIDNEY INJURY. TWO CLINICAL CASES

¹Кафедра внутренних болезней с основами физиотерапии № 2; ²консультативная поликлиника; ³нефрологическое отделение Ростовского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕФЕРАТ

В статье приводится обзор литературы по проблеме системного липоматоза (болезни Маделунга), а также два клинических описания системного липоматоза в сочетании с патологией почек. Оба пациента мужского пола. В первом случае наблюдалось сочетание липоматоза с микроскопическим полиангиитом и поражением почек по типу гломерулонефрита. Во втором случае липоматоз сочетался с хроническим гломерулонефритом, развившемся на фоне рака почки, и болезнью фон Гиппеля–Линдау.

Ключевые слова: системный липоматоз, болезнь Маделунга, болезни почек.

ABSTRACT

This article provides an overview of the literature on systemic lipomatosis (Madelung's disease), as well as two clinical descriptions of the system lipomatosis in combination with kidney disease. Both male patient. In the first case, a combination with a microscopic poliangiit lipomatosis and renal injury on the type of glomerulonephritis. In the second case lipomatosis combined with chronic glomerulonephritis that developed against the background of renal cancer and disease von Hippel–Lindau.

Key words: systemic lipomatosis, Madelung's disease, kidney diseases

Множественный доброкачественный липоматоз, или болезнь Маделунга (Madelung), был описан впервые Броди (Brodie) в 1846 году [1]. Отто Маделунг в 1888 году опубликовал 33 наблюдения «жировика на шее» [2]. Десятью годами позже Луно (Launois) и Бенсаж (Bensaude) сделали классическое описание болезни на примере 65 случаев [3]. Большая часть описаний касается преимущественно мужчин с неблагоприятным алкогольным анамнезом, однако болезнь развивается как у мужчин, так и у женщин, в том числе при отсутствии алкогольного анамнеза [4, 5]). По данным R. González-García и соавт. [6], соотношение мужчин и женщин колеблется от 15:1 до 30:1. В литературе встречаются разные термины, описывающие множественный симметричный липоматоз, в частности, доброкачественный симметричный липоматоз, синдром Луно–Бенсажа. В настоящее время описано около трехсот случаев

системного липоматоза, в том числе несколько случаев развития болезни в детском возрасте [7, 8]. Пациенты с системным липоматозом обычно имеют избыточную массу тела с повышенным отложением жира в области шеи, верхней части спины («бычий горб»), межлопаточной области, груди, нижних конечностей [9]. Выделяют несколько типов болезни Маделунга [5, 10]. Тип 1 характеризуется образованием липом на шее в виде «жирового хомута» и встречается примерно в 70% случаев болезни [4]. Тип 2 или системный симметричный липоматоз с поражением плечевого пояса, грудной клетки, бедер и живота, иногда визуально обозначаемое как псевдоатлетический симптом. Тип 3 встречается редко и проявляется формированием липом в области бедер (гинекоидный тип).

В отношении патогенеза заболевания интересными представляются данные об экспрессии на поверхности стволовых жировых клеток липомы по аналогии с бурой жировой тканью разобщающего белка-1 (uncoupling protein, UCP-1), нара-

Батюшин М.М. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, кафедра внутренних болезней с основами физиотерапии № 2, тел.: 8-918-501-88-01, E-mail: batyushin-m@rambler.ru

тания концентрации которого не происходит в ответ на стимуляцию катехоламинами, несмотря на наличие на поверхности клеток b1-, b2- и b3-адренорецепторов [11]. Было также показано, что катехоламины не индуцируют липолиз в клетках липомы [12]. В исследовании A. Giordano и соавт. [13] было показано, что в жировых клетках экспрессируется синтаза оксида азота (nitric oxide synthase, NOS). Норадреналин теряет способность стимулировать экспрессию NOS в клетках липомы, вместе с тем донаторы NO ингибируют пролиферацию этих клеток и селективно подавляют пролиферацию, стимулированную NOS [14]. Таким образом, патогенез заболевания, вероятно, состоит в дефекте адренергически стимулированного липолиза. Другая теория предполагает накопление эмбрионального бурого жира [15].

В большинстве случаев липоматоз не является системным заболеванием, однако в ряде случаев развиваются висцеральные проявления, в частности поражение печени, гипотиреоз, сахарный диабет, неврологические расстройства, которые, вероятно, ассоциированы с липоматозом [15, 16]. Описаны как сенсорные, так и моторные и автономные неврологические нарушения. В некоторых описаниях встречаются артропатии и иные патологии локомоторного аппарата [17, 18]. Описаны семейные случаи болезни Маделунга, обусловленные митохондриальными мутациями [19, 20]. При анализе смертности в группе больных с болезнью Маделунга было показано, что часто она представлена внезапной смертью, вероятно, обусловленной присутствием алкогольного анамнеза [4]. В редких случаях наблюдается компрессия липоматоидной тканью пищевода, бронхиального дерева, сонной артерии и ветвей верхней полой вены [21, 22]. Можно предположить, что липоматоз крайне редко малигнизируется. В литературе нам встретились всего два случая озлакоствления [23, 24]. Дифференциальную диагностику липоматоза производят с лимфосаркомой, болезнью Деркума, нейрофиброматозом, лекарственно индуцированным липоматозом (стероидные, антиретровирусные препараты), ангиолипомами, гиберномами. Однако в большинстве случаев дифференциальная диагностика не представляет трудностей.

Описаний ассоциации поражения почек с болезнью Маделунга в литературе нам не удалось найти.

Представляем два собственных наблюдения множественного симметричного липоматоза в сочетании с почечной патологией.

Больной К., 63 лет, наблюдался в нефрологи-

ческом отделении РостГМУ с апреля 2012 г. по февраль 2013 г. Из анамнеза известно, что с 2009 г. страдал сахарным диабетом 2 типа, по поводу чего принимал гликлазид 60 мг/сут (уровень гликемии 5–6 ммоль/л), с того же времени отмечал повышение артериального давления (АД) (с максимальными значениями до 210/100 мм рт. ст.), принимал различные антигипертензивные препараты, однако добиться целевых значений артериального давления не удавалось. Наблюдался у эндокринолога и терапевта по месту жительства. В апреле 2012 г. в ходе клинико-лабораторного обследования были выявлены азотемия (130 мкмоль/л) и протеинурия (2,64 г/л). Клиническое состояние было расценено как диабетическая нефропатия. Хроническая болезнь почек 3А стадии. Направлен на консультацию к нефрологу РостГМУ.

При объективном осмотре были обнаружены множественные симметричные жировые образования, расположенные на переднебоковых и задних поверхностях предплечья и плеча, диаметром от 2 до 6 см, безболезненные при пальпации, подвижные. Со слов больного, впервые заметил появление образований около 30 лет назад в виде единичных липом, размером 1–2 см на задней поверхности плеча. В течение последних 5 лет отметил ухудшение общего состояния, появление новых очагов липоматоза, распространение жировых образований по всей поверхности рук, увеличение в размере. Биопсия и хирургическое лечение липоматоза не проводились.

Учитывая наличие суставного синдрома в течение длительного времени, проявляющегося болезненностью и скованностью в локтевых, кистевых суставах, увеличенное СОЭ (25–30 мм/ч) был консультирован ревматологом. На основании жалоб, данных анамнеза, результатов иммунологического исследования (антитела к цитоплазме нейтрофилов, ANCA, положительны) и гистологического исследования почечного биоптата был диагностирован микроскопический полиартериит. Больному назначена терапия метилпреднизолоном в дозе 12 мг/сут, циклофосфамидом в дозе 100 мг/сут, с положительной динамикой в виде купирования болевого синдрома, снижения протеинурии, азотемии.

