

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 22.10.2010 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.I.Kulikova

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

Director of enlightening non-commercial
independent organisation «Nephrology»

A.G.KUCHER

Volume 15 • № 3 • 2011

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
ST.PETERSBURG • 2011

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П.ПАВЛОВА

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

НПО «НЕФРОН»

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор
А.В.СМИРНОВ

Заместители главного редактора
В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев

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

Ответственный секретарь
И.И.Трофименко

Зав. редакцией
А.И.Куликова

Редакционный совет

А.И.Гоженко (Одесса, Украина), К.Я.Гуревич (Санкт-Петербург, Россия), Т.В.Жданова (Екатеринбург, Россия), И.В.Зимин (Санкт-Петербург, Россия), Д.Д.Иванов (Киев, Украина), А.Ж.Карабаева (Алма-Ата, Казахстан), Ф.Клим (Гановвер-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 СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2011

Том 15 • № 3 • 2011

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Дорогие коллеги!

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

Для Вас имеется новая возможность оформления подписки на наш журнал.

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

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

Подписные индексы прежние:

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

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

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
ФАКУЛЬТЕТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ
ПЕРЕПОДГОТОВКИ

План сертификационных циклов (144 часа) повышения квалификации
педиатров по нефрологии

«Актуальные вопросы педиатрической нефрологии»
на 2011–2012 годы

Контингент слушателей: педиатры и педиатры-нефрологи амбулаторно-поликлини-
ческого звена, круглосуточных и дневных стационаров ГУЗ, МУЗ.

Сроки проведения сертификационных циклов по педиатрической нефрологии

12.09 – 08.10.2011
10.10 – 05.11.2011
21.11 – 07.12.2011
10.01 – 04.02.2012
20.02 – 17.03.2012
10.05 – 06.06.2012
10.09 – 06.10.2012
08.10 – 03.11.2012
19.11 – 15.12.2012

Индивидуальные курсы профессиональной переподготовки педиатров по нефро-
логии (576 часов) проводятся на базе нефрологического отделения клиники ГОУ
ВПО СПбГПМА. Выдаётся диплом о профессиональной переподготовке педиатра
по нефрологии.

Заявки просим присылать по адресу:

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская 2, ГОУ ВПО СПбГПМА.

Деканат ФПК и ПП ГОУ ВПО СПбГПМА, тел.: (812) 554-43-03.

Кураторы: доцент Ривкин Арнольд Маркович, тел: (812) 542-96-27,

профессор Савенкова Надежда Дмитриевна, тел/факс: (812) 542-91-08

E-mail: Savenkova@NS12254.spb.edu

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 30.06.2011. Подписан в печать 24.08.2011.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 8. Тираж 650 экз.

Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, ул.Льва Толстого, д.17,
СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, Нефрокорпус, журнал «Нефрология»
Тел.: (812) 346-39-26; факс: (812) 234-91-91
E-mail: 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, 2011

Никакая часть настоящего издания ни в каких целях не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на то нет письменного разрешения редакции. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за рекомендации по диагностике и лечению, данные авторами.

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

План циклов на 2011 г.

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

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П. ПАВЛОВА**
ФАКУЛЬТЕТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ
КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА
План циклов на 2012 г.

№	Наименование цикла и контингент слушателей	Сроки проведения, продолжительность	Адрес проведения цикла	ФИО куратора
1	<i>ТУ «Клиническая нефрология и диализ»</i> Врачи нефрологических и диализных отделений	23.01 – 03.03	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, 17, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
2	<i>ПП «Нефрология»</i> Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	23.01 – 28.04	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, 17, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
3	<i>ТУ «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»</i> Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	23.01 – 18.02	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, 17, аудитория 233	Проф. И.Г. Каюков
4	<i>ТУ «Клиническая нефрология и диализ»</i> Врачи нефрологических и диализных отделений	19.03 – 28.04	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, 17, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
5	<i>ПП «Нефрология»</i> Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	19.03 – 23.06	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, 17, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
6	<i>ТУ «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»</i> Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	19.03 – 14.04	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, 17, аудитория 233	Доц. А.Н. Васильев
7	<i>ТУ «Сестринское дело в нефрологии и диализе»</i> Медицинские сестры отделений нефрологии и диализа	21.05 – 09.06	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, 17, каб 233	Асс. А.А. Яковенко
8	<i>ТУ «Клиническая нефрология и диализ»</i> Врачи нефрологических и диализных отделений	17.09 – 27.10	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, 17, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
9	<i>ПП «Нефрология»</i> Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи, урологи, хирурги, педиатры	17.09 – 22.12	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, 17, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
10	<i>ТУ «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»</i> Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	17.09 – 13.10	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, 17, аудитория 233	Асс. Ю.С. Михеева
11	<i>ТУ «Сестринское дело в нефрологии и диализе»</i> Медицинские сестры отделений нефрологии и диализа	26.11 – 15.12	СПбГМУ, ул. Л.Толстого, 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, 17,
кафедра нефрологии и диализа

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

Тел/факс: 812-234-9191

E-mail: essaian.ashot@gmail.com

Профессор кафедры – **Каюков Иван Глебович**

Тел.: 812-346-3926

E-mail: kaukov@nephrolog.ru

Зав. учебной частью – доцент **Васильев Александр Николаевич**

Тел.: 812-234-5736

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

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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ЧУХЛОВИН А.Б., ЭМАНУЭЛЬ Ю.В., НАПАЛКОВА О.В.,
ЛАНДА С.Б., ЭМАНУЭЛЬ В.Л.
Роль локальных инфекций в генезе мочекаменной
болезни

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

КОНЮХ Е.А., НАУМОВ А.В., ПАРАМОНОВА Н.С.
Гомоцистеин: роль в развитии и прогрессировании
хронической болезни почек

БЕРЕСНЕВА О.Н., ПАРАСТАЕВА М.М., КУЧЕР А.Г.,
ИВАНОВА Г.Т., КАЮКОВ И.Г., СМИРНОВ А.В.
Ренопротективные эффекты соевой белковой диеты

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

ЖЕЛЯЗКОВА-САВОВА М.Д., ГАЛУНСКА Б.Т.,
ГЕРОВА Д.И., ЧЕРВЕНКОВ Т.Г., СИДЕРОВА М.В.,
ЗОРЧЕВА Р.Ж., ПАСКАЛЕВ Д.Н.
Некарбоксилированный остеокальцин у женщин в
постменопаузе, получающих лечение гемодиализом

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**Актуальные проблемы урологии**

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., БОРОВЕЦ С.Ю., ДУБИНСКИЙ В.Я.,
ЗАСЕЕВ Р.Д.
Результаты изолированного и комбинированного
применения HIFU-терапии рака предстательной железы
(обзор литературы)

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., КУЗЬМИН И.В.
Простагут-форте в лечении доброкачественной
гиперплазии предстательной железы

Вопросы педиатрической нефрологии

СМИРНОВА М.М., САВЕНКОВА Н.Д., ТЫРТОВА Л.В.,
ГУРИНА О.П.
Тиреоидный статус у детей с гормоночувствительным
нефротическим синдромом

Гериатрическая нефрология

АРЬЕВ А.Л., ЕВСТРАТОВА Л.В., ОВСЯННИКОВА Н.А.,
АРЬЕВА Г.Т.
Нефрологические, липидологические и
нейрофизиологические маркеры преждевременного
старения у ликвидаторов последствий аварии
на Чернобыльской атомной электростанции

МЕТОДИЧЕСКИЕ СООБЩЕНИЯ

ПИЛОТОВИЧ В.С., ФИНИН В.С.
Применение метода спинового зонда в диагностике
болезней почек

KDIGO PAGE

Рекомендации KDIGO по клинической практике
ведения реципиентов трансплантата почки.
Продолжение

LEADING ARTICLE

11 CHUKHLOVIN A.B., EMANUEL Yu.V., NAPALKOVA O.V.,
LANDA S.B., EMANUEL V.L.
Role of local infections in development
of urolithiasis

REVIEWS AND LECTURES

18 KONYUCH E.A., NAUMOV A.V., PARAMONOVA N.S.
Homocysteine: role in the development and progression
of chronic renal disease

26 BERESNEVA O.N., PARASTAYEVA M.M., KUCHER A.G.,
IVANOVA G.T., KAYUKOV I.G., SMIRNOV A.V.
Soyameal high-protein diet renoprotective effects

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

35 ZHELYAZKOVA-SAVOVA M.D., GALUNSKA B.Tz.,
GEROVA D.I., CHERVENKOV T.G., SIDEROVA M.V.,
ZORCHEVA R.J., PASKALEV D.N.
Undercarboxylated osteocalcin in postmenopausal
patients on hemodialysis

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

40 AL-SHUKRI S.H., BOROVETS S.Yu., DUBINSKY V.Ya.,
ZASEEV R.D.
Results of prostate carcinoma HIFU-therapy isolated
and combined application
(literature review)

45 AL-SHUKRI S.H., KUZMIN I.V.
Prostagut-forse in benign prostatic hyperplasia
treatment

Questions of pediatric nephrology

51 SMIRNOVA M.M., SAVENKOVA N.D., TYRTOVA L.V.,
GURINA O.P.
Thyroid status in children with steroid-sensitive
nephrotic syndrome

Geriatric nephrology

56 ARIEV A.L., EVSTRATOVA L.V., OVSYANNIKOVA N.A.,
ARIEVA G.T.
Nephrological, lipidological and neurophysiological
markers of presenilation at liquidators of chernobyl
catastrophe consequences on the atomic power station

METHODICAL REPORT

71 PILOTOVICH V.S., FININ V.S.
Spin probe method usage in kidney diseases
diagnostic

KDIGO PAGE

76 KDIGO recommendations for clinical treatment of the
kidney transplant recipients.
Extension

© А.Б.Чухловин, Ю.В.Эмануэль, О.В.Напалкова, С.Б.Ланда, В.Л.Эмануэль, 2011
УДК 616.62-003.7-092:616.9

А.Б. Чухловин¹, Ю.В. Эмануэль¹, О.В. Напалкова¹, С.Б. Ланда²,
В.Л. Эмануэль¹

РОЛЬ ЛОКАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ГЕНЕЗЕ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

A.B. Chukhlovin, Yu.V. Emanuel, O.V. Napalkova, S.B. Landa, V.L. Emanuel
ROLE OF LOCAL INFECTIONS IN DEVELOPMENT OF UROLITHIASIS

¹Кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова, ²Санкт-Петербургский институт ядерной физики, Россия

РЕФЕРАТ

Общеизвестно, что мочекаменная болезнь (МКБ) связана с нарушениями солевого обмена, способствующих формированию оксалатных и смешанных конкрементов мочевыводящих путей, в частности – гипероксалурией, гиперкальциурией, дефицитом цитрата в моче. В качестве дополнительных факторов риска повторного камнеобразования рассматриваются нарушения соль-стабилизирующих функций мочевых белков, в особенности, белка Тамма–Хорсфалла – основного белкового компонента нормальной мочи, обладающего уропротективными и антимикробными функциями. Кроме того, в последние годы рассматривается существенная роль локальных инфекций уреазопродуцирующими микроорганизмами (*Proteus mirabilis*, *Corynebacterium urealyticum*, *Ureaplasma urealyticum* и др.) в возникновении аммоний- и кальций-фосфатных камней («инфекционный уролитиаз»). Инвазивные и цитотоксические свойства патогенных штаммов бактерий приводят к повреждению слизистых поверхностей мочевыводящих путей, а продукция уреазы способствует защелачиванию мочи и образованию струвитных конкрементов. В то же время ряд бактерий (например, *Oxalobacter formigenes* и некоторые другие кишечные микроорганизмы) разрушают оксалаты и, тем самым, являются уропротективными микроорганизмами. Таким образом, отдельные виды микрофлоры, находящиеся под контролем локальных иммунных механизмов, имеют существенное значение как для развития уролитиаза, так и для возможной профилактики его рецидивирования.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, микроорганизмы, уропатогены, белок Тамма–Хорсфалла, уропротекция.

ABSTRACT

Renal stone disease (urolithiasis) is associated with salt metabolism disorder which promote formation of oxalate and mixed-type urinary concretions, e.g., hyperoxaluria, hypercalciuria, urinary citrate deficiency. Imbalanced salt-stabilizing functions of urinary proteins (in particular, Tamm-Horsfall protein, the major urinary protein with uroprotective and antimicrobial functions) are regarded as supplementary factors of occasional lithogenesis. Moreover, a sufficient role of local infections with urease-producing microorganisms (*Proteus mirabilis*, *Corynebacterium urealyticum*, *Ureaplasma urealyticum* etc.) is currently under consideration, as a reason of ammonium- and calcium phosphate stones ("infectious urolithiasis"). Invasive and cytotoxic properties of pathogenic bacterial strains lead to damage of urogenital mucosal surfaces, whereas urease production promotes urine alcalinization and formation of struvite stones. Meanwhile, some bacteria (e.g., *Oxalobacter formigenes* and some other intestinal microbes) are able to destroy oxalates, and therefore, are uroprotectants. Therefore, some microbial species being controlled by local immune mechanisms, have a sufficient significance both for development of urolithiasis, and for potential prevention of recurring.

Key words: urolithiasis, microorganisms, uropathogens, Tamm-Horsfall protein, uroprotection.

ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что мочекаменная болезнь (МКБ, уролитиаз) развивается в результате отложения нерастворимых комплексов солей в почках и мочевыводящих путях, что приводит к их механической обструкции, болевому синдрому, гидронефрозу и др. Клинические рецидивы уролитиаза наблюдаются у 5–12% населения, что определяет социальную значимость заболевания и ставит задачи его метафилактики (профилактики повторных

эпизодов). Для решения этих задач необходим учет основных биологических и физико-химических процессов, способствующих камнеобразованию в почечных лоханках и нисходящих мочевых путях [1]. По современным представлениям, физико-химические факторы развития уролитиаза связаны с нарушением ионного баланса и снижением стабилизирующих функций мочевых белков, что и является основным предметом изложения в данной обзорной статье.

Считается, что первичные отложения нерастворимых солей в большинстве случаев образуются в базальной мембране почечных сосочков, возмож-

Эмануэль В.Л. 197089, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6/8. Кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины СПбГМУ им. И.П.Павлова

но – в нижней части петли Генле (бляшки Рэндалла, состоящие из апатитов, аналогичных костным), и на их основе формируются кристаллы оксалата кальция – основа дальнейшего локального роста мочевых конкрементов. Мочевые камни представляют собой нерастворимые осадки солей (чаще всего, смешанного состава – оксалатов, фосфатов, карбонатов и уратов) в комплексе с мочевыми белками.

Усиленное отложение солей и развитие уролитиаза в большинстве случаев связано с комплексом экзо- и эндогенных факторов, за исключением редких случаев наследственной патологии, обусловленной нарушением метаболизма оксалатов или мочевой кислоты [2].

Нарушения солевого обмена, способствующие развитию мочекаменной болезни, можно суммировать следующим образом:

- Гипероксалурия.
- Избыток уратов.
- Гиперкальциурия.
- Дефицит цитрата в моче.

Гипероксалурия и ее причины

Роль повышения оксалатов в камнеобразовании столь же важна, как и уровни кальциурии, т.е. любые состояния, связанные с повышением их содержания в диете или усилением их продукции, могут вызвать гипероксалурию и образование оксалатных камней в почках [3].

Частыми причинами гипероксалурии является белковая диета или повышенное потребление оксалатов, причем существенное значение имеют также уровни абсорбции оксалатов в кишечнике, которые обусловлены локальной экспрессией соответствующих транспортных белков. При так называемой энтеральной оксалурии главную роль играют нарушения функции кишечника и экзокринной поджелудочной железы. Так, любое нарушение переваривания и всасывания жиров в толстой кишке приводит к усилению абсорбции оксалатов в кишечнике и, соответственно, повышению их концентрации в моче [4].

В редких случаях первичная оксалурия связана с мутациями гена AGXT или GRHPR, которые сопровождаются избыточным накоплением глиоксилата и его усиленной конверсией в оксалат, который экскретируется с мочой [5].

Роль мочевой кислоты в МКБ

Мочевая кислота является, как известно, продуктом распада пуриновых оснований. Этот продукт катаболизма слабо растворим в биологических жидкостях и обычно входит в состав мочевых

конкрементов. Однако соли мочевой кислоты сами по себе способны снижать растворимость оксалатов, что способствует их усиленной кристаллизации [6]. Эффективность малопуриновых (главным образом, вегетарианских) диет пока еще не доказана. В клинических ситуациях с выраженным распадом тканей и повышенной продукцией мочевой кислоты применяют лечение аллопуринолом – веществом, блокирующим выработку этого соединения.

Гиперкальциурия: метаболические факторы

Уровни кальция в моче зависят от многих факторов, в особенности – его содержания в диете и уровней экскреции. У больных с мочекаменной болезнью цифры экскреции кальция с мочой находятся на верхних пределах нормы [7]. Это является существенной предпосылкой развития МКБ, поскольку снижение содержания кальция в моче препятствует развитию камней [3, 8].

При подозрении на идиопатическую гиперкальциурию требуется тщательное клиническое обследование больных с целью исключения гиперкальциемии, избытка витамина D, гиперпаратиреозидизма, признаков деструкции костной ткани или злокачественных новообразований. В частности, у больных с гиперкальциурией отмечается, в среднем, повышенное содержание витамина D₃ (кальцитриола) в сыворотке крови, более активная экспрессия рецепторов витамина D в моноцитах и усиленная абсорбция кальция в кишечнике [9]. Это может способствовать повышению уровней кальция в почечном фильтрате. Несмотря на существенную роль гиперкальциемии в развитии МКБ, значимость мероприятий по снижению кальция в диетете пока не вполне доказана, поскольку ее профилактическая ценность в отношении МКБ пока не доказана.

К редким моногенным заболеваниям, вызывающим гиперкальциурию, относят, в частности, болезнь Дента (мутации гена хлоридного канала *CLCN5*), или мутацию гена кальций-чувствительного рецептора (ген *CaSR*), приводящие к снижению паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке и снижению реабсорбции кальция в дистальных трубках и восходящих сегментах.

Дефицит цитрата как фактор риска МКБ

Как уже отмечалось, недостаток цитрата в моче является важным фактором, способствующим развитию МКБ. В качестве критерия сниженной экскреции цитрата предложены уровни ниже 500 мг/сут у женщин или менее 350 мг/сут у мужчин [10]. Уровни цитрата в моче определяются, прежде всего, его тубулярной реабсорбцией, кото-

рая угнетается при пониженной кислотности и наоборот. Поэтому заболевания с потерей щелочей (например, нарушения всасывания в кишечнике при диареях) или любой фактор, вызывающий метаболический ацидоз, в частности, гипокалиемия, приводят к снижению цитрата в моче.

В связи с выяснением роли цитрата, как фактора защиты от камнеобразования, проводились ряд клинических исследований с применением цитратов у больных уролитиазом, результаты которых суммированы в статье [11]. По результатам сводного анализа более чем 20 отдельных исследований, включавших свыше 1000 больных, применение цитратов приводило к снижению частоты камнеобразования на 47–100%, в том числе – в исследованиях с длительными сроками наблюдения (1 год и более). Из побочных эффектов цитратотерапии отмечены метеоризм и диарея.

«Инфекционный» уролитиаз и фосфатно-струвитные камни

Камни, предположительно инфекционного генеза, составляют около 15% от всех случаев мочекаменной болезни. Основным условием образования «инфекционных» камней являются инфекции мочевых путей (ИМП), вызванные уреазоположительными микроорганизмами. Фермент уреазы расщепляет мочевины на аммоний и CO_2 . Ионы аммония приводят к защелачиванию мочи, что способствует образованию струвитных кристаллов и формированию почечных камней. Струвитные камни состоят из нерастворимых фосфатов аммония и магния, а также карбонатов этих ионов. Фосфат кальция также является обычным компонентом мочевых камней (обычно не более 10% общей массы). В некоторых случаях, однако, весовая доля фосфатов превышает 50%, и эти камни считают «фосфатными». Фосфаты в мочевых конкрементах могут содержаться в виде апатитов (аналогов фосфатов костной ткани). В отличие от апатитов, фосфатные конкременты в форме «браштов» (замещенных фосфатов) весьма резистентны к разрушающим воздействиям и вызывают типичную клиническую картину МКБ. Конкременты, содержащие фосфаты аммония и магния, часто ассоциированы с микробной инфекцией [12]. Кроме того, наблюдения клиницистов указывают на высокую частоту сочетания МКБ с пиелонефритами, что говорит о возможной роли инфекционного фактора в повторном камнеобразовании.

В связи с этим, методы метафилактики уролитиаза могут включать в себя диагностику хронических и рецидивирующих ИМП и их своевременное лечение.

Возможная роль уреазопозитивных микроорганизмов в камнеобразовании

Целый ряд инфекционных патогенов могут рассматриваться в качестве возможных патогенетических факторов в развитии мочекаменной болезни. Чаще всего инфицирование патогенными бактериями происходит по восходящему пути (*Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Candida spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium urealyticum*, *Proteus spp.*), но иногда нельзя исключить и гематогенный занос бактерий из других инфекционных очагов в организме (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza* и др.).

Ассоциация камнеобразования с микробной инфекцией достаточно известна, и за последние годы принято понятие «инфекционные камни» [13]. Этот термин относится к конкрементам, возникающим на фоне инфекций мочевого тракта (ИМТ), вызванных грамотрицательными бактериями, продуцирующими уреазу. Такие камни обычно состоят из фосфата аммония, магния и уратов. Их образованию способствует высокая щелочность мочи, а также обструкция мочевых путей, нарушение опорожнения мочевого пузыря, установка мочевых катетеров. Образующиеся камни имеют высокую контрастность, разветвленную форму. Рекомендуется применение антиинфекционной терапии для лечения и особенно профилактики рецидивов (метафилактики).

Остается, тем не менее, нерешенным вопрос о том, как отличать камни, образующиеся в результате инфекции от конкрементов, возникших по другим причинам, с пассивным захватом бактерий (таковые могут содержать много кальция в своем составе).

Способность уропатогенных микроорганизмов образовывать биопленки снижает эффективность применяемой антимикробной терапии. В связи с различными причинами бактерии, находящиеся в составе биопленок, проявляют выраженную устойчивость к традиционной антимикробной терапии по сравнению с «неорганизованными» популяциями микробов [14]. Это касается ЛОР-инфекций, бактериального эндокардита, хронической легочной инфекции и, в частности, инфекций почек с камнеобразованием. В связи с низкой эффективностью химиотерапии в этих ситуациях ведется поиск химических средств, способных преодолеть защитные свойства биопленок и нарушить их межклеточные взаимодействия. В связи с этим в перспективе представляет интерес использование муколитических препаратов для лечения и профилактики МКБ.

На фоне многочисленных инфекционных аген-

тов, ассоциированных с мочекаменной болезнью, весьма перспективным представляется исследование роли уреазопозитивных бактерий в этом патологическом процессе. Показано, что уреазопродуцирующие штаммы бактерий путем выработки аммиака из мочевины способствуют повышению pH мочи, что ведет к повышенному риску формирования оксалатных и струвитных камней. Учитывая способность многих бактерий к образованию биопленок в составе полисахаридного биоматрикса, они особенно интенсивно размножаются на поверхности инородных тел, например, мочевых катетеров [12]. К таковым, в частности, относится *Proteus mirabilis*, который может образовывать биопленки, особенно – на поверхности мочевых катетеров. Рост уреазопозитивных штаммов *Proteus mirabilis* способствует защелачиванию мочи, что создает условия для камнеобразования. Образующийся аммиак способствует повышению pH и локальному росту кристаллов фосфатов кальция и магния. При этом реальные проблемы возникают в результате образования кристалл-содержащих биопленок, закупоривающих просвет катетеров, и создают условия для накопления бактерий с развитием пиелонефрита и, возможно, септицемии. Таким образом, катетерная инфекция может быть адекватной клинической моделью камнеобразования в мочевыводящих путях при наличии восходящей инфекции.

Другими, более редкими микроорганизмами – продуцентами уреазы являются *Corynebacterium urealyticum* и *C. pseudogenitalium* [15]. Они чаще встречаются у больных пожилого возраста и ассоциированы с длительно текущим уролитиазом. В частности, *Corynebacterium urealyticum* была описана 30 лет назад. Она устойчива ко многим антибактериальным препаратам и обладает выраженной уреазной активностью. У пожилых лиц эта медленно растущая бактерия часто колонизирует кожные покровы. При ослаблении иммунных функций организма *C. urealyticum* может вызывать циститы и пиелиты с образованием кристаллических структур, а также пиелонефриты. Особое значение имеет образование кристаллических структур при пиелите у больных с трансплантированными почками.

Непосредственную роль конкретных инфекционных возбудителей в процессах камнеобразования довольно сложно оценить, поскольку разнообразны патогенные микроорганизмы могут пассивно включаться в состав почечных конкрементов в ходе их формирования. По этой причине до сих пор не установлена роль так назы-

ваемых «нанобактерий» (кальций-содержащих частиц размерами $< 0,5$ мкм), обнаруженных в составе почечных камней. Исследования 1987–2001 гг. выявили бактериальную ДНК, ассоциированную с камнями, и этим бактериям были даже присвоены названия (*Nanobacteria* spp.). Однако впоследствии эта теория не подтвердилась, так как анализ ДНК в составе мочевых камней показал ее принадлежность другим известным микроорганизмам [16].

С практических позиций, представляется важным уточнение роли ряда микроорганизмов как факторов защиты от уролитиаза. К ним относятся, в частности, *Oxalobacter formigenes*, которая, находясь в кишечнике, вызывает расщепление оксалата и, тем самым, снижает его уровень в экскретах организма, в том числе и в моче [17]. Экспериментальное применение такого рода бактерий с целью реколонизации организма (например после антибиотикотерапии), наряду с сокращением оксалатов в диете, может стать важным средством профилактики камнеобразования в мочевой системе.

Инвазивные свойства инфекционных патогенов как фактор литогенности

Несмотря на наличие многочисленных антиинфекционных факторов мочевой системы, микроорганизмы все же проникают в мочевыводящие пути, что приводит к восходящей инфекции. ИМП встречаются весьма часто, составляя примерно 20% от всех случаев внебольничных инфекций. Почти 90% ИМП вызывают бактерии, получающие доступ к мочевым путям через уретру к мочевому пузырю и затем к мочеточникам и почкам.

Патогенность микроорганизмов определяется, во-первых, их контактными и адгезионными свойствами и мобильностью (наличием жгутиков, ворсинок и др., которые обуславливают их прикрепление и перемещение по слою уротелия).

Помимо специфических токсинов, некоторые уропатогенные микроорганизмы образуют биопленки на поверхности эпителия мочевых путей, связанные с наличием микроворсинок (фимбрий) на их поверхности. Так, бактериальные фимбрии типа 1 (например у многих штаммов кишечной палочки) содержат высокоадгезивные молекулы [18]. Поэтому ворсинчатые штаммы бактерии (*E.coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter* и др.) могут в короткие сроки образовывать биопленки на катетерах, устанавливаемых больным, и способствовать оседанию солевых конкрементов в их просвете и на стенках мочевых путей [19].

Цитотоксические факторы бактерий в патогенезе нефролитиаза

В развитии инфекционного процесса в подавлении иммунной системы организма важно наличие факторов, усиливающих патогенность микроорганизмов, как, например, выработка специфических цитотоксинов или ферментов, изменяющих характеристики микроокружения (например pH мочи). Бактерии, вызывающие ИМП, обычно являются представителями собственной кишечной флоры пациента и являются условно-патогенной микрофлорой. Наиболее часто ИМП вызывают грамотрицательные бактерии, принадлежащие к семейству *Enterobacteriaceae*. Так, *Proteus mirabilis* является одним из самых частых причин ИМП у пациентов с долгосрочным проживанием с катетером или при комбинированной ИМП у пожилых лиц. Патогенные бактерии нарабатывают многочисленные факторы вирулентности, чтобы приспособиться к окружающей их среде организма.

Количественное определение основных факторов вирулентности *P. Mirabilis* позволяет понять, каким образом микроорганизм может распространяться в мочевыводящих путях. Основными патогенными особенностями *P. mirabilis* являются уrolитические свойства (расщепление мочевой кислоты), протеолитические и гемолитические свойства, высокая подвижность и наличие липополисахаридов (ЛПС). ЛПС – главные поверхностные молекулы грамотрицательных бактерий, взаимодействуя с клетками хозяина и в зависимости от концентрации и вирулентности микроорганизма, индуцируют воспалительный ответ. Среди сотен известных видов *Enterobacteriaceae* лишь отдельные штаммы с определенными О-антигенами считаются патогенными для человека или животного. Штаммы *P. Mirabilis*, вызывающие ИМП, были чаще всего классифицированы как O3, O6, O10, O11, O13, O23, O24, O26, O27, O28, O29 и O30 серотипы. В исследовании [20] показано, что различия в структуре О-полисахаридной части ЛПС влияют на биологическую активность различных штаммов *P. Mirabilis*. В частности, ЛПС *P. Mirabilis* O18 характеризуется наличием фосфохолина, замещающего части О-полисахарида, в то время как *P. Mirabilis* S1959 обладает недостатком лизина.

Кроме того, развитие уrolитиаза (рост струвитных камней) может быть связанным с уреapлазменной инфекцией. Так, в опытах на животных было показано, что хроническая инфекция *Ureaplasma parvum* сопровождается развитием струвитных камней [21]. При этом риск развития уrolитиаза определяется микробной колонизацией подслизистых слоев мочевых путей, которая

приводит к воспалительным процессам и гибели клеток уротелия.

Локальные факторы антимикробного иммунитета

По данным мировой литературы, частота периодического инфицирования мочевого тракта достаточно высока. В то же время, клинически актуальные инфекционные поражения мочеточников и почек встречаются не столь часто. Возникает вопрос о клеточных и гуморальных защитных факторах, обеспечивающих локальное подавление микробной флоры. По данным микробиологических исследований, моча в норме стерильна. Показано, что существуют эффективные иммунные механизмы их подавления в организме, прежде всего, в нижних отделах мочевыводящих путей [22]. В реализации локального иммунного ответа на слизистых оболочках можно выделять неспецифические (врожденные) и специфические факторы. Первые являются, вероятно, наиболее важными в противомикробной защите, особенно в детском возрасте. Неспецифические факторы врожденных иммунных реакций включают в себя, в частности, антимикробные пептиды и другие белки, быстро вырабатываемые в ответ на микроорганизмы, подавляя их рост и выживание. Поэтому моча в норме является стерильной, так как существуют многочисленные неспецифические защитные механизмы, как гуморальные, так и клеточные, связанные с секрецией клетками эпителия многочисленных протективных факторов. Эти факторы врожденного иммунитета оказывают немедленный бактерицидный и антиадгезивный эффект, поддерживая стерильность мочевого тракта.

Защитные свойства уроэпителиальных поверхностей способствуют поддержанию стерильности мочевых путей. Эпителиальная выстилка мочевых путей препятствует адгезии бактерий посредством выделения мукопротеинов (в том числе белка Тамма–Хорсфалла), лактоферрина, липокалина и др., а также бактерицидных антимикробных пептидов, как, например, дефензинов и кателицидин [22]. Вторая линия неспецифической защиты – индукция TLR и выработка хемокинов и цитокинов с развитием гранулоцитарно-макрофагальной фазы воспаления. Именно эта реакция означает развитие клинически очевидного поражения почечных канальцев и паренхимы.

В частности, в процессе обработки чужеродных (в том числе бактериальных) антигенов, при участии белка Тамма–Хорсфалла (БТХ), происходит активация toll-like рецепторов (TLR), запускающих работу макрофагов и их антибактериальную

активность [23]. Роль toll-подобных рецепторов (TLR) сводится к распознаванию клинически важных инфекционных патогенов и ориентации иммунной системы на борьбу с ними. Так, известно, что уропатогенные штаммы *E.coli* способны проникать внутрь клеток эпителия мочевого пузыря. Показано также, что эти внутриклеточные бактерии могут активно выталкиваться во внеклеточную среду. В исследовании [24] установлено, что этот процесс запускается посредством toll-подобных рецепторов типа 4, которые реагируют на бактериальные липополисахариды. Эта способность TLR4 выявлена впервые и должна учитываться в патогенезе ИМП.