Также была проведена терапия: 1) антигипертензивная (лозартан 100 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг/сут, бисопролол 10 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут); 2) нефропротективная терапия сулодексимом 2 мл в/в кап; 3) терапия, направленная на коррекцию V_{12} -фолиеводефицитной анемии (фолие-

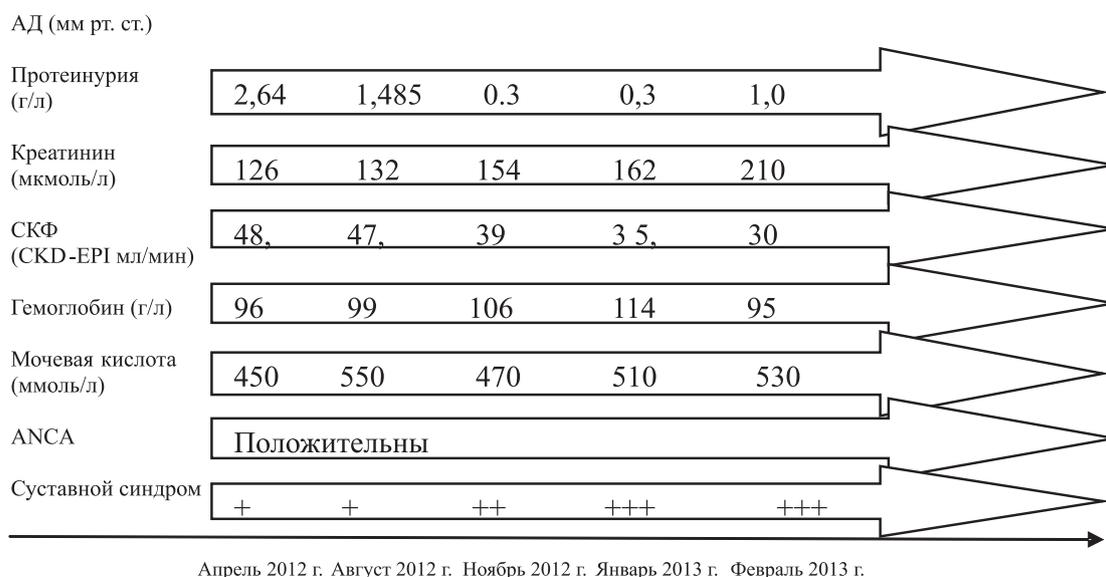


Рис. 1. Клинико-лабораторные показатели больного К.

вая кислота 6 мг/сут, цианкобаламин 0,05% 1 мл/сут в/м). В ходе терапии удалось снизить уровень АД до 160/100 мм рт. ст. Определены сроки для достижения целевого уровня АД.

До ноября 2012 г. пациент наблюдался у терапевта, ревматолога по месту жительства. В ходе плановой госпитализации в ноябре 2012 г. была проведена нефропротективная, антигипертензивная терапия, данные клинико-лабораторного контроля представлены на рис. 1.

Как стало известно, ретроспективно ухудшение состояния отметил в январе 2013 г. в виде неконтролируемых подъемов АД (180/100 мм рт. ст.), суставного синдрома, увеличения количества жировых образований. Новые липомы появились на передней поверхности бедер и живота, размером до 4 см, безболезненные при пальпации, подвижные. В ходе обследования по месту жительства в феврале 2013 г. был отмечен прирост креатинина, протеинурии, выявлена гиперурикемия (см. рис. 1). Несмотря на проводимую терапию, добиться улучшения состояния в виде стабилизации АД, нормализации лабораторных данных не удавалось. В апреле 2013 г. больной скончался от острой сердечной недостаточности.

Больной И., 33 лет, наблюдается в нефрологическом отделении РостГМУ с мая 2013 г. по настоящее время.

При первой госпитализации предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, быструю утомляемость, отеки голеней, стоп, пастозность лица, повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст., боли в суставах рук, повыше-

ние температуры до 38 °С.

Из анамнеза известно, что впервые в середине декабря 2012 года появились боли, утренняя скованность в суставах верхних и нижних конечностей, включая суставы пальцев кистей и стоп, обратился в поликлинику по месту жительства, где была выявлена гиперурикемия, назначена терапия (препаратов не помнит), без существенной положительной динамики. В феврале был госпитализирован в ревматологическое отделение, где в ходе клинико-лабораторного исследования были выявлены азотемия, протеинурия (рис. 2), откуда был выписан с незначительной положительной динамикой (уменьшение интенсивности боли в суставах) после проведения симптоматической терапии с диагнозом «Недифференцированный артрит, активность высокая, полиартрит; ФК 2, ФН 1», с рекомендациями (сульфосалазин 1000 мг 2 раза в день), однако в биохимических анализах крови сохранялась азотемия.

В марте отметил ухудшение состояния (температура тела в течение суток до 38 °С, не купируемая жаропонижающими препаратами, тупые тянущие боли в поясничной области), обратился в поликлинику по месту жительства, где по данным ультразвукового исследования брюшинного пространства было выявлено округлое образование в правой почке. Был госпитализирован в урологическое отделение больницы г. Ростова-на-Дону с диагнозом «Злокачественное новообразование правой почки T2N_xM_x, нефротический синдром», выполнена нефрэктомия правой почки, после морфологического исследования которой был поставлен диагноз

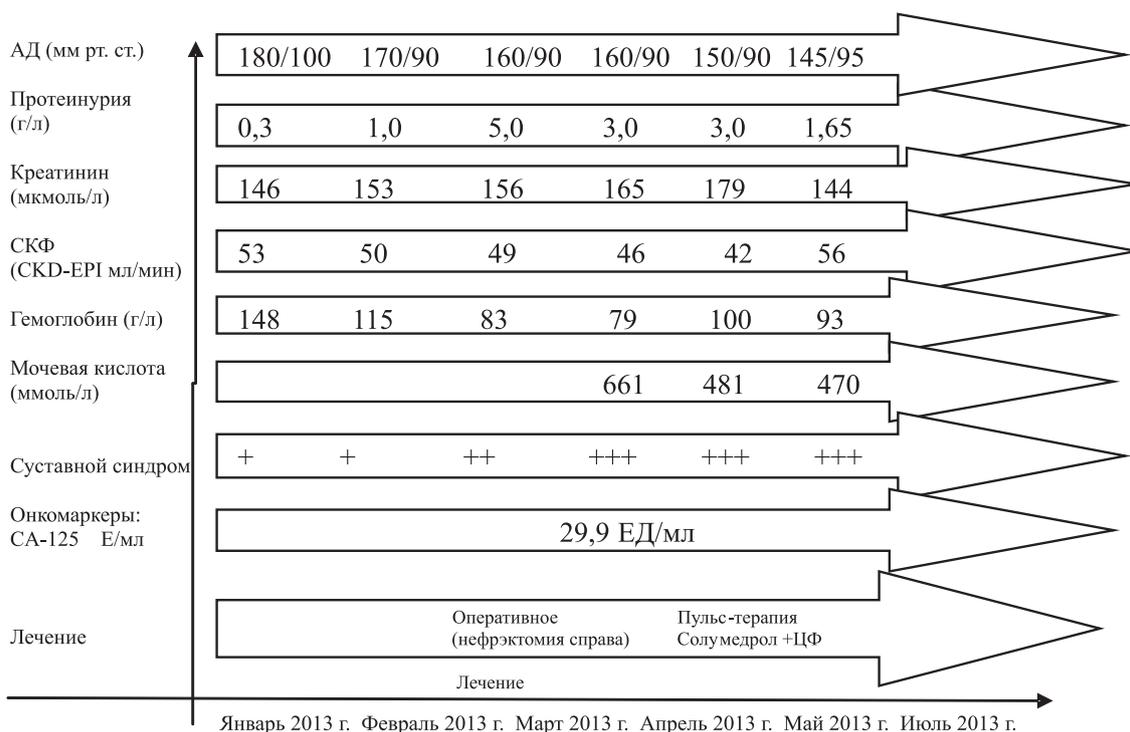


Рис. 2. Клинико-лабораторные показатели больного И.

«Почечно-клеточный рак правой почки Т2НхМ_x, состояние после нефрэктомии справа (29.03.2013 г.). Мембранозная нефропатия, нефротический синдром». Был переведен в нефрологическое отделение, где проводилась симптоматическая терапия, выписан с улучшением в виде уменьшения отеков, снижения протеинурии. В мае с жалобами на боль в левой поясничной области, повышение температуры тела, общую слабость обратился за медицинской помощью, был госпитализирован в урологическое отделение, где диагностирован «острый пиелонефрит единственной почки», проводилась антибактериальная, дезинтоксикационная терапия, с положительной динамикой в виде купирования боли, лейкоцитурии, однако сохранялась высокая протеинурия (3,0 г/л), микрогематурия. Был направлен на консультацию к нефрологу РостГМУ, госпитализирован в нефрологическое отделение с диагнозом «Хронический гломерулонефрит (паранеопластический), морфологически мембранозная нефропатия, хронический нефротический синдром, обострение. ХБП II. Симптоматическая артериальная гипертензия III стадии, II степени, риск 2. ХСН 0. Анемия. Почечно-клеточный рак правой почки Т2НхМ_x, состояние после нефрэктомии справа (29.03.2013 г.). Церебровисцеральный ангиоматоз Гиппеля–Линдау. Цефалгический синдром».

При объективном осмотре у больного были вы-

явлены множественные жировые образования переднебоковых и задних поверхностей предплечья и рук, поясничной области спины, височной части головы, диаметром от 2 до 6 см, безболезненные при пальпации, подвижные. Больной впервые заметил появление признаков липоматоза около 5 лет назад, в виде единичных образований до 2 см в поясничной области спины.

С осени 2012 г. отметил ухудшение общего состояния, с того же времени заметил увеличение количества липом, изменение размера жировых образований и распространение по поверхности тела.

Данный случай липоматоза, вероятно, является семейным. Со слов больного, множественные жировые образования диагностированы в соседних поколениях (братья матери). Однако точных данных по количеству и размеру липом представлено не было.

В период госпитализации больному была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, по заключению которого обнаружены признаки множественного очагового поражения больших полушарий. При повторном МРТ через 2 мес размеры образований не изменились. Был консультирован неврологом, поставлен диагноз: «Цереброретиновисцеральный ангиоматоз Гиппеля–Линдау. Цефалгический синдром».

Болезнь фон Гиппеля–Линдау (VHL-синдром) является наследственным синдромом, предполагающим развитие различных доброкачественных и злокачественных новообразований (гемангиобластома центральной нервной системы и сетчатки глаза, опухоль внутреннего уха, карцинома и кисты почек, феохромоцитомы, нейроэндокринная опухоль и кисты поджелудочной железы). Помимо этого, болезнь фон Гиппеля–Линдау – наиболее распространенная причина наследственного рака почки. Гемангиобластомы ЦНС могут выявляться в детском возрасте, однако средний возраст диагностирования составляет 29 лет [25]. В зависимости от размера и местоположения опухоли клинические признаки гемангиобластомы ЦНС включают головную боль, тошноту, головокружение, атаксию, расстройство координации движений, нистагм, расстройства речи. Гемангиобластома спинного мозга может приводить к слабости конечностей и парестезиям. Диагноз устанавливается с помощью МРТ головного мозга и позвоночника.

Гемангиобластомы обычно характеризуются медленным ростом и имеют высокий риск кровотечений, часто являются мультифокальными [26].

У пациентов с синдромом VHL могут встречаться как кисты, так и рак почек. Средний возраст манифестации – 37 лет. Для диагностики используют КТ и УЗИ. Поскольку солидные раки могут содержать кистозные части (что затрудняет дифференцирование доброкачественных и злокачественных процессов с помощью визуализирующих методик), при отсутствии данных о метастазах лечение должно быть направлено на удаление этих образований по возможности с соблюдением принципа органосохраняющей операции. Это позволяет поддерживать почечную функцию максимально долго и избежать диализа. Опухоли почек отличаются медленным ростом (<0,5 см/год). Риск метастазирования коррелирует с размером опухоли. Хирургическое лечение рекомендуется при размере солидных опухолей >3 см (по стандартам США) или 5 см (по стандартам Европы) [27]. Некоторые авторы [28] сообщают о высоком риске местного рецидива (приблизительно 50%) в среднем в течение 53 мес (диапазон 10–115 мес) и росте опухоли со скоростью 34 мм/год (диапазон 1–10,8 мм). «Золотым» стандартом лечения небольших опухолей является открытая и лапароскопическая частичная нефрэктомия. В настоящее время используются также альтернативные методы – криотерапия и радиочастотная абляция [29].

Последние методы могут повлиять на результат патоморфологического диагноза, хотя, по некоторым данным, патоморфологический диагноз после первого цикла криотерапии приблизительно в 91% случаев подтверждает результаты предварительной биопсии. У 90% носителей мутации VHL к 60-летнему возрасту имеются те или иные клинические проявления синдрома [30]. На долгосрочный прогноз и смертность обычно влияет наличие гемангиобластом сетчатки и ЦНС, а также карциномы почки на поздних стадиях [25].

Динамика клинико-лабораторных данных пациента И. представлена на рис. 2.

Пациенту был проведен лабораторный поиск онкомаркеров:

РЭА (раковоэмбриональный антиген) – 1,18 нг/мл (N <3,4 нг/мл), СА-19.9 10,7 Е/мл (N < 18,3 Е/мл), СА-125 – 29,9 Е/мл (N менее 21 Е/мл), АПФ (альфа-фетопротеин) – 1,55 мЕ/мл (N 2,0–13,0 мЕ/мл), Суфра 21-1 – 0,7 нг/мл (N < 3,3 нг/мл), NCE (нейрон-специфическая енолаза) – 7,9 нг/мл (N < 13,0 нг/мл). Уровень пролактина – 358 мМЕ/л (N 53–360 мМЕ/л).

По результатам ИФА сыворотки крови пациента отмечено увеличение в крови уровня онкомаркера СА-125, что может быть связано с метастазами рака почки в легкие, а также увеличивается при раке легких, раке печени и поджелудочной железы, раке толстой кишки, а также у пациентов, имеющих онкологическую патологию в недавнем прошлом. Уровень СА-125 может быть увеличен при хронической почечной недостаточности после перенесенной операции по поводу рака почки. Был выполнен протеомный анализ биообразца (мочи) пациента.

По данным масс-спектрометрии мочи (таблица, рис. 3) можно судить о наличии молекулярных маркеров возможного рецидива опухоли почки или ее метастазирования в органы-мишени (β_2 -микроглобулин, муцин 1, аннексин А5, глутатион-S-трансфераза, опухоль-ассоциированный ингибитор трипсина). Несмотря на широкий послеоперационный поиск, повторного опухолевого роста обнаружено не было. Сохраняющиеся явления активного нефрита предопределили выбор активной патогенетической терапии (метилпреднизолон 500 мг в/в кап №3 ежемесячно, циклофосфамид 600 мг в/в кап №1 ежемесячно – комбинированная пульс-терапия, метилпреднизолон 40 мг/сут), антигипертензивная (ирбесартан 150 мг/сут, биспролол 10 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут), симптоматическая (аллопуринол 100 мг/сут, омепрозол 40 мг/сут, полисорб), направленная на коррекцию

Спектр обнаруженных белков в моче

| № | Название белка | Молекулярная масса | Вероятность |
|----|--|--------------------|-------------|
| 1 | Матриксная металлопротеиназа 9 | 78 458 | p<0,05 |
| 2 | Матриксная металлопротеиназа 2 | 72 000 | p<0,05 |
| 3 | β 2-микроглобулин | 13 715 | p<0,05 |
| 4 | Рецептор к эпидермальному фактору роста | 7 519 | p<0,05 |
| 5 | Опухоль-ассоциированный ингибитор трипсина | 8 507 | p<0,05 |
| 6 | Пероксиредоксин 1 | 22 110 | p<0,05 |
| 7 | Глицин - амидинотрансфераза | 48 455 | p<0,05 |
| 8 | Муцин 1 | 122 102 | p<0,05 |
| 9 | Агматиназа | 37 660 | p<0,05 |
| 10 | Комплемент С4В | 192 793 | p<0,05 |
| 11 | Энолаза 2 | 47 269 | p<0,05 |
| 12 | Аннексин А4 | 36 000 | p<0,05 |
| 13 | Аннексин А5 | 35 937 | p<0,05 |
| 14 | Глутатион-S-трансфераза | 23 356 | p<0,05 |
| 15 | Цистатин В | 11 140 | p<0,05 |
| 16 | Фибронектин 1 | 13 341 | p<0,05 |

анемии (железа карбоксимальтозат 200 мг в/в кап) терапия. Был выписан с положительной динамикой в виде уменьшения протеинурии, однако сохранилась азотемия, анемия, суставной синдром.

В настоящее время пациенту проводится патогенетическая терапия и продолжается активное наблюдение. По результатам исследований на-

блюдается частичная ремиссия нефротического синдрома.