Значительная роль в неспецифической антибактериальной защите принадлежит лактоферрину – белку, связывающему свободные ионы железа. Считают, что механизм секвестрации свободного железа подавляет локальный рост бактерий. Продукция лактоферрина осуществляется, в частности, в почечных канальцах и экскретируется в их просвет [25]. Авторы предполагают, что лактоферрин может участвовать в антиоксидантных реакциях и, тем самым, усиливать локальные механизмы антибактериальной защиты.

Уропротективная роль белка Тамма–Хорсфалла (уромодулина)

Белок Тамма–Хорсфалла выделяется клетками почечных канальцев и является основным мочевым белком у млекопитающих. Синтез БТХ и его выделение в первичную мочу происходит в почках (восходящий участок петли Генле). Исследования структуры и свойств БТХ начались с его выделения из мочи в 1950 г. [26]. БТХ представляет собой крупный гликопротеид, состоящий из нескольких субъединиц с общей молекулярной массой $1,42 \times 10^6$ D. Белок имеет 8 потенциальных сайтов N-гликозилирования, сосредоточенных в 4 доменах [27]. Изoeлектрическая точка БТХ – чрезвычайно низкая ($pI = 3,21$), что связано не только с большим количеством остатков сиаловых кислот – около 5% по массе, но высоким содержанием карбоксилированных аминокислотных остатков в самом полипептиде.

Биологическая роль БТХ чрезвычайно разнообразна. В частности, отмечается протективная роль БТХ в воспалительных процессах. Так, мочевой белок Тамма–Хорсфалла связывает маннозо-зависимые фимбрии бактерий и блокирует контакты *E. coli* с клетками уротелия [22]. Клиническая значимость БТХ определяется следующими его свойствами: 1) существенной модифицирующей ролью в образовании мочевых камней и в раз-

витии тубулоинтерстициального нефрита; 2) связью ряда наследственных нефропатий с мутациями гена БТХ [28].

Особая роль отводится БТХ в процессе кристаллизации оксалатов и развитии мочекаменной болезни. Около 70% кристаллитов в моче составляют оксалаты кальция (моно и дигидраты), 10% – фосфаты кальция, от 5 до 10% – трифосфаты натрия и аммония, менее 5% – мочевая кислота и менее 1% – цитрат кальция. В 90-х годах была показана роль БТХ и уромодулина в ингибировании кристаллизации оксалатов *in vitro*. Были отмечены различия в росте кристаллов оксалатов в присутствии БТХ и уромодулина [29].

Таким образом, белок Тамма–Хорсфалла, будучи основным экскретируемым белком, выполняет функции защиты от инфекций и стабилизирует солевую среду мочевого экскрета, повышая порог растворимости солей в моче и препятствуя их первичной кристаллизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование мочевых конкрементов связано с физико-химическими процессами, при которых в результате превышения концентрации солей над порогом их растворимости в почечном фильтрате и нарушенной стабильности коллоидной среды начинается образование кристаллов в мочевыводящей системе и их постепенный рост. Как правило, первичные конкременты образуются из растворимых солей кальция, оксалата, фосфатов и уратов и имеют сложную, слоистую структуру. У больных МКБ предполагается значительное ослабление функциональных механизмов, которые в норме защищают от выпадения нерастворимых конкрементов. Ниже перечислены факторы, снижающие вероятность развития уролитиаза:

- Прохождение больших объемов жидкости по мочевым путям – основной фактор метафилактики уролитиаза.
- Поддержание нормальных значений pH мочи (4,6–6,0) – подавление бактериального роста.
- Лечение ИМП, в особенности – роста уреазоположительных микроорганизмов.
- Наличие достаточных концентраций цитрата в моче.
- Имуно- и уропротективная роль мочевого белка Тамма–Хорсфалла.

В антимикробной защите мочевыводящей системы участвуют многочисленные неспецифические защитные механизмы, в частности, протективные белки, в особенности – белок Тамма–Хорсфалла, лактоферрин и др. [25]. Эти факторы дают бактерицидный и антиадгезивный эффект.

Таким образом, развитие бактериальной инфекции и роль отдельных видов бактерий в литогенезе связаны как с патогенностью самих микроорганизмов, так и с функциями белков местного иммунного ответа, в особенности – белка Тамма–Хорсфалла в моче. Поэтому комплексная оценка ионного состава мочи, уровней и агрегатного состояния протективного белка Тамма–Хорсфалла и выявление патогенной (уреазопродуцирующей) микрофлоры должны привести к существенному повышению прогнозируемости и, соответственно, улучшению качества противорецидивных мероприятий (метафилактики) при мочекаменной болезни.

Настоящее исследование выполнялось при поддержке гранта СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (конкурс инновационных научных проектов для научно-педагогических работников) за 2009 г.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Эмануэль ВЛ. *Пособие для семейного врача по лабораторным технологиям и интерпретации исследования мочи*. «Триада», СПб-Тверь, 2007; 128
2. Чухловин АБ. Факторы солевого баланса и возможная генетическая предрасположенность в развитии мочекаменной болезни. *Клин Лаб Консилиум* 2009; (1): 26-29
3. Coe FL, Parks JH. Pathogenesis and treatment of nephrolithiasis. In: Seldin D and Giebisch G, eds. *The Kidney*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000; 1841-1867
4. Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, Coe FL. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int* 2003; 63: 255-265
5. Danpure CJ, Rumsby J. Molecular aetiology of primary hyperoxaluria and its implications for clinical management. *Expert Rev Mol Med* 2004; 6(1):1-16
6. Grover PK, Ryall RL, Marshall VR. Calcium oxalate crystallization in urine: role of urate and glycosaminoglycans. *Kidney Int* 1992; 41:149-154
7. Lemann J, Jr, Worcester EM, Gray RW. Hypercalciuria and stones (review). *Am J Kidney Dis* 1991; 17:386-391
8. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Twenty-four-hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney Int* 2001; 59:2290-2298
9. Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH, Coe FL. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4937-4943
10. Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int* 1986; 30: 85-90
11. Mattle D, Hess B. Preventive treatment of nephrolithiasis with alkali citrate – a critical review. *Urol Res* 2005; 33(2):73-79
12. Stickler DJ. Bacterial biofilms in patients with indwelling urinary catheters. *Nat Clin Pract Urol* 2008; 5(11):598-608
13. Miano R, Germani S, Vespasiani G. Stones and urinary tract infections. *Urol Int* 2007;79 [Suppl 1]:32-36
14. Musk DJ Jr, Hergenrother PJ. Chemical countermeasures for the control of bacterial biofilms: effective compounds and promising targets. *Curr Med Chem* 2006; 13(18): 2163-2177
15. Soriano F, Tauch A. Microbiological and clinical features of *Corynebacterium urealyticum*: urinary tract stones and genomics as the Rosetta Stone. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14(7):632-643
16. Raoult D, Drancourt M, Azza S et al. Nanobacteria are mineralo-fetuin complexes. *PLoS Pathog* 2008; 4(2): e41
17. Goldfarb DS. Microorganisms and calcium oxalate stone disease. *Nephron Physiol* 2004; 98(2): 48-54
18. Wang X, Lensdorf H, Ehrun I et al. Characteristics of biofilms from urinary tract catheters and presence of biofilm-related components in *Escherichia coli*. *Curr Microbiol* 2010; 60(6): 446-453.
19. Ong CL, Beatson SA, Totsika M et al. Molecular analysis of type 3 fimbrial genes from *Escherichia coli*, *Klebsiella* and *Citrobacter* species. *BMC Microbiol* 2010; 10: 183
20. Stankowska D, Kwinkowski M, Kaca W. Quantification of *Proteus mirabilis* virulence factors and modulation by acylated homoserine lactones. *J Microbiol Immunol Infect* 2008; 41 (3): 243-253
21. Reyes L, Reinhard M, Brown MB. Different inflammatory responses are associated with *Ureaplasma parvum*-induced UTI and urolith formation. *BMC Infect Dis* 2009; 9:9
22. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(11): 2810-2816
23. Soemann MD, Weichhart T, Zeyda M et al. Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2005; 115(2): 468-475
24. Song J, Bishop BL, Li G et al. TLR4-mediated expulsion of bacteria from infected bladder epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(35):14966-14971
25. Abrink M, Larsson E, Gobl A, Hellman L. Expression of lactoferrin in the kidney: implications for innate immunity and iron metabolism. *Kidney Int* 2000; 57(5):2004-2010
26. Tamm I, Horsfall F L. Characterisation and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950; 74: 108-114
27. Rosenfeld R, Bangio H, Gerwig G J et al. A lectin array-based methodology for the analysis of protein glycosylation. *J Biochem Biophys Methods* 2007; 70: 415-426
28. Serafini-Cessi F, Malagolini N, Cavallone D. Tamm-Horsfall glycoprotein: biology and clinical relevance. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4): 658-676
29. Carvalho M, Mulinari RA, Nakagawa Y. Role of Tamm-Horsfall protein and uromodulin in calcium oxalate crystallization. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35: 1165-1172

Поступила в редакцию 02.06.2011 г.

Принята в печать 30.06.2011 г.

© Е.А.Конюх, А.В.Наумов, Н.С.Парамонова, 2011
УДК 616.61-036.12-02:577.117

Е.А. Конюх¹, А.В. Наумов², Н.С. Парамонова¹

ГОМОЦИСТЕИН: РОЛЬ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

E.A. Konyuch, A.V. Naumov, N.S. Paramonova

HOMOCYSTEINE: ROLE IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF CHRONIC RENAL DISEASE

¹Кафедра педиатрии №2 Гродненского государственного медицинского университета, ²Центральная научно-исследовательская лаборатория Гродненского государственного медицинского университета, Республика Беларусь

РЕФЕРАТ

Гомоцистеин (Нсу) – серосодержащая аминокислота, повышенный уровень (гипергомоцистеинемия, ННсу) которой является предиктором неблагоприятного течения ряда заболеваний. В обзоре литературы рассмотрены биохимические основы влияния ННсу на развитие и прогрессирование хронической болезни почек и осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Представлены данные о способах коррекции ННсу.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, хроническая болезнь почек, лечение.

ABSTRACT

Homocysteine (Hcy) is sulfurcontaining aminoacide and its high level (hyperhomocysteinemia, HHcy) is a predictor of unfavorable event of diseases. Biochemical bases of influence of HHcy to the development and progression of chronic renal disease and cardiovascular complications are discussed in this review. Correction ways of HHcy are presented.

Key words: homocysteine, hyperhomocysteinemia, chronic renal disease, treatment.

Пристальное внимание отечественных и зарубежных ученых к патогенетическим механизмам развития хронической болезни почек (ХБП), вопросам диагностики, лечения и, следовательно, профилактики связано с тем, что патология почек в структуре заболеваемости детей и взрослых занимает одно из ведущих мест. ХБП часто является причиной сердечно-сосудистых осложнений [1], которые, в свою очередь, приводят к прогрессированию ХБП и летальному исходу [2].

Факторами риска прогрессирования ХБП являются системная и гломерулярная гипертензия, протеинурия, наработка цитокинов и факторов роста, гипоксия, нарушения клубочковой фильтрации, изменения подоцитов, а также нарушение продукции клетками эндотелия вазоактивных веществ [3, 4]. Одним из факторов, который существенно нарушает функционирование почек, способствует прогрессированию заболеваний и повышает риск раннего развития сердечно-сосудистых осложнений, является гомоцистеин (Нсу) [5].

Гомоцистеин: общая характеристика

Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, которая не встречается в составе белков [6,

7], а является промежуточным продуктом важнейшего регуляторного процесса, протекающего во всех клетках – трансметилирования [8]. Цистеин (Cys), основным предшественником которого является Нсу, в свою очередь, служит предшественником глутатиона (GSH) – главного эндогенного антиоксиданта клеток животных и человека [8].

В плазме крови здорового человека содержание Нсу находится в диапазоне 5,0–7,0 мкмоль/л [7, 9]. У детей и подростков обоего пола уровень Нсу несколько ниже (приблизительно 5,0 мкмоль/л). В пубертатном периоде концентрация Нсу увеличивается (до 6,0–7,0 мкмоль/л) [10], причем у мальчиков его уровень больше, чем у девочек [11]. Р.М. Ueland и соавт. считают, что до 12 лет уровень Нсу составляет 4,0–8,0 мкмоль/л (60% уровня взрослых) [12]. В течение жизни средний уровень Нсу увеличивается на 3,0–5,0 мкмоль/л у представителей обоего пола [13]. По данным Американской ассоциации кардиологов [14], уровень Нсу 10,0 мкмоль/л считается пограничным у лиц с наличием факторов риска, например, с синдромом нарушенного кишечного всасывания, гипотиреозом, почечной недостаточностью, с отягощенным семейным анамнезом в отношении врожденных сердечно-сосудистых заболеваний, а также у лиц,

Конюх Е.А. 230015, г. Гродно, Беларусь, ул. Горького, д. 80, УО «ГрГМУ». Тел.: 8 -10375152-72-25-04; E-mail: small.08@mail.ru

принимающих лекарственные препараты. В последние годы использование методов высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с предколоночной модификацией позволили определить, что средний уровень Нсу плазмы крови у здоровых людей колеблется в пределах 4,8–7,6 мкмоль/л [9, 10, 15, 16].

Уровень Нсу может варьировать в плазме крови в довольно широких пределах, тогда как в клетках его содержание очень незначительно [7]. Из общей концентрации этого соединения в плазме крови свободная форма Нсу составляет приблизительно 1–2% [17]. Оставшиеся 98% – связанный Нсу: 75% связано дисульфидным мостиком с цистеином белков, преимущественно альбумина, а оставшиеся 25% присутствуют в виде гомоцистина, гомоцистеин-цистеин дисульфида, гомоцистеин-цистеинилглицин дисульфида и др. [18, 19]. Чтобы поддерживать низкий внутриклеточный уровень этого цитотоксического вещества, избыток Нсу связывается со специфическими (насыщаемыми) участками белка либо выходит в кровяное русло [20]. Интересно, что попасть Нсу обратно в клетку достаточно проблематично: на культуре клеток гистиоцитов человека линии U-937 было показано, что из внесённого в инкубационную среду Нсу внутрь клетки попадает < 1% аминокислоты [21].

Поэтому гипергомоцистеинемия (ННсу) – это состояние, когда нарушается внутриклеточный метаболизм Нсу и возрастает уровень его выделения в плазму либо уменьшается клиренс Нсу, и/или значительно возрастает его синтез.

Основными причинами ННсу являются дефицит витаминов В₂, В₆, В₉ и В₁₂ [22–26]; генетические дефекты, определяющие низкую концентрацию и активность ферментов (генетически детерминированное снижение активности метионин-синтазы (MS), N^{5,10}-метилен-тетрагидрофолат редуктазы (MTHFR), цистатионин β-синтазы (CBS), бетаин гомоцистеин метилтрансферазы (BHMT) [27–30]; нарушение функции почек, от которой зависит не только выведение, но и метаболизм Нсу [31]; прием некоторых лекарственных препаратов [32, 33].

ННсу является фактором, который, как показали результаты различных исследований, существенно повышает риск раннего развития атеросклероза и тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий независимо от других известных факторов риска [20, 34–37]. Высокое содержание Нсу в плазме крови положительно коррелирует с уровнем заболеваемости, вероятностью развития осложнений и смертностью при сердечно-сосудистой и почечной патологии, в связи с чем рассматривается в качестве прогностического

маркера неблагоприятного исхода заболеваний [35]. Интерес исследователей к ННсу при ХБП вызван тем, что почки – это основное место элиминации Нсу из кровотока. Около 20% Нсу крови удаляется почками, причём в основном благодаря реакциям транссульфурирования (78%), тогда как уровень непосредственной экскреции его в мочу весьма незначителен [38]. Результаты эпидемиологических работ свидетельствуют о тесной взаимосвязи между ННсу и развитием ХБП [39].

Гипергомоцистеинемия и функциональное состояние эндотелия

Повышение уровня Нсу в плазме крови оказывает повреждающее действие на структуру стенок сосудов и функцию эндотелия. Нсу стимулирует пролиферацию культивируемых гладкомышечных клеток сосудов и синтез ими коллагена [40–43], вызывает дисфункцию эндотелия (включая непосредственное повреждение клеток) [44–46], подавляет регенерацию клеток эндотелия и способствует истончению интимы сосудов [47], изменяет уровень процессов метилирования в клетке [48], ведёт к изменению продукции эндотелием оксида азота (NO) [49].

Изменения сердечно-сосудистой системы при ХБП многие исследователи связывают с влиянием ННсу на функциональное состояние эндотелия сосудов этих органов и продукцию эндотелиальными клетками одного из самых мощных эндогенных регуляторов сосудистого тонуса – NO [50, 51]. А. Tawakol и соавт. [52] изучали состояние эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации у взрослых с ННсу (>16 мкмоль/л). Эндотелий-зависимая вазодилатация была значительно снижена у больных с повышенным уровнем Нсу, эндотелий-независимая – не отличалась от показателей в контрольной группе. Хотя, кроме уровня Нсу, учитывались возраст, пол, уровень артериального давления и холестерина, использование гипотензивных средств, уровень фолиевой кислоты, отмечено, что только ННсу была предиктором нарушения эндотелиальной дисфункции. Аналогичные данные получены и у пациентов, находящихся на гемодиализе [53]. Предполагают, что механизм дисфункции обусловлен тем, что Нсу подавляет экспрессию ферментов-антиоксидантов [35, 36, 47] и нарушает биодоступность эндотелиальной NOS (eNOS), ингибируя активность глутатион пероксидазы [54, 55]. Таким образом, Нсу повышает чувствительность клетки к цитотоксическому действию агентов и создаёт благоприятные условия для генерации свободных радикалов кислорода.

При этом стоит обратить внимание, что есть значительная разница в уровнях выработки и лока-

лизации NO, синтезируемых разными NOS. И если eNOS функционирует в эндотелиальных клетках (сосудистый контроль), то экспрессия индуцибельной NO-синтазы (iNOS) со значительным ростом синтеза NO наблюдается в мезангиальных клетках, что отмечено при моделировании гломерулонефрита у животных [56]. Введение животным ингибиторов eNOS [ω -N^G,N^G-асимметричный диметиларгинин (aDMA) и ω -N^G-монометил-L-аргинин (L-NMMA)] усугубляло клинко-лабораторные проявления заболевания, что говорит о некотором защитном эффекте NO при повреждении гломерул [57–61]. В результате хронического снижения биодоступности NO и активации синтеза свободных радикалов кислорода (ROS) у экспериментальных мышей в ткани почек (в эндотелиальных клетках сосудов) отмечалось разрастание компонентов интерстициального матрикса, повышение активности интерстициальных фибробластов и накопление ими липофусцина, отслоение эндотелиальных клеток от базальной мембраны, её расслаивание, появление участков локального фиброза, инфильтрация лейкоцитов, агрегация тромбоцитов в капиллярах.

В организме человека и животных метилирование остатков L-аргинина в составе белков происходит при участии S-аденозилметионина. В результате реакции образуется S-аденозилгомоцистеин (S-AH), который распадается до аденозина и Hcy. Накопление Hcy при протекании метилтрансферазных реакций ведет к HNCy. Некоторые исследователи, например, считают, что патогенный эффект Hcy связан с его влиянием на уровень aDMA [62, 63]. В опытах *in vitro* Hcy снижал выработку эндотелиоцитами сосудов NO и при этом повышал уровень ингибитора NOS – aDMA [64]. Распад aDMA и L-NMMA происходит при участии Zn(II)-содержащего фермента N^G, N^G-диметиларгинин диметиламиногидролазы (DDAH). В почках наблюдается специфическое распределение активности DDAH, что позволяет дифференцированно регулировать просвет афферентных и эфферентных артерий [65]. Следовательно, нарушение активности DDAH может принимать участие в развитии целого ряда патологических процессов. Например, активность фермента снижается при гипоксии любой этиологии, HNCy, гиперхолестеринемии, сахарном диабете, в присутствии фактора некроза опухолей α (TNF- α), оксидативном стрессе и накоплении окисленных липопротеидов низкой плотности (ox-LDL), что приводит к накоплению aDMA в плазме крови [62, 66–68].

Экспериментально доказано, что введение крысам Hcy (10 мг/сут в/в, в течение 4 нед) повышает

уровень aDMA в плазме крови животных в 2 раза [69]. При этом показано, что Hcy способен дозозависимо ингибировать DDAH [62]. Так, острое введение Hcy повышает уровень aDMA, а хроническая HNCy компенсирует изменение уровня aDMA, хотя механизмы компенсации еще не установлены [70]. В экспериментах было показано, что повышение уровня Hcy происходит также при пероральной нагрузке метионином (100 мг/кг), но полученные при этом изменения уровня aDMA были статистически недостоверны [66, 71].

Избыток Hcy в сосудистом русле приводит к нарушению рецепторного аппарата эндотелиальной выстилки сосудов. Под влиянием повышенных концентраций Hcy снижается связывание тканевого активатора плазминогена с рецепторами эндотелиальных клеток [72]. Повышенный уровень Hcy действует как прокоагулянт, повышая активность тканевого фактора (TF) [73] и фактора Виллебранда (vWF) [74]. Повышенное тромбообразование при HNCy является следствием активации всех компонентов гемостаза: сосудистой стенки, тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев. HNCy способствует повышению агрегационной способности тромбоцитов и их адгезивных свойств. За счет понижения активности антитромбина III и эндогенного гепарина под влиянием HNCy увеличивается активность тромбина, повышается активность V, VIII и XII факторов свертывания крови [75]. Угнетение синтеза тромбомодулина вызывает подавление тромбомодулин-зависимой активации протеинов C и S, обладающих антикоагулянтной активностью [76]. При этом установлено, что индуцированные гомоцистеином тромбозы являются скорее результатом нарушений со стороны эндотелиальных клеток, чем изменений в физиологии самих тромбоцитов [34].

В последние годы уделяется особое внимание роли оксидативного стресса в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений при ХБП [77–79]. Развитию оксидативного стресса способствует и HNCy [34–36, 80–82]. Существует гипотеза, что Hcy легко аутоокисляется с образованием гомоцистина, гомоцистеин-смешанных дисульфидов и тиолактона гомоцистеина. При окислении сульфгидрильных групп генерируются супероксид анион (O⁻) или перекись водорода (H₂O₂), которые собственно и определяют цитотоксичность Hcy [80]. Снижение обмена Hcy, низкое содержание антиоксидантов или высокий уровень ангиотензина II (Ang II) изменяют баланс между продукцией свободных радикалов и их нейтрализацией, приводя к снижению уровня NO, усугубляя повреждение сосудистого эндотелия [83–85] и нарушая нормаль-

ную эндотелий-зависимую вазодилатацию [86, 87]. Исследования последних лет позволили установить, что оксидативный стресс приводит к повреждению ДНК и особенно митохондриальной мтДНК [80, 88], развитию метаболического синдрома, кардиомиопатии, сердечной недостаточности и ранней смертности [89–91]. Основное патогенное действие свободных радикалов кислорода в митохондриях заключается в окислении и модификации оснований и ферментов, участвующих в репарации [92]. Как оказалось, в этом же заключается и одно из основных повреждающих действий Нсу [93].

Хочется отметить, что при ХБП уровень Нсу различен на разных этапах ее развития. Повышение уровня Нсу плазмы происходит, начиная с ранних стадий ХБП [94]. Максимально высоких цифр уровень ННсу достигает у пациентов, получающих терапию диализом, что объясняет более тяжелое течение сердечно-сосудистых заболеваний, возникающих на фоне ХБП [31]. Коллектив авторов [95] отмечает, что распространенность ННсу на ранних стадиях ХБП достигает 40%, увеличивается до 90% на преддиализном этапе и до 94,7% – у диализных пациентов. Выявлена обратная зависимость между величиной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровнем Нсу плазмы крови [31, 95, 96]. При снижении СКФ от 60 до 90 мл/мин уровень Нсу повышается примерно в 2 раза, а при концентрации менее 60 мл/мин – в 9–11 раз [31].

Причины развития ННсу на разных стадиях развития ХБП связывают с появлением тубулоинтерстициальных повреждений [97], снижением почечных функций [39] и нарушением метаболизма Нсу в почках (снижение процессов реметилирования, трансметилирования, транссульфурирования) [98]. В. Fowler отмечает, что у пациентов в IV стадии ХБП определяются нарушения метаболизма фолиевой кислоты, снижена активность фолилполиглютамат конъюгазы (ЕС 3.4.19.9)* кишечника [99]. (*экзосомальная пептидаза слизистой кишечника, превращающая фолаты из полиглютаматной формы в моноглютаматную для абсорбции энтероцитами. Эндопептидаза локализуется внутриклеточно и обеспечивает выход моноглютаматной формы фолата через базолатеральную мембрану в кровь).

Экскреция Нсу с мочой у здорового человека крайне незначительна (3–10 мкмоль/сут). При анализе артериовенозной разницы уровня Нсу в почках людей с сохраненной их функцией как по общему, так и по свободному Нсу, С. van Guldener и соавт. [100] не обнаружили существенной разницы, что также не позволяет объяснять ННсу только нарушенным почечным метаболизмом аминокислоты.

Коррекция гипергомоцистемии

Эффективность способов нормализации ННсу до настоящего времени остается спорной. Для коррекции ННсу особенно важен уровень обеспеченности организма витаминами В₆, В₉, В₂ и В₁₂ и бетаином [101–104]. В некоторых случаях достаточно введения недостающих витаминов и бетаина либо только (!) бетаина [105–107], чтобы снизить уровень ННсу. Однако при терапии бетаином следует проявлять чрезвычайную осторожность. В литературе описаны случаи, когда у пациентов с В₆-нечувствительным дефектом цистеин β-синтазы введение бетаина приводило к развитию массивного отека мозга [108]. Существует природный аналог бетаина – диметилсульпропионат (DMSP, dimethyl propionate), содержится в больших количествах в морских водорослях. При введении животным отмечено, что он значительно превосходит бетаин по эффективности снижения уровня Нсу [109, 110].

У. Роге и соавт. наблюдали 13 больных, находящихся на хроническом гемодиализе по поводу конечной стадии ХБП, и отработывали терапию ННсу в/в краткосрочным введением массивных доз витаминов (В₆, В₉, В₁₂) с последующим уменьшением их дозировки. Авторы указывают, что применение этого комплекса витаминов – эффективное средство лечения ННсу [111]. По данным других исследователей, применение витамина В₁₂ приводило к снижению Нсу на 15%, а вот добавление витамина В₆ практически не влияло на уровень Нсу [10, 15]. М.Е. Francis и соавт. считают, что при ХБП уровень гомоцистеина повышается независимо от приема витаминов группы В [31]. L. Brattstrum отмечает, что витамины В₁₂ и В₆ оказывают влияние на уровень Нсу лишь в случаях их недостаточности в организме [112]. Проведенные исследования среди молодых людей [10] показали, что у них существует исходная недостаточность витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Как раздельное, так и совместное введение этих витаминов снижало уровень Нсу крови, причём при совместном введении эффект практически суммировался и составил примерно 30%.

Нет однозначного мнения о влиянии витаминов В₁₂ и В₆ на состояние эндотелия. По данным одних исследователей, терапия витаминами этой группы не улучшает функциональное состояние эндотелия и, следовательно, не уменьшает сосудистые осложнения [113], другие – имеют противоположную точку зрения [114].

Дискутируется также эффективность применения фолиевой кислоты для коррекции ННсу. Многими авторами поддерживается назначение фоли-

ево́й кислоты в дозе, значительно превышающей стандартную лечебную [53, 115, 116]. У лиц с сохраненной функцией почек применение в дозе 0,4–0,5 мг/сут приводит к стойкому снижению уровня Нсу [10, 15, 117].

G. Bucciанти и соавт. [53] назначали пациентам на гемодиализе 5-метил-ТНФ в течение 10 нед. по 45 мг/нед внутривенно, последние 2 нед комбинируя с 500 мкг витамина В₁₂ (подкожно 2 раза/нед). Уровень Нсу снизился на 47% после введения фолата и еще на 13,6% после добавления витамина В₁₂. Эндотелий-зависимая вазодилатация улучшилась на 12,52% после назначения фолата и не изменялась после добавления витамина В₁₂. E.S.G. Stroes также отмечает, что при применении фолиевой кислоты уменьшается продукция супероксида и повышается продукция NO [118].

В литературе обсуждается и применение статинов для нормализации оксидантного статуса организма. У пациентов с гиперхолестеринемией отмечена положительная динамика на фоне лечения [119, 120]. Рядом авторов изучалось применение гиполипидемических препаратов на фоне диализной терапии. Результаты оказались противоречивыми: отсутствие эффекта при изолированном приеме статинов [121] и положительный результат при сочетании статинов с витамином Е, фолиевой кислотой, пиридоксином и цианокобаламином [122].