Таким образом, представлены два случая сочетания системного липоматоза с патологией почек. Второй случай можно отнести к семейной форме с низкой пенетрантностью генетического признака, протекающей в сочетании с другой генетической аномалией – болезнью фон Гиппеля–Линдау.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Brodie B. Lectures illustrative of various subjects in pathology and surgery. London, Longman, 1846; 275-276
2. Madelung O. Uber den Fetthals. *Langenbecks Archiv Klin Chirurg* 1888; (37): 106
3. Lanois P, F, F. B L'ade' nolipomatose symmetrique. *Bull Soc me'd Hop Paris* 1898; (1): 289
4. Enzi G, Busetto L, Ceschin E et al. Multiple symmetric lipomatosis: clinical aspects and outcome in a long-term longitudinal study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; (26): 253-261
5. Harsch IA, Michaeli P, Hahn EG et al. Launois-Bensaude syndrome in a female with type 2 diabetes. *Med Sci Monit* 2002; (9): 5-8
6. González-García R, Rodríguez-Campo FG, Sastre-Pérez J, Muñoz-Guerra MF. Benign Symmetric Lipomatosis (Madelung's Disease): Case Reports and Current Management. *Aesthetic Plastic Surgery* 2004; (28): 108-112
7. Kratz C, Lenard HG, Ruzicka T, Gartner J. Multiple symmetric lipomatosis: an unusual cause of childhood obesity and mental retardation. *Eur J Paediatr Neurol* 2000; (4): 63-67
8. Nounla J, Rolle U, Grafe G, Kraling K. Benign symmetric lipomatosis with myelomeningocele in an adolescent: An uncommon association-case report. *J Pediatr Surg* 2001; (36): 13
9. Busetto L, Strater D, Enzi G et al. Differential clinical expression of multiple symmetric lipomatosis in men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; (27): 1419-1422
10. Donhauser G, Vieluf D, Ruzicka T, Braun-Falco O. Benign symmetric Launois-Bensaude type III lipomatosis and Bureau-Barriere syndrome. *Hautarzt* 1991; (42): 311-314

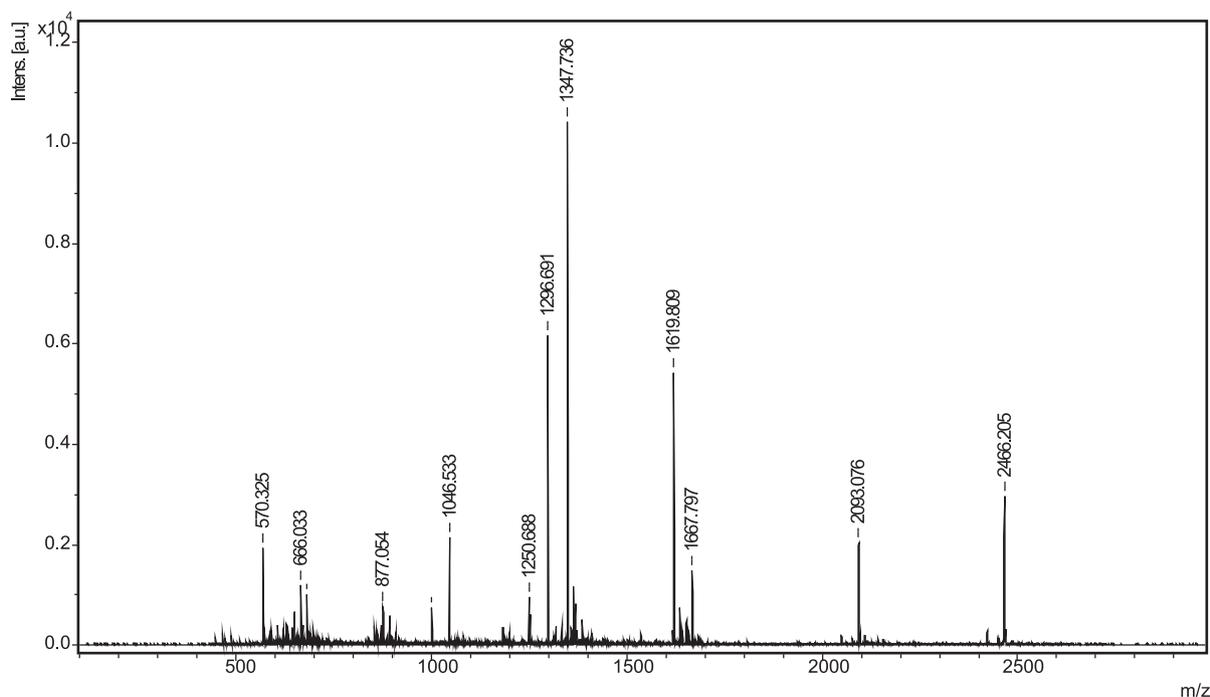


Рис. 3. Масс-спектрограмма мочи.

11. Nisoli E, Regianini L, Briscini L, Bulbarelli A, Busetto L, Coin A, Enzi G, Carruba MO. Multiple symmetric lipomatosis may be the consequence of defective noradrenergic modulation of proliferation and differentiation of brown fat cells. *J Pathol* 2002; (198): 378-387
12. Dorigo P, Prosdocimi M, Carpenedo F et al. Multiple symmetric lipomatosis. A defect in adrenergic stimulated lipolysis II. *Pharmacol Res Commun* 1980; (12): 625-638
13. Giordano A, Tonello C, Bulbarelli A et al. Evidence for a functional nitric oxide synthase system in brown adipocyte nucleus. *FEBS Lett* 2002; (514): 135-140
14. Engeli S, Janke J, Gorzelnik K et al. Regulation of the nitric oxide system in human adipose tissue. *J Lipid Res* 2004; (45): 1640-1648
15. Suresh Chandran CJ, Godge YR, Oak PJ, Ravat SH. Madelung's disease with myopathy. *Ann Indian Acad Neurol* 2009; (12):131-132
16. Pollock M, Nicholson GI, Nukada H et al. Neuropathy in multiple symmetric lipomatosis. *Madelung's disease Brain* 1988; (111), 1157-1171
17. Ducloyer P, Leclercq C, Lisfranc R, Saffar P. Spontaneous Ruptures of the Extensor Tendons of the Fingers in Madelung's Deformity. *J Hand Surg Eur VI* 1991; (16): 329-333
18. Landis MS, Etemad-Rezai R, Shetty K, Goldszmidt M. Case 143: Madelung Disease. *Radiology*. 2009; (250): 951-954
19. Berkovic SF, Andermann F, Shoubbridge EA et al. Mitochondrial dysfunction in multiple symmetrical lipomatosis. *Ann Neurol* 1991; 29: 566-569
20. Klopstock T, Naumann M, Schalke B et al. Multiple symmetric lipomatosis: abnormalities in complex IV and multiple deletions in mitochondrial DNA. *Neurology* 1994; (44): 862-866
21. Medappil N, Vasu TA. Madelung's disease: A spot diagnosis. *Indian J Plast Surg* 2010; 43(2): 227-228
22. Mevio E, Sbrocca M, Mullace M et al. Multiple Symmetric Lipomatosis: A Review of 3 Cases. *Case Rep Otolaryngol* 2012; ID: 910526
23. Guastella C, Borsi C, Gibelli S, Della Berta LG. Madelung's lipomatosis associated with head and neck malignant neoplasia: a study of 2 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; (126):191-192
24. Tizian C, Berger A, Vykoupil KF. Malignant degeneration in Madelung's disease (benign lipomatosis of the neck): case report. *Brit J of Plastic Surgery* 1983; 36(2): 187-189
25. Maher ER, Kaelin WG Jr. von Hippel-Lindau disease. Baltimore, Medicine, 1997; 76:381-391
26. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O2 sensing and cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(11): 865-873
27. Neumann HP, Riegler P, Huber W et al. The challenge of kidney lesions in von Hippel-Lindau disease. *Contrib Nephrol* 2001; (136): 193-207
28. Ploussard G, Droupy S, Ferlicot S, Pies R, Rocher L, Richard S, Benoit G. Local recurrence after nephron-sparing surgery in von Hippel-Lindau disease. *Urology* 2007; 70(3): 435-439
29. Lehman DS, Landman J. Cryoablation and radiofrequency for kidney tumor. *Curr Urol Rep* 2008; 9(2): 128-134
30. Filling-Katz MR, Choyke PL, Oldfield E et al. Central nervous system involvement in von Hippel-Lindau disease. *Neurology* 1991; (41): 121

Поступила в редакцию 15.05.2013 г.

Принята в печать 04.09.2013 г.

© М.М.Батюшин, 2013
УДК 616.61:092(471.61)

М.М. Батюшин¹

РОСТОВСКАЯ НЕФРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА. ИСТОРИЧЕСКОЕ ЭССЕ

M.M. Batyushin

ROSTOV NEPHROLOGICAL SCHOOL. HISTORICAL ESSAY

¹Кафедра внутренних болезней №2 Ростовского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия

РЕФЕРАТ

В статье представлены основные вехи развития нефрологии в Ростовской области. Представлены сведения о проведении первых исследований в области патологии почек учеными Ростовского медицинского института в начале прошлого века. Рассмотрены этапы становления нефрологической службы и развития научной нефрологии в регионе. Освещена деятельность Ростовского областного общества нефрологов и ее вклад в развитие науки и образования нефрологов Дона.

Ключевые слова: нефрология, Ростовское областное общество нефрологов, история.

ABSTRACT

The article presents the main milestones in the development of nephrology in Rostov region. Author provides information about the conduct of the first studies in the field of renal pathology scientists Rostov Medical Institute at the beginning of the last century. The stages of formation and development of the nephrology service nephrology in the region are present. Article contains information about activity of the Rostov Regional Society of Nephrology, and its contribution to the development of science and education of nephrologists Don.

Key words: nephrology, Rostov Regional Society of Nephrology, history.

В начале прошлого века почечные болезни лечили госпитально, а также амбулаторно врачами-терапевты. Медицинскую помощь больным с почечной патологией оказывали больницы и лечебницы Ростова-на-Дону. В журнале «Юго-Восточный вестник здравоохранения» №5–6 за 1924 год опубликованы данные о сети учреждений здравоохранения Юго-Восточного края, составной частью которого являлась Донская (ныне Ростовская) область.

Сеть лечебных участков насчитывала 300 единиц. Стационарная помощь в г. Ростове-на-Дону оказывалась в трёх лечебных учреждениях: Николаевской городской больнице (500 коек), еврейской больнице (50 коек) и Мариинской больнице (50 коек). Самой крупной в Донской области и на Юге России была Николаевская больница (рис. 1), существенно преобразованная из больницы барачного типа, выстроенной в период русско-турецкой войны. На её койках оказывалась помощь по терапевтическому, акушерско-гинекологическому, психоневрологическому профилям, функциони-

ровала детская клиника. В ежегодных отчётах центральной городской больницы г. Ростова-на-Дону – Николаевской больницы содержатся данные о числе пролеченных пациентов с почечной патологией.

В отчёте за 1909 год сообщается, что госпитальная летальность составляла 16,6%. В нозологической структуре часто встречались пациенты с nephritis parenchimatosa (15 больных), nephritis chronic (10 больных) и nephritis postscarlatinum (12 больных). Реже наблюдались nephritis subacuta (1 больной), nephritis interstitialis (2 больных), nephritis tuberculosa (1 больной). В одном случае была зарегистрирована *ren mobile*, в одном – *colica rena* и в одном – *nephritis post paztumo*.

Терапия получила импульс к развитию после переезда в Ростов-на-Дону Варшавского университета, в составе которого был медицинский факультет. Свою родословную Ростовский государственный медицинский университет ведёт от медико-хирургической школы, которая открылась в октябре 1857 года в Варшаве. В 1869 году был утверждён Варшавский университет и на базе медико-хирургической школы организован медицинский факультет (рис. 2).

Батюшин М.М. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, кафедра внутренних болезней №2 Ростовского государственного медицинского университета тел.: 8-918-501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru



Рис. 1. Внешний вид Николаевской больницы.



Рис. 2. Кафедра госпитальной терапии медицинского факультета Ростовского университета (1920, во втором ряду четвёртый слева – проф. И.В. Завадский).

В 1913 году в Донской области было всего лишь 416 врачей. В среднем один врач приходился на 96 тыс. жителей. Неоднократно вопрос о создании в г. Ростове-на-Дону университета ставился в Городской думе, биржевом комитете, купеческом обществе, выносился на обсуждение межведомственного Совещания Совета Министров в 1910 году, но только во время Первой мировой войны возникла реальная возможность создания медицинского вуза на Дону.

Однако до открытия университета оставалось ещё 5 лет. В связи с событиями Первой мировой войны университеты Польши были эвакуированы в другие регионы России. Николаевская городская больница стала первым пристанищем медицинского факультета.

Первые 15 лет при советской власти медицинский факультет продолжал существовать в составе университета и объединял 26 кафедр. В 1930 году медицинский факультет выделился в медицинский институт. На тот момент в нём училось 1300 студентов всех курсов: большинство из них – 57% – рабочие, дети рабочих и крестьян, 41% – были выходцы из семей служащих и 2% – из семей ремесленников.

Среди научных трудов профессоров университета были работы, посвящённые проблемам почечной патологии. Одним из таких учёных был проф. З.В. Гутников (рис. 3). Он руководил клиникой общей терапии и врачебной диагностики в Варшавском университете.

Лекции проф. З.В. Гутникова, изданные в 1918



Рис. 3. Проф. Зиновий Васильевич Гутников (1857–1920).



Рис. 4. Проф. Эммануил Мартынович Кастанаян (1868–1940).



Рис. 5. «Воспаление», курс лекций, читанных профессором И.Ф. Пожарским студентам III курса Варшавского университета в 1916–1917 академическом году.

г, начинаются следующими словами «Назначение врача у постели больного состоит, главным образом, в том, чтобы распознать болезнь, – иначе говоря, поставить диагноз, а затем назначить соответствующее лечение (терапия). Чтобы лечение было правильно, необходимо, само собой разумеется, чтобы правильно поставить диагноз. Но сделать это может лишь тот врач, который владеет методами исследования и умеет применять их; эти последние заимствованы частью из физики, частью из химии и частью из так называемого врачебного опыта».

В главе VIII «Исследование мочевого аппарата» детально рассмотрены вопросы исследования почек, лоханок, мочеточника, мочевого пузыря, уретры. Изложены методы исследования мочи, а также крови на содержание мочевины и азота. Подробно даётся химический анализ мочи здорового человека, описываются пробы Heller, Teichmann, реакция Gmelin, способы Rosenbach и Trouseau. Даётся описание альбуминурии, её видов (истинная, ложная и смешанная) и причин её развития.

Известный учёный-патолог Варшавского университета, а затем и Ростовского медицинского института проф. Иосиф Фомич Пожариский в курсе лекций «Воспаление» (рис. 5), изданном в 1914 году и переизданном в 1917 году, посвятил раздел «интерстициальному воспалению (с преобладающей реакцией сосудисто-соединительной ткани)». В этом разделе описывается патологоанатомическая картина nephritis exsudativa serosa, nephritis exsudativa purulenta. Даётся классификация патологических форм нефрита. Описываются причины и механизмы развития патологического процесса в почках. Это было одно из первых детальных описаний нефрита в отечественной литературе.

Проблемами почечной патологии на медицинском факультете Варшавского университета занимался и проф. Николай Алексеевич Богораз – д-р мед. наук, проф., основатель и заведующий кафедрой госпитальной хирургии, заслуженный деятель науки РСФСР, лауреат Государственной премии; проф. Алексей Осипович Игнатовский – экстраординарный д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии; д-р мед. наук, проф. Николай Иванович Мухин – заведующий кафедрой частной патологии и терапии (в последующие годы кафедра пропедевтики внутренних болезней); Андрей Осипович Карницкий – д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой педиатрии, основатель первой в Ростове-на-Дону клиники детских болезней (1915 г.); Шалва Иосифович Криницкий – д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой патологической

анатомии; Константин Захарьевич Яцута – д-р мед. наук, д-р биол. наук проф., заведующий кафедрой нормальной анатомии; Владимир Петрович Вознесенский – д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой оперативной хирургии; Эммануил Мартынович Кастанаян (рис. 4) – д-р мед. наук, проф., основатель ростовской школы топографоанатомов и урологов – заведующий кафедрой факультетской терапии (с 1919 г.).

Проблема почечной патологии отражена в трудах проф. Н.И.Мухина. Николай Иванович блестяще владел многими иностранными языками, неоднократно командировался для повышения квалификации в крупные клиники Германии, Франции, Италии, Швейцарии и Австрии. В августе 1915 года проф. Н.И.Мухин возглавил кафедру частной патологии и терапии внутренних болезней. Проф. Н.И.Мухин был блестящим диагностом, автором 50 научных трудов. Последней его работой было трёхтомное «Руководство по внутренним болезням», законченное им за несколько дней до смерти. В данном руководстве детально рассмотрены вопросы классификации, диагностики и дифференциальной диагностики, а также лечения заболеваний почек.