Таким образом, не оставляет сомнения влияние гипергомоцистеинемии, как одного из факторов, способствующих развитию и прогрессированию хронической болезни почек. Исследование уровня гомоцистеина в клинической практике при заболеваниях почек особенно необходимо на ранних стадиях развития ХБП. Это важно как для диагностики и лечения, так и для своевременного предупреждения возникновения тяжелых осложнений и неблагоприятных исходов заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Vanholder R, Massy Z, Argiles A et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048–1056
2. Баранов АА, Сергеева ТВ. Достижения и перспективы развития нефрологии детского возраста. *Вопросы современной педиатрии* 2007; 6: 20–24
3. Fogo AB. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2011–2022
4. Mackenzie HS, Brenner BM. Current strategies for retarding progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 161–170
5. Shishehbor MH, Oliveira LP, Lauer MS, et al. Emerging cardiovascular risk factors that account for a significant portion of attributable mortality risk in chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1741–1746
6. Schroeksnadel K, Frick B, Wirleitner B, et al. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation. *Curr Pharm Biotechnol* 2004; 5(1): 107–118
7. Williams KT, Schalinske KL. Homocysteine metabolism and its relation to health and disease. *Biofactors* 2010; 36(1): 19–24
8. Наумов АВ. Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека. *Журн Гроднен гос мед ун-та* 2007; 1: 4–7
9. Naumov AV, Pakulnevich YF, Doroshenko EM et al. Hyperhomocysteinemia at various forms of pancreatitis. *Acta Biochimica Polonica* 2008; 55(3): 191
10. Naumov AV, Matveenko PA, Doroshenko EM et al. The level of total plasma homocysteine in adolescents from rural area of Belarus and its correction. *Acta Biochimica Polonica* 2009; 56(1.3): 198
11. Minniti G, Cerone R, Piana A, et al. Plasma and serum total homocysteine concentrations in pediatric patients, evaluated by high-performance liquid chromatography with fluorescence. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 675–676
12. Ueland PM, Bjorke Monsen A-L. Total homocysteine is making its way into pediatric laboratory diagnostics. *Eur J Clin Invest* 2001; 31(11): 928–930
13. Aguilar B, Rojas JC, Collados MT. Metabolism of homocysteine and its relationship with cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 18(2): 75–87
14. Robinson K. Data presented at: 69th Scientific Sessions of the American Heart Association; November 12, 1996; New Orleans, La
15. Плоцкий АР, Егорова ТЮ, Наумов АВ. Возможности прогнозирования и диагностики врожденных пороков развития плода на основе определения уровня гомоцистеина в плазме крови беременных женщин. *Журн Гроднен гос мед ун-та* 2009; 1: 56–59
16. Плоцкий АР, Егорова ТЮ, Наумов АВ, и др. Коррекция уровня гомоцистеина в плазме крови женщин. *Рецепт* 2008; 59(3): 45–50
17. Ueland PM. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem* 1995; 41(3): 340–342
18. Mudd SH, Finkelstein JD, Refsum H et al. Homocysteine and its disulfide derivatives: a suggested consensus terminology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(7): 1704–1706
19. Glowacki R, Jakubowski H. Cross-talk between Cys34 and lysine residues in human serum albumin revealed by N-homocysteinylation. *J Biol Chem* 2004; 279(12): 10864–10871
20. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J et al. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2181–2189
21. Hultberg B, Andersson A, Isaksson A. Metabolism of homocysteine, its relation to the other cellular thiols and its mechanism of cell damage in a cell culture line (human histiocytic cell line U-937). *Biochim Biophys Acta* 1995; 1269(1): 6–12
22. Bjorke-Monsen AL, Ueland PM, Vollset SE et al. Determinants of cobalamin status in newborns. *Pediatrics* 2001; 108: 624–630
23. Delvin EE, Rozen R, Merouani A et al. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, age, vitamin B12 and folate status on plasma homocysteine in children. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1469–1473
24. Prathapasinghe GA, Siow YL, Xu Z. Inhibition of cystathionine-beta-synthase activity during renal ischemia-reperfusion: role of pH and nitric oxide. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295(4): F912–922
25. Woo CW, Siow YL, Pierce GN et al. Hyperhomocysteinemia induces hepatic cholesterol biosynthesis and lipid accumulation via activation of transcription factors. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288(5): E1002–1010
26. Clarke R, Refsum H, Birks J, et al. Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(5): 1241–1247
27. Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. High-dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased K_m): relevance to genetic disease and polymorphisms. *Am J Clin Nutr* 2002; 75(4): 616–658
28. Obeid R, Herrmann W. Homocysteine and lipids: S-adenosyl methionine as a key intermediate. *FEBS Lett* 2009; 583(8): 1215–1225

29. Swanson DA, Liu ML, Baker PJ et al. Targeted disruption of the methionine synthase gene in mice. *Mol Cell Biol* 2001; 21(4): 1058–1065
30. Brustolin S, Giugliani R, Felix TM. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. *Braz J Med Biol Res* 2010; 43: 1–5
31. Francis ME, Eggers PW, Hostetter TH, et al. Association between serum homocysteine and markers of impaired kidney function in adults in the United States. *Kidney Int* 2004; 66(1): 303–312
32. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem* 1990; 1(5): 228–237
33. Hoekstra M, Haagsma CJ, Doelman CJ, et al. Intermittent rises in plasma homocysteine in patients with rheumatoid arthritis treated with higher dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(1): 141–143
34. Lawrence de Koning AB, Werstuck GH, Zhou J, et al. Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis. *Clin Biochem* 2003; 36(6): 431–441
35. McCully KS. Chemical pathology of homocysteine. IV. Excitotoxicity, oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation. *Ann Clin Lab Sci* 2009; 39(3): 219–232
36. Massy ZA, Ceballos I, Chadeaux-Vekemens B, et al. Homocyst(e)ine, oxidative stress, and endothelium function in uremic patients. *Kidney Int Suppl* 2001; 78: S243–S245
37. Goligorsky MS. Frontiers in Nephrology: Viewing the Kidney through the Heart-Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2833–2835
38. Bostom A, Brosnan JT, Hall B et al. Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney in vivo. *Atherosclerosis* 1995; 116(1): 59–62
39. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M et al. Hyperhomocysteinemia and the development of chronic kidney disease in a general population: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(3): 437–445
40. Taha S, Azzi A, Ozer NK. Homocysteine induces DNA synthesis and proliferation of vascular smooth muscle cells by a hydrogen peroxide-independent mechanism. *Antioxid Redox Signal* 1991; 1(3): 365–369
41. Tsai JC, Wang H, Perrella MA, et al. Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1996; 97(1): 146–153
42. Majors AK, Sengupta S, Jacobsen DW, et al. Upregulation of smooth muscle cell collagen production by homocysteine—insight into the pathogenesis of homocystinuria. *Mol Genet Metab* 2002; 76(2): 92–99
43. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. *Am J Med Sci* 2003; 325(4): 209–213
44. Sierakowska-Fijaiek A, Baj Z, Kaczmarek P, et al. Estimation of relation between homocysteine concentration and selected lipid parameters and adhesion molecules concentration in children with atherosclerosis risk factors. *Pol Merkur Lekarski* 2008; 25(148): 356–360
45. Liang JQ, Wu YL, Xu HB et al. The endothelium injuries caused by homocysteine and treatment effects of Tongxinluo powder. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 2008; 24(1): 66–70
46. Weiss N, Keller C, Hoffmann U, et al. Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia. *Vasc Med* 2002; 7(3): 227–239
47. Outinen PA, Sood SK, Pfeifer SI, et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress and growth arrest leads to specific changes in gene expression in human vascular endothelial cells. *Blood* 1999; 94(3): 959–967
48. Lee ME, Wang H. Homocysteine and hypomethylation. A novel link to vascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 1999; 9(1-2): 49–54
49. Tyagi SC, Smiley LM, Mujumdar VS. Homocyst(e)ine impairs endocardial endothelial function. *Can J Physiol Pharmacol* 1999; 77(12): 950–957
50. Upchurch GR, Welch GN, Fabian AJ, et al. Stimulation of endothelial nitric oxide production by homocyst(e)ine. *Atherosclerosis* 1997; 132: 177–185
51. Tyagi N, Gillespie W, Vacek JC, et al. Activation of GABA-A receptor ameliorates homocysteine-induced MMP-9 activation by ERK pathway. *J Cell Physiol* 2009; 220: 57–266
52. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119–1121
53. Buccianti G, Raselli S, Baragetti I, et al. 5-methyltetrahydrofolate restores endothelial function in uraemic patients on convective haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(5): 857–864
54. Upchurch GR, Welch GN, Randev N, et al. The effect of homocysteine on endothelial nitric oxide production. *FASEB J* 1995; 9: A876. Abstract
55. Huang RF, Hsu YC, Lin HL, et al. Folate depletion and elevated plasma homocysteine promote oxidative stress in rat livers. *J Nutr* 2001; 131(1): 33–38
56. Cattell V. Nitric oxide and glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002; 61(3): 816–821
57. Ishizuka S, Cunard R, Poucell-Hatton S, et al. Agmatine inhibits cell proliferation and improves renal function in anti-thy-1 glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(12): 2256–2264
58. Stoessel A, Paliege A, Theilig F, et al. Indolent course of tubulointerstitial disease in a mouse model of suppressor, low-dose nitric oxide synthase inhibition. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295(3): F717–725
59. O’Riordan E, Mendelev N, Patschan S, et al. Chronic NOS inhibition actuates endothelial-mesenchymal transformation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292(1): H285–294
60. Addabbo F, Ratliff B, Park HC, et al. The Krebs cycle and mitochondrial mass are early victims of endothelial dysfunction: proteomic approach. *Am J Pathol* 2009; 174(1): 34–43
61. Antoniadis C, Shirodaria C, Leeson P, et al. Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis. *Eur Heart J* 2009; 30(9): 1142–1150
62. Stahlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M et al. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001; 104(21): 2569–2575
63. Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atheroscler Suppl* 2003; 4(4): 61–65
64. Qureshi I, Chen H, Brown AT, et al. Homocysteine-induced vascular dysregulation is mediated by the NMDA receptor. *Vasc Med* 2005; 10(3): 215–223
65. Onozato ML, Tojo A, Leiper J, et al. Expression of NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase and protein arginine N-methyltransferase isoforms in diabetic rat kidney: effects of angiotensin II receptor blockers. *Diabetes* 2008; 57(1): 172–180
66. Dayal S, Rodionov RN, Arning E, et al. Tissue-specific downregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase in hyperhomocysteinemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295(2): H816–H825
67. Ueda S, Yamagishi S, Matsumoto Y, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a novel emerging risk factor for cardiovascular disease and the development of renal injury in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11(2): 115–121
68. Nangaku M, Nishi H, Miyata T. Role of chronic hypoxia and hypoxia inducible factor in kidney disease. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121(3): 257–264
69. Fu YF, Xiong Y, Guo Z. A reduction of endogenous asymmetric dimethylarginine contributes to the effect of captopril on endothelial dysfunction induced by homocysteine in rats. *Eur J Pharmacol* 2005; 508(1–3): 167–175
70. Notsu Y, Nabika T, Bokura H, et al. Evaluation of asymmetric dimethylarginine and homocysteine in microangiopathy-related cerebral damage. *Am J Hypertens* 2009; 22(3): 257–262

71. Pexa A, Boeger RH, Henle T, et al. Effects of moderate hyperhomocysteinaemia induced by 4 weeks methionine-enriched diet on metabolite profile and mesenteric artery function in rats. *Br J Nutr* 2008; 99(5): 993–999
72. Подчерняева НС, Вашакмадзе НС, Меграбян МФ. Факторы риска развития тромботических осложнений при системной красной волчанке и дерматомиозите у детей. *Российский педиатрический журнал* 2006; 5: 30–34
73. Khajuria A, Houston DS. Induction of monocyte tissue factor expression by homocysteine: a possible mechanism for thrombosis. *Blood* 2000; 96(3): 966–972
74. Rodgers GM, Kane WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 1986; 77(6): 1909–1916
75. Stein J, Mc Bride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease. *Arch Intern Med* 1998; 158(12): 1301–1306
76. Lentz SR, Salder JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 1991; 88: 1906–1914
77. Himmelfarb J, Stanvinkel P, Ikizler TA, et al. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62: 1524–1538
78. Terawaki H, Yoshimura K, Hasegawa T, et al. Oxidative stress is enhanced in correlation with renal dysfunction: examination with the redox state of albumin. *Kidney Int* 2004; 66: 1988–1993
79. Vaziri ND. Roles of oxidative stress and antioxidant therapy in chronic kidney disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 93–99
80. Tyagi N, Ovechkin AV, Lominadze D, et al. Mitochondrial mechanism of microvascular endothelial cells apoptosis in hyperhomocysteinemia. *J Cell Biochem* 2006; 98(5): 1150–1162
81. Au-Yeung KK, Woo CW, Sung FL, et al. Hyperhomocysteinemia activates nuclear factor-kappaB in endothelial cells via oxidative stress. *Circ Res* 2004; 94(1): 28–36
82. Faraci FM, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction. *Stroke* 2004; 35(2): 345–347
83. Garaliene V. The main determinants of endothelial dysfunction. *Medicina (Kaunas)* 2006; 42(5): 362–369
84. Fischer PA, Dominguez GN, Cuniberti LA, et al. Hyperhomocysteinemia induces renal hemodynamic dysfunction: is nitric oxide involved? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(3): 653–660
85. Eberhardt RT, Forgione MA, Cap A, et al. Endothelial dysfunction in a murine model of mild hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 2000; 106(4): 483–491
86. Weiss N, Keller C, Hoffmann U, et al. Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia. *Vasc Med* 2002; 7(3): 227–239
87. Lang D, Kredan MB, Moat SJ, et al. Homocysteine-induced inhibition of endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta: role for superoxide anions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(2): 422–427
88. Ricci C, Pastukh V, Leonard J, et al. Mitochondrial DNA damage triggers mitochondrial-superoxide generation and apoptosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 294(2): C413–422
89. Vartanian V, Lowell B, Minko IG, et al. The metabolic syndrome resulting from a knockout of the NEIL1 DNA glycosylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(6): 1864–1869
90. Zhang D, Mott JL, Farrar P, et al. Mitochondrial DNA mutations activate the mitochondrial apoptotic pathway and cause dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2003; 57(1): 147–157
91. Lewis W, Day BJ, Kohler JJ, et al. Decreased mtDNA, oxidative stress, cardiomyopathy, and death from transgenic cardiac targeted human mutant polymerase gamma. *Lab Invest* 2007; 87(4): 326–335
92. Hegde ML, Hazra TK, Mitra S. Functions of disordered regions in mammalian early base excision repair proteins. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67(21): 3573–3587
93. Duthie SJ, Grant G, Pirie LP, et al. Folate deficiency alters hepatic and colon MGMT and OGG-1 DNA repair protein expression in rats but has no effect on genome-wide DNA methylation. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3(1): 92–100
94. Bostom AG, Kronenberg F, Jacques PF, et al. Proteinuria and plasma total homocysteine levels in chronic renal disease patients with a normal range serum creatinine: critical impact of true glomerular filtration rate. *Atherosclerosis* 2001; 159(1): 219–223
95. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Голубев РВ и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек *Нефрология* 2005; 9(2): 48–52
96. Perna AF, Ingrosso D, Lombardi C, et al. Homocysteine in uremia. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(3, S1): 123–126
97. Kumagai H, Katoh S, Hirokawa K. Renal tubulointerstitial injury in weanling rats with hyperhomocysteinemia. *Kidney Int* 2002; 62: 1219–1228
98. Hultberg B, Andersson A, Sterner G. Plasma homocysteine in renal failure. *Clin Nephrol* 1993; 40(4): 230–235
99. Fowler B. The folate cycle and disease in humans. *Kidney Int* 2001; 59(S 78): 221–229
100. van Guldener C, Donker AJM, Jacobs C et al. No net renal extraction of homocysteine in fasting humans. *Kidney Int* 1998; 54(1): 166–169
101. Hustad S, Ueland PM, Vollset SE, et al. Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Clin Chem* 2000; 46(8 Pt1): 1065–1071
102. Schroecksnadel K, Frick B, Wirleitner B, et al. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation. *Curr Pharm Biotechnol* 2004; 5(1): 107–118
103. Kluijtmans LA, Young IS, Boreham CA, et al. Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. *Blood* 2003; 101(7): 2483–2488
104. Craig SA. Betaine in human nutrition. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(3): 539–549
105. Schwab U, Turrinen A, Toppinen L, et al. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine concentrations but does not affect body weight, body composition, or resting energy expenditure in human subjects. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(5): 961–967
106. Steenge GR, Verhoef P, Katan MB. Betaine supplementation lowers plasma homocysteine in healthy men and women. *J Nutr* 2003; 133(5): 1291–1295
107. Olthof MR, van Vliet T, Boelsma E, et al. Low dose betaine supplementation leads to immediate and long term lowering of plasma homocysteine in healthy men and women. *J Nutr* 2003; 133(12): 4135–4138
108. Yaghai R, Kashani AH, Geraghty MT, et al. Progressive cerebral edema associated with high methionine levels and betaine therapy in a patient with cystathionine beta-synthase (CBS) deficiency. *Am J Med Genet* 2002; 108(1): 57–63
109. Collinsova M, Strakova J, Jiracek J, et al. Inhibition of betaine-homocysteine S-methyltransferase causes hyperhomocysteinemia in mice. *J Nutr* 2006; 136(6): 1493–1497
110. Strakova J, Williams KT, Gupta S, et al. Dietary intake of S-(alpha-carboxybutyl)-DL-homocysteine induces hyperhomocysteinemia in rats. *Nutr Res* 2010; 30(7): 492–500
111. Poge U, Look M, Gerhardt T, et al. Intravenous treatment of hyperhomocysteinemia in patients on chronic hemodialysis. A pilot study. *Renal Failure* 2004; 26(6): 703–708
112. Brattstrum L. Vitamins as homocysteine-lowering agents. *J Nutr* 1996; 126(4 Suppl): 1276S–1280S
113. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia: an important risk factor for cardiovascular disease? Potentially, yes. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1878–1879
114. Chambers JC, Ueland PM, Obeid OA, et al. Improved vascular endothelial function after oral B vitamins: An effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation* 2000; 102(20): 2479–2483
115. Stam F, van Guldener C. Effect of folic acid on methionine and homocysteine metabolism in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005; 67(1): 259–264

116. McCully KS. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1563S–1568S
117. Samman S, Sivarajah G, Man JC, et al. A mixed fruit and vegetable concentrate increases plasma antioxidant vitamins and folate and lowers plasma homocysteine in men. *J Nutr* 2003; 133(7): 2188–2193
118. Stroes ESG, van Faassen EE, Martasek P, et al. Folic acid reverts dysfunction of endothelial nitric oxide synthase. *Circ Res* 2000; 86(11): 1129–1134
119. Sakabe K, Fukuda N, Wakayama K, et al. Lipidaltering changes and pleiotropic effects of atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 94: 497–500
120. Zhang B, Noda K, Matsunaga A, et al. A comparative crossover study of the effects of fluvastatin and pravastatin (FP-COS) on circulating autoantibodies to oxidized LDL in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 41–47
121. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–248
122. Nanayakkara WB, van Guldener C, ter Wee PM, et al. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function in patients with mild to moderate chronic kidney disease results from the anti-oxidant therapy in chronic renal insufficiency (ATIC) study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1262–1270

Поступила в редакцию 02.02.2011 г.

Принята в печать 18.05.2011 г.

© О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, А.Г.Кучер, Г.Т.Иванова, И.Г.Каюков, А.В.Смирнов, 2011
УДК 615.857:612.398]-08.635.655

*О.Н. Береснева¹, М.М. Парастаева¹, А.Г. Кучер², Г.Т. Иванова³,
И.Г. Каюков¹, А.В. Смирнов^{1,2}*

РЕНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СОЕВОЙ БЕЛКОВОЙ ДИЕТЫ

*O.N. Beresneva, M.M. Parastayeva, A.G. Kucher, G.T. Ivanova,
I.G. Kayukov, A.V. Smirnov*

SOYAMEAL HIGH-PROTEIN DIET RENOPROTECTIVE EFFECTS

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

РЕФЕРАТ

При нарушении функции почек большое значение придается лечебному питанию. Однако остается много неясного в представлениях о влиянии не только различного количества пищевого белка, но и его качественного состава на состояние почек. В обзоре обобщаются современные сведения о возможных механизмах ренопротективного эффекта соевой белковой диеты. Приводятся собственные данные, указывающие на ренопротективное действие диеты, включающей соевые протеины.

Ключевые слова: ренопротекция, соевая белковая диета.

ABSTRACT

At renal disorder great value is given to dietotherapy. However there is a lot of obscure in concept about effect on kidney state not only of different amount of dietary protein but also its qualitative composition. Modern data about possible mechanisms of soyameal high-protein diet renoprotective effect is generalized in this review. Own data specifying on renoprotective effect of diet with soya proteins is cited.

Key words: renoprotection, soyameal high-protein diet.

В силу своей гомеостатической роли почки очень чувствительны к рациону питания. При этом сдвиги их деятельности направлены на предотвращение резких изменений параметров гомеостаза, в частности, осмотического давления, концентрации ионов во внеклеточной жидкости, pH крови и др. [1]. В свою очередь, в процесс регуляции деятельности почек вовлечены различные нейрогуморальные системы – ренин–ангиотензин–альдостероновая, вазопрессинная, простагландиновая, атриального натрийуретического пептида, паратгормон(ПТГ) – витамин Д3 – кальцитонин, фактор роста фибробластов 23(ФРФ23), что, в конечном итоге, изменяет экскреторные возможности почек, позволяя выделять вещества при избытке или экономить при недостатке их в пище.

Особенности рациона питания отражаются на разных сторонах деятельности почек. Так, режим белкового питания оказывает существенное воздействие на почечную гемодинамику. Нарастание почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при повышенном потреблении бел-

ка, прежде всего животного происхождения, или инфузиях аминокислотами (АК) установлено многими исследователями [2–5].

О существовании связи между потреблением белка и прогрессированием хронических заболеваний почек стали говорить более 150 лет назад. Еще в 1836 г. Ричард Брайт предложил ограничить потребление протеина, чтобы замедлить нарастающую азотемию у больных при хронической болезни почек (ХБП). С тех пор диетотерапия стала важнейшей частью лечебных и профилактических мероприятий при различных заболеваниях и особенно при ХБП, накоплен богатый клинический и экспериментальный материал о влиянии диет с низким содержанием белка на течение патологических процессов в почках людей и животных. Практически нет сомнений в том, что не только модификации количества белка в пищевом рационе, но и качественный состав протеинов могут выступать в роли факторов риска прогрессирования дисфункции почек, способствовать развитию осложнений.

В экспериментальных исследованиях показано, что диета с высоким содержанием белка животного происхождения усиливает гемодинамическую нагрузку на оставшиеся нефроны, увели-

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Толстого, д.17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, нефрокорпус, тел. (812) 346-39-26, E-mail: kaukov@nephrolog.ru

чивает гипертрофию клубочков и протеинурию, повышает смертность у животных с субтотальной нефрэктомией [6]. Гипертрофия приводит к ишемии почечных структур и развитию гломерулосклероза. Диета с низким содержанием протеина уменьшает гипертрофию и выраженность структурных изменений почек при уменьшении количества функционирующих нефронов. [7]. Развитие альбуминурии также ассоциируется с увеличением потребления белка с пищей [8]. Динамика скорости клубочковой фильтрации существенно различается в ответ на острую нагрузку белками животного и растительного происхождения [9, 10], а потребление соевого белка замедляет прогрессирование экспериментальной почечной недостаточности независимо от его суточной дозы (рис.1, 2) [11,12]. Данный эффект, в частности, может быть обусловлен снижением экспрессии TGF β – важнейшего фактора развития фиброза в почках [13].

Литературные данные свидетельствуют о том, что высокое потребление протеина с пищей влияет не только на состояние почечной гемодинамики, но и вызывает сдвиги в экскреторной деятельности почек. Однако о не гемодинамических эффектах высокобелковой диеты (ВБД) с нарушением функции почек известно немного. Установлено, что кратковременное потребление ВБД у пациентов с умеренным снижением функции почек приводит к более высокой по сравнению с малобелковой диетой (МБД) суточной экскреции воды, натрия, калия, кальция, фосфора, мочевины [14]. Следствием этих изменений является существенное увеличение транспортной перегрузки канальцевого аппарата у больных [15]. Поэтому разумное ограничение потребления белка у пациентов с паренхиматозными изменениями почек оправдано.

Использование МБД у пациентов с ХБП уменьшает выраженность вторичного гиперпаратиреоза в результате снижения уровней ПТГ [16] и фосфора в сыворотке крови, повышения продукции кальцитриола [17, 18], нормализует липидный спектр [19]. Кроме того, правильно сбалансированная МБД, замедляя прогрессирование ХБП, не оказывает отрицательного воздействия на последующую выживаемость пациентов, получающих гемодиализ [20]. Однако вопрос, способна ли диета с низким содержанием белка животного происхождения существенно продлевать додиализный период, до настоящего времени не нашел однозначного ответа. Неоднозначные результаты применения МБД, опасность развития белково-энергетической недостаточности требуют проведения дальнейших клинических и экспериментальных исследований.

Изменение метаболизма белка при патологии

почек связаны с нарушением содержания ряда аминокислот (АК). У больных с ХБП снижаются в крови уровни лизина, триптофана, тирозина, изменяется (снижается) отношение незаменимых аминокислот к заменимым (валин/глицин, тирозин/фенилаланин). Эти сдвиги обусловлены как недостаточным потреблением белка, так и ацидозом. У животных с экспериментальной уремией выявлено увеличение декарбоксилирования L-валина и L-лейцина в результате повышения активности декарбоксилазы, индуцируемой ацидозом [21]. Снижение концентрации L-валина в крови при уремии может быть обусловлено его повышенной деградацией в мышцах [22]. Недостаток той или иной незаменимой АК лимитирует использование других АК в процессе биосинтеза белка. В связи с этим коррекция дефицита незаменимых АК является важным звеном в замедлении прогрессирования нарушений функции почек.

Полноценное сбалансированное питание должно поддерживать нейтральный азотистый баланс. Это зависит от того, в какой мере уравниваются друг друга два противоположных процесса – поступление белков с пищей и белково-синтетическая функция печени, с одной стороны, и катаболизм белков вместе с их потерей – с другой. Нарушение сбалансированности аминокислотного состава диетических протеинов приводит к нарушению синтеза белков в организме, сдвигая динамическое равновесие белкового анаболизма и катаболизма в сторону преобладания распада собственных белков, в том числе белков-ферментов. Для предотвращения этих негативных процессов используют различные пищевые добавки или препараты, содержащие незаменимые АК, их кетоаналоги, а в последнее время так же и соевые изолированные белки.

Патогенетическим обоснованием для применения пищевых добавок послужили заключения В.М. Brenner о роли гиперфильтрации в прогрессировании ХБП [23]. Известно, что развитию гиперфильтрации способствуют высокое содержание белка животного происхождения и фосфора в рационе, артериальная гипертензия. Среди причин, приводящих к гиперфильтрации на фоне белковых нагрузок, можно выделить:

- участие ренин-ангиотензиновой системы;
- усиление синтеза NO за счет увеличения поступления L-аргинина к местам образования оксида азота в почках;
- прямое вазодилаторное действие аминокислот L-аргинина, глицина, аланина;
- подавление активности механизма канальцевой клубочковой обратной связи;

- изменение гомеостаза и почечного транспорта кальция;

- активацию секреции глюкагона.

Показано также, что при увеличении в крови концентрации АК с разветвленной цепью (валин, лейцин, изолейцин) происходит усиление выработки простагландинов, способствующих дилатации приносящей артериолы и повышению перфузионного давления в клубочковых капиллярах.

В данной ситуации введение в рацион человека соответствующих белковых пищевых добавок может снизить некоторые отрицательные последствия гиперфильтрации. Возможно, что пути развития гиперфильтрации при нагрузках растительными и животными протеинами различаются. Для выяснения причин и механизмов этих различий требуются дальнейшие исследования. Однако уже сейчас значительно меньшая степень гиперфильтрации, развивающейся у людей при использовании изолированного соевого белка, делает применение соевых протеинов в нефрологии многообещающим.

В отличие от большинства растительных протеинов, соевый белок сбалансирован по АК, в том числе и по незаменимым. Для производства пищевых добавок используют соевую муку (содержит 40–50% белка), соевый концентрат (65–75% белка) и соевый изолят (свыше 85% белка). Соевые белковые изоляты получают путем тщательного отделения белковой части соевых бобов от их остального содержимого. В результате такой обработки соевый белок сохраняет необходимые для организма человека незаменимые АК.

В настоящее время известно, что многие растительные протеины, даже содержащие все незаменимые АК, усваиваются плохо. Это вызвано несколькими причинами: 1) толстые оболочки растительных клеток часто не поддаются действию пищеварительных соков; 2) наличием ингибиторов пищеварительных ферментов в некоторых растениях, например в бобовых; 3) трудностью расщепления растительных белков до АК.

Соевые белковые изоляты полностью соответствуют современным стандартам качества пищевых белков, оцениваемым по аминокислотному коэффициенту усвояемости белков (PDCAAS), который включает три основных параметра: содержание незаменимых АК, усвояемость и способность поставлять незаменимые АК в необходимом для человека количестве [24]. Продукты, состоящие из высококачественных протеинов и имеющие PDCAAS = 1,0, являются полноценными (с точки зрения обеспечения определенного процента суточной нормы их потребления). К ним в полной мере

относятся и соевые изоляты серии SUPRO. Соевый белковый изолят SUPRO является сбалансированным источником АК, в том числе незаменимых, с максимально возможным коэффициентом усвояемости, равным 1 [25]. В настоящее время некоторые специалисты считают, что главным недостатком соевых бобов является наличие ингибитора пищеварительного фермента трипсина. Однако его количество зависит от технологии переработки соевых протеинов. Дополнительная обработка белка с помощью ферментативного гидролиза (50-минутный электрофорез панкреатином) позволяет устранить этот недостаток соевых бобов. И в последние годы внимание специалистов привлекает разработка диет, включающих соевые протеины. Исследования, проведенные в НИИ нефрологии СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова, показали, что нагрузка соевыми протеинами у здоровых людей в дозе 1 г на 1 кг массы тела вызывала достоверно менее выраженное увеличение скорости клубочковой фильтрации, чем нагрузка животным белком (говядина) в той же дозе [9]. Эти данные подтверждают известный факт, что растительные белки вызывают меньший прирост скорости клубочковой фильтрации, чем животные. Отсюда следует, что создание диеты на основе соевых белковых изолятов, особенно в диализном периоде, является перспективным. Действительно, введение в малобелковый рацион больных с ХБП в диализном периоде соевого изолята SUPRO 760 давало отчетливый положительный эффект в плане замедления прогрессирования ХБП, улучшения метаболических показателей и нутриционного статуса больных [26].

Необходимо отметить, что диета, включающая соевые протеины, положительно влияет на содержание липидов крови, замедляет развитие атеросклероза [27, 28]. Она рекомендуется лицам с ожирением, женщинам в постменопаузном периоде для предотвращения остеопороза [29, 30], а также для профилактики рака молочной железы [31].

В настоящее время рассматривают несколько возможных механизмов ренопротективного действия сои. Первоначально многие положительные эффекты соевых белковых изолятов чаще всего связывали с содержанием в соевых бобах изофлавонов – эстрогенов растительного происхождения. В литературе приводятся данные о роли диетических фитоэстрогенов в замедлении прогрессирования заболеваний почек различного генеза, широко анализируются возможные пути, по средством которых этот класс веществ растительного происхождения может уменьшить степень повреждения почек. Прежде, чем перейти к обсуждению меха-

низмов действия фитоэстрогенов, кратко остановимся на характеристике этих соединений.

Фитоэстрогены – соединения, которые в минимальных количествах представлены во многих растениях, потребляемых человеком. Наибольшее их содержание отмечено в бобовых культурах. Биохимия и метаболизм фитоэстрогенов широко изучаются как у человека, так и у животных, и детально описаны в ряде статей [32–34]. В своей структуре изофлавоны имеют дифенольное кольцо. Этим они похожи на эндогенные эстрогены (эстрадиол). В кишечнике изофлавоны подвергаются гидролизу посредством бактериальных β -глюкозидаз и преобразуются в биоактивные дайдзеин и генистеин. Дальнейший метаболизм осуществляется в дистальных отделах кишечника с образованием специфических метаболитов. Дайдзеин может преобразовываться в дигидродайдзеин (equol), а генистеин – в р-этилфенол. Абсорбция изофлавонов в кишечнике зависит от способности микрофлоры к расщеплению этих соединений [34]. В соевых бобах в больших количествах обнаружены три изофлавона – дайдзеин (7,4'-дигидроксиизофлавон), генистеин (5,7,4'-тригидроксиизофлавон) и глицитеин (6-метокси-7,4'-дигидроксиизофлавон). В неферментированных соевых продуктах они представлены в качестве конъюгатов β -глюкозидов, тогда как в ферментированных соевых продуктах преобладают агглюконы [33]. Вследствие структурного сходства с эндогенными эстрогенами изофлавоны действуют как слабые эстрогены и конкурируют с 17- β -эстрадиолом, связываясь с эстрогеновыми рецепторами (ER). Установлено, что фитоэстрогены связаны с двумя подтипами рецептора эстрогенов, а именно – ER- β и, в меньшей степени, с классическим рецептором эстрогенов ER- α [32,33].

Полагают, что генистеин и родственные ему изофлавоны осуществляют свое воздействие как через эстроген-зависимые, так и эстроген-независимые механизмы [35], что объясняет их широкий спектр действия в биологических системах. Так, генистеин и другие фитоэстрогены могут взаимодействовать с клеточными оксидантами, а метаболиты дайдзеина являются в 10 раз более мощными антиоксидантами, чем сам дайдзеин или генистеин [32, 36]. Возможно, метаболиты обладают и более высоким сродством к ER- α и ER- β -рецепторам, чем немодифицированные изофлавоны. Фитоэстрогены могут также проявлять биологическое действие, ингибируя активность энзимов, вовлеченных в клеточную пролиферацию, в том числе ДНК-топоизомераз I и II, рибосомальной S_6 -киназы. Изофлавон генистеин является мощным и

специфическим ингибитором тирозинкиназы, которая связана с клеточными рецепторами нескольких факторов роста: тромбоцитарным фактором роста, фактором роста мононуклеарных фагоцитов [37]. Он также модулирует на уровне транскрипции регуляцию TGF β_1 , – цитокина, вовлеченного в клеточную пролиферацию и синтез внеклеточного матрикса [38, 39]. В культуре клеток мезангия крыс генистеин подавляет активацию нуклеарного фактора κB , индуцируемую интерлейкином-1 β [34].