В числе ведущих терапевтов университета необходимо особо отметить проф. Эммануила Мартыновича Кастанаяна.

Проф. Э.М. Кастанаян был избран в 1919 году на должность заведующего кафедрой и клиникой факультетской терапии (ныне – кафедры внутренних болезней № 2). Сфера научных интересов кафедры была широка – проблемы терапии брюшного и сыпного тифа, малярии, интоксикаций, заболевания почек, желудочно-кишечного тракта, печени, артериальная гипертензия. Его перу принадлежат более 70 научных работ, 5 монографий. Научный вклад проф. Э.М.Кастанаяна был замечен мировой медицинской общественностью. За несколько месяцев до смерти по представлению Королевского Каролинского медико-хирургического института (Швеция) он получил приглашение от Нобелевского комитета по физиологии в медицине сделать заявку на конкурс о присуждении премии. Проблемы патологии почек интересовали проф. Э.М.Кастанаяна как клинициста и учёного. В клинику факультетской терапии госпитализировались пациенты с острыми и хроническими нефритами. В работах проф. Э.М.Кастанаяна приведены сведения о повышении артериального давления у пациентов с нефритами в активной фазе болезни. Он является одним из пионеров отечественной терапевтической шко-

лы, создавших учение о вторичных артериальных гипертензиях.

В 20-х годах прошлого века проф. Э.М. Кастанаяном были опубликованы работы, посвящённые почечной патологии: «О кровяном давлении, его измерении и лекарственном воздействии на него», «О выделении соли и значении бессолевой диеты при нефритах и вообще водянках». В журнале «Клиническая медицина» за 1934 год проф. Э.М. Кастанаяном была опубликована статья «Проблема нефроза», в сборнике научно-исследовательских работ комиссии содействия учёным за 1936 год была опубликована статья «Проблема нефрита». Эти статьи и сегодня читаются на одном дыхании, давая представление о глубине клинического мастерства проф. Э.М. Кастанаяна

Весомый вклад в развитие учения о патологии почек внёс проф. Шалва Иосифович Криницкий. В учебном пособии «Морфологические изменения при артериосклерозе и артериолосклерозе почек, нефрозах и нефритах», вышедшем в 1938 году, он детально описывает морфологическую картину почек при артериосклерозе, простом и некротическом нефрозе, нефрозе беременных, негнойном и гнойном нефрите, остром, подостром и хроническом гломерулонефрите. Учебное пособие начинается следующими словами: «Без преувеличения можно сказать, что из всех отделов патологии наиболее трудным является патология почек... Для разработки отдела патологии почек, больше чем в любом другом, является настоятельно необходимым повседневный тесный контакт клинициста с патологоанатомом».

Проф. Ш.И.Криницкий приводит собственную классификацию заболеваний почек, которую формирует на основе личного опыта и обобщения опыта учёных того времени в области почечной патологии. В этой классификации прослеживается взгляд патолога. Во многом структурно она близка к той классификации, которой пользуются современные клиницисты.

Большой вклад в развитие представлений о макро- и микроструктуре почки в первой половине XX века внесли анатомы Ростовского медицинского института. В их числе проф. К.З.Яцута, С.А.Роджаниян-Мартиросян, Р.Н. Дорохов

Следует отметить, что нефрология в прошлом веке не являлась научным направлением Ростовского государственного медицинского института, однако учёных интересовали проблемы почечной патологии. И те сведения, которые представлены выше, являются тому ярким подтверждением.

Вопросы почечной патологии отражались и в работах представителей терапевтической университетской школы середины прошлого века. В частности, в «Клинических лекциях по терапии» проф. А.С.Воронова (1949), несколько раз переиздававшихся, представлены клинические разборы больных с почечной патологией.

В период руководства кафедрой госпитальной терапии проф. Н.М. Иванова на кафедре трудилась доцент Татьяна Игоревна Завадская, приходят на кафедру А.Т. Маринчук и А.Г. Можайцева. Большой опыт, приобретённый этими учёными, позволил им в последующем стать признанными лидерами в области терапии г. Ростова-на-Дону.

В 1969 году на базе 1-й Городской больницы по инициативе проф. П.М. Шорлуяна было открыто небольшое подразделение – лаборатория «Искусственная почка», в которой работали Т.В. Деревянко и Ю.В.Терентьев. Несмотря на то, что кафедральная лаборатория была оснащена одним аппаратом, который часто выходил из строя, её клиническое значение для ведения больных с ОПН было неопределимым. В 1970 году в период массового отравления грибами в Ростовской области эта лаборатория помогла спасти жизни нескольким десяткам пациентов.

В 1974 году в Ростове-на-Дону открывается новое здание областной больницы, и из старых корпусов она переезжает в комфортабельные помещения, идёт многоплановое переоснащение её отделений и параклинических служб. Открытие новой областной больницы совпало с периодом развития специализированных служб в стране. В структуре коечного фонда областной клинической больницы было сформировано нефроурологическое отделение для оказания специализированной помощи взрослому населению Ростовской области, которым заведовал С.А.Лебедев

Под руководством заведующей кафедрой госпитальной терапии проф. А.Г.Пономарёвой нефрологический приём пациентов осуществляли клинические ординаторы кафедры О.А. Камышанский и Т.Д. Варфоломеева при консультативной помощи доцентов Т.И.Завадской и Т.Г. Демьяновой. Консультативная работа по санитарной авиации выполнялась ассистентами кафедры А.Т. Маринчуком и О.Н. Кобзарь.

Организация службы предусматривала внедрение в клиническую практику методов лечения острым и хроническим гемодиализом и открытие в последующем отделения нефрологии и хронического гемодиализа. С этой целью в 1976 году в областной больнице была открыта лаборатория

«Искусственная почка» в составе отделения анестезиологии и реанимации, оснащённая двумя аппаратами «АИП-140». Лабораторией заведовала Т.Д.Варфоломеева, которая являлась первым главным нефрологом области. Первый диализ в областной больнице был проведён 25 марта 1977 года на аппарате «АИП-140». В качестве доступа был использован артериовенозный шунт. В течение 1977 года в практику были внедрены методы интенсивной и патогенетической терапии больных с заболеваниями почек. На протяжении полутора лет (1979–1980 гг.) лаборатория «Искусственная почка» была единственным гемодиализным центром на Северном Кавказе. В Ростовскую областную больницу для лечения гемодиализом направлялись больные не только из Ростовской области, но и Краснодарского и Ставропольского краёв, Республик Северного Кавказа.

За период 1977–1980 гг. в лаборатории «Искусственная почка» Ростовской областной больницы было проведено 330 гемодиализов, оказана специализированная помощь 78 больным, из которых 35 больных с ОПН и 43 больных с ХПН. Максимальная продолжительность жизни больного с терминальной ХПН при лечении на аппарате «АИП-140» составляла в те годы не более полутора лет.

Большая потребность в нефрологической помощи, в том числе заместительной почечной терапии, требовала открытия в Ростовской областной клинической больнице отделения нефрологии и хронического гемодиализа, что и произошло в 1979 году. Отделение возглавила Т.Д.Варфоломеева (рис. 6).

С 1 марта 1980 г. была начата эксплуатация аппарата «искусственная почка» СГД-8. Аппарат предоставлял возможность оказывать помощь одновременно восьми больным. Применялись пластинчатые диализаторы многократного использования типа «Киил». Диализаторы собирались вручную, в качестве мембраны использовался купрофан «плёнка-100». За период 1980–1984 гг. в отделении было проведено 2100 гемодиализов, оказана помощь 29 больным с ХПН и 23 больным с ОПН.

Было также открыто отделение острого диализа в больнице скорой медицинской помощи № 2, которое возглавила Н.Н.Сычёва, в штате отделения работала И.В. Деревянкина. В дальнейшем Н.Н.Сычёва руководила нефрологическим отделением областной больницы и являлась на протяжении многих лет главным нефрологом Ростовской области. А отделение в 1989 году возглавил М.Ю.Каминский, руководящий им по сей

день. В том же году в терапевтическое отделение Городской больницы № 10 (медсанчасти завода «Ростсельмаш», а ныне – областной больницы № 2) было преобразовано в нефрологическое, ныне руководителем ее является Н.В. Антипова, которая внесла большой вклад в развитие нефрологической службы, являясь главным нефрологом области. В настоящее время главным нефрологом области является заведующая отделением хронического гемодиализа областной клинической больницы № 2 Н.Б.Страхова. В этом отделении работали А.А.Романчук, И.Г.Коломийцева, Н.В.Манченко. В 1998 году в Ростове появляются гемодиализные аппараты фирмы «Фрезениус», происходит перевод всех пациентов на бикарбонатный диализ.

В 2010 году на базе Ростовского медицинского университета происходит открытие отделения нефрологии и лаборатории острого гемодиализа, активно развивается университетская нефрологическая служба, возглавляемая проф. М.М.Батюшиным

Создание детской нефрологической службы в Ростовской области началось в 1970 г. В 1975 г. было открыто нефрологическое отделение при Областной детской больнице, ставшее центром развития детской нефрологии на Северном Кавказе. Вопросами организации службы было поручено заниматься Ларисе Васильевне Савельевой – врачу-урологу, которая получила подготовку по нефрологии и на протяжении всех лет существования службы является её бессменным руководителем. К 1980 г. организовано этапное обслуживание детей в Ростовской области, включавшее в себя амбулаторный, стационарный и санаторный (детский нефрологический санаторий «Берёзка» в г. Таганроге) этапы. В 1992 г. в Областной детской больнице был организован областной нефроурологический центр, включающий нефрологическое, урологическое отделение и отделение эфферентных методов лечения.

В нефроурологическом центре областной детской больницы с 1994 года стала проводиться пункционная нефробиопсия. Центр эфферентных методов терапии начал свою работу на базе областной детской больницы г. Ростова-на-Дону в 1991 году. Он обеспечивал экстракорпоральными методами всех нуждающихся больных Ростовской области, как детей с острой патологией для проведения экстренного очищения крови, так и плановых больных в возрасте от 1 мес до 18 лет. Однако, при необходимости, заместительная почечная терапия проводилась как детям менее 1 мес, так и



Рис. 6. Татьяна Дмитриевна Варфоломеева. Первый главный нефролог Ростовской области, почётный нефролог Ростовского областного общества нефрологов.



Рис. 7. Эмблема РООН, утверждённая в 2003 г.



Рис. 8. Первое заседание РООН (ноябрь 2003 г.).



Рис. 9. Профессор М.М. Батюшин в Мюнхенском диализном центре (Германия, 2010 г.).



Рис. 10. Участники I конференции нефрологов Юга России (2004 г.).



Рис. 11. Профессор А.В. Смирнов, а также профессора М.М. Батюшин и В.П. Терентьев на симпозиуме в рамках III Съезда нефрологов Юга России (2010 г.).

старше 18 лет. Бессменным руководителем центра является Е.В. Хохлов.

Городское детское нефрологическое отделение на 60 коек функционирует в 20-й Ростовской

городской больнице. Заведующей отделением с 1987 г. и по настоящее время является врач высшей категории Людмила Федоровна Овсянникова, главный внештатный детский нефролог города.

Нефрологическое отделение было организовано в январе 1980 г. и вошло в систему этапного обследования детей с нефрологической патологией. В организации отделения, определении комплекса необходимого обследования активное участие принимали его заведующая Роза Хасьяновна Мухлисова и врач-ординатор Г.М. Летифов. Опыт работы в качестве медбрата в отделении урологии больницы скорой медицинской помощи, интернатура на базе нефрологического отделения ОДБ, нефрологический прием в поликлинике помогли ему организовать в отделении специализированный кабинет функциональной и инструментальной диагностики заболеваний мочевыделительной системы. Благодаря работе этого кабинета врачи овладели урологическими методами диагностики (цистоскопия, калибровка уретры, цистоманометрия, урофлоуметрия, ретроградная катетеризация мочеточников).

Нефрологическое отделение с первых дней стало клинической базой кафедры детских болезней №4 факультета повышения квалификации Ростовского государственного медицинского института, ныне руководимой проф. Г.М. Летифовым

В настоящее время проблемами нефрологии в университете занимаются три кафедры – кафедра внутренних болезней № 2 (проф. М.М. Батюшин), кафедра детских болезней № 4 с курсом детской нефрологии (проф. Г.М. Летифов) и кафедра нормальной анатомии (проф. Е.В. Чаплыгина, проф. О.А. Каплунова). Исследования проводятся совместно с кафедрами урологии, микробиологии и вирусологии № 1, патологической физиологии, внутренних болезней № 3.

В числе научных исследований в начале 90-х годов были проведены работы по анализу морфологической картины гломерулонефритов в регионе, исследованию влияния ДНК-содержащих вирусов в биоптате на течение и клинико-морфологическую картину гломерулопатий, исследование течения гипертонической и диабетической нефропатии и возможностей терапевтической коррекции исходов при этих патологических состояниях, а также по исследованию инфекций мочевых путей у детей.

В университете проводятся исследования интерстициальных нефритов при применении НПВП и анальгетиков, изучается влияние «почечных» факторов риска на течение сердечно-сосудистых заболеваний, в частности на течение ишемической болезни сердца после реваскуляризации миокарда. С этой целью в 2010 г. проф. М.М. Батюшиным и проф. В.Г. Овсянниковым была организована проблемная научная лаборатория

экспериментальной нефрологии, на базе которой уже проведено более десяти экспериментальных исследований.

Только за последние десять лет защищены около 20 диссертаций по проблемам почечной патологии. В числе молодых исследователей хочется отметить Н.С. Шестопал, А.И. Харламова, О.В. Дмитриеву, А.А. Кожина, А.А. Галушкина, А.С. Литвинова, Е.С. Левицкую. Большой вклад в развитие научной и клинической нефрологии в регионе внесли А.Э. Мационис, П.Е. Повитайтите, И.С. Дерижанова, Д.Г. Пасечник, Г.Н. Резник, благодаря усилиям которых в конце 90-х годов было налажено выполнение пункционной нефробиопсии в области.

Ростовское областное общество нефрологов (РООН) было основано 15 октября 2003 года (рис. 7, 8) решением Правления Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов (РОНМОТ). Председателем РООН был избран М.М. Батюшин (рис. 9).

У истоков создания общества стояли Н.В. Антипова, И.В. Деревянкина, Г.М. Летифов, А.Э. Мационис, Л.В. Савельева и Т.Д. Варфоломеева. На первом заседании общества Т.Д. Варфоломеева сделала доклад об истории нефрологии на Дону. Нефрология представляла собой в то время отдельные коллективы нефрологов, не имеющих профессионального общения друг с другом. Объединение усилий нефрологов для выработки единых подходов к ведению пациентов с почечной патологией, развитию образовательной и научной деятельности могло состояться на тот момент только в рамках научно-практического профессионального сообщества.

В состав РООН входят 40 специалистов в сфере консервативной нефрологии и заместительной почечной терапии, из которых 6 докторов, 10 кандидатов медицинских наук, 4 главных специалиста Минздрава области и 3 – Управления здравоохранением г. Ростова-на-Дону.

Главным разделом деятельности общества является образовательная деятельность. На протяжении 10 лет существования РООН её специалистами подготовлено более 30 методических изданий, из которых 6 монографий, 2 руководства. Организована работа первой на Юге России школы для больных «Здоровая почка» (2002 год), изданы научно-популярные книги «Как жить с болезнью почек?» (М.М. Батюшин), «Берегите почку» (Л.Г. Узунян) тиражом более 20 тыс. экземпляров, предназначенные для повышения знаний пациентов, страдающих почечной патологией.

За время существования общества было проведено более 40 заседаний, на которых рассматривались разнообразные вопросы почечной патологии. Специалистами РООН было организовано проведение четырех областных научно-практических конференций по проблемам нефрологии (2004, 2006, 2008, 2012), трёх конференций нефрологов Юга России (2003, 2007, 2010), III съезда нефрологов Юга России (2010), секций, посвящённых почечной патологии Всероссийского пленума терапевтов (2005, 2007), съездов терапевтов Юга России (2009, 2011, 2013).

Минздравом Ростовской области специалисты РООН привлекаются для работы в подкомиссиях для проведения рецензирования квалификационных работ нефрологов, экспертизы сложных клинических случаев и оценки качества лечебной деятельности ЛПУ области. Специалистами РООН совместно с Минздравом Ростовской области подготовлены методические указания «Протоколы (стандарты) диагностики и лечения в нефрологии», методическое пособие «Классификация заболеваний внутренних органов и структурирование клинического диагноза» (раздел «Болезни мочеполовой системы»). Совместно с городским управлением здравоохранения подготовлена Формулярная система (руководство) для врачей по лечению основных заболеваний терапевтического профиля в амбулаторных условиях с использованием городского перечня минимального ассортимента лекарственных средств (раздел «Заболевания почек»).