Полагают, что именно изофлавоны сои, обладающие антиоксидантными свойствами, уменьшают повреждения почек у крыс Wistar с экспериментальным нефротическим синдромом, индуцированным подкожной инъекцией аминонуклеозида пуромицина [38, 40]. Они могут реагировать с пироксинитритом и снижать нитрирование белков в почках за счет того, что имеют сходство (фенольное кольцо) с тирозином. Подобное действие генистеин оказывает при воспалении кишечника, уменьшая образование нитротирозина. Таким образом, снижение образования нитротирозина в почках может быть одним из механизмов, посредством которого соевая диета оказывает протективное влияние на почки на этой экспериментальной модели. В то же время, у крыс с нефротическим синдромом, получавших казеин, высокая экспрессия нитротирозина наблюдалась в эпителии проксимальных канальцев, в эндотелии сосудов [40]. Диета, содержащая 20% соевого протеина (в отличие от аналогичной казеиновой диеты), снижала экскрецию белка с мочой, выраженность склеротических изменений клубочков и развитие интерстициального фиброза, уменьшала продуцирование провоспалительных цитокинов и падение клиренса креатинина [34, 40], обеспечивая положительную динамику не только структурных нарушений, но и функции почек.

Биологические особенности изофлавонов таковы, что они могут иметь значение для больных с ХБП, если учесть и их противовоспалительное действие, установленное как *in vitro*, так *in vivo*. Выявлена отрицательная корреляция между общим содержанием изофлавонов в крови и маркером воспаления – С-реактивным белком (СРБ) [37]. Интересен факт, что общее содержание изофлавонов, а не генистеина или дайдзеина, проявляет корреляцию с СРБ. Следует отметить, что общий пул изофлавонов сои включает еще несколько соединений, которые содержатся в нем в очень низких концентрациях. Возможно, что одно или несколько этих веществ участвуют в снижении уровня циркулирующего в сыворотке крови СРБ. Например, недавно высказано предположение, что

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови крыс, получавших стандартную или высокобелковую диеты ($\bar{X} \pm m$)

Группы крыс	n	Мочевина, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	Альбумин, г/л	Холестерин, ммоль/л
Контроль – ложно оперированные (стандартная диета)	18	4,88±0,64	1,72±0,10	26,44±1,18	1,30±0,08
НЭ, 2 мес (стандартная диета)	7	16,20±0,36 p<0,0001	2,59±0,09 p<0,001	23,29±0,74 p<0,05	1,60±0,12 p<0,01
НЭ, 2 мес (50% животный белок)	8	16,72±0,73 p<0,0001	3,10±0,06 p<0,001	26,53±0,92	1,63±0,12 p<0,01
НЭ, 2 мес (50% соя)	7	10,61±0,56 p<0,001	1,96±0,02 p<0,01	25,09±0,76	1,11±0,08 p<0,05

метаболит дайдзеина equol оказывает протективное действие при сердечно-сосудистых заболеваниях [41]. Однако только 30–50% людей способны конвертировать дайдзеин в equol, и неясно до какой степени этот метаболит может оказывать влияние на показатели СРБ. Среди людей с ХБП степень распространенности продуцентов equol не известна.

Несмотря на то, что разнообразие клеточных эффектов фитоэстрогенов, на первый взгляд, подтверждает гипотезу о их протективной роли в широком многообразии хронических заболеваний почек, следует отметить, что большинство молекулярных воздействий изофлавонов было получено только *in vitro* и в концентрациях, превышающих физиологические *in vivo*. Поэтому необходимы дальнейшие исследования *in vivo* для выяснения механизмов действия этих веществ на почки. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что изофлавонам присуще более выраженное влияние в соевом матриксе, чем когда речь идет о их изолированных формах. Эти результаты могут быть объяснимы взаимодействием между изофлавонами и другими компонентами сои.

Исследования на модели наследственного поликистоза почек у мышей CD1-*pcy/pcy* показали, что малобелковая соевая диета (6%) оказывает защитное воздействие на почки, замедляя развитие кист и изменение почечной паренхимы. В то же время, добавление генистеина к казеиновой диете не редуцировало поражение почек и рост кист, позволяя предполагать, что протективное влияние соевой белковой диеты не связано с содержанием изофлавонов или что диета, включающая белок животного происхождения, может препятствовать потенциальному защитному влиянию генистеина [34]. Таким образом, источник пищевого белка, а не наличие изофлавонов, является важной детерминантой в развитии поликистоза почек на этой модели.

Не только МБД, но и диета с более высоким (20%) содержанием соевых протеинов заметно

снижала кистозные изменения, пролиферацию клеток и фиброз у самцов и самок крыс Han:SPRD-cy – другой модели наследуемого поликистоза почек [42, 43]. Полагают, что протективное действие соевой диеты может быть связано и с изменениями в статусе полиненасыщенных жирных кислот. Кормление экспериментальных животных соевым белком сочеталось с более высоким содержанием в почках и печени линолевой кислоты и более выраженным содержанием в печени линоленовой кислоты.

Ренопротективное действие диеты, содержащей соевые протеины, показано на модели 5/6 нефрэктомии, как в исследованиях, проведенных в нашей лаборатории (табл.1), так и в работах других авторов [11, 44, 45]. У крыс с нефрэктомией при кормлении соевой диетой отмечено снижение уровня мочевины в сыворотке крови и протеинурии, уменьшение гипертрофии культи почки и выраженности склероза клубочков, изменений канальцев по сравнению с показателями крыс, питающихся диетами на основе животного белка.

Интересные данные о ренопротективном эффекте соевой диеты (20%) были получены в экспериментах на тучных крысах линии Zucker – модели генетически опосредованного ожирения у животных. Полагают, что данный эффект является результатом инактивации на генном уровне специфических рецепторов лептина (*ob-R*) [46, 47], которые относятся к суперсемейству рецепторов цитокинов I класса и характеризуются экспрессией как в центральной нервной системе, так и на периферии [48, 49]. Гомозиготные крысы Zucker(*fa/fa*) обнаруживают метаболические и структурные изменения, наблюдаемые при ожирении у человека, включая гиперхолестеринемию, протеинурию, гломерулосклероз. Диета на основе соевого белка не только снижала уровень холестерина в плазме крови, но и уменьшала экскрецию белка с мочой, прогрессирование повреждений клубочков [50]. Механизм ренопротективного действия соевого белка на данной модели не установлен. Возмож-

Таблица 2

Гипотетические механизмы ренопротективного действия протеинов сои

Вид	Описание
Почечно-гемодинамические	Уменьшение - гломерулярной гиперперфузии - гломерулярной гиперфилтрации - коэффициента гломерулярной ультрафилтрации - внутригломерулярной гипертензии
Тубулярные	Уменьшение транспортной нагрузки на каналцы - низкомолекулярные органические соединения - ионы - протеины
Метаболические	Наличие фитоэстрогенов (изофлавонов) - антиоксидантное действие - снижение нитрирования почечных протеинов - подавление активности энзимов, вовлеченных в клеточную пролиферацию (ДНК-топоизомеразы I и II, рибосомальная S₆-киназа, тирозинкиназа) - подавление экспрессии нуклеарного фактора транскрипции κВ - подавление экспрессии пропролиферативных и профибротических цитокинов (тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов β₁, фактор роста мононуклеарных фагоцитов и др.) Наличие β-конглицинина (7S-глобулина) и глицинина (11S-глобулина) - увеличение синтеза полиненасыщенных жирных кислот - снижение уровня холестерина и триглицеридов - взаимодействие с рецепторами лептина, наличие пептида, обладающего свойствами ингибитора ангиотензинконвертирующего энзима Наличие других низкомолекулярных биологически активных пептидов - антиоксидантный эффект - антипролиферативный эффект - противовоспалительный эффект Способность к ингибированию протеинкиназы Cβ2 Способность к подавлению активности эндогенного ангиотензинконвертирующего энзима

но, частично эффект связан с антиоксидантными и антипролиферативными (блокирование транскрипции фактора роста TGFβ₁ или ингибирование активности нуклеарного фактора κВ) свойствами фитоэстрогенов.

Соевая диета может осуществлять протективное влияние на почки и за счет механизма, связанного с коррекцией генерации NO, так как соевые протеины обладают повышенным содержанием L-аргинина – предшественника NO (7,6% – в соевом белке; 3,7% – казеине) [46]. В качестве возможных механизмов рассматривают снижение экспрессии белка caveolin-1 – ингибитора синтеза NO и нормализацию образования NOS в почках [51]. Глицин, способствующий расширению сосудов, также в большем количестве представлен в соевом протеине (4,2%), чем в казеине (1,8%).

В последние годы особый интерес вызывает исследование выделенных из соевого белкового изолята различных по молекулярной массе протеинов – β-конглицинина (7S-глобулина), глицинина (11S-глобулина), а также пептида, обладающего свойствами ингибитора ангиотензинконвертирующего энзима и влияющего на водно-солевой баланс [52–54].

Установлено, что содержание β-конглицинина в соевом изоляте составляет 23%, а его потребление

приводит к снижению триглицеридов и холестерина в сыворотке крови [55], активации ферментов, связанных с метаболизмом жирных кислот [55]. M.R. Lovati и соавт. [57] продемонстрировал, что 7S-глобулин стимулирует экспрессию рецепторов липопротеинов низкой плотности в культуре гепатоцитов (Hep G2-клетках). Однако конкретные механизмы действия данного протеина остаются неясными. Несколько лет назад эти же авторы показали, что небольшие пептиды (3–20 кДа), полученные ферментацией соевого белка, а также синтетический пептид (2271 Да), включающие несколько специфических последовательностей 7S-глобулина, обладают такими же эффектами в культуре гепатоцитов, как и полный 7S-глобулин [58]. Это привело к гипотезе о существовании фракций небольших биологически активных пептидов, образующихся из соевых протеинов, абсорбирующихся из кишечника и оказывающих влияние на метаболизм липопротеинов [59, 60].

Известно, что в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) при переваривании различных пищевых протеинов образуется огромное количество пептидов и фрагментов белковых молекул. В настоящее время показано, что не только небольшие пептиды и аминокислоты, но и более крупные белковые молекулы в небольших количествах могут подвер-

гаться трансэпителиальному транспорту в тонкой кишке и появляться в циркуляции, вызывая биологические эффекты [61]. Подобного рода транцитоз установлен для бычьего сывороточного альбумина [62], яичного альбумина [63], иммуноглобулинов [64] и некоторых других белков [65]. Следует отметить, что поступление в циркуляцию полипептидов и белков может иметь существенное значение для организма в связи с их возможностью оказывать влияние на функцию различных органов как в норме, так и при патологии.

В опубликованных нами ранее исследованиях впервые представлены прямые доказательства того, что интактные молекулы всасывающегося в кишечнике белка могут попадать в клетки проксимального канальца не только у здоровых животных, но и в условиях развития экспериментальной дисфункции почек [66]. При этом процесс кишечного транспорта зеленого флюоресцентного белка (ЗФБ) сохраняется в полной мере, поскольку интенсивность флюоресценции данного белка в цитоплазме энтероцитов у крыс с уменьшением количества функционирующих нефронов не отличалась от контрольных животных с нормальной функцией почек. Вместе с тем, в данном исследовании установлено, что способность почек аккумулировать ЗФБ у крыс с начальными морфологическими и функциональными признаками ренальной дисфункции после частичной нефрэктомии снижена в сравнении с контрольной группой [66]. Возможно, одной из причин снижения накопления ЗФБ в клетках проксимальных канальцев является конкуренция за системы реабсорбции белка в связи с развитием процессов гиперфльтрации в оставшихся нефронах. Уменьшение аккумуляции ЗФБ определяется и структурными изменениями в эпителиоцитах проксимального отдела нефрона. Мы полагаем, что полученные нами данные на модели частичной нефрэктомии с применением флюоресцентного белка могут иметь принципиальное значение для понимания влияния состава белковых молекул (в том числе соевых протеинов) на состояние почек и других органов. Подтверждением этой возможности в отношении соевых пептидов являются исследования О. Masuda и соавт. (1996), выявившие снижение ангиотензин I – конвертирующего энзима у спонтанно-гипертензивных крыс, потреблявших соевое молоко, содержащее пептиды, обладающие антигипертензивным действием [67]. Полагают также, что небольшие биологически активные соевые пептиды могут оказывать антиоксидантный, антипролиферативный и противовоспалительный эффекты [68, 69]. Возможно, частично свое ренопротективное и антигипертензив-

ное действие соевые протеины осуществляют и за счет ингибирования протеинкиназы С β 2 [70].

Анализируя результаты собственных экспериментальных исследований, а также имеющиеся литературные данные, мы полагаем, что адекватное количество соевого белка, которое удовлетворяет потребностям человека в белке (а не диеты с ограничением протеинов), может быть благоприятным фактором при длительном лечении ХБП (табл. 2), позволяя избежать ухудшения нутриционного статуса у людей. Однако необходима дальнейшая оценка воздействия диет на основе высоких доз соевого белка на состояние почек. Кроме того, в настоящее время до конца не решен вопрос за счет преимущественного влияния каких компонентов (изофлавонов, соевых белков или других составляющих) соевая диета оказывает ренопротективное действие. В этом направлении необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования. Оправданы также долгосрочные наблюдения по изучению воздействий диетических соевых протеинов при ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Наточин ЮВ. Физиология водно-солевого обмена и почки. Наука, СПб., 1993; 23-184
2. De Santo N, Anastassio P, Coppola M et al. Renal hemodynamics, plasma amino acids and hormones after a meat meal in progressive nephron loss. *Int J Artif Organs* 1991; 14: 161-168
3. Simon A, Lima P, Almerinda M et al. Renal hemodynamic responses to a chicken or beef meal in normal individuals. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (9): 2261-2264
4. Soroka N, Silverberg D, Grumland M et al. Comparison of a vegetable-based (soya) and an animal-based low-protein diet in predialysis chronic renal failure patients. *Nephron* 1998; 79 (2): 173-180
5. Chan A, Cheng M, Keil L et al. Functional response of healthy and diseased glomeruli to a large, protein-rich meal. *J Clin Invest* 1998; 81 (1): 245-254
6. Kenner C, Evan A, Bromgren P et al. Effect of protein intake on renal function and structure in partially nephrectomized rats. *Kidney Int* 1985; 27: 739-750
7. Mandayam S, Mitch W. Dietary protein restriction benefits patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11 (1): 53-57
8. Toeller M, Buyken A. Protein intake – new evidence for its role in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (8): 1926-1927
9. Кучер АГ, Есаян АМ, Шишкина ЛИ и др. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей. *Нефрология* 1997; 1 (2): 79-84
10. Каюков ИГ, Кучер АГ, Есаян АМ. Потребление белка и функциональное состояние почек. *Нефрология* 2003; 7: 75-78
11. Береснева ОН, Парастаева ММ, Кучер АГ и др. Влияние содержания белка в диете на прогрессирование экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Нефрология* 2003; 7 (3): 66-70
12. Dobronravov V, Smirnov A, Parastayeva M et al. Influence of low- and high-soy protein diet on the progression of experimental chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 [Suppl 5]: 70

13. Fukui M, Nakamura T, Ebihara I et al. Low-protein diet attenuates increased gene expression of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta in experimental glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med* 1993; 121 (2): 224-234
14. Bilo J, Schaup G, Blaak E et al. Effects of chronic and acute protein administration on renal function in patients with chronic renal insufficiency. *Nephron* 1989; 53 (3): 181-187
15. Кучер АГ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Ермаков ЮА. Влияние количества и качества белка в рационе на деятельность почек. *Нефрология* 2004; 8 (2): 14-34
16. Molnar M, Szekeirene I, Nagy J, Figler M. The effect of low-protein diet supplemented with ketoacids in patients with chronic renal failure. *Orv Hetil* 2009; 150 (5): 217-224
17. Mircuscu G, Garneata L, Stancu S et al. Effect of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2007; 17 (3): 179-188
18. Goodman W. Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 3]: 2-8
19. Teplan V, Schuck O, Votruba M et al. Metabolic effects of ketoacid-amino acid supplementation in patients with chronic renal insufficiency receiving a low-protein diet and recombinant human erythropoietin-randomized controlled trial. *Wien Klin Wschr* 2001; 113: 661-669
20. Mitch W. Beneficial responses to modified diets in treating patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 94: 133-135
21. Hara Y, May R, Kelly R, Mitch W. Acidosis, not azotemia stimulates branched-chain amino acid catabolism in uremic rats. *Kidney Int* 1987; 32: 808-814
22. Jones M, Kopple J. Valine metabolism in normal and chronic uremic man. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1660-1664
23. Бреннер БМ. Механизмы прогрессирования болезней почек. *Нефрология* 1999; 3 (4): 23-27
24. Garcia MC, Torre M, Marina ML et al. Composition of soyabean and related products. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1997; 37 (4): 361-391
25. Хенли ЕС, Кустер ДМ. Оценка качества белка с помощью скорректированного аминокислотного коэффициента усвояемости белка. *Соевые белки СУПРО в клинической медицине*. М., 1997; 5-13
26. Есаян АМ, Кучер АГ, Каюков ИГ и др. Влияние белковой нагрузки на функциональное состояние почек у больных хроническим гломерулонефритом. *Тер Арх* 2002; 74 (6): 19-24
27. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L et al. Soy protein, Isoflavones, and Cardiovascular Health. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2006; 26: 1689
28. Adams MR, Golden DL, Frank AA et al. Dietary soy в-conglycinin (7S globulin) inhibits atherosclerosis in mice. *J Nutr* 2004; 134: 511-516
29. Wangen K.E, Duncan AM, Merz-Demlow BE et al. Effects of soy isoflavones on markers of bone turnover in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3043-3048
30. Gallagher J, Satpathy R, Rafferty K et al. The effect of soy protein isolate on bone metabolism. *Menopause* 2004; 11: 290-298
31. Arliss RM, Biermann CA. Do soy isoflavones lower cholesterol, inhibit atherosclerosis, and play a role in cancer prevention? *Holist Nurs Pract* 2002; 16 (5): 40-48
32. Ranich T, Bhathena S, Velasquez M. Protective effects of dietary phytoestrogens in chronic renal disease. *J Ren Nutr* 2001; 11 (4): 183-193
33. Barnes S, Boersma B, Patel R et al. Isoflavonoids and chronic disease: Mechanisms of action: Mini-review. *Biofactors (Oxford-Amsterdam)* 2000; 12 (1-4): 209-215
34. Velasquez MT, Bhathena SJ. Dietary phytoestrogens: A possible role in renal disease protection: Editorial review. *Am J Kidney Diseases (Philadelphia)* 2001; 37 (5): 1056-1068
35. McCarty M. Is flavones made simple – Genistein's agonist activity for the beta-type estrogen receptor mediated their health benefits. *Med Hypotheses (Harlow)* 2006; 66 (6): 1093-1114
36. Ywang J, Wang J, Morazzoni P et al. The phytoestrogen equal increases nitric oxide availability by inhibiting superoxide production: an antioxidant mechanism for cell-mediated LDL modification. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 1271-1282
37. Fanti P, Asmis R, Stephenson P et al. Positive effect of dietary soy in ESRD patients with systemic inflammation – correlation between blood levels of the soy isoflavones and the acute-phase reactants. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (8): 2239-2246
38. Tovar A, Murguia F, Cruz C et al. A soy protein diet alters hepatic lipid metabolism gene expression and reduces serum lipids and renal fibrogenic cytokines in rats with chronic nephrotic syndrome. *J Nutr* 2002; 132 (9): 2562-2569
39. Kim H, Peterson TG, Barnes S. Mechanisms of action of the soy isoflavone genistein: emerging role for its effects via transforming growth factor- β signaling pathways. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1418S-1425S
40. Pedraza-Chaverri J, Barrera D, Hernandez-Pando K et al. Soy protein diet ameliorates renal nitrotyrosine formation an chronic nephropathy induced by puromycin aminonucleoside. *Life Sci. (Oxford)* 2004; 74 (8): 987-999
41. Jackman KA, Woodman OL, Sobey CG. Isoflavones, equal and cardiovascular disease: pharmacological and therapeutic insights. *Curr Med Chem* 2007; 14(26): 2824-2830
42. Fair D, Ogborn M, Weiler H et al. Dietary soy protein attenuates renal disease progression after 1 and 3 weeks in Han:SPRD-cy weanling rats. *J Nutr* 2004; 134 (6): 1504-1507
43. Cahill L, Peng C, Bankovic-Calic N et al. Dietary soya protein during pregnancy and lactation in rats with hereditary kidney disease attenuates disease progression in offspring. *Br J Nutr* 2007; 97 (1): 77-84
44. Смирнов АВ, Береснева ОН, Парастаева ММ и др. Эффективность влияния малобелковых диет с применением Кетостерила и соевого изолята на течение экспериментальной почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2006; 8 (4): 344-349
45. Williams AJ, Walls J. Metabolic consequences of differing protein diets in experimental renal disease. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 117-122
46. Trujillo I, Ramires V, Perez I et al. Renal protection by a soy diet in obese Zucker rats is associated with restoration of nitric oxide generation. *Am J Physiol: Renal Physiol* 2005; 288 (1): 108-116
47. Banz W, Davis J, Peterson R et al. Gene expression and adiposity are modified by soy protein in male Zucker diabetic fatty rats. *Obes Res* 2004; 12 (12): 1907-1913
48. Bjorback C, Kahcn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 305-331
49. Яковенко АА, Кучер АГ, Асанина ЮЮ и др. Значение «потенциально уремиических токсинов» в развитии недостаточности питания у гемодиализных больных. *Нефрология* 2008; 12(3): 13-17
50. Maddox DA, Alavi FK, Silernick EM et al. Protective effects of a soy diet in preventing obesity-linked renal disease. *Kidney Int* 2002; 61: 94-104
51. Woodman L, Boujaoude M. The isoflavone daidzein enhances nitric oxide synthesis by decreasing expression of caveolin-1 and increasing expression of calmodulin. *FASEB J* 2003; 17: 5015
52. Wu J, Ding X. Hypotensive and physiological effect on angiotensin converting enzyme inhibitory peptides derived from soy protein on spontaneously hypertensive rats. *J Agric Food Chem* 2001; 49 (1): 501-506
53. Maruyama N, Fukuda T, Saka S et al. Molecular and structural analysis of electrophoretic variants of soybean seed storage proteins. *Phytochemistry* 2003; 64 (3): 701-708
54. Onishi K, Matova N, Yamada Y et al. Optimal designing of beta-conglycinin to genetically incorporate RPLKPW, a potent anti-hypertensive peptide. *Peptides* 2004; 25 (1): 37-43
55. Sirtory C, Even R, Lovati R. Soybean protein diet and plasma cholesterol: from therapy to molecular mechanisms. *Ann Acad Sci* 1993; 676: 188-201
56. Tachibana N, Iwaoka Y, Hirotsuka M. в – conglycinin

lowers very-low-density lipoprotein – triglyceride levels by increasing adiponectin and insulin sensitivity in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74 (6): 1250-1255

57. Lovati M, Manzoni C, Corsini A et al. 7S globulin from soybean is metabolized in human cell cultures by a specific uptake and degradation system. *J Nutr* 1996; 126: 2831-2842

58. Lovati M, Manzoni C, Gianazza E et al. Soy protein peptides regulate cholesterol homeostasis in Hep G2 cells. *J Nutr* 2000; 130: 2543-2549

59. Adams M, Golden D, Franke F et al. Dietary soy β -conglycinin (7S globulin) inhibits atherosclerosis in mice. *J Nutr* 2004; 134: 511-516

60. Fukui K, Kojima M, Tachibana N et al. Effects of soybean β -conglycinin on hepatic lipid metabolism and fecal lipid excretion in normal adult rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2004; 68 (5): 1153-1155

61. Zaloga GP, Siddiqui RA. Biologically active dietary peptides. *Mini Rev Med Chem* 2004; 4 (8): 815-821

62. Kimm MH, Curtis GH, Hardin JA et al. Transport of bovine serum albumin across rat jejunum: role of the enteric nervous system. *Am J Physiol* 1994; 266 [Gastrointest Liver Physiol 27]: G186-G193

63. Crowe S, Soda K, Stanis A et al. Intestinal permeability in allergic rats: nerve involvement in antigen-induced changes. *Am J Physiol* 1993; 264 [Gastrointest Liver Physiol 27]: G617-G623

64. Mostov KE. Transepithelial transport of immunoglobulins. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 63-84

65. Harada E, Itoh Y, Sitizyo K et al. Characteristic transport of lactoferrin from the intestinal lumen into the bile via the blood in piglets. *Comparative Biochem Physiol* 1999; 124A: 321-327

66. Селиверстова ЕВ, Бурмакин МВ, Шахматова ЕИ и др. Аккумуляция в почке экзогенного белка после его всасывания в кишечнике при развитии экспериментальной почечной недостаточности у крыс. *Нефрология* 2007; 11 (1): 7-16

67. Masuda O, Nakamura Y, Takano T. Antihypertensive peptides are present in aorta after oral administration of sour milk containing these peptides to spontaneously hypertensive rats. *J Nutr* 1996; 126: 3063-3068

68. Kitts D, Weiler K. Bioactive proteins and peptides from food are present in aorta after oral administration of sour milk containing these peptides to spontaneously hypertensive rats. *J Nutr* 2003; 133: 3060-3065

69. Gianazza E, Eberini I, Arnoldi A et al. A proteomic investigation of isolated soy proteins with variable effects in experimental and clinical studies. *J Nutr* 2003; 133: 9-14

70. Palanisamy N, Viswanathan P, Ravichandran M. Renoprotective and blood pressure-lowering effect of dietary soy protein via protein kinase C β II inhibition in a rat model of metabolic syndrome. *Can J Physiol Pharmacol* 2010; 88 (1): 28-37

Поступила в редакцию 06.06.2011 г.

Принята в печать 30.06.2011 г.

© М.Д.Желязкова-Савова, Б.Т.Галунска, Д.И.Герова, Т.Г.Червенков, М.В.Сидерова, Р.Ж.Зорчева, Д.Н.Паскалев, 2011
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-055.2:618.176]:611.018.4

*М.Д. Желязкова-Савова¹, Б.Т. Галунска², Д.И. Герова³, Т.Г. Червенков⁴,
М.В. Сидерова⁵, Р.Ж. Зорчева⁶, Д.Н. Паскалев⁶*

НЕКАРБОКСИЛИРОВАННЫЙ ОСТЕОКАЛЬЦИН У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ

*M.D. Zhelyazkova-Savova, B.Tz. Galunska, D.I. Gerova, T.G. Chervenkov,
M.V. Siderova, R.J. Zorcheva, D.N. Paskalev*

UNDERCARBOXYLATED OSTEOCALCIN IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS ON HEMODIALYSIS

¹Кафедра доклинической и клинической фармакологии и токсикологии, ²кафедра биохимии, молекулярной медицины и нутригеномики, ³Центр клинической лабораторной диагностики госпиталя Св. Марина, ⁴лаборатория клинической иммунологии госпиталя Св. Марина, ⁵Клиника эндокринологии госпиталя Св. Марина, ⁶Клиника нефрологии и диализа госпиталя Св. Марина Медицинского университета, г.Варна, Болгария

РЕФЕРАТ

Остеокальцин – витамин К-зависимый белок, секретируемый остеобластами. При дефиците витамина К отмечается повышение концентрации неактивной его фракции – некарбоксилированного остеокальцина (Глю-ОК). Хроническая болезнь почек ассоциируется с остеопорозом, а также субоптимальным статусом витамина К. **ЦЕЛЬЮ** данного исследования было оценить статус витамина К у женщин в периоде постменопаузы, получающих лечение гемодиализом с учетом уровня Глю-ОК, основываясь на идее о необходимости заместительной терапии витамином К. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** 78 женщин в постменопаузе были распределены на 3 группы: 1-я – женщины, получающие лечение гемодиализом; 2-я – контрольная группа с нормальной минеральной плотностью костей; 3-я группа с остеопорозом. Концентрацию Глю-ОК определяли иммунохимическим методом. Остеопороз верифицировали по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии лучевой кости. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Концентрация сывороточного Глю-ОК у гемодиализных пациенток была значимо повышена по сравнению с группой контроля и группой остеопороза при отсутствии значимых различий между двумя последними. У гемодиализных больных была выявлена достоверная положительная взаимосвязь между Глю-ОК и концентрацией паратгормона, а также между Глю-ОК и длительностью гемодиализа. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Повышение концентрации Глю-ОК у женщин в постменопаузе, получающих лечение гемодиализом, может свидетельствовать о тяжелом дефиците витамина К, однако возможно влияние и других факторов. Следовательно, необходимы дополнительные исследования для подтверждения необходимости заместительной терапии витамином К у данной категории больных.

Ключевые слова: остеокальцин, женщины в постменопаузе, гемодиализ.

ABSTRACT

Osteocalcin is a vitamin K-dependent protein secreted by osteoblasts. In vitamin K deficiency the fraction of the inactive, undercarboxylated osteocalcin (ucOC) is increased. Chronic kidney disease is associated with bone loss and there is evidence for a sub-optimal status of vitamin K in renal patients. **THE AIM** of the present study was to assess the vitamin K status in postmenopausal hemodialysis patients based on their ucOC level with the background idea to substantiate the need of vitamin K supplementation. **PATIENTS AND METHODS.** 78 postmenopausal women were divided into 3 groups: 1) women on hemodialysis; 2) a control group with normal bone mineral density; 3) osteoporosis group. Serum ucOC was measured immunochemically. Osteoporosis was verified by DEXA scan of the radius. **RESULTS.** Serum ucOC in hemodialysis women was significantly increased in comparison with control and osteoporosis group, which did not differ significantly between each other. In hemodialysis patients, a strong positive correlation was found between ucOC and parathormone and between ucOC and hemodialysis duration. **CONCLUSION.** The increase of ucOC in hemodialysis postmenopausal patients may indicate a severe vitamin K deficit, but other factors may also contribute. Therefore, additional investigation is needed to justify supplementation with vitamin K in these patients.

Key words: osteocalcin, postmenopausal women, hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Остеокальцин (ОК) является основным неколла-
гаеновым матриксным белком, секретируемым

зрелыми остеобластами. Это витамин К-зависи-
мый белок. При активации остеокальцина под дей-
ствием витамина К карбоксилируются 3 молеку-
лы гамма-глутамата. Считается, что способность
активного ОК связывать кальций через отрица-
тельно заряженные карбоксилированные гамма

Bistra Tz. Galunska. Department of Biochemistry, Molecular Medicine
and Nutrigenomics, Varna Medical University; 55 Marin Drinov St, 9002
Varna, Bulgaria; +359 52 677076; E-mail: bistra.galunska@gmail.com

остатки карбокси-глутамата, отражает процесс минерализации кости. Точный механизм действия ОК, однако, остается предметом обсуждения [1].

Часть ОК, произведенного остеобластами и не депонированная в костном матриксе, попадает в системный кровоток [2]. Вследствие этого его концентрация в крови может быть измерена и считается маркером функции остеобластов, т.е. формирования кости [3, 4]. С другой стороны – ОК может попадать в кровь при резорбции кости, а следовательно, рассматриваться как маркер остеопороза [5].

Интерпретации уровней общего ОК в оценке обмена костной ткани часто спорны. При субклиническом дефиците витамина К ОК в сыворотке остается некарбоксилированным (Глю-ОК), а следовательно, не участвующим в метаболизме кости [6, 7]. Глю-ОК считают более надежным маркером нарушенного обмена костной ткани, так как его концентрация увеличивается в некоторых случаях при остеопорозе [8, 9]. В клинических исследованиях было показано увеличение уровня Глю-ОК при возрастных изменениях плотности костной ткани [8, 10, 11]. В частности, Глю-ОК является хорошим предиктором переломов шейки бедра у женщин в постменопаузе [12, 13].

Клинические исследования показывают, что пищевой дефицит витамина К распространен в Западной Европе, особенно у детей и пожилых [14, 15, 16]. Субклинический дефицит витамина К был найден также у гемодиализных больных [17, 18], но это подтверждается не всеми исследователями [19]. М. Kohlmeier и соавт. [17] считают, что имеется взаимосвязь субоптимального уровня витамина К у гемодиализных больных с увеличением риска переломов и с высокой распространенностью гиперпаратиреоза.

Цель данного исследования состояла в том, чтобы оценить статус витамина К в постменопаузе у женщин, получающих лечение гемодиализом (ГД), и сравнить его со статусом витамина К у амбулаторных пациенток с остеопорозом и без него, для того, чтобы определить потребность в заместительной терапии витамином К у ГД-больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы обследовали 78 женщин, которых распределили на 3 группы по 26 человек в каждой:

1-я – женщины, получающие лечение ГД.

2-я – контрольная амбулаторная группа с нормальной минеральной плотностью костей.

3-я – амбулаторная группа женщин с остеопорозом.

Средний возраст пациенток составил $59,0 \pm 0,9$ года в контрольной группе, $65 \pm 1,4$ года в группе с остеопорозом и $61,0 \pm 1,3$ года в группе ГД. Средний индекс массы тела составил $27,9 \pm 0,9$ кг/м² в контрольной группе, $15,8 \pm 1,8$ кг/м² в в группе с остеопорозом и $24,5 \pm 0,9$ в группе ГД. Средняя длительность диализной терапии составила $37,6 \pm 6,5$ мес. Первичным заболеванием, обусловившим потребность в ГД, был хронический пиелонефрит (включая калькулезный) у 12, аутосомно-доминантный поликистоз почек у 7, хронический гломерулонефрит – у 2, гипертоническая болезнь – у 2 и другие заболевания – у 3 пациенток. Все участницы исследования подписали информированное согласие. Исследование было одобрено местным Комитетом по Этике Медицинского университета Варны.

Натощак 8 мл крови собирали в вакутейнеры, содержащие активирующий тромбоциты фактор (Greiner Bio-One, Kremsmuenster, Austria); у пациенток, получающих лечение ГД, кровь забирали до начала процедуры. Все пробы немедленно центрифугировали в течение 10 мин при 1500 g, затем замораживали при температуре -70°C . Сывороточный уровень Глю-ОК (нг/мл) определяли с использованием наборов EIA kit, TAKARA Bio. Inc. (Japan). Только у больных на ГД сразу же определяли концентрацию общего кальция и фосфатов (ммоль/л) при помощи цветового фотометрического теста и фотометрического ультрафиолетового теста на анализаторе Olympus Beckman-Coulter.

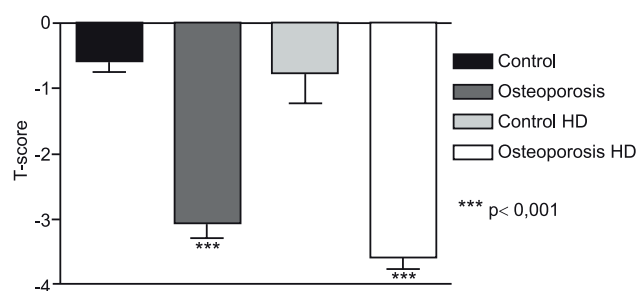


Рис. 1. Минеральная плотность костей (Т-показатель) у амбулаторных и ГД-больных.

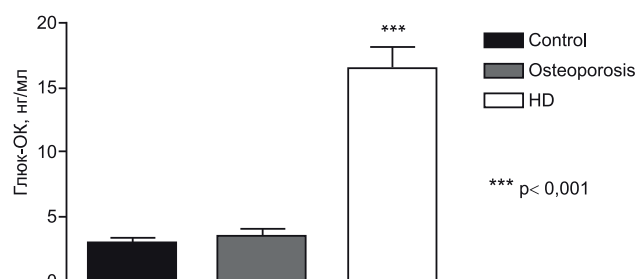


Рис. 2. Концентрация Глю-ОК в сыворотке крови амбулаторных и ГД-больных.

Корреляции между концентрацией Глю-ОК и различными показателями в группах пациенток

Таблица 1

Показатель	Диализные больные (группа 1)		Амбулаторные больные (группы 2 и 3)	
	Pearson r	p	Pearson r	p
Возраст	-0,49	0,01	0,05	NS
10-летняя вероятность значимых переломов	0,23	NS	0,24	0,09
10-летняя значимость переломов шейки бедра	0,19	NS	0,26	0,06

теопорозом на ГД (Т-показатель - $3,58 \pm 0,018$). Была выявлена тенденция, не достигающая статистической достоверности ($p=0,09$) более низкой минеральной плотности костей у

Остальные пробы венозной крови по 5 мл собирали в вакутейнеры с ЭДТА (Greiner Bio-One, Kremsmuenster, Austria) для определения паратгормона (iPTH). Пробы крови транспортировали на льду в лабораторию, немедленно центрифугировали при температуре 4°C в течение 210 мин при 1500 g, и концентрацию паратгормона (нг/л) определяли с использованием хемилюминесцентного набора (CLIA) kit on Immulite 2000.

Наличие остеопороза оценивали при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии лучевой кости. Т-показатель ниже $-2,5$ стандартного отклонения расценивали как доказательство остеопороза. 10-летний риск развития перелома шейки бедра и значимых остеопоретических переломов оценивали с использованием опросника FRAX. Все пациентки отвечали на опросник, состоящий из 34 шкал. Его результаты оценивали полуколичественно в отношении стиля жизни, включая потребление пищи, физическую активность, использование лекарственных препаратов и другие факторы риска остеопороза. При статистической обработке использовали t-критерий Стюдента и коэффициент корреляции Пирсона. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Различия между амбулаторными группами (контрольной и с остеопорозом) базировались на результатах костной денситометрии, представленных Т-показателем, который составил соответственно $-0,58 \pm 0,17$ и $-3,06 \pm 0,22$. Группу диализных больных также распределили на 2 части в зависимости от минеральной плотности костей: группу контроля на ГД (Т-показатель $-0,77 \pm 0,45$) и группу с ос-

больных с остеопорозом на ГД по сравнению с группой амбулаторных больных с остеопорозом (рис. 1).

Сывороточный уровень Глю-ОК у ГД-пациентов ($16,45 \pm 1,62$ нг/мл) был достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($3,01 \pm 0,36$ нг/мл), $p < 0,0001$. Не было выявлено различий между контрольной группой и амбулаторной группой с остеопорозом ($3,49 \pm 0,53$ нг/мл) (рис. 2).

Значимая обратная коррелятивная взаимосвязь была выявлена между Глю-ОК и возрастом только в группе ГД-больных. Корреляционная взаимосвязь между уровнем Глю-ОК и 10-летней вероятностью остеопоретических переломов шейки бедра и значимых остеопоретических переломов у амбулаторных больных, в отличие от группы ГД-больных, была на уровне пограничного значения (табл. 1). Не выявлено корреляций между Глю-ОК с индексом массы тела, длительностью менопаузы и Т-показателем.

У диализных больных была выявлена значимая позитивная корреляция между Глю-ОК и iPTH, а также между Глю-ОК и длительностью ГД (табл. 2). Корреляций между Глю-ОК и сывороточным кальцием, фосфатом и производением кальций-фосфат выявлено не было.

В отношении стиля жизни, по данным опросника, не было выявлено различий в потреблении зеленых листовых овощей и других продуктов, в степени физической активности и наличия факторов риска остеопороза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Некарбоксилированный остеокальцин признан в качестве маркера статуса витамина К. Дефицит витамина К ассоциируется с повышением сывороточного Глю-ОК. С другой стороны – часто находят взаимосвязь между Глю-ОК и минеральной плотностью костей, а так же с риском переломов у женщин в постменопаузе, также как и других состояний вторичного остеопороза, как, например, глюкокортикоид-индуцированный остеопороз [20], остеопороз при воспалительных заболеваниях кишечника [21] и т.п.

Таблица 2
Корреляции между концентрацией Глю-ОК и различными показателями у пациенток на диализе

Показатель	Пациенты на диализе	
	Пирсон	p
Паратгормон	0,52	0,008
Длительность терапии диализом	0,77	0,0001

Отсеопороз у больных с терминальной почечной недостаточностью является лишь частью широкого спектра метаболических костных проблем, объединяемых термином уремическая остеодистрофия [22]. Частота переломов костей возрастает при хронической болезни почек. Более того, переломы у пациентов с терминальной почечной недостаточностью ассоциируются с увеличением риска смерти [23]. Имеются свидетельства субоптимального статуса витамина К при хронической болезни почек [17, 18, 24], однако этот дефицит не всегда взаимосвязан с ОК и другими показателями костного метаболизма [18, 19].

У наших гемодиализных больных высокий уровень Глю-ОК отражал дефицит витамина К. Однако это не единственный фактор, который может объяснять такой уровень изучаемого показателя. Значимая корреляция между Глю-ОК и длительностью гемодиализа свидетельствует о взаимосвязи с основным заболеванием. Так, есть данные, свидетельствующие об аккумуляции ОК и его фрагментов при почечной недостаточности [25, 26, 27], хотя W. Farrugia, R. Melick [28] объясняют это больше почечным и печеночным метаболизмом ОК, чем его мочевой экскрецией. Значительное повышение уровня ОК у больных с почечной недостаточностью расценивается как комбинация снижения клиренса и повышения скелетной продукции [26]. Кроме того, повышение уровня ОК значительно отличается у пациентов с высокообменной и низкообменной почечной остеодистрофией [25, 27], что подразумевает лишь частичное участие почечной недостаточности в этом процессе.

Наши результаты подтверждают найденную другими исследователями положительную коррелятивную взаимосвязь между общим ОК [25, 26, 29], Глю-ОК или процентом Глю-ОК с iPTH. Возможно, что высокие уровни Глю-ОК отражают высокие уровни общего ОК и могут повторять его поведение. Однако может также быть различие между взаимоотношением ОК и Глю-ОК с iPTH, учитывая возможную разницу в происхождении этих двух фракций. Активный ОК вообще, как полагают, выделяется из костной ткани во время ее резорбции (этим можно объяснить корреляцию с iPTH, который стимулирует высокий обмен костной ткани), тогда как Глю-ОК не связывают с гидроксипатитом, и его увеличение должно, главным образом, отразить ухудшение гамма-карбоксилирования. Кроме того, было показано, что iPTH вовлечен в индукцию экспрессии гена ОК в остеобластах [30], что может объяснить, по крайней мере частично, увеличение концентрации ОК (включая

и Глю-ОК) у пациентов со вторичным гиперпаратиреозом.

Мы обнаружили обратную корреляцию Глю-ОК с возрастом у ГД-больных в отличие от амбулаторных пациенток. Аналогичные данные о здоровых женщинах опубликовали S.M. Kim и соавт. [10], когда сравнили у них уровень Глю-ОК в 10-летних возрастных интервалах. Наиболее высокие уровни показателя отмечались в группе 20–29 лет и вслед за ней в группе 50–59 лет. Авторы объясняют это более высоким обменом костной ткани в данных группах.

Средний возраст наших ГД-пациенток составил $64,6 \pm 1,2$ года (95% ДИ 62,1–67,2), а во 2-й и 3-й группах (без гемодиализа) $61,3 \pm 0,9$ года (95% ДИ 59,4–63,2). При относительно небольшой разнице в возрасте двух групп отмечалось увеличение Глю-ОК больше чем в 4 раза у ГД-пациенток, что связано с ведущим вкладом факторов, обусловленных основной почечной патологией.

Многие исследователи [11, 13, 31, 32] сообщают о непосредственной связи Глю-ОК с увеличенным риском остеопоротических переломов. Наши результаты показывают пограничную корреляцию с 10-летней вероятностью переломов шейки бедра и значимых переломов в соответствии с опросником FRAX только у амбулаторных пациенток. Недостоверность таких взаимоотношений у ГД-пациенток, видимо, обусловлена вмешательством многих факторов, связанных с хронической болезнью почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из представленных данных ясно, что информационная ценность Глю-ОК недостаточна для того, чтобы оценить статус витамина К у ГД-больных. Это происходит возможно из-за ряда факторов, которые затрудняют однозначную интерпретацию данного параметра. Дополнительная оценка доли Глю-ОК, основанная на измерении общего ОК, может дать лучшую возможность проникновения в суть роли этого витамин К-зависимого белка для метаболизма кости у почечных пациентов по сравнению с сопоставимыми по возрасту лицами без почечной патологии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы объяснить проблему и уточнить рекомендации для заместительной терапии витамином К у больных на ГД, чтобы предотвратить развитие осложнений, связанных с потерей костной массы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Oldenburg J, Marinova M, Muller-Reible C, Watzka M. In: Litwack G, ed. *Vitamin K*. Academic Press, Elsevier, 2008; 46

2. Price PA, Parthamore JG and Deftos LJ. New biochemical marker for bone metabolism. Measurement by radioimmunoassay of bone GLA protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease. *J Clin Invest* 1980; 66, 878-83
3. Urena P, de Vernejoul M. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int* 1999; 55:2141-2156
4. Brown JP, Delmas PD, Malaval L, Edouard C et al. Serum bone Gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1984; 1(8386):1091-1093
5. Ivaska K. *Osteocalcin. Novel insights into the use of osteocalcin as a determinant of bone metabolism*. PhD thesis, 2005:26
6. Adams J, Pepping J. Vitamin K in the treatment and prevention of osteoporosis and arterial calcification. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62(15):1574-1581
7. Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H et al. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(1):74-79
8. Plantalech L, Guillaumont M, Vergnaud P, Leclercq M et al. Impairment of gamma carboxylation of circulating osteocalcin (bone gla protein) in elderly women. *J Bone Miner Res* 1991; 6(11):1211-1216
9. Vermeer C, Hamulyak K. Pathophysiology of vitamin K-deficiency and oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 1991; 66:153-159
10. Kim SM, Kim KM, Kim BT, Joo NS et al. Correlation of undercarboxylated osteocalcin (ucOC) concentration and bone density with age in healthy Korean women. *J Korean Med Sci* 2010; 25(8):1171-1175
11. Szulc P, Arlot M, Chapuy MC, Duboeuf F et al. Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1591-1595
12. Arunakul M, Niempoog S, Arunakul P, Bunyaratavej N. Level of undercarboxylated osteocalcin in hip fracture Thai female patients. *J Med Assoc Thai* 2009; 92 [suppl 5]:S7-11
13. Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Breart G et al. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; (3):719-724
14. Vermeer C, Shearer MJ, Zittermann A, Bolton-Smith C et al. Beyond deficiency: potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. *Eur J Nutr* 2004; 43(6):325-335
15. Bugel S. Vitamin K and bone health in adult humans. *Vitam Horm* 2008; 78:393-416
16. McCann JC, Ames BN. Vitamin K, an example of triage theory: is micronutrient inadequacy linked to diseases of aging? *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 889-907
17. Kohlmeyer M, Saupe J, Shearer M, Schaefer K et al. Bone health of adult hemodialysis patients is related to vitamin K status. *Kidney Int* 1997; 51:1218-1221
18. Pilkey M, Morton R, Boffa B et al. Subclinical vitamin K deficiency in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(3):432-439
19. Maiyszko J, Woiczyski S, Skrzydlewska E, Maiyszko JS et al. Vitamin K Status in Relation to Bone Metabolism in Patients with Renal Failure. *Am J Nephrol* 2002; 22:504-508
20. Eastell R, Chen P, Saag G, Burshell AL et al. Bone formation markers in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate. *Bone* 2010; 46(4):929-934
21. Gilman J, Shanahan F, Cashman KD. Altered levels of biochemical indices of bone turnover and bone-related vitamins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1007-1016
22. Ersoy F. Osteoporosis in the elderly with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2007; 39(1):321-331
23. Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. *Kidney Int* 2008; 74(6):721-731
24. Holden RM, Iliescu E, Morton AR, Booth SL. Vitamin K status of canadian peritoneal dialysis patients. *Periton Dial Internat* 2008; 28(4):415-417
25. Malluche HH, Faugere MC, Fanti P, Price PA. Plasma levels of bone Gla-protein reflect bone formation in patients on chronic maintenance dialysis. *Kidney Int* 1984; 26(6):869-874
26. Epstein S, Traberg H, Raja R, Poser J. Serum and dialysate osteocalcin levels in hemodialysis and peritoneal dialysis patients and after renal transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60(6): 1253-1256
27. Charhon SA, Delmas PD, Malaval L, Chavassieux PM et al. Serum bone Gla-protein in renal osteodystrophy: comparison with bone histomorphometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63(4): 892-897
28. Farrugia W, Melick R. Metabolism of osteocalcin. *Calcified Tis Intern* 1986; 39(4):234-238
29. Joffe P, Heaf G, Hyldstrup L. Osteocalcin: A non-invasive index of metabolic bone disease in patients treated by CAPD. *Kidney Int* 1994; 46: 838-846
30. Yu S, Franceschi RT, Luo M, Zhang X et al. Parathyroid hormone increases activating transcription factor 4 expression and activity in osteoblasts: requirement for osteocalcin gene expression. *Endocrinology* 2008; 149(4): 1960-1968
31. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Serum undercarboxylated osteocalcin and the risk of hip fracture. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(3):717-718
32. Binkley N, Harke J, Krueger D, Engelke J et al. Vitamin K treatment reduces undercarboxylated osteocalcin but does not alter bone turnover, density, or geometry in healthy postmenopausal north american women. *J Bone Min Res* 2009; 24(6):983-991

Поступила в редакцию 09.06.2011 г.

Принята в печать 30.06.2011 г.

© С.Х.Аль-Шукри, С.Ю.Боровец, В.Я.Дубинский, Р.Д.Засеев, 2011
УДК 616.65.65-006.6-08.837.3(047)

С.Х. Аль-Шукри¹, С.Ю. Боровец¹, В.Я. Дубинский¹, Р.Д. Засеев¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗОЛИРОВАННОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ HIFU-ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы)

S.H. Al-Shukri, S.Yu. Borovets, V. Ya. Dubinskyi, R.D. Zaseev

RESULTS OF PROSTATE CARCINOMA HIFU-THERAPY ISOLATED AND COMBINED APPLICATION (literature review)

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

РЕФЕРАТ

В последние годы все большее внимание исследователи разных стран уделяют вопросам использования высокоинтенсивного сфокусированного ультразвукового излучения (HIFU) для лечения больных, страдающих раком предстательной железы (РПЖ). Считается, что HIFU-терапия показана и может применяться при всех стадиях РПЖ: при локализованных формах, если радикальную простатэктомию выполнить невозможно, а также при возникновении местного рецидива и в качестве дополнительного лечения, направленного на уменьшения массы опухолевой ткани. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что HIFU-терапия связана с низким риском развития послеоперационных осложнений, легче переносится больными. Данный вид лечения может быть назначен в качестве первичного при РПЖ, в частности, рекомендован пожилым больным (в возрасте старше 70 лет), при РПЖ на стадии T₁-T₂ NoMo, при сумме баллов по шкале Глисона < 7 баллов, уровне ПСА в плазме крови < 15 нг/мл и объеме простаты < 40 см³. У этих больных ниже риск биохимического, местного рецидивирования, появления отдаленных метастазов, а также выше показатель канцероспецифической и общей пятилетней безрецидивной выживаемости. При этом остается актуальным дальнейшее изучение отдаленных результатов HIFU-терапии, а также использования данного метода в комбинации с другими, применяемыми при РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лечение, высокоинтенсивное сфокусированное ультразвуковое излучение (HIFU).

ABSTRACT

Last years researchers of different countries pay more attention to questions of high intensity focused ultrasound (HIFU) usage for patients with prostate carcinoma treatment (PC). It is a belief that HIFU-therapy is prescribed and can be applied at all PC stages: at localized forms if curative prostatectomy is impossible and also at occurrence of local relapse and as additional treatment directed on tumor tissue mass reduction. Analysis of literature statistics shows that HIFU-therapy is connected with low risk of postoperative complications progression, is easier tolerated by patients. This treatment can be prescribed as primary at PC particularly it is recommended to elderly patients (elder than 70 years) with PC at T₁-T₂ NoMo stage, with score < 7 points on Gleason scale, PSA level in blood plasma < 15 ng/ml and prostate volume < 40 cm³. At these patients biochemical, local recurring, metastasis spread risk is lower, and also cancerospecific and 5 years disease free survival factor is higher. Thus further investigation of HIFU-therapy late results is still actual and also usage of this method combined with other applied methods at PC.

Key words: Prostate carcinoma, treatment, High Intensity Focused Ultrasound (HIFU).

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы все большее внимание исследователей разных стран уделяется вопросам использования высокоинтенсивного сфокусированного ультразвукового излучения (HIFU) для лечения больных, страдающих раком предстательной железы (РПЖ). В США, благодаря ранней диаг-

ностике, рак простаты в настоящее время занимает первое место среди злокачественных опухолей других локализаций. Это привело к резкому увеличению числа пациентов, нуждающихся в лечении. Радикальная простатэктомию – стандартный метод лечения локализованных форм РПЖ у больных с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет. Хирургический метод позволяет добиваться хорошей 5- и 10-летней выживаемости [1]. Однако даже после внедрения в широкую прак-

Дубинский В.Я. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии. Тел.: (812)-234-66-57; E-mail: dubinskyvlad@mail.ru

тику нервосберегающей техники радикальной простатэктомии частота осложнений после данного вмешательства все же остается высокой [2, 3].

Для лечения больных с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет, а также для тех, кто отказался от операции из-за возможных осложнений, предложены ряд альтернативных методов лечения. Хорошие результаты получены при использовании 3-мерного конформного облучения, брахитерапии, криоабляции предстательной железы [4–8]. Однако в случае недостаточной эффективности повторное применение данных методик невозможно, а выполнение радикальной простатэктомии связано с достаточно высоким риском недержания мочи, эректильной дисфункции и развитием других осложнений, что во многом зависит от квалификации хирурга.

HIFU способно вызывать коагуляционный некроз тканей. Сфокусированные ультразвуковые волны, испускаемые трансдуктором, поглощаются на площади мишени (опухолевой ткани простаты), оказывая термическое (кавитационное) воздействие и не повреждая при этом ткани вне зоны излучения [9].

Данный метод используется в США с 1996 г. Считается, что HIFU-терапия показана и может применяться при всех стадиях РПЖ: при локализованных формах, если радикальную простатэктомию выполнить невозможно, при наличии локального опухолевого процесса в предстательной железе, при возникновении местного рецидива и в качестве дополнительного лечения, направленного на уменьшения массы опухолевой ткани.

Результаты применения HIFU-терапии в качестве первичного метода лечения при раке предстательной железы

К настоящему времени в литературе имеются данные, позволяющие оценить эффективность HIFU-терапии при лечении больных с РПЖ, которым никакого другого метода лечения ранее не проводилось. Так, V. Misrai и соавт. [10] обследовали 119 пациентов с клинически локализованным РПЖ, которые были подвергнуты HIFU-терапии на аппарате Ablatherm (Франция). Больных разделили согласно группам риска, предложенными D'Amico. Ни один пациент не подвергался неоадъювантной гормонотерапии. Средняя продолжительность наблюдения составила 3,9 года (от 1,0 до 6,8 года). У 52 пациентов отмечался биохимический рецидив: у 26, 23 и у 3 пациентов из групп низкого, среднего и высокого риска рецидивирования соответственно. При уни- и мультивариантном анализе отмечалась статистическая зависимость между

уровнем простата специфический антиген (ПСА) перед операцией > 10 нг/мл, повышением уровня ПСА > 1 нг/мл в послеоперационном периоде и риском биохимического рецидива ($p < 0,05$). Пятилетняя выживаемость без возникновения биохимического рецидивирования составила 30% без статистически значимых различий в группах больных с низкой и средней степенью риска развития рецидива. Ни один из 119 пациентов не умер от прогрессии рака предстательной железы после вмешательства.

Похожие результаты были получены L. Poissonnier и соавт. [11], которые проанализировали результаты лечения 120 больных с РПЖ на стадии T₁-T₂ и уровнем ПСА в плазме крови – 10 нг/мл и менее при невозможности выполнения радикальной простатэктомии по тем или иным причинам. Всем больным была проведена высокоинтенсивная ультразвуковая фокусированная абляция (HIFU) на аппаратах ABLATHERM. Среднее количество процедур HIFU из расчета на одного пациента равнялось $1,5 \pm 0,7$, средняя продолжительность катетеризации уретры после манипуляции составила 9 дней, средний период последующего наблюдения – 27 (от 3 до 96) мес. По результатам биопсии простаты, выполняемой в течение периода наблюдения, раковых клеток не было обнаружено у 103 (86%) пациентов. Шести больным потребовалось назначение дополнительных методов лечения (гормонотерапии – у 2 человек, лучевой терапии – у 4 человек). Безрецидивная выживаемость достигала 76,9%, при этом она оказалась выше ($p < 0,05$) у больных со степенью злокачественности опухоли по шкале Глисона от 2 до 6 баллов – 85,4%, чем при сумме баллов от 7 до 10 – 61,3%.

H.J. Kiehl и соавт. [9] выполнили 73 процедуры HIFU 62 пациентам в период с 1997 по 2000 г. Результаты лечения оказались следующими: стойкая ремиссия без рецидивов и повышения уровня ПСА более 4 нг/мл была отмечена у 33 из 48 (68,7 %) пациентов, резидуальный РПЖ при уровне ПСА < 4 нг/мл – у 8 из 48 (16,7%) пациентов, а неблагоприятный исход с резидуальными очагами опухоли и уровнем ПСА > 4 нг/мл – у 7 из 48 (14,6%) пациентов (четверым из них был в последующем назначен курс гормонотерапии). У двух больных развилось осложнение – уретральный свищ (им проводился курс лучевой терапии), у троих – стрессовое недержание мочи в результате выполненных процедур трансуретральной резекции (ТУР) простаты после HIFU-терапии. У 20 (32,3%) пациентов понадобились трансуретральные вмешательства для удаления некротических масс или

устранения стриктур уретры, или шейки мочевого пузыря.

T. Uchida и соавт. [12] опубликовали предварительные результаты применения HIFU-терапии при лечении пациентов с раком простаты на стадии T1b-2 N₀M₀. Они выполнили 28 процедур 20 пациентам с гистологически подтвержденным РПЖ. Использовали аппарат Sonablate-200. Проанализированы исходы вмешательств через 6 и более (в среднем 13,5) мес. Полный ответ на лечение был достигнут у всех больных, что подтверждалось отрицательными результатами биопсии, проведенной после процедуры HIFU, и отсутствием биохимического рецидива. Из этих 20 пациентов у 13 (65%) уровень ПСА в плазме крови был менее 0,5 нг/мл, у 5 (25%) – от 0,5 до 1,0 нг/мл, у 2 (10%) уровень ПСА составил от 1,01 до 2,0 нг/мл. Из осложнений отмечены следующие: ректоуретральный свищ – у 1 пациента, стриктура уретры – у 2 пациентов, одному пациенту потребовалось выполнение трансуретральной резекции простаты по поводу хронической задержки мочеиспускания.

A. Gelet [13] и соавт. исследовали группу из 82 пациентов (средний возраст – 71,0 ± 5,7 года) с гистологически верифицированным раком простаты (стадия T₁ – T₂), которые были подвергнуты HIFU-терапии на аппарате Ablatherm в связи с имеющимися противопоказаниями к радикальной простатэктомии. Средний срок наблюдения после вмешательства составлял 17,6 (от 3 до 68) мес. Среднее значение сывороточного ПСА составляло 8,11 ± 4,64 нг/мл, средняя величина объема простаты – 34,9 ± 17,4 см³. Критериями опухолевой прогрессии были положительные результаты биопсии вне зависимости от уровня ПСА, а также три последовательных подъема уровня ПСА (на 0,75 нг/мл или больше при его определении через каждые 3 мес после сеансов HIFU-терапии) при отрицательных результатах биопсии. Безрецидивная выживаемость составила 62% при отсутствии у больных признаков опухолевой прогрессии в течение 60 мес. В частности, процент безрецидивного течения заболевания в группе больных (50 человек) с умеренной степенью риска (уровень ПСА < 15,0 нг/мл, сумма Глисона < 8 баллов, объем простаты 40 см³, число биоптатов простаты, содержащих раковые клетки < 5) составил 68%. Аналогичный показатель у группы (32 человека) с низкой степенью риска опухолевой прогрессии (ПСА < 15,0 нг/мл, сумма Глисона < 7 баллов) составил 83%.

C.G. Chaussy и S. Thuroff [14] исследовали 65 мужчин с подтвержденным диагнозом локализованного рака простаты, без определяемых отдаленных метастазов, у которых по тем или иным причинам имелись противопоказания к выполнению радикаль-

ной простатэктомии. После профилактической надлобковой цистостомии пациенты были подвергнуты HIFU-терапии при помощи аппарата Ablatherm под эпидуральной анестезией. Эффект HIFU-терапии оценивали по уровню ПСА в плазме крови и результатам биопсии простаты. Средний период наблюдения составил 10 (от 1 до 18) мес. Летальных исходов во время или после вмешательства не было. Резидуальный РПЖ был выявлен у 35% пациентов, у которых HIFU-терапии были подвергнуты только зоны, непосредственно пораженные опухолью по данным биопсии, и только у 17% больных, у которых воздействию HIFU-терапии подвергалась вся предстательная железа. Повторное лечение было проведено через 1 мес, а через 3 мес объем простаты был на 10–20% ниже исходного. У 3 пациентов развились проктиты, связанные с близким расположением очагов рака к прямой кишке и воздействием излучения на кишку.

В исследовании коллектива авторов во главе с S. Muto [15] 70 пациентов подверглись HIFU-терапии на оборудовании Sonablate-500 (Focus Surgery, IN, USA). У пациентов с РПЖ, ограниченным одной долей простаты по результатам мультифокальной биопсии, аблации подвергалась вся периферическая зона и половина переходной зоны (фокальная терапия). В других случаях пациентам выполняли аблацию всей предстательной железы (общая терапия). Контрольная биопсия проводилась через 6 и 12 мес после лечения. Также оценивался уровень ПСА в плазме крови до и после HIFU-терапии. Двухлетняя безрецидивная выживаемость при отсутствии биохимического рецидива в группах пациентов с низким, средним и высоким риском составила 85,9, 50,9 и 0% соответственно (p < 0,005). Через 12 мес у 40 из 49 (81,6%) больных признаки РПЖ отсутствовали (по результатам биопсии), в том числе у 84,4% больных – после общей терапии и у 76,5% – после фокальной. Двухлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов с низким и средним риском составила 90,9 и 49,9% соответственно, из них у 83,3% больных, подвергшихся общей терапии, и у 53,6% – после фокальной. Уровень тестостерона в сыворотке крови постепенно снижался у всех больных после проведенной общей терапии, в то время как после фокальной – оставался без изменений. При этом неoadъювантной андрогенной депривации не выполняли.

T. Uchida и соавт. [16] изучили частоту выживаемости без биохимического рецидивирования у 181 больного через 1, 3 и 5 лет после HIFU-терапии на аппарате Sonablate (USA). Средняя продолжительность наблюдения составила 18,0 мес (от 4 до 68), и достигла 84, 80 и 78%, соответственно. Трехлетняя

выживаемость без биохимического рецидивирования для пациентов с уровнем ПСА перед лечением <10 нг/мл, от 10 до 20 нг/мл и >20 нг/мл составила 94, 75 и 35% соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, уровень ПСА перед лечением может выступать в качестве независимого предиктора рецидивирования, о чем также свидетельствуют данные других исследователей [17]. Отсутствие повышения уровня ПСА после выполненных сеансов HIFU-терапии, безусловно, свидетельствуют об эффективности проведенного лечения [18].

L. Poissoner и соавт. [19] приводят сведения о результатах лечения 227 больных с РПЖ с локализованным раком предстательной железы на стадии T₁₋₂ с уровнем ПСА антигена ≤ 15 нг/мл, показателем Глисона ≤ 7 баллам, объемом простаты ≤ 40 см³ на аппарате Ablatherm. В послеоперационном периоде контролировали уровень ПСА, при повышении которого через 3 мес после HIFU выполняли биопсию простаты. Результаты лечения считали неудовлетворительными, если обнаруживали раковые клетки в простате по результатам биопсии или уровень ПСА в плазме крови повышался до 1 нг/мл. Средняя продолжительность наблюдения составила 27 ± 20 (от 12 до 121) мес. У 86% больных, по данным контрольной биопсии простаты, раковых клеток выявлено не было. Частота безрецидивной выживаемости составила 66%, при этом у 90% больных с уровнем ПСА до 4 нг/мл, у 57% – от 4,0 до 10 нг/мл и 61% – от 10,1 до 15 нг/мл. Частота недержания мочи и склероза шейки мочевого пузыря равнялась 28 и 9% соответственно.

Результаты комбинированного применения HIFU-терапии с другими методами лечения рака предстательной железы

В литературе имеются сведения о результатах комбинирования использования HIFU-терапии с другими методами, применяемыми для лечения больных, страдающих РПЖ. Так, E. Zacharakis и соавт. [20] описали 31 случай лечения орган-локализованного гистологически подтвержденного рецидива РПЖ, возникшего после ранее выполненной наружной лучевой терапии простаты. HIFU-терапию выполняли на аппарате Sonablate 500. Средний возраст пациентов составил 65 лет (от 57 до 80 лет), средний уровень ПСА перед операцией был 7,73 нг/мл (от 0,20 до 20,0 нг/мл). После проведенного лечения пациентов наблюдали в среднем 7,4 мес. Среди побочных эффектов лечения были отмечены следующие: стриктура простатического отдела уретры вследствие некроза тканей – у 11 из 31 (36%), воспаление мочевых путей или дизурия – у восьми (26%), недержание мочи – у двух (7%), прямоки-

шечно-уретральный свищ – у двух (7%) больных. У половины пациентов уровень ПСА был ниже 0,2 нг/мл в течение периода наблюдения. У трех пациентов диагностированы признаки отдаленного метастазирования, у двух – местного рецидивирования. Таким образом, HIFU-терапия, выполненная после наружной лучевой терапии предстательной железы, оказалась эффективной у 71% больных.

C. Chaussy, S. Thuroff [21] проанализировали результаты лечения 271 больного, которым выполняли HIFU-терапию или комбинированное лечение с трансуретральной резекцией простаты (ТУРП). Критериями включения в исследование были: наличие локализованного РПЖ, отсутствие ранее проводимого лечения этой болезни в прошлом, уровень ПСА в плазме крови менее 15 нг/мл. Всем пациентам ТУРП и HIFU выполнялись под спинальной анестезией. Для HIFU применялся аппарат Ablatherm (Франция). Оценивали следующие показатели: низшая точка ПСА и динамика ПСА в плазме крови, данные гистологического исследования, показатели шкалы IPSS и др. Пациенты были разделены на 2 группы: первая – 96 пациентов, которым выполняли только HIFU, и вторая – 175 пациентов, которым HIFU-терапию выполняли в сочетании с ТУРП. По данным проведенного исследования, были выявлены существенные преимущества по многим критериям в группе больных, получавших сочетанное лечение. Показатели у больных в первой и второй группах (соответственно) оказались нижеследующими: длительность катетеризации уретры – 40 и 7 дней; частота недержания мочи – у 15,4 и 6,9% больных; частота инфицирования верхних мочевых путей – у 47,9 и 11,4% больных; индекс по шкале IPSS – 8,91 и 3,37 баллов. Необходимость повторного лечения возникала у 25% больных первой группы, тогда как лишь у 4% больных второй группы. Все это свидетельствует о том, что при комбинированном лечении (HIFU-терапии и ТУР простаты) результаты лечения лучше.

T. Uchida и соавт. [22] описывают результаты лечения 250 пациентов, которые подвергались HIFU-терапии по поводу локализованной аденокарциномы предстательной железы. Из них 154 больным предварительно назначали неоадьювантную гормонотерапию, а 96 больным – нет. Результаты лечения считали неудовлетворительными при обнаружении раковых клеток (по результатам биопсии простаты) через 6 мес после HIFU-терапии. Для определения зависимости между использованием HIFU с/без неоадьювантной андрогенной супрессией и эффективностью лечения использовали множественный регрессионный анализ. Частота неудовлетворительных результатов лечения незначительно ниже у па-

циентов, получавших неoadъювантную андрогенную супрессию – 31%, тогда как если ее не проводили – 34% ($p=0,119$).

В исследование J.Lu и соавт. [23] было включено 57 пациентов, 27 из них – с локализованным, 30 – с распространенным раком предстательной железы, которые подверглись трансректальной HIFU-терапии при помощи устройства Sonablate-500. Больным с локализованным РПЖ выполняли только трансректальную HIFU-терапию, в то время как с распространенным – в комбинации с андрогенной депривацией (андрогенной блокадой). Средняя продолжительность HIFU-терапии составила 111 (от 86 до 153) мин, продолжительность госпитализации – 3,2 (от 2 до 18) дня, а длительность послеоперационного наблюдения – 18 (от 6 до 30) мес. Частота безрецидивной выживаемости через 1, 2 и 3 года в группе больных с локализованным раком простаты составила 86, 81 и 79% соответственно. В группе больных с распространенным РПЖ объем простаты снизился более чем на 50%, что происходило в среднем через 8 (от 3 до 24) мес после лечения. Серьезных осложнений, включая уретроректальные свищи, недержание мочи, отмечено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что HIFU-терапия связана с низким риском развития послеоперационных осложнений, легче переносится больными. Данный вид лечения может быть назначен в качестве первичного при РПЖ, в частности, рекомендован пожилым больным (в возрасте старше 70 лет), при РПЖ на стадии T₁-T₂ NoMo, сумме баллов по шкале Глисона < 7 баллов, уровне ПСА в плазме крови < 15 нг/мл и объеме простаты < 40 см³. У этих больных ниже риск биохимического, местного рецидивирования, появления отдаленных метастазов, а также выше показатель канцероспецифической и общей безрецидивной пятилетней выживаемости. При этом остается актуальным дальнейшее изучение отдаленных результатов HIFU-терапии, а также использования данного метода в комбинации с другими, применяемыми при РПЖ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Петров СБ, Велиев ЕИ. Хирургическое лечение локализованных форм рака предстательной железы. *Практическая онкология* 2001; 6(2): 50–52
2. Петров СБ, Велиев ЕИ. Опыт лечения эректильной дисфункции у больных после радикальной простатэктомии. *Андрология и генитальная хирургия* 2000; 1: 62–63
3. Велиев ЕИ, Петров СБ. Рак предстательной железы: диагностика и результаты хирургического лечения локализованных и местнораспространенных форм. *Рус мед журн* 2001; 9(13–14): 564–567

4. Павлов АС, Костромина КН, Симакина ЕП. Лучевая терапия в лечении рака предстательной железы. *Матер Пленума правления Российского общества урологов*. М., 1999: 149–153
5. Zeitman AL, Coen JJ, Shipley WU. Radical radiation Therapy in the management of prostate adenocarcinoma: the initial prostate specific antigen value as a predictor of treatment outcome. *J Urol* 1994; 151(2): 640–645
6. Chauvenic L, Flam T, Servois V, N Guyen D, Rosenwald JC. Prostatic brachytherapy: an alternative therapy. Review of the literature. *Cancer Radiother* 2000; 4(4): 253–264
7. Zisman A, Leibovich D, Siegel YI. Prostate cryoablation without an insertion kit using direct transperineal placement of ultrathin freezing probes. *Techniq Urol* 2000; 6(1): 34–36
8. Zisman A, Pantuck AJ, Cohen JK, Belldegrin AS. Prostate cryoablation using direct transperineal placement of ultrathin probes through a 17-gauge brachytherapy template – technique and preliminary results. *Urology* 2001; 58(4): 988–993
9. Kiel HJ, Wieland WF, Rossler W. Local control of prostate cancer by transrectal HIFU-therapy. *Arch Ital Urol Androl* 2000; 72(4): 313–319
10. Misrai V, Roupert M, Chartier-Kastler E, Comperat E et al. Oncologic control provided by HIFU therapy as single treatment in men with clinically localized prostate cancer. *World J Urol* 2008; 26 (5): 481–485
11. Poissonnier L, Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R et al. Results of transrectal focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer. *Prog Urol* 2003; 13(1): 60–72
12. Uchida T, Sanghvi NT, Gardner TA, Koch MO et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b–N0M0 localized prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 2002; 59(3): 394–399
13. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouviere O et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. *J Endourol* 2000; 14(6): 519–528
14. Chaussy CG, Thuroff S. High-intensive focused ultrasound in localized prostate cancer. *J Endourol* 2000; 14(3): 293–299
15. Muto S, Yoshii T, Saito K, Kamiyama Y et al. Focal therapy with high-intensity-focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38(3): 192–199
16. Uchida T, Ohkusa H, Yamashita H, Shoji S et al. Five years experience of transrectal high-intensity focused ultrasound using the Sonablate device in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Urol* 2006; 13(3): 228–233
17. Ganzer R, Rogenhofer S, Walter B, Lunz JC. PSA nadir is a significant predictor of treatment failure after high-intensity focussed ultrasound (HIFU) treatment of localised prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53(3): 547–553
18. Lee HM, Hong JH, Choi HY. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; 9(4):439–443
19. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, Curiel L. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007; 51(2): 381–387
20. Zacharakis E, Ahmed HU, Ishaq A, Scott R et al. The feasibility and safety of high-intensity focused ultrasound as salvage therapy for recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy. *BJU Int* 2008; 102(7): 786–792
21. Chaussy C, Thuroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. *Curr Urol Rep* 2003; 4(3): 248–252
22. Uchida T, Illing RO, Cathcart PJ, Emberton M. The effect of neoadjuvant androgen suppression on prostate cancer-related outcomes after high-intensity focused ultrasound therapy. *BJU Int* 2006; 98(4):770–772
23. Lu J, Chen ZY, Wang W, Zhang YF. Transrectal high-intensity focused ultrasound with the Sonablate 500 for the treatment of prostate cancer. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007; 13(11): 1005–1008

Поступила в редакцию 21.02.2011 г.

Принята в печать 18.05.2011 г.

© С.Х.Аль-Шукри, И.В.Кузьмин, 2011
УДК 616.65-007.61-08

С.Х. Аль-Шукри¹, И.В. Кузьмин¹

ПРОСТАГУТ-ФОРТЕ В ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

S.H. Al-Shukri, I.V. Kuzmin

PROSTAGUT-FORTE IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA TREATMENT

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ было изучение эффективности препарата растительного происхождения Простагут-форте в лечении больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено лечение 86 больных с ДГПЖ, клинически проявляющейся симптомами нижних мочевых путей. Всем больным назначали простагут-форте по 1 капсуле (280 мг) 2 раза в сутки на протяжении 6 мес в виде монотерапии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Полученные данные показали эффективность применения простагута-форте у больных с ДГПЖ. На улучшение симптоматики к концу 1-го месяца лечения указали 68 (79,1%) больных, к концу 3-го месяца – 72 (83,7%) больных, а концу 6-го месяца – 76 (88,4%) больных. В указанные сроки уменьшение суммы баллов по шкале I-PSS составило соответственно –31,9, –38,6 и –41%. Субъективное улучшение сопровождалось позитивной динамикой показателей, характеризующих отток мочи из мочевого пузыря. К окончанию лечения максимальная скорость потока мочи выросла в среднем на +30,8%, а объем остаточной мочи уменьшился на –48,4%. Достоверного изменения размеров предстательной железы и уровня простата специфического антигена (ПСА) в процессе лечения не отмечено. Наиболее быстрый эффект наблюдали в первый месяц терапии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведенное исследование показало, что назначение простагута-форте способствует уменьшению интенсивности клинических проявлений ДГПЖ. Лечебное действие простагута-форте основано на наличии у препарата антиандрогенного, противовоспалительного и иммуномодулирующего эффекта. Применение препарата при лечении больных с ДГПЖ можно считать патогенетически обоснованным, поскольку он оказывает влияние на основные звенья патогенеза заболевания.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, лечение, простагут-форте.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДГТ – дигидротестостерон

ИВО – инфравезикальная обструкция

ПСА – простатический специфический антиген

СНМП – симптомы нижних мочевых путей

I-PSS – International Prostate Symptom Score

ABSTRACT

THE AIM of the research was investigation of Prostagut-forte phytogetic drug efficiency in treatment of BPH patients. **PATIENTS AND METHODS.** Treatment was provided for 86 patients with BPH, clinically manifested by symptoms of lower urinary tract. All patients were assigned 1 capsule of prostagut-forte (280 mg) 2 times a day during 6 months as monotherapy. **RESULTS.** Obtained data shown efficiency of prostagut-forte usage at patients with BPH. 68 patients (79,1%) at the end of treatments 1 month pointed out symptomatology improving. In quoted period score decreasing on I-PSS scale compounds accordingly – 31,9%, –38,6% and –41%. The subjective improvement accompanied by increasing of measurements characterising urine outflow from urinary bladder. Maximal urine flow speed average increased on +30,8% and residual urine volume decreased on –48,4% to the end of treatment. Evidential prostate size and PSA level alteration is not noticed during treatment. Most quick effect was noticed at first therapy month. **CONCLUSION.** Provided research approved that prostagut-forte prescription inspires clinical BPH appearances intensity decreasing. Prostagut-forte therapeutic action based on occurrence antiandrogenic, anti-inflammatory and immunomodulatory effect in preparation. Application during treatment of patients with BPH may consider pathogenetic reasonably, as long as it influences on basic disease pathogenesis component.

Key words: Benign prostate hyperplasia, treatment, Prostagut-forte.

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является наиболее распространен-

ным заболеванием у мужчин старше 50 лет. На ее долю приходится более трети всех регистрируемых заболеваний в этой возрастной группе [1].

В современной урологии под термином ДГПЖ обозначают несколько различающихся понятий. Впервые, выделяют гистологическую ДГПЖ. На

Кузьмин И.В. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, тел.: (812) 234-19-54, E-mail: kuzminigor@mail.ru

микроструктурном уровне ДГПЖ представляет собой гиперплазию железистых и стромальных клеток предстательной железы. Установлено, что гистологические признаки ДГПЖ практически отсутствуют у мужчин в возрасте до 30 лет, редки у пациентов в возрасте от 30 до 50 лет, однако у мужчин старше 50 лет частота их обнаружения прогрессивно увеличивается. Так, ДГПЖ выявляют у 42% мужчин в возрасте от 51 до 60 лет, у более 70% – в возрасте от 61 до 70 лет и почти у 90% – в возрасте от 81 до 90 лет [2].

Для практических врачей значительно большее значение имеет так называемая клиническая ДГПЖ. Необходимо отметить, что это понятие не тождественно термину гистологическая ДГПЖ. Клиническая ДГПЖ наблюдается у значительно меньшего числа пациентов, чем гистологическая. Клинически ДГПЖ проявляется ирритативными и обструктивными симптомами, получившими общее название симптомы нижних мочевых путей (СНМП). В этой связи необходимо отметить, что значимость ДГПЖ обусловлена не высокой распространенностью ее гистологической формы, а развитием связанных с ней клинических проявлений, в первую очередь инфравезикальной обструкции (ИВО). Именно нарушение оттока мочи из мочевого пузыря ответственно за появление клинических симптомов и развитие тяжелых осложнений заболевания. Поэтому лечебные мероприятия при ДГПЖ должны быть направлены, в первую очередь, на восстановление оттока мочи из мочевого пузыря.

Длительное время основным методом лечения ДГПЖ являлся оперативный. Однако в последние десятилетия в связи с активным внедрением в клиническую практику медикаментозной терапии хирургическое лечение применяют все реже и только на поздних стадиях заболевания. Лекарственную терапию получают 85–90% больных с ДГПЖ, и только 10–15% подвергаются оперативным вмешательствам [3]. В настоящее время для лекарственной терапии больных с ДГПЖ применяют ингибиторы 5 α -редуктазы, блокаторы α 1-адренергических рецепторов, препараты растительного и биологического происхождения. Общеизвестно, что медикаментозная терапия ДГПЖ должна быть патогенетически обоснована. Вопросам изучения патогенеза ДГПЖ посвящены сотни научных исследований, но до сих пор многие принципиальные вопросы развития заболевания остаются неясными.

На сегодняшний день достоверно известно, что развитие гистологической ДГПЖ связано со старением мужского организма и изменениями балан-

са половых гормонов [4]. Основной причиной усиления пролиферации клеток предстательной железы является увеличение содержания в ней дигидротестостерона (ДГТ). ДГТ является активным метаболитом тестостерона и образуется из него с помощью фермента 5 α -редуктазы. Ингибирование 5 α -редуктазы приводит не только к прекращению дальнейшего роста простаты, но и к уменьшению ее размеров.

Размер предстательной железы играет важную роль в развитии клинических проявлений болезни – выраженность СНМП и ИВО напрямую связана со степенью гиперплазии. Так, у мужчин с объемом предстательной железы более 50 см³ в 5 раз чаще отмечают среднюю и тяжелую степень СНМП и в 3 раза чаще выраженную ИВО, чем у пациентов с объемом простаты менее 50 см³ [5]. Таким образом, препараты, способные уменьшать размер простаты, в частности, ингибиторы 5 α -редуктазы, могут не только снижать степень ИВО, но и уменьшать выраженность ирритативных симптомов. Другая группа часто используемых препаратов для лечения ДГПЖ, альфа-адреноблокаторы, также способствуют уменьшению выраженности ирритативных и обструктивных симптомов посредством расслабления гладких мышц уретры, шейки мочевого пузыря и простаты, не изменяя при этом размеров предстательной железы.

Правомерность гипотезы о гормональной природе развития ДГПЖ не подлежит сомнению. Однако некоторые факты указывают на более сложный характер патогенеза этого заболевания. И главным из таких необъяснимых фактов является отсутствие прямой корреляции между степенью увеличения простаты и содержанием в ней ДГТ [6]. Это указывает на наличие и других факторов, влияющих на появление и прогрессирование ДГПЖ. В последние годы появились доказательства, что вторым важнейшим патогенетическим фактором является хроническое воспаление [7, 8]. Хроническое воспаление предстательной железы, т.е. хронический простатит, традиционно считается заболеванием молодых мужчин. Однако для пациентов старшего возраста эта проблема также весьма актуальна. Так, у мужчин в возрасте до 50 лет частота подтвержденного простатита только в 2 раза больше, чем у мужчин старше 50 лет [9]. При этом у мужчин старшей возрастной группы достаточно часто простатит сочетается с ДГПЖ. Так, результаты репрезентативного исследования, выполненного в США, показали, что у 57,2% из 5053 больных с хроническим простатитом имелась ДГПЖ, а у 38,7% из 7465 больных с ДГПЖ – хронический простатит [10]. У больных с ДГПЖ вы-

явлена корреляционная связь между присутствием гистологических признаков воспаления в простате и выраженностью у них клинической симптоматики, оцениваемой по шкале IPSS [11]. Следовательно, снижение интенсивности воспаления должно приводить к клиническому улучшению у больных с ДГПЖ. То предположение может объяснить механизм клинического действия при ДГПЖ противовоспалительных лекарственных средств и ряда фитопрепаратов [12].

Обнаружено, что наличие хронического простатита в молодом возрасте может быть фактором риска развития ДГПЖ позднее. Проведенные исследования показали, что ДГПЖ развивается в 2,4 раза чаще у пациентов, у которых ранее диагностировали хронический простатит [13]. Таким образом, наличие хронического простатита можно рассматривать как ранний маркер дальнейшего развития ДГПЖ.

Каким же образом хроническое воспаление может способствовать развитию ДГПЖ? На сегодняшний день известно следующее. При воспалении в ткани простаты образуются инфильтраты, состоящие в основном из Т-клеток и макрофагов. В этих воспалительных инфильтратах продуцируются цитокины (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15 и гамма-интерферон), которые усиливают пролиферацию клеток предстательной железы, в частности, фибробластов. Кроме того, граничащие с очагами воспаления клетки простаты по неясным причинам гибнут, и их место занимают участки стромальной гиперплазии [14–17]. Подобное влияние воспаления на пролиферацию ткани простаты связывают с возрастным ослаблением иммунной системы, что, наряду с измененным гормональным состоянием, способствует повреждению популяции супрессорных клеток, что приводит к постепенной инфильтрации простаты лимфоцитами и запускается каскад событий, ведущий к развитию ДГПЖ [18].

Исходя из патогенеза заболевания, лекарственный препарат для медикаментозного лечения ДГПЖ должен обладать антиандрогенным, противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами. В этой связи патогенетически обоснованным представляется использование при лечении больных с ДГПЖ препарата Простагут-форте. Последний представляет собой уникальную комбинацию двух растительных экстрактов: каждая капсула простагута-форте содержит 160 мг экстракта плодов пальмы Сабаль и 120 мг экстракта из корней крапивы. Простагут-форте имеет несколько значимых фармакологических эффектов. Антиандрогенное действие препарата связано с ингибированием ферментов ароматазы и 5 α -редук-

тазы, что, в свою очередь, препятствует образованию из тестостерона ДГТ, способствующего росту предстательной железы. Противовоспалительный эффект обусловлен ингибированием основных звеньев каскада арахидоновой кислоты и синтеза простагландинов и лейкотриенов с последующим уменьшением проницаемости сосудистой стенки и улучшением микроциркуляции в пораженном органе. Иммуномодулирующее действие определяется подавлением аутоиммунного воздействия на ткань предстательной железы при воспалительных процессах, а также снижением пролиферации активных лимфоцитов.

За последние несколько лет выполнены ряд исследований, указавших на возможность применения простагута-форте в лечении больных с ДГПЖ.

Применение простагута у больных с ДГПЖ достоверно по сравнению с плацебо уменьшало выраженность симптоматики ДГПЖ, оцениваемой по шкале I-PSS [19, 20]. В исследовании U.Engelmann и соавт. (2006) было проведено сравнение результатов длительного, в течение 60 нед применения простагута-форте и тамсулозина. Уменьшение выраженности СНМП под влиянием этих двух препаратов была примерно одинаковой [21].

Н.А. Лопаткин и соавт. (2007) сообщили о результатах плацебо-контролируемого исследования эффективности простагута-форте у 257 пациентов с умеренными или выраженными СНМП вследствие ДГПЖ. Авторы назначали больным простагут-форте или плацебо в первые 24 нед, следующие 24 нед проводили только наблюдение, и затем в течение 48 нед все пациенты опять принимали простагут-форте. К концу наблюдения за пациентами, т.е. к 96-й нед, выраженность симптоматики ДГПЖ, оцениваемой по шкале I-PSS, уменьшилась в среднем на 53%, максимальная и средняя скорость потока мочи увеличилась на 19%, а количество остаточной мочи снизилось на 44%. Переносимость простагута-форте была хорошая, и ни один из пациентов не был исключен из исследования вследствие побочных эффектов терапии [22].

Опубликованы результаты применения простагута-форте у 31 больного с ДГПЖ в течение 90 дней в виде монотерапии [23]. Авторы отметили уменьшение выраженности СНМП уже к 30-м суткам от начала приема препарата. К концу лечения зарегистрировано достоверное снижение суммы баллов по шкале I-PSS, увеличение скорости потока мочи, снижение объема остаточной мочи, а также уменьшение объема предстательной железы. Ни у одного из 31 больного в процессе лечения простагута-форте не было отмечено нежелательных явлений.

Результаты лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы простагут-форте (n=86)

Критерии оценки результатов лечения	Исходные показатели	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
IPSS (баллы)	16,6±1,6	11,3±1,4 * -31,9%	10,2±1,4 * -38,6%	10,2±1,4 * -41,0%
QoL (баллы)	3,9±0,2	3,0±0,2 ⁺ -23,1%	2,9±0,2 ⁺ -25%	2,9±0,2 ⁺ -25%
Q _{max} (мл/с)	10,4±1,1	12,9±1,2 ⁺ +24,0%	13,5±1,2 * +29,8%	13,6±1,3 * +30,8%
Объем остаточной мочи (мл)	56,4±3,7	38,6±3,9 * -31,6%	35,4±4,1 * -37,2%	29,1±4,0 * -48,4%
Объем простаты (см ³)	48,4±3,9	46,4±4,4	48,1±4,3	47,5±5,2
ПСА (нг/мл)	1,9±0,1	1,9±0,1	2,0±0,1	1,9±0,1

Примечание. ⁺ – p<0,05; * – p<0,01 по сравнению с исходными данными (при использовании td-критерия).

Задачей настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости препарата простагут-форте у больных с ДГПЖ при длительном его применении.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в клинике урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова находились 86 больных с ДГПЖ, клинически проявлявшейся СНМП. Критериями включения в исследования было умеренная и выраженная симптоматики заболевания по шкале I-PSS (более 8) и умеренная или легкая степень ИВО (Q_{max} менее 12 мл/с и объем остаточной мочи более 50 мл).

Мы не включали в исследование больных, которые имели другие, кроме ДГПЖ, возможные причины для расстройства мочеиспускания (камни и опухоли мочевого пузыря, стриктура уретры и др.), острые или в активной фазе хронические инфекции нижних мочевых путей и половых органов, подозрение на нейрогенный характер нарушений мочеиспускания, уровень ПСА выше 4,0 нг/мл. Кроме того, критериями невключения в исследование было наличие показаний к оперативному лечению ДГПЖ – острая задержка мочи в анамнезе или наличие на момент осмотра выраженной инфравезикальной обструкции, критериями которой считали Q_{max} менее 4,0 мл/с и объем остаточной мочи более 200 мл. В исследовании также не участвовали пациенты, ранее оперированные по поводу ДГПЖ или других заболеваний предстательной железы и нижних мочевых путей.

Средний возраст пациентов составил 59,3±3,4 года. Всем наблюдаемым нами больным назначали простагут-форте по 1 капсуле 2 раза в сутки на протяжении 6 мес. Каждая капсула препарата содержала 160 мг экстракта плодов пальмы сабаль и 120 мг экстракта корней крапивы. Никаких других лекарственных препаратов для лечения симптомов, связанных с ДГПЖ, пациенты в этот период не получали.

До начала лечения, в конце 1, 3-го и 6-го месяца терапии всем пациентам проводили комплексное обследование, включавшее в себя оценку выраженности симптоматики с помощью анкеты I-PSS, урофлоуметрию, ультразвуковое измерение объема остаточной мочи и объема предстательной железы. Переносимость простагута-форте оценивали по наличию и тяжести побочных эффектов лечения.

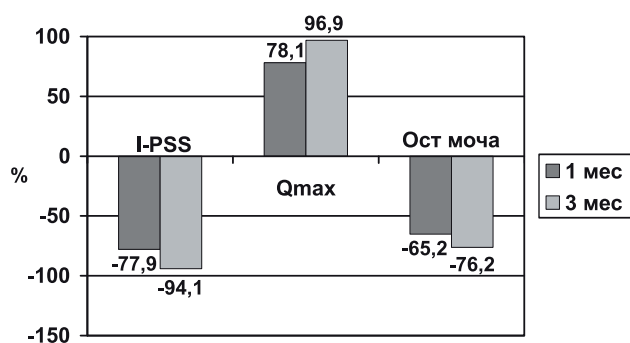
РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенного исследования указывают на эффективность применения простагута-форте у больных с ДГПЖ (рисунок).

К концу 1-го месяца терапии 68 (79,1%) из 86 находившихся под наблюдением и получавших лечение больных указали на улучшение симптоматики ДГПЖ и только 18 (20,9%) пациентов – на отсутствие какой-либо динамики. К концу 3-го месяца лечения улучшение отметили уже 72 (83,7%) больных, а концу 6-го месяца – 76 (88,4%) больных. Соответственно в эти периоды указали на отсутствие изменения симптоматики 14 (16,3%) и 10 (11,6%) больных. За весь период исследования при опросе ни один пациент не указал на ухудшение состояния.

В процессе лечения простагутом отмечено достоверное снижение выраженности симптоматики ДГПЖ, что нашло отражение в уменьшении суммы баллов по шкале I-PSS. Если до начала лечения этот показатель равнялся 16,6±1,6, то к концу 1-го месяца лечения составил 11,3±1,4 (-31,9%), к концу 3-го месяца – 10,2±1,4 (-38,6%), а концу 6-го месяца – 9,8±1,5 (-41%) (таблица).

Снижение интенсивности клинических проявлений ДГПЖ сопровождалось улучшением качества жизни пациентов. Исходное значение показателя QoL составило 3,9±0,2. В процессе лечения простагутом значение этого показателя снизилось до 3,0±0,2 (-23,1%) после 1-го месяца лечения, а затем составило 2,9±0,2 (-25%) в конце 3-го и 6-го месяца терапии.



Изменение значений основных клинических показателей ДГПЖ в процессе лечения простагута-форте (в % от суммарного изменения значения показателя к окончанию лечения).

Улучшению симптоматики ДГПЖ при применении простагута сопутствовало улучшение оттока мочи из мочевого пузыря. Об этом свидетельствовало существенное повышение скорости потока мочи по результатам урофлоуметрии и снижение количества остаточной мочи в мочевом пузыре. Максимальная объемная скорость потока мочи увеличилась с исходных $10,4 \pm 1,1$ до $12,9 \pm 1,2$ мл/с (+24,0%) к 1-му месяцу лечению, $13,5 \pm 1,2$ мл/с (+29,8%) к 3-му месяцу лечения и $13,6 \pm 1,3$ мл/с (+30,8%). Объем остаточной мочи уменьшился с $56,4 \pm 3,7$ мл до начала терапии до $38,6 \pm 3,9$ мл (-31,6%) к концу 1-го месяца лечения, до $35,4 \pm 4,1$ мл (-37,2%) к концу 3-го месяца лечения и до $29,1 \pm 4,0$ мл (-48,4%) к концу 6-го месяца лечения.

Результаты проведенных исследований не показали достоверного изменения размеров предстательной железы в процессе лечения. До начала терапии, к концу 1, 3-го и 6-го месяцев объем простаты составил соответственно $48,4 \pm 3,9$, $46,4 \pm 4,4$, $48,1 \pm 4,3$ и $47,5 \pm 5,2$ см³. Также не отмечено влияния простагута на уровень ПСА. В указанные выше периоды значения этого показателя составили $1,9 \pm 0,1$, $1,9 \pm 0,1$, $2,0 \pm 0,1$, $1,9 \pm 0,1$ нг/мл.

Таким образом, применение простагута сопровождалось достоверным улучшением симптоматики ДГПЖ и качества жизни больных, увеличением скорости потока мочи и снижением объема остаточной мочи. На размеры предстательной железы и содержание ПСА в крови больных простагут влияния не оказывал.

Проведен анализ изменения основных клинических проявлений ДГПЖ в процессе лечения простагута в зависимости от сроков лечения. Наиболее выраженное улучшение наблюдалось в первый месяц лечения. Так, на этот период приходится 77,9% суммарного, за весь шестимесячный срок лечения, снижения суммы баллов по шкале I-PSS, 90% суммарного улучшения качества жизни (зна-

чение QoL), 78,1% суммарного повышения максимальной скорости потока мочи и 65,2% суммарного снижения объема остаточной мочи. На первые 3 мес лечения приходилось уже 94,1% суммарного уменьшения суммы баллов по шкале I-PSS, 96,9% суммарного увеличения скорости потока мочи и 76,2% суммарного уменьшения количества остаточной мочи.

Переносимость простагута-форте была удовлетворительной. Побочные явления, связанные с приемом препарата, были отмечены только у 4 (4,7%) из 86 пролеченных больных. Во всех случаях пациент предъявляли жалобы на тошноту. Побочные проявления во всех случаях носили легкий характер и не потребовали прерывания или прекращения лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное клиническое исследование показало, что применение препарата простагут-форте способствует уменьшению интенсивности клинических проявлений и улучшению качества жизни больных с ДГПЖ. На фоне лечения снижается степень ИВО, о чем свидетельствует повышение скорости потока мочи и снижение количества остаточной мочи. Большая часть суммарного 6-месячного эффекта приходится на первый месяц лечения, однако улучшение субъективных и объективных показателей заболевания происходит и в дальнейшем, но с меньшей интенсивностью.

Лечебное действие простагута-форте основано на биологических свойствах препарата – наличии у него антиандрогенного, противовоспалительного и иммуномодулирующего эффекта. Применение простагута-форте при лечении больных с ДГПЖ можно считать патогенетически обоснованным, поскольку препарат оказывает влияние на основные звенья патогенеза заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные в ходе настоящего исследования результаты позволяют рекомендовать препарат простагут-форте к применению в качестве монотерапии ДГПЖ с умеренно выраженной инфравезикальной обструкцией у пациентов всех возрастных групп.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гориловский ЛМ. Эпидемиология, факторы риска развития и биологическое течение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В: Лопаткин НА, ред. *Доброкачественная гиперплазия предстательной железы*. М., 1999; 12-20
2. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age.

J Uro 1984;132:474-479

3. Stovsky MD, Rhee K, Hartke D. Medical therapy versus surgery and minimally invasive surgical therapies for lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia: what makes better economic sense? *Curr Urol Rep* 2007;8(4):289-297

4. McConnell JD. Prostatic growth: new insights into hormonal regulation. *Br J Urol* 1995;76[suppl 1]: 5-10

5. Lepor H. Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History of Benign Prostatic Hyperplasia. *Rev Urol* 2004; 6 [suppl 9]: S3-S10

6. Walsh PC, Hutchins GM, Ewing LL. Tissue content of dihydrotestosterone in human prostatic hyperplasia is not supernormal. *J Clin Invest* 1983;72:1772-1777

7. Nickel JC. Inflammation and Benign Prostatic Hyperplasia *Urol Clin North Am* 2008; 35(1): 109-115

8. Robert G, Salagierski M, Schalken JA, de La Taille A. Inflammation and benign prostatic hyperplasia: cause or consequence? *Prog Urol* 2010 ;20(6):402-407

9. Roberts RO, Lieber MM, Rhodes T et al. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. *Urol* 1998;51:578-584

10. Collins MM, Meigs JB, Barry MJ et al. Prevalence and correlates of prostatitis in the health professionals follow-up study cohort. *J Urol* 2002;167(3):1363-1366

11. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP et al. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *J Urol* 2007;177[suppl 14]: 34-35

12. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol* 2004;172:1792-1799

13. St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME et al. Association between prostatitis and development of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007;177[suppl 4]: 497

14. Kramer G, Marberger M. Could Inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia?

Curr Opin in Urol 2006;16:25-29

15. Kohnen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol* 1979;121:755-760

16. Kramer G, Steiner GE, Handisurya A et al. Increased expression of lymphocyte- derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate* 2002;52: 43-48

17. Lee KL, Peehl D. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004;172:1784-1791

18. Kramer G, Mitteregger H, Marberger M. Is Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) an Immune Inflammatory Disease? *Europ Urol* 2007;51:1202-1216

19. Lopatkin N, Sivkov A, Walther C et al. Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptoms—a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *World J Urol* 2005; 23(2):139-146

20. Лопаткин НА, Сивков АВ, Медведев АА и др. Комплексное лечение больных аденомой предстательной железы с использованием Простаргута форте. *Урология* 2006; (2):12, 14-19

21. Engelmann U, Walther C, Bondarenko B et al. Efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract in lower urinary tract symptoms. A randomized, double-blind study versus tamsulosin. *Arzneimittelforschung* 2006;56(3):222-229

22. Lopatkin N, Sivkov A, Schlafke S et al. Efficacy and safety of a combination of Sabal and Urtica extract in lower urinary tract symptoms — long-term follow-up of a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Int Urol Nephrol* 2007; 39(4):1137-1146

23. Неймарк АИ, Давыдов АВ. Комплексное лечение больных аденомой предстательной железы с использованием Простаргута форте. *Русский медицинский журнал* 2008; 29:2010-2011

Поступила в редакцию 04.04.2011 г.

Принята в печать 18.05.2011 г.

© М.М.Смирнова, Н.Д.Савенкова, Л.В.Тыртова, О.П.Гурина, 2011
УДК 616.61-008.6-053.32:612.433.018]:616.441

М.М. Смирнова¹, Н.Д. Савенкова¹, Л.В. Тыртова², О.П. Гурина³

ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ С ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

М.М. Smirnova, N.D. Savenkova, L.V. Tyrtova, O.P. Gurina

THYROID STATUS IN CHILDREN WITH STEROID-SENSITIVE NEPHROTIC SYNDROME

¹Кафедра факультетской педиатрии, ²кафедра поликлинической педиатрии, ³лаборатория патологии иммунного надзора Научно-исследовательского центра Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Исследовать тиреоидный статус у детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом (НС) в активный период и в ремиссии. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 44 ребенка с гормоночувствительным НС в активный период (n=10) и в период ремиссии (n=38). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определен уровень тиреотропного гормона (ТТГ), общего тироксина (Т4 общий), свободного тироксина (Т4 свободный), общего трийодтиронина (Т3 общий), антител к тиреопероксидазе, антител к тиреоглобулину. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В активный период НС у 6 из 10 детей выявлено повышение уровня ТТГ ($7,95 \pm 3,23$ мкМЕ/мл), 4 из них уровни Т4 общего и Т4 свободного находились в пределах нормы, диагностирован латентный гипотиреоз. У 2 из 6 детей при выраженной гипоальбуминемии выявлено снижение уровня Т4 общего и Т4 свободного, на основании чего установлен гипотиреоз. В период ремиссии НС у 38 обследованных пациентов уровень ТТГ, Т4 общего и Т4 свободного находились в нормальных диапазонах, включая 4 детей с гипотиреозом в активном периоде НС. У 3 детей из 38 в ремиссии НС диагностирован аутоиммунный тиреоидит. При сравнительном анализе установлено, что средние показатели Т4 общего ниже, а ТТГ выше в активном периоде НС, чем в ремиссии ($p < 0,05$). Отмечена умеренная положительная корреляция между Т4 общим и уровнем общего белка и альбумина сыворотки крови и сильная отрицательная корреляция между уровнем альбумина и ТТГ ($p < 0,01$) у 44 детей с гормоночувствительным НС. Установлена умеренная отрицательная корреляция между уровнем Т4 общего и липидами сыворотки крови (ХС и ЛПНП) ($p < 0,01$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выявлены изменения тиреоидного статуса у детей с гормоночувствительным НС в активном периоде в виде гипотиреоза, который ассоциирован с протеинурией и гипоальбуминемией и носит обратимый характер с нормализацией показателей в ремиссии. Аутоиммунный тиреоидит диагностирован в 6,8% у 44 детей.

Ключевые слова: гормоночувствительный нефротический синдром, тиреоидный статус, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит.

ABSTRACT

THE AIM. The purpose of the research was to study thyroid status in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) in relapse and remission. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 44 children with SSNS in active period (n=10) and in remission (n=38). Thyroid-stimulating hormone (TSH), total thyroxine (T4), free thyroxine (FT4), triiodothyronine (T3), anti-microsomal antibody, anti-thyroglobulin antibody were assayed by enzyme-linked immunosorbent assay. **RESULTS.** Six from 10 patients in active period of SSNS had elevated TSH levels ($7,95 \pm 3,23$ μ U/ml). Four patients among them had normal T4 and FT4 levels: latent hypothyroidism was diagnosed. Two of six patients with severe hypoalbuminaemia had the reduction of T4 and FT4: hypothyroidism was diagnosed. In remission of SSNS were examined 38 patients. All patients had TSH, T4 and FT4 within normal range, including 4 children with hypothyroidism in relapse of SSNS. Autoimmune thyroiditis was diagnosed in three children. The mean serum T4 concentration was lower ($p < 0,05$) and TSH higher ($p < 0,05$) in relapse than in remission of SSNS. T4 showed a moderate positive correlation with the serum total protein and albumin ($p < 0,01$). Serum albumin showed a significant negative correlation with the TSH ($p < 0,01$). T4 showed a moderate negative correlation with the cholesterol and low-density lipoprotein ($p < 0,01$). **CONCLUSION.** The exchanges of thyroid status as a hypothyroidism are detected in active period of SSNS in children. The hypothyroidism is associated with proteinuria and hypoalbuminaemia and is reversible. Autoimmune thyroiditis in children with SSNS was diagnosed in 6,8% of cases.

Key words: steroid-sensitive nephrotic syndrome, thyroid status, hypothyroidism, autoimmune thyroiditis.

ВВЕДЕНИЕ

Нефротический синдром (НС) с минимальными изменениями (НСМИ) (синонимы: гормоночув-

ствительный НС, идиопатический НС, гломерулярная болезнь с минимальными изменениями) преобладает в структуре нефротического синдрома у детей. НСМИ у детей характеризуется: началом заболевания с 1 до 7 лет в 80–86%, с 7 до 14 лет в 20–14%, чаще у мальчиков (2:1), клиническими про-

Савенкова Н.Д. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Тел./факс: (812) 542-91-08; E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru

явлениями аллергии и сенсибилизацией к аллергенам (60–75%), симптомокомплексом чистого нефротического синдрома (протеинурия 1 г/м²/сут или 40 мг/м²/ч, гипоальбуминемия менее 25 г/л, диспротеинемия, гиперлипидемия 2а, б типов, отеки), отсутствием гематурии, артериальной гипертензии и нарушения функции почек, отличается гормоночувствительностью, минимальными морфологическими изменениями при световой и электронной микроскопии. Гормоночувствительность констатируют при нормализации анализов мочи в течение 4, реже 8 недель глюкокортикоидной терапии и наступление полной ремиссии. После первоначальной преднизолонотерапии у детей с НС отмечают ремиссию без последующих рецидивов (20–30%), рецидивирующее и часто рецидивирующее течение (70–80%). Прогноз в большинстве случаев благоприятный с исходом в клиническое выздоровление [1–6]. Согласно положениям APN (Arbeitsgemeinschaft für Paediatrische Nephrology), ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children) и отечественной педиатрической нефрологической школы, диагноз НСМИ ставится в типичных случаях у детей с 1 года до 14 лет на основании чистого нефротического синдрома (без гематурии, артериальной гипертензии), сохранной функции почек, гормоночувствительности, не прибегая к биопсии почек [1, 4, 6, 7].

У детей в дебюте НС, рецидивирующем и часто рецидивирующем течении, при продолжительной глюкокортикоидной терапии отмечают нарушение функции щитовидной железы. Опубликованы сообщения об измененном тиреоидном статусе у детей с хроническим гломерулонефритом [8–10], врожденным НС [11, 12]. При оценке функции щитовидной железы у детей с гормоночувствительным НС в активном периоде выявлена тенденция к развитию биохимического гипотиреоза [13].

В настоящее время рассматривается несколько возможных механизмов нарушения тиреоидного статуса при НС. Во-первых, в условиях нефротической протеинурии возникает потеря с мочой тироксин-связывающего глобулина (молекулярная масса 44 кДа), тироксин-связывающего преальбумина (55 кДа), тироксина (777 Да), трийодтиронина (651 Да), молекулярная масса которых сопоставима с молекулярной массой альбумина, что ведет к развитию в активном периоде НС биохимического гипотиреоза [12–16]. Во-вторых, нарушение тиреоидного статуса возможно в структуре синдрома нетиреоидных заболеваний (СНТ). СНТ формируется при различных острых и хронических заболеваниях, сопровождающихся стрессом, нарушением постоянства внутренней среды организма, является адаптацией к заболеванию, спо-

собствуя снижению процессов катаболизма. В основе лежит нарушение транспорта тиреоидных гормонов, периферической конверсии Т4 в Т3. При СНТ снижен уровень Т3, степень его снижения коррелирует с тяжестью заболевания [16, 17]. На фоне проводимой глюкокортикоидной терапии могут нарушаться процессы дейодирования тироксина [17]. Кроме того, в основе нарушения тиреоидного статуса может лежать единый иммунопатологический механизм поражения почек и щитовидной железы [19, 20]. ЦЕЛЬ: исследовать тиреоидный статус у детей с гормоночувствительным НС в активный период и в ремиссии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 44 ребенка (28 мальчиков и 16 девочек) с нефротическим синдромом с минимальными изменениями (НСМИ) в возрасте от 2 до 18 лет. Диагностика гормоночувствительного НС проводилась по международным стандартам [1, 7]. Согласно рекомендациям APN, ISKDS и большинства отечественных школ педиатров-нефрологов, диагноз нефротического синдрома у детей 1–14 лет ставился на основании чистого нефротического синдрома, сохранной функции почек, гормоночувствительности, не прибегая к биопсии почек [1–7]. В исследование включены пациенты с рецидивирующим и часто рецидивирующим течением НС. При развитии стероидной зависимости и токсичности 6 детям из 44 детей с НС назначена цитостатическая терапия в стандартных дозах (хлорбутин или циклоспорин).

Пациенты с НС распределены по группам в зависимости от периода заболевания. В активном периоде обследованы 10 детей, в ремиссии на фоне глюкокортикоидной терапии – 25, в стадии стойкой ремиссии без преднизолонотерапии – 13.

Определён уровень тиреотропного гормона (ТТГ), общего тироксина (Т4 общий), свободного тироксина (Т4 свободный), общего трийодтиронина (Т3), антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) методом твердофазного иммуноферментного анализа («Алкор Био», Россия), оценены уровень общего белка, альбумина, холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), креатинина сыворотки, суточная протеинурия, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина. Пациентам проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.6.0). Все дан-

**Показатели функции гипофизарно-тиреоидной системы
у пациентов с НС**

Изучаемые показатели	Активный период (n=10)	Ремиссия на фоне ГКТ (n=25)	Ремиссия без ГКТ (n=13)	Нормальный диапазон
ТТГ, мкМЕ/мл	5,78±3,69	2,09±0,65	1,91±0,57	0,23–3,4
T4 общий, нмоль/л	83,85±26,15	110,3±15,1	110,0±12,6	53–158
T4 свободный, пмоль/л	15,34±4,45	15,81±4,36	15,32±3,49	10–23,2
T3 общий, нмоль/л	2,99±1,41	2,59±0,79	2,49±0,53	1,0–2,8

ные представлены как среднее арифметическое (X) ± стандартное отклонение (SD). Достоверность различий сравниваемых показателей определяли по параметрическому критерию t Стьюдента, непараметрическому U-критерию Манна–Уитни. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (p) принимали за 0,05. Для оценки взаимозависимости величин использованы методы корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В активный период НС обследовано 10 детей, из них в дебюте – 3, в рецидиве – 7. Возраст детей на момент обследования составил от 2 до 11 лет (7,33±5,09 года), длительность заболевания до 7,5 лет (2,46±2,44 года), в дебюте обследованы 3, в рецидиве 7 пациентов. Все дети с НС в дебюте и рецидиве получали преднизолонотерапию в стандартном режиме.

Уровень протеинурии составил >1 г/м²/сут (3,75±1,59 г/м²/сут). В активной стадии НС у 10 детей констатированы отеки, гипопротеинемия (41,10±6,64 г/л), гипоальбуминемия (16,72±5,24 г/л), гиперхолестеринемия (10,90±3,72 ммоль/л), повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (81,50±22,26 ед/л) (липопротеинемия 2а типа). СКФ по клиренсу эндогенного креатинина соответствовала норме.

При оценке уровня тиреоидных гормонов у 6 из 10 детей выявлено повышение уровня ТТГ (7,95±3,23 мкМЕ/мл). При этом у 2 из 6 детей в дебюте НСМИ на фоне выраженной гипоальбуминемии (11,4 и 13,1

г/л) выявлено снижение уровня T4 общего и T4 свободного, диагностирован гипотиреоз. У 4 из 6 детей с повышенным уровнем ТТГ показатели T4 общего и T4 свободного находились в пределах нормы, на основании чего диагностирован латентный гипотиреоз.

При оценке уровня T3 у 3 из 10 детей выявлено его повышение (4,67±1,54 нмоль/л).

В периоде ремиссии НС обследовано 38 пациентов. Из них 25 детей получали преднизолонотерапию. Возраст на момент обследования составил от 2 до 17 лет (8,87±3,91 года), длительность заболевания от 1 года до 15 лет (4,44±3,73 года). Уровни общего белка, альбумина сыворотки крови соответствовали норме (68,40±7,02 и 33,76±3,54 г/л соответственно). У 15 детей этой группы выявлена гиперхолестеринемия (6,78±1,19 ммоль/л), но менее выраженная, чем в активный период. Уровень ЛПНП сохранялся выше нормы (59,00±10,07 ед/л). СКФ по клиренсу эндогенного креатинина соответствовала норме.

Показатели уровня ТТГ, T4 общего и T4 свободного находились в пределах нормы у всех детей с ремиссией НС, включая 4 детей с гипотиреозом в активном периоде НС. Выявлено повышение T3 общего у 9 из 25 детей (6,78±1,19 нмоль/л).

В стадии стойкой ремиссии НС без преднизолонотерапии обследовано 13 детей. Возраст на момент обследования составил от 9,5 до 18 лет (12,8±3,97), длительность ремиссии от 6 мес до 10 лет. У 13 детей в ремиссии НС общий белок сыворотки составил 69,60±4,57 г/л, альбумин 34,40±1,69 г/л, холестерин 4,42±0,73 ммоль/л, ЛПНП 40,50±8,59 ед/л. СКФ соответствовала норме.

При оценке гипофизарно-тиреоидной системы уровни ТТГ, T4 общего и T4 свободного соответствовали норме у всех 13 детей. Выявлено повышение T3 у 3 детей (3,27±0,15 нмоль/л).

Таблица 2

Биохимические показатели у детей с изменением тиреоидного статуса в активном периоде НС

Пациент №	Возраст, лет	ТТГ, мкМЕ/мл		T4 общий, нмоль/л		T4 свободный, пмоль/л		Альбумин сыворотки, г/л		Протеинурия, г/м ² /сут	
		активный период	ремиссия	активный период	ремиссия	активный период	ремиссия	активный период	ремиссия	активный период	ремиссия
1	2	5,14	1,06	51,5	125	7,91	21,6	11,4	32,9	4,76	0,06
2	15	4,97	—	47,2	—	8,62	—	13,1	—	4,2	—
3	14,5	11,9	3,01	78	97,8	—	—	9	30,7	1,8	0,2
4	11	5,58	—	108,8	—	—	—	24	—	5,29	—
5	2,5	11,7	1,85	59,9	110,3	13,7	10,6	14,8	30,1	4,47	0,13
6	7	8,43	2,06	121	113	18	—	15,2	30,7	3,56	0,27

У 3 из 13 детей с НСМИ диагностирован аутоиммунный тиреоидит (АИТ) с нормальной функцией щитовидной железы. У одного ребенка диагноз АИТ установлен в возрасте 11 лет, в результате терапии тироксином продолжительностью 6 мес отмечена нормализация уровня антитиреоидных антител. При контрольном обследовании пациента в возрасте 16 лет показатели функции щитовидной железы, уровень АТ к ТГ, АТ к ТПО и данные УЗИ щитовидной железы соответствовали норме. У 2 пациентов диагноз АИТ установлен в подростковом возрасте.

Показатели функции гипоталамико-тиреоидной системы у детей с НС приведены в табл. 1.

Таким образом, нарушение тиреоидного статуса в виде биохимического гипотиреоза в активном периоде НС установлено у 6 из 10 детей. При контрольном обследовании 4 детей в периоде ремиссии отмечена нормализация показателей функции щитовидной железы. Данные представлены в табл. 2.

При сравнительном исследовании установлены статистически значимые различия: более высокий уровень ТТГ в активном периоде НС ($n=10$), чем в ремиссии ($n=38$) ($5,78 \pm 3,69$ и $2,03 \pm 0,63$ мкМЕ/мл соответственно), более низкий уровень Т4 общего в активном периоде, чем в ремиссии ($83,85 \pm 26,15$ и $110,0 \pm 14,3$ нмоль/л соответственно) ($p < 0,05$). Статистически значимой разницы в уровне Т4 свободного и Т3 общего в различные периоды НС у детей не обнаружено.

Установлена умеренная положительная корреляция между уровнем Т4 общего и общим белком сыворотки ($r=0,57$, $p < 0,01$), между Т4 общим и альбумином сыворотки ($r=0,57$, $p < 0,01$), сильная обратная корреляция между ТТГ и альбумином сыворотки ($r=-0,71$, $p < 0,01$) у 44 детей с НС. Корреляции между показателями Т4 свободного и уровнями общего белка и альбумина сыворотки не установлено. Выявлена умеренная обратная корреляция между уровнем Т4 общего и холестерином ($r=-0,49$, $p < 0,01$), Т4 общим и ЛПНП ($r=-0,5$, $p < 0,01$).

В ремиссии НСМИ у 3 из 38 детей (7,9%) выявлен АИТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили результаты оценки тиреоидного статуса у 44 пациентов с гормоночувствительным НС в возрасте от 2 до 18 лет.

Установлено у 6 из 10 пациентов с гормоночувствительным НС в активном периоде развитие биохимического гипотиреоза с восстановлением показателей в ремиссии у 4.

Согласно полученным нами результатам, средние величины Т4 общего ниже, а ТТГ выше в активном периоде НС у детей, чем в ремиссию. Это согласуется с данными, приведенными S. Ito (1994), показавшим снижение уровня гормонов щитовидной железы и повышение уровня ТТГ в активном периоде НС по сравнению с данными показателями в ремиссии [13].

Л.Б. Жидко (2002) показала тенденцию к развитию гипотиреоза у девочек с НС при хроническом гломерулонефрите [8]. А.Р.А. Ду (2010) выявил развитие гипотиреоза у 66 детей с НС в 16,6% [21].

Изменения тиреоидного статуса при НС у детей объясняются повышенными мочевыми потерями гормонов щитовидной железы и тироксинсвязывающих белков в условиях протеинурии, так как их молекулярная масса сопоставима с альбумином [12–16]. Установлена положительная корреляция между степенью протеинурии и мочевыми потерями Т4, Т3, тироксинсвязывающего глобулина и положительная корреляция между альбумином сыворотки и уровнем гормонов щитовидной железы в крови [13, 16], отрицательная корреляция между Т4 в моче и Т4 свободным в сыворотке [14]. В нашем исследовании также выявлена прямая корреляция между уровнем альбумина и Т4 общим сыворотки.

Нами установлена отрицательная корреляция между уровнем Т4 общего и липидами крови (холестерином и ЛПВП). Наши результаты согласуются с данными литературы. В исследовании Г.А. Маковецкой (1991) выявлено сочетание высоких уровней ХС и ЛПНП с низким содержанием Т4 и Т3 у детей с нефротической формой гломерулонефрита [22]. А.Р.А. Ду (2010) выявил отрицательную корреляцию между показателями Т4 свободного и холестерином сыворотки крови у детей с НС [21].

По данным литературы, при НС уровень Т3 сыворотки крови снижен, что объясняется, кроме мочевых потерь, также ослаблением периферической конверсии Т4 в Т3 в структуре синдрома низкого Т3 при хронических заболеваниях и влиянием проводимой глюкокортикоидной терапии [16, 17]. По данным У.Н. Клочковой (2002) уровень Т3 более значимо снижен при фокально-сегментарном варианте гломерулонефрита, что объясняется нарушением процесса дейодирования Т4 в Т3 при выраженных морфологических изменениях в почечной ткани [9]. Однако в нашем исследовании у детей с НСМИ снижения Т3 не установлено. У части детей, наоборот, выявлено повышение Т3 как в активном периоде, так и в ремиссии гормоночувствительного НС. Это может быть объяснено воз-

можным исходным йоддефицитом у наблюдаемых пациентов.

Нами выявлено развитие аутоиммунного тиреоидита в ремиссии НС у 3 из 38 детей (7,9%).

Опубликованы данные о повышенном уровне АТ к ТГ у детей с НС при остром и хроническом гломерулонефрите во все периоды заболевания [10]. В литературе описаны клинические случаи сочетания НСМИ с АИТ у детей [19, 20]. Авторы полагают, что в основе могут лежать единые иммунопатологические механизмы. Т. Kubota и соавт. (2002) приводят клинический случай развития болезни Грейвса у ребенка с идиопатическим НС при снижении дозы преднизолона. Авторы полагали, что снижение иммуносупрессивного эффекта глюкокортикоидов при снижении дозы могло быть вовлечено в развитие аутоиммунного заболевания щитовидной железы [18].

Данные литературы и собственное исследование демонстрируют изменения тиреоидного статуса при НС у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены изменения тиреоидного статуса у детей с гормоночувствительным НС: в активном периоде в виде гипотиреоза, который ассоциирован с протеинурией и гипоальбуминемией с нормализацией показателей в ремиссии. Аутоиммунный тиреоидит диагностирован в 6,8% у 44 детей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Minimal change nephrotic syndrome: long prednisone versus standart prednisone therapy. (Abst.). *Pediatr Nephrol* 1990; 4:60
2. International study of kidney disease in children. Nephrotic syndrome in children: prediction of hystopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13: 159-163
3. Churg J, Sobin LH. *Renal disease (classification and atlas of glomerular disease)*. Igaku-Shoin, Tokyo-New York, 1982; 359
4. International study of kidney disease in children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; 4: 561-564
5. Игнатова МС, Шатохина ОВ. Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей. *Руководство для врачей*. МИА, М., 2009; 304
6. Савенкова НД., Папаян АВ. Нефротический синдром в практике педиатра. Эскулап, СПб., 1999; 256
7. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей*. Левша, СПб., 2008; 600
8. Жидко ЛБ. *Физическое и половое развитие девочек с нефротическим синдромом при длительной кортикостероидной терапии (катамнестическое проспективное исследование)*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 2002; 20
9. Ключкова УН. *Изменения показателей гормонов гипофиза, щитовидной железы и надпочечников у детей с хроническим гломерулонефритом*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2003; 25
10. Иллек ЯИ, Зайцева ГА, Тарасова ЕЮ. Функция щитовидной железы при различных клинических вариантах гломерулонефрита у детей. *Урология и нефрология* 1996; 1: 12-15
11. Mattoo TK. Hypothyroidism in infants with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8(6): 657-659
12. Chadha V, Alon US. Bilateral nephrectomy reverses hypothyroidism in congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13(3): 209-211
13. Ito S, Kano K, Ando T, Ichimura T. Thyroid function in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8(4): 412-415
14. Fonseca V, Thomas M, Katrak et al. Can urinary thyroid hormone loss cause hypothyroidism? *Lancet* 1991; 338(8765): 475-476
15. Балаболкин МИ, Клебанов ЕМ, Креминская ВМ. *Фундаментальная и клиническая тиреодология: Учебное пособие*. Медицина, М., 2007; 816
16. Gavin LA, McMahon FA, Castle JN, Cavalieri RR. Alterations in serum thyroid hormones and thyroxine-binding globulin in patients with nephrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46(1): 125-130
17. Kano K, Ito S, Ichimura T. Effect of prednisone on thyroid function in children with nephrotic syndrome. *Horm Metab Res* 1994; 26(8): 395-396
18. Kubota T, Hirai H, Shimizu N et al. Development of hyperthyroidism in a patient with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(5): 367-369
19. Kuzmanovska DB, Shahpazova EM, Kocova MJ et al. Autoimmune thyroiditis and vitiligo in a child with minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (2001) 16(12): 1137-1138
20. Tasic V, Angjeleska M, Ristoska-Bojkovska N et al. Autoimmune thyroiditis in a child with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 2009; 168(2): 229-231
21. Dy ARA, Antonio ZL, Marbella AG et al. The prevalence of hypothyroidism in nephritic syndrome. Abstracts. The 15th Congress of the international pediatric nephrology association. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(9): 86
22. Маковецкая ГА, Сошникова МА, Киреева ТИ, Русакова НВ. Биохимические маркеры атерогенеза при нефротической форме гломерулонефрита у детей. *Педиатрия* 1991; 7: 35-38

Поступила в редакцию 10.06.2011 г.

Принята в печать 30.06.2011 г.

© А.Л.Арьев, Л.В.Евстратова, Н.А.Овсянникова, Г.Т.Арьева, 2011
УДК 616-007.119-02:614.876

А.Л. Арьев¹, Л.В. Евстратова¹, Н.А. Овсянникова¹, Г.Т. Арьева¹

НЕФРОЛОГИЧЕСКИЕ, ЛИПИДОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ

A.L. Ariev, L.V. Evstratova, N.A. Ovsyannikova, G.T. Arieva

NEPHROLOGICAL, LIPIDOLOGICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL MARKERS OF PRESENILATION AT LIQUIDATORS OF CHERNOBYL CATASTROPHE CONSEQUENCES ON THE ATOMIC POWER STATION

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучение особенностей нейрофизиологического, нефрологического статуса и липидологических показателей у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции как маркеров преждевременного старения. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено нефрологическое, нейрофизиологическое и липидологическое обследование 41 участника ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и 30 пациентов контрольной группы аналогичного возраста. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что воздействие малых доз радиации оказывает стимулирующее влияние на развитие атерогенных форм дислипидотемий и ускоряет атерогенез и, как следствие, приводит к более раннему становлению хронической болезни почек и ее прогрессированию. К особенностям церебральной гемодинамики относятся снижение в количественном отношении скоростных характеристик мозговой гемодинамики и повышение доплерографических индексов, что свидетельствует о недостаточности церебральной гемодинамики и сужении диапазона компенсаторных возможностей в ответ на стрессоры радиационной и нерадиационной природы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Сделано заключение о выраженных структурно-функциональных изменениях в цереброваскулярной системе и почках, происходящих при воздействии малых доз радиации у пациентов старших возрастных групп.

Ключевые слова: ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС, нейрофизиологическая характеристика, ЦНС, хроническая болезнь почек, дислипидотемия, ускоренный атерогенез.

ABSTRACT

THE AIM – investigation of neurophysiological, nephrological status characteristics and lipidological factors at liquidators of Chernobyl accident consequences as markers of premature senility. **PATIENTS AND METHODS.** Nephrological, neurophysiological and lipidological examination of 41 member of Chernobyl accident consequences rectification and 30 patients from control group with similar age was done. Cerebral hemodynamics speed characteristics decreasing and dopplerographic indexes increasing relate to cerebral hemodynamics features. It testifies about cerebral hemodynamics insufficiency and decreasing of compensation abilities bandwidth reduction in response to radiant and non radiant stressors. **CONCLUSION.** Evident structural-functional changes in cerebrovascular system and kidneys occur at patients of elder age groups because of small radiation doses influence.

Key words: Chernobyl accident consequences liquidators, neurophysiological characteristics, CNS, chronic kidney disease, dislipoproteinemia, accelerated atherogenesis.

ВВЕДЕНИЕ

Авария на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) в 1986 г. явилась не только крупнейшей в истории атомной энергетики, но и одной из самых серьезных произошедших в мире техногенных катастроф. Объективная оценка ее последствий – предмет много-

летнего изучения специалистов многих стран. Она сопровождалась радиационными поражениями людей и значительным радиоактивным заражением окружающей среды [1–13]. Около 600 тыс. людей разного возраста, принявших участие в ликвидации последствий аварии (ЛПА), в зоне работ подверглись комбинационному и фракционированному облучению в малых дозах и значительному психоэмоциональному стрессу [14, 15].

Арьев А.Л. 193015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; кафедра геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования; E-mail: ariev_al@mail.ru

Масштабы катастрофы, к сожалению, не ограничиваются только Чернобыльской областью, а распространяются далеко за ее пределы: другие области Украины, Белоруссии и др. Часть населения России до настоящего времени продолжают проживать на радиационно-загрязненных территориях, ежедневно подвергаясь воздействию малых доз ионизирующего излучения [16].

В настоящее время в Российском государственном медико-дозиметрическом центре представлены индивидуальные медико-дозиметрические данные более чем на 170 тыс участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Несмотря на трудоспособный возраст (48–52 года), одна треть из них являются инвалидами. Уровень заболеваемости патологией нервной системы у ЛПА в 7 раз превышает контрольные общероссийские показатели. Основной причиной инвалидизации и смертности данной категории больных являются цереброваскулярные и сердечно-сосудистые заболевания, гипертоническая болезнь [17–19].

Эпидемиологические данные показывают неутешительные прогнозы как относительно роста общей заболеваемости, так и повышения цереброваскулярной заболеваемости у участников ЛПА на ЧАЭС [20–24]. При анализе нозологической структуры поражения нервной системы установлено, что у ЛПА на ЧАЭС старшей возрастной группы чаще всего встречаются цереброваскулярная патология, прогрессирующая вегетативная недостаточность, признаки органического поражения нервной системы [24].

Полиорганность, полисистемность и своеобразие поражения центральной нервной системы (ЦНС) и внутренних органов, ассоциированных с комбинированным воздействием стресса и радиации, вносит определенный вклад в развитие синдрома раннего старения [25]. Однако до настоящего времени полностью не отработаны диагностические методы, позволяющие объективно подходить к имеющимся нейрофизиологическим, психоневрологическим и нефрологическим нарушениям, нет единого взгляда на патогенез возникающих расстройств.

Цель исследования – изучение особенностей нейрофизиологического, нефрологического статуса и липидологических показателей у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции как маркеров преждевременного старения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследован 41 ликвидатор в возрасте от 50 до 70 лет, которые получили лучевую нагрузку в дозе

12–15 бэр. Пациенты принимали участие в восстановительных работах в Чернобыле в 1986 и 1987 гг., т.е. в период, когда условия работы были наиболее неблагоприятны. Доза и общий срок пребывания обследованных пациентов в зоне ЧАЭС были документально подтверждены. Все обследованные были заняты физическим трудом средней степени тяжести, не имели профессионального контакта с ионизирующим излучением или химическими веществами и территориально проживали в областях, не пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы.

Контрольную группу составили 30 пациентов (мужчин), которые никогда не подвергались воздействию ионизирующего излучения, и степень тяжести труда была сопоставима с пациентами основной группы.

Основная и контрольная группа в ходе исследования были поделены на две подгруппы для анализа возрастных различий. Таким образом, для решения поставленных задач все пациенты были распределены на 4 группы.

1-я группа ($n = 15$) – пациенты, не участвовавшие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в возрасте 50 – 59 лет (средний возраст = $56,2 \pm 1,6$).

2-я группа ($n = 20$) – пациенты, участвовавшие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в возрасте 50 – 59 лет (средний возраст = $55,2 \pm 2,6$).

3-я группа ($n = 15$) – пациенты, не участвовавшие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в возрасте старше 60 лет (средний возраст = $66,5 \pm 2,9$).

4-я группа ($n = 21$) – пациенты, участвовавшие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в возрасте старше 60 лет (средний возраст = $66,3 \pm 4,8$).

Обследованные пациенты не имели в анамнезе черепно-мозговые травмы и страдали наиболее распространенной для данного возраста хронической соматической патологией.

Все пациенты на период обследования наблюдались амбулаторно без применения дополнительной медикаментозной терапии. Сравнимые группы различались только наличием в анамнезе у ликвидаторов фактора влияния на организм ионизирующего излучения. Из исследования исключались пациенты основных и контрольных групп, имеющих тяжелую сопутствующую соматическую патологию, черепно-мозговые травмы.

Таким образом, на момент обследования группы были сравнимы с точки зрения поставленных задач.

Учитывая возраст обследуемых пациентов, для комплексной оценки соматической патологии использовали кумулятивную рейтинговую шкалу, раз-

работанную М.Д. Миллером в 1991 г. [26] – кумулятивная рейтинговая шкала заболеваний гериатрических больных (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatric Patients, CIRS-G).

С помощью многофакторного регрессионного анализа отработали профили предсказания достоверности и желательности различных уровней показателя CIRS(G) и была разработана адаптированная под нейрофизиологический и нефрологический статус шкала оценки данных индексов.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась расчетным методом по Cockcroft & Gault [27] с последующим определением стадий хронической болезни почек.

У всех пациентов основных и контрольных групп выполняли клинико-неврологическое исследование по общепринятой методике.

У всех пациентов проводили плановое комплексное клиническое обследование.

Для оценки степени риска развития сердечно-сосудистых заболеваний изучали основные показатели липидного обмена: триглицериды, общий холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, коэффициент атерогенности. Ультразвуковое исследование включало проведение экстракраниальной и транскраниальной доплерографии.

Оценку церебрального кровотока проводили методом дуплексного сканирования, выполненным на ультразвуковом сканере «Logiq 3 PRO» фирмы «GE Medical Systems» с режимами спектрального и энергетического доплеровского картирования. Дополнительно для оценки интракраниального кровотока применяли отечественный ультразвуковой доплеровский измеритель скорости кровотока – «Сономед-325» фирмы «Спектрмед».

Для исследования экстракраниальных сосудов использован датчик непрерывного режима (CW) частотой 10–12 МГц, для интракраниальных сосудов – датчик импульсного режима (PW) с частотой 2 МГц.

Эхо-энцефалография (Эхо-ЭГ) была проведена на компьютерном многофункциональном приборе «Сономед-325» фирмы «Спектрмед».

Для изучения уровня функциональной активности головного мозга использовали метод электроэнцефалографии. ЭЭГ регистрировали на 21 канальном электроэнцефалографе «Телепат-102» фирмы «Потенциал».

Для систематики клинико-электроэнцефалографических заключений использовали классификацию «ЭЭГ-Тезаурус» [Л.Р. Зенкова, (1995)], с учетом нормативов ведущих мировых центров электроэнцефалографии и клинической нейрофизиологии.

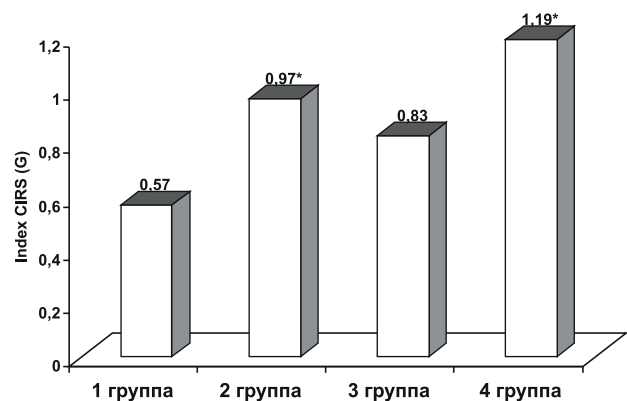
Статистическую обработку полученных ре-

зультатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента, а при сравнении частотных величин – χ^2 -критерий Пирсона. Анализ зависимости между признаками проводили с помощью g-критерия Пирсона, r_s -критерия Спирмена. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ выраженности соматической патологии у пациентов в исследуемых группах. Для анализа сочетаний различных патологий у каждого пациента использовали показатели коморбидности – абсолютное число заболеваний у одного человека, а также кумулятивный рейтинговый показатель заболеваний у гериатрических больных – CIRS(G). При сравнении среднего значения психосоматических расстройств и показателя CIRS(G) между исследуемыми группами удалось выявить достоверно значимые различия.

В возрастной группе 50–59 лет данный показатель составил у ликвидаторов 13,8, в контрольной группе – 8,06. В старшей возрастной группе среднее количество психосоматических расстройств на одного больного у ликвидаторов составило 16,76, а у пациентов соответствующей контрольной группы – 11,7. Между всеми исследуемыми группами удалось установить достоверные различия ($p < 0,001$). Наиболее часто встречались сочетания заболева-



Показатели индекса CIRS (G) в исследуемых группах. * $p < 0,001$ – достоверно по сравнению с аналогичным показателем у пациентов контрольной группы соответствующего возраста (сравнивались группы 1–2 и 3–4).

Таблица 1

Стадии хронической болезни почек у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции и пациентов групп контроля

Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин)	Стадии ХБП	1-я группа – контрольная, n (%)	2-я группа – ликвидаторы, n (%)	3-я группа – контрольная (%)	4-я группа – ликвидаторы (%)
		50–59 лет		Старше 60 лет	
≥90 (без факторов риска ХБП)	0	4 (27)	0	1 (6)	0
≥90 (с факторами риска ХБП)	0	3 (20)	14 (70)	9 (60)	9 (43)
≥90	1	7 (47)	5 (25)	5 (34)	7 (33)
60–89	2	1 (6)	1 (5)	0	4 (19)
30–59	3	0	0	0	1 (5)

ний нервной и сердечно-сосудистой системы, поражение желудочно-кишечного тракта. Максимальные и минимальные показатели средних значений абсолютного числа заболеваний были выявлены у ликвидаторов старшей возрастной группы и у пациентов группы контроля 50–59 лет соответственно.

Для оценки реабилитационного потенциала пациентов использовали кумулятивный рейтинговый показатель заболеваний у гериатрических больных CIRS (рисунок). У пациентов исследуемых групп контроля старше 60 лет и 50–59 лет кумулятивный рейтинговый показатель CIRS(G) не превышал средние нормативные значения – 0,83 и 0,57 соответственно, что свидетельствует о достаточном функциональном резерве и адаптационном потенциале организма. Однако с возрастом у пациентов контрольной группы наблюдалось достоверное увеличение данного показателя.

Для пациентов основных групп была характерна высокая частота соматических расстройств, что также отличает их от обследуемых групп контроля. У ликвидаторов старше 60 лет показатель CIRS(G) составил 1,19, а у ликвидаторов 50–59 лет – 0,97.

В возрастных группах 50–59 лет и старше 60 лет у ликвидаторов отмечалось достоверное преобла-

дание индекса соматической патологии по сравнению с пациентами соответствующих контрольных групп ($p < 0,001$). Максимальные значения коэффициента наблюдались у ликвидаторов старшей возрастной группы, а минимальные – у пациентов контрольной группы 50–59 лет.

Таким образом, наличие полиорганной патологии обуславливает высокий риск инвалидизации и свидетельствует о большей социальной дезадаптации ликвидаторов.

Характеристика стадий хронической болезни почек у ликвидаторов. Характеристика стадий хронической болезни почек и функционального состояния почек у пациентов в исследуемых возрастных группах представлена в табл. 1, 2.

Анализируя стадии ХБП у ликвидаторов, следует отметить тот факт, что все пациенты имели факторы риска ее развития.

Распределение исследуемых пациентов по стадиям ХБП выглядело следующим образом: у «ликвидаторов» I стадия ХБП выявлялась в 33% случаев в возрастной группе старше 60 лет и в 25% случаев – в возрастной группе 50–59 лет, в то время как в группах сопоставления в 34 и 47% соответственно. II стадия у ликвидаторов регистрировалась у 19% в возрастной группе старше 60 лет и у 5% – в группе 50–59 лет, а в группе сопоставле-

Таблица 2

Скорость клубочковой фильтрации у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции и пациентов групп контроля

Межгрупповые сравнения	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин			
	1-я группа – контрольная, n-151	2-я группа – ликвидаторы, n-202	3-я группа – контрольная, n-153	4-я группа – ликвидаторы, n-214
	50–59 лет		Старше 60 лет	
	106,6±11,27	106,1±11,09	110,13±8,05	97,04±18,5
Достоверные различия между группами ($p < $):				
	1–2		0,03	
	1–3		0,001	
	1–4		0,02	
	2–3		0,01	
	2–4		–	
	3–4		0,01	

Таблица 3

Структура неврологических нарушений у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции и пациентов групп контроля

Неврологический показатель	1-я группа – контрольная, n (%)	2-я группа – ликвидаторы, n (%)	3-я группа – контрольная, n (%)	4-я группа – ликвидаторы, n (%)
	50–59 лет		Старше 60 лет	
Когнитивные нарушения	0	1 (5)	0	6 (28,57)
Симптоматика поражения ЧМН	3 (20)	12 (60)	7 (46,66)	16 (76,19)
Пирамидная симптоматика	3 (20)	8 (40)	4 (26,6)	17 (80,95)
Экстрапирамидная симптоматика	0	5 (25)	3 (20)	8 (38,09)
Вегетативный синдром	2 (13,33%)	11 (55)	3 (20)	13 (61,9)

ния – у 0 и 6% соответственно. III стадия зарегистрирована лишь у одного пациента – ликвидатора в возрастной группе старше 60 лет.

По величине СКФ достоверные отличия были получены практически между всеми исследуемыми группами за исключением групп «ликвидаторы» в возрасте 50–59 лет и контрольной группой в возрасте старше 60 лет. Обращает на себя внимание, что группа «ликвидаторов» в возрасте старше 60 лет имеет достоверно более низкие показатели СКФ – $97,04 \pm 18,5$ мл/мин, чем группа сравнения аналогичного возраста. Причем разброс величин СКФ зарегистрирован от 45 до 120 мл/мин. В то время как в группе сопоставления того же возраста разброс величин СКФ составил от 98 до 120 мл/мин. Соответственно в анализируемых группах медиана показателя СКФ составила 96 и 114. Приведенные данные свидетельствуют о более ранней регистрации ХБП у ликвидаторов и более выраженной ее стадии, что обусловлено влиянием малых доз радиации в прошлом при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

Характеристика неврологических синдромов у ликвидаторов. Структура выраженности неврологических расстройств у пациентов в исследуемых возрастных группах представлена в табл. 3.

Для оценки когнитивной функции проводили мини-исследование ментального статуса (по MMSE-шкале). Когнитивный дефицит проявлялся предментальными нарушениями и отмечался у 1 ликвидатора 50–59 лет и у 6 ликвидаторов старше 60 лет (28,57%). У пациентов контрольных групп когнитивных нарушений выявлено не было.

В возрастной группе 50–59 лет симптоматика поражения черепно-мозговых нервов встречалась реже и была обнаружена у 7 ликвидаторов (35%) и у 3 пациентов соответствующей контрольной группы (20%). В старшей возрастной группе нарушение черепно-мозговой иннервации наблюдали у 16 ликвидаторов (76,19%) и у 7 пациентов контрольной группы (46,66%).

Во всех возрастных группах выявленные изме-

нения черепно-мозговой иннервации у пациентов контрольных групп и у большинства ликвидаторов заключались в симптоматике поражения какой-либо одной пары черепно-мозговых нервов. Однако у 3 ликвидаторов старшей возрастной группы (14,28%) и у 2 ликвидаторов 50–59 лет (10%) симптоматика поражения черепно-мозговых нервов была распространенной и наблюдалась в двух и более парах.

У большинства исследуемых пациентов симптомы поражения пирамидной системы проявлялись микроочаговой неврологической симптоматикой. В возрастной группе 50–59 лет данные симптомы были выявлены у 8 ликвидаторов (40%) и у 3 пациентов контрольной группы (20%), в возрастной группе старше 60 лет микросимптоматика была выявлена у 15 ликвидаторов (71,42%) и у 4 пациентов соответствующей контрольной группы (26,6%). Грубая пирамидная симптоматика с формированием парезов конечностей регистрировалась только у 2 ликвидаторов старше 60 лет (9,5%).

Экстрапирамидная симптоматика была выявлена у 8 ликвидаторов старше 60 лет (38,09%) и у 3 пациентов соответствующей контрольной группы (20%). В возрастной группе 50–59 лет данная симптоматика встречалась только у 5 ликвидаторов (25%).

В возрастной группе 50–59 лет вегетативные нарушения были отмечены у 11 ликвидаторов (55%) и у 2 пациентов контрольной группы (13,33%). Вегетативный синдром наблюдали в старшей возрастной группе у 13 ликвидаторов (61,9%) и у 3 пациентов соответствующей контрольной группы (20%).

Изменение чувствительности по периферическому типу наблюдали как у ликвидаторов, так и у пациентов контрольной группы ($p > 0,05$). Изменение чувствительности по корковому типу было выявлено только у 4 ликвидаторов старше 60 лет (19,04%) и у 1 ликвидатора 50–59 лет (10%). У пациентов контрольных групп изменение чувствительности по корковому типу не наблюдали.

Особенности неврологических симптомов у пациентов в исследуемых группах. При сопос-

Таблица 4

Показатели липидного обмена в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп

Показатель	1-я группа – контрольная	2-я группа – ликвидаторы	3-я группа – контрольная	4-я группа – ликвидаторы
	50–59 лет		Старше 60 лет	
Холестерин, ммоль/л	5,0 ± 0,25	6,25 ± 0,39**	5,94 ± 0,48	6,77 ± 0,2*
Альфа-липопротеиды (ЛПВП), ммоль/л	1,69 ± 0,29	1,76 ± 0,28	1,81 ± 0,29	1,68 ± 0,26
Бета-липопротеиды (ЛПНП), ммоль/л	2,92 ± 0,08	4,13 ± 0,01**	3,76 ± 0,08	4,56 ± 0,09**
Триглицериды, ммоль/л	0,94 ± 0,35	1,11 ± 0,31	1,13 ± 0,21	1,41 ± 0,16**
Индекс атерогенности	1,96 ± 0,52	2,54 ± 0,46**	2,25 ± 0,38	3,03 ± 0,14**

* $p < 0,05$ достоверно по сравнению с аналогичным показателем у пациентов контрольной группы соответствующего возраста (сравнивались группы 1–2 и 3–4); ** $p < 0,01$.

тавлении неврологических симптомов и синдромов у исследуемых пациентов различных возрастных групп были выявлены следующие особенности.

В обеих исследуемых возрастных группах у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС по сравнению с пациентами групп контроля соответствующего возраста достоверно чаще наблюдали жалобы на головные боли, головокружения, снижение памяти и расстройства сна. При сравнительном анализе неврологического статуса у ликвидаторов 50–59 лет и пациентов контрольной группы старше 60 лет достоверных различий по частоте наблюдения данных жалоб выявлено не было.

Между исследуемыми группами ликвидаторов отмечали достоверное преобладание данных жалоб у ликвидаторов старшей возрастной группы.

Таким образом, у ликвидаторов достоверно чаще встречались жалобы, характерные для дисциркуляторной энцефалопатии. При этом неврологические симптомы у ликвидаторов 50–59 лет в количественном отношении не отличались от таковых у пациентов группы контроля старше 60 лет.

Характеристика нарушений липидного обмена и атеросклеротических изменений церебральных сосудов. Анализ клинко-лабораторных показателей у пациентов различных возрастных групп. При клинко-лабораторном исследовании пациентов исследуемых групп выявлены различия показателей в зависимости от

возраста и наличия лучевой нагрузки. Результаты биохимических показателей представлены в табл. 4.

При сопоставлении биохимических показателей липидного обмена между группами выявлены следующие различия. В основной и контрольной группах старше 60 лет у ликвидаторов достоверно чаще были выявлены изменения показателей липидного обмена: холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды, индекс атерогенности. Показатели липопротеидов высокой плотности у ликвидаторов старшей возрастной группы были снижены по сравнению с данными показателями в соответствующей контрольной группе, однако, статистические различия были недостоверны.

В возрастной группе 50–59 лет были отмечены аналогичные изменения. Показатели холестерина, ЛПНП и индекса атерогенности у ликвидаторов 50–59 лет были достоверно выше данных показателей у пациентов соответствующей контрольной группы. Однако достоверных различий между показателями липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов у пациентов основной и контрольной групп 50–59 лет выявлено не было.

При сравнении биохимических показателей липидного обмена у ликвидаторов различных возрастных групп между собой выявлено достоверное повышение триглицеридов и индекса атерогенности у ликвидаторов старше 60 лет.

Таблица 5

Структура атеросклеротических изменений у пациентов исследуемых групп

Показатель	1-я группа – контрольная, n (%)	3-я группа – ликвидаторы, n (%)	2-я группа – контрольная, n (%)	4-я группа – ликвидаторы, n (%)
	50–59 лет		Старше 60 лет	
Начальный атеросклероз	11 (73,3)	10 (50)	6 (40)	0
Распространенный атеросклероз	4 (26,6)	10 (50)	9 (60)	21 (100)
Атеросклеротические бляшки не лоцируются	11 (73,3)	5 (25)	5 (33,3)	2 (9,5)
Единичные атеросклеротические бляшки	3 (20)	10 (50)	9 (60)	11 (52,4)
Множественные атеросклеротические бляшки	1 (6,6)	5 (25)	1 (6,6)	8 (38,1)

Таблица 6

**Скоростные показатели кровотока и гемодинамические
индексы в артериях основания мозга**

Показатель	1-я группа – контрольная	2-я группа – ликвидаторы	3-я группа – контрольная	4-я группа – ликвидаторы
	50–59 лет		Старше 60 лет	
TAMX СМА, см/с	61,2 ± 0,32	58,12 ± 0,31**	55,4 ± 0,49	48,38 ± 0,61**
TAMX ЗМА, см/с	47 ± 0,18	40,6 ± 0,46**	37,6 ± 0,2	30,45 ± 0,21**
TAMX ПА, см/с	35,2 ± 1,62	26,1 ± 1,3**	25,33 ± 0,91	18,23 ± 1,21**
PI СМА, ед.	0,81 ± 0,03	0,87 ± 0,04*	0,78 ± 0,03	1,16 ± 0,07**
PI ЗМА, ед.	0,85 ± 0,02	0,89 ± 0,02*	0,88 ± 0,02	0,97 ± 0,03**
PI ПА, ед.	0,81 ± 0,07	1,1 ± 0,08**	1,1 ± 0,07	1,17 ± 0,04
RI СМА, ед.	0,55 ± 0,02	0,53 ± 0,02*	0,5 ± 0,02	0,64 ± 0,03**
RI ЗМА, ед.	0,52 ± 0,01	0,55 ± 0,02*	0,61 ± 0,01	0,59 ± 0,01
RI ПА, ед.	0,52 ± 0,02	0,63 ± 0,03**	0,65 ± 0,01	0,64 ± 0,06

Примечание. * $p < 0,05$ достоверно по сравнению с аналогичным показателем у пациентов контрольной группы соответствующего возраста (сравнивались группы 1–2 и 3–4) (TAMX – усредненная максимальная скорость кровотока, PI – индекс пульсации, RI – индекс резистивности); ** $p < 0,01$.

При сравнении данных показателей в контрольных группах разного возраста также было отмечено достоверное повышение холестерина, ЛПНП, триглицеридов и индекса атерогенности у мужчин контрольной группы старше 60 лет.

Таким образом, липидный спектр у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС свидетельствует о более раннем развитии атерогенеза.

Анализ выраженности атеросклеротических изменений магистральных артерий головы (по данным дуплексного сканирования магистральных артерий головы). При анализе просвета сосудов магистральных артерий головы и толщины сосудистой стенки у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и пациентов контрольных групп выявлены ряд возрастных отличий (табл. 5).

При изучении толщины сосудистой стенки магистральных артерий головы у всех обследуемых пациентов основных и контрольных групп отмечали утолщение сосудистой стенки брахиоцефальных артерий. Однако выраженность атеросклеротического процесса не была одинаковой в исследуемых группах: встречались признаки начального и распространенного атеросклероза.

У ликвидаторов 50–59 лет начальные проявления атеросклероза регистрировали в половине случаев, т.е. у 10 пациентов (50%), у других 10 пациентов исследуемой группы (50%) отмечали признаки распространенного атеросклероза. У пациентов контрольной группы 50–59 лет признаки распространенного атеросклероза были зафиксированы в два раза реже – только у 4 человек (26,6%), а у 11 человек (73,3%) – начальные признаки атеросклероза.

Признаки распространенного атеросклероза, когда утолщение сосудистой стенки было протя-

женным и лоцировалось в зоне нескольких сосудов, наблюдали у всех ликвидаторов старшей возрастной группы – 21 пациент (100%). В контрольной группе соответствующего возраста признаки распространенного атеросклероза были зафиксированы у 12 пациентов (60%), а у 8 пациентов (40%) утолщение сосудистой стенки было только в зоне бифуркации, т.е. наблюдали признаки начального атеросклероза.

При сравнении степени выраженности атеросклероза у ликвидаторов разных возрастных групп в старшей возрастной группе признаки распространенного атеросклероза регистрировались в два раза чаще.

В возрастной группе 50–59 лет у ликвидаторов единичные атеромы фиксировались у 10 человек (50%), у 5 (25%) – множественные атеромы и у 5 ликвидаторов (25%) – атером не наблюдали. У большинства пациентов соответствующей контрольной группы – 11 человек (73,3%) процесс атеросклероза не сопровождался формированием атером, у 3 (20%) пациентов атеромы были единичными, и только у 1 пациента (6,6%) лоцировалась множественная атеросклеротическая бляшка. У большинства пациентов (90%) 4 группы атеросклероз сопровождался формированием атеросклеротических бляшек, у 11 ликвидаторов (52,38%) атеромы были единичные, а у 8 ликвидаторов – множественные (38,09%). В то время как у представителей контрольной группы старше 60 лет у 9 пациентов (60%) лоцировались единичные атеромы, только у 1 пациента (6,6%) атеросклеротическая бляшка была множественной, у остальных 5 участников исследования (33,3%) атеросклеротические изменения МАГ не сопровождалась атероматозом.

Количество атером у ликвидаторов старшей возрастной группы было больше, чем у ликвида-

торов 50–59 лет, преимущественно за счет формирования множественных атеросклеротических бляшек. Процентная доля единичных атером значимо не отличалась между данными группами.

Атеросклеротические бляшки у 10 пациентов контрольной группы старше 60 лет и у 4 пациентов контрольной группы 50–59 лет в 100% случаев были гомогенными, т.е. однородными по составу.

При исследовании структуры атером у участников ликвидации аварии на ЧАЭС 50–59 лет и старше 60 лет по процентному составу также преобладало количество гомогенных атером – 80 и 68,42% соответственно. Однако в старшей возрастной группе ликвидаторов у 6 пациентов (31,57%) лоцируемые атеросклеротические бляшки были гетерогенными. У ликвидаторов 50–59 лет неоднородные по составу атеромы отмечены у 3 пациентов (20%).

При анализе плотности атеросклеротических бляшек также были выявлены различия между группами по данному показателю. В старшей возрастной группе ликвидаторов у 18 пациентов (94,7%) лоцировались гиперэхогенные атеромы, и только у 1 пациента (5,26%) атеросклеротическая бляшка была изоэхогенной. Учитывая данные структуры атером в старшей группе ликвидаторов, следует отметить, что гетерогенные атеросклеротические бляшки были преимущественно гиперэхогенными.

У 8 пациентов (80%) контрольной группы старшего возраста регистрировались гиперэхогенные атеромы. У двух пациентов из данной группы плотность атеросклеротических бляшек была иной. В одном случае лоцировалась изоэхогенная атерома (10%), а в другом – гипозэхогенная (10%).

Достоверной разницы при сравнении эхогенности атером ликвидаторов 50–59 лет и пациентов контрольной группы старше 60 лет не выявлено. У 12 ликвидаторов 50–59 лет (80%) атеросклеротические бляшки были гиперэхогенными и у 3 пациентов (20%) – гипозэхогенными. У пациентов в контрольной группе 50–59 лет все выявленные атеросклеротические бляшки были гиперэхогенными.

Данные о структуре, эхогенности и форме поверхности атеросклеротических бляшек необходимы для оценки стабильности атеромы и определения тактики лечения.

У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по сравнению с пациентами соответствующих контрольных групп достоверно чаще выявлены признаки распространенного атеросклероза с формированием атеросклеротических бляшек.

У всех пациентов контрольных групп выявленные атеросклеротические бляшки были гомоген-

ные гиперэхогенные, без признаков эмболизации и нестабильности. При анализе структуры атеросклеротических бляшек у ликвидаторов, помимо преобладающих гомогенных атером, встречались гетерогенные. Однако выявленные гетерогенные атеромы были преимущественно гиперэхогенные по составу с ровной поверхностью и являлись стабильными. Все выявленные атеросклеротические бляшки у пациентов основных и контрольных групп являлись стабильными.

Таким образом, состояние сосудистой стенки и стенотические изменения атеросклеротического типа у ликвидаторов 50–59 лет и у пациентов группы контроля старше 60 лет значимо не отличаются.

Анализ скоростных показателей и гемодинамических индексов в артериях основания мозга. Результаты исследования скоростных показателей и гемодинамических индексов в артериях основания мозга у пациентов основных и контрольных групп представлены в табл. 6.

В возрастной группе 50–59 лет была отмечена та же закономерность. Показатели усредненной по времени скорости кровотока по СМА, ЗМА и ПА у лиц 50–59 лет, подвергшихся радиационному стрессу, в количественном отношении были снижены по сравнению с группой контроля на 5, 13,6 и 25,8% соответственно.

В возрастной группе старше 60 лет у ликвидаторов показатели усредненной по времени скорости кровотока по СМА, ЗМА и ПА были снижены на 12,7, 19 и 28% соответственно по сравнению с пациентами контрольной группы.

Скоростные параметры мозговой гемодинамики ликвидаторов аварии на ЧАЭС в возрасте 50–59 лет имеют сходные черты с аналогичными показателями у мужчин старше 60 лет группы контроля ($p > 0,05$).

В возрастной группе 50–59 лет у ликвидаторов показатель индекса пульсации в СМА, ЗМА и ПА был достоверно выше на 6,9, 4,5 и 26,3% соответственно по сравнению с данным показателем у мужчин контрольной группы.

В возрастной группе старше 60 лет у ликвидаторов показатель пульсационного индекса в СМА и в ЗМА был достоверно выше на 32,7 и 9,2% соответственно по сравнению с мужчинами контрольной группы. Значения пульсационного индекса в ПА у ликвидаторов старше 60 лет были выше аналогичного показателя в контрольной группе, но достоверных различий выявить не удалось.

При сравнении показателей пульсационного индекса у ликвидаторов в двух основных возрастных группах также удалось установить достовер-

Таблица 7

Скоростные показатели кровотока и гемодинамические индексы во внутренней сонной артерии в исследуемых группах

Показатель	1-я группа – контрольная	3-я группа – ликвидаторы	2-я группа – контрольная	4-я группа – ликвидаторы
	50–59 лет		Старше 60 лет	
TAMX BCA, см/с	53 ± 1,01	48,36 ± 0,95*	50,57 ± 1,03	44,57 ± 0,92*
RI BCA, ед.	0,63 ± 0,04	0,65 ± 0,03	0,64 ± 0,06	0,74 ± 0,03*
PI BCA, ед.	1,11 ± 0,02	1,04 ± 0,04*	1,09 ± 0,07	1,07 ± 0,04

* $p < 0,01$ достоверно по сравнению с аналогичным показателем у пациентов контрольной группы соответствующего возраста (сравнивались группы 1–2 и 3–4).

ную разницу ($p < 0,01$) по СМА и ЗМА. У ликвидаторов старшей возрастной группы показатель индекса пульсации в СМА был выше на 25%, а по ЗМА на 8,2% по сравнению с исследуемым показателем у ликвидаторов 50–59 лет. Разница индекса пульсации по ПА между основными группами ликвидаторов не была достоверной.

При анализе индекса резистивности выявлено достоверное повышение данного показателя в СМА у ликвидаторов старше 60 лет на 21,8% по сравнению с мужчинами контрольной группы соответствующего возраста.

В возрастной группе 50–59 лет у ликвидаторов индекс резистивности в ЗМА был достоверно выше ($p < 0,05$) на 5,5%, а в ПА – достоверно выше ($p < 0,01$) на 17,5% аналогичного показателя у мужчин контрольной группы. При анализе индекса резистивности в СМА у пациентов основной и контрольной групп 50–59 лет были установлены обратные достоверные изменения ($p < 0,05$). Данный показатель был выше у пациентов контрольной группы на 3,6%.

Достоверных данных, указывающих на изменение индекса резистивности в ЗМА и в ПА, у пациентов старше 60 лет основной и контрольной группы не выявлено.

Характеристика экстракраниального кровотока у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Показатели усредненной по времени максимальной скорости кровотока и гемодинамических индексов во ВСА у пациентов основных и контрольных групп находились в диапазоне средних нормативных значений (табл.7).

В возрастной группе 50–59 лет у ликвидаторов значения усредненной по времени скорости в ЛВСА были достоверно снижены на 8,75% по сравнению с контрольной группой. При сравнении скоростных показателей у исследуемых