В проведении научных исследований специалисты общества активно сотрудничают с клиническими и лабораторными подразделениями Ростовского ГМУ, Южным научным центром РАН, морфоцентром Ростовского областного патологоанатомического бюро, лабораториями ведущих лечебно-профилактических учреждений области. За время существования общества его специалистами было опубликовано более 300 научных трудов.

Важным аспектом деятельности РООН является интеграция результатов её научной, образовательной и организационно-методической деятельности в структуру деятельности Российских общественных организаций, что позволяет осуществить преемственность в реализации проектов национального масштаба на территории Ростовской области. Члены РООН входят в состав Правления Научного общества нефрологов России, Творческого объединения детских нефрологов, Российского научно-медицинского общества терапевтов, Российского общества гемафереза и

очистки крови, являются членами Российского диализного общества, Всероссийского научно-общества кардиологов, Российского общества патологоанатомов, а также зарубежных нефрологических организаций ERA/EDTA, ISN. Специалисты РООН являются активными участниками научно-практических форумов российского и международного уровней. В реализации своих идей РООН активно сотрудничает с нефрологами субъектов Южного и Северокавказского Федеральных округов. Проводятся совместные научные исследования и организуются конференции, в работе которых принимают участие нефрологи разных территорий округа (Краснодар, 2005, 2006, 2008; Владикавказ, 2006; Нальчик, 2007; Дагестан, 2006, 2008).

На протяжении всех лет работы Ростовского областного общества нефрологов его всегда поддерживали наши коллеги – представители научных нефрологических школ Москвы, Санкт-Петербурга, научных терапевтических школ Юга России.

Большой вклад в становление нефрологии на Дону, организацию научно-методической и клинической работы внесли проф. И.Е. Тареева, академик РАМН проф. Н.А. Мухин, проф. Е.М. Шилов, проф. М.С. Игнатова, проф. Н.А. Коровина, проф. А.В. Смирнов, проф. К.Я. Гуревич, проф. А.М. Есян, проф. В.М. Ермоленко, доцент С.Г. Боровой (рис. 10, 11).

РООН активно сотрудничает с ведущими нефрологами других территорий Юга России: проф. Ф.У. Дзгоевой, проф. А.Ф. Ямпольским, проф. Л.Н. Елисейевой, проф. В.В. Скибицким, проф. В.Б. Брином, проф. Н.В. Агранович, доцентом С.П. Оранским, проф. Д.М. Перлиным, канд. мед. наук А.Д. Сапожниковым, А.Х. Хатшуковым, А.П. Чинозирковым, Ф.А. Кцоевой.

Завершая повествование, хочется вспомнить слова Гектора Берлиоза: «Время – злой учитель, оно убивает своих учеников». На страницах журнала оживают давно ушедшие образы событий и судеб, воспоминания о которых остаются последней связующей чертой между прошлым и настоящим. Ростовская нефрологическая школа сегодня – это молодая активно развивающаяся сфера медицинской жизни региона, с благодарностью опирающаяся на плечи своих предшественников и смотрящая в будущее.

Поступила в редакцию 25.05.2013 г.

Принята в печать 04.09.2013 г.

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях 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 Надежда 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 назна-

чения, используемые в исследованиях 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 зав. Редакцией Карунной Анне Викторовне в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210x295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста, продублирована на электронном носителе или дополнительно прислана по электронной почте. Допустимо направление рукописей только по электронной почте (journal@nephrolog.ru). Однако каждый такой случай должен быть предварительно согласован с Редакцией.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист на русском и английском языках; 2) реферат на русском и английском языках; 3) ключевые слова на русском и английском языках; 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 обсуждение 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 вариабельности 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.

Источник 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 – автор, рецензент или редактор имеет обязательства, которые могли бы

повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Финансовые отношения (например, связанные с приемом на работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема конфликта интересов решалась во время их написания, рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы можно было оценить степень влияния этого конфликта. Журнал «Нефрология» не принимают статьи от авторов, имеющих конфликт интересов.

Выражение признательности

После раздела «Заключение» автор (авторы) могут:

- 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 (ссылок 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 pulmonare 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 (его образец в электронном виде доступен на сайте журнала «Нефрология» <http://journal.nephrolog.ru>). 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 ВИНТИ, 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, обнародование, 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, касающиеся 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 соглашаются 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, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корпус 54, журнал «Нефрология».

Телефон: (812) 234-01-65; факс (812) 234-65-30

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 положений 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 «Роспечатать».
 Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45861**; годовая подписка – **47959**.

| | | | | | | | | | | | |
|--|---|------------------------|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| Абонемент на <u>газету</u> на журнал | | индекс издания | | | | | | | | | |
| | | 45861 | | | | | | | | | |
| 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 <u>газету</u> на журнал | | индекс издания | | | | | | | | | |
| карточка | | 45861 | | | | | | | | | |
| НЕФРОЛОГИЯ | | количество комплектов | | | | | | | | | |
| наименование издания | | | | | | | | | | | |
| Стоимость подписки на 20__ год по месяцам | | руб. кол. | | | | | | | | | |
| | | Количество комплектов | | | | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Куда почтовый индекс _____ адрес _____ | | | | | | | | | | | |
| Кому _____ фамилия, инициалы _____ | | | | | | | | | | | |
| Телефон: _____ | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|--|---|------------------------|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| Абонемент на <u>газету</u> на журнал | | индекс издания | | | | | | | | | |
| | | 45860 | | | | | | | | | |
| 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 <u>газету</u> на журнал | | индекс издания | | | | | | | | | |
| карточка | | 45860 | | | | | | | | | |
| НЕФРОЛОГИЯ | | количество комплектов | | | | | | | | | |
| наименование издания | | | | | | | | | | | |
| Стоимость подписки на 20__ год по месяцам | | руб. кол. | | | | | | | | | |
| | | Количество комплектов | | | | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Куда почтовый индекс _____ адрес _____ | | | | | | | | | | | |
| Кому _____ фамилия, инициалы _____ | | | | | | | | | | | |
| Телефон: _____ | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|---|-------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| <p style="text-align: center;">Абонемент на газету журнал</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center; float: right; margin-bottom: 5px;"> 47959 <small>индекс издания</small> </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 5px;"> <tr> <td style="width: 50%;">НЕФРОЛОГИЯ</td> <td style="width: 50%;"><small>количество комплектов:</small></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><small>наименование издания</small></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">8</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">9</td> <td style="text-align: center;">10</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">11</td> <td style="text-align: center;">12</td> </tr> </table> <p>Куда <small>почтовый индекс</small> _____ <small>адрес</small></p> <p>Кому _____ <small>фамилия, инициалы</small></p> | НЕФРОЛОГИЯ | <small>количество комплектов:</small> | <small>наименование издания</small> | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | <p style="text-align: center;">Доставочная на газету журнал</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center; float: right; margin-bottom: 5px;"> 47959 <small>индекс издания</small> </div> <p style="text-align: center;">карточка</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 5px;"> <tr> <td style="width: 50%;">НЕФРОЛОГИЯ</td> <td style="width: 50%;"><small>Количество комплектов</small></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><small>наименование издания</small></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><small>Стоимость подписки</small></td> <td style="text-align: center;"><small>руб. коп.</small></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><small>на 20__ год по месяцам</small></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">8</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">9</td> <td style="text-align: center;">10</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">11</td> <td style="text-align: center;">12</td> </tr> </table> <p>Куда <small>почтовый индекс</small> _____ <small>адрес</small></p> <p>Кому _____ <small>фамилия, инициалы</small></p> <p style="text-align: right;">Телефон: _____</p> | НЕФРОЛОГИЯ | <small>Количество комплектов</small> | <small>наименование издания</small> | | <small>Стоимость подписки</small> | <small>руб. коп.</small> | <small>на 20__ год по месяцам</small> | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| НЕФРОЛОГИЯ | <small>количество комплектов:</small> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <small>наименование издания</small> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | 12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| НЕФРОЛОГИЯ | <small>Количество комплектов</small> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <small>наименование издания</small> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <small>Стоимость подписки</small> | <small>руб. коп.</small> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <small>на 20__ год по месяцам</small> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | 12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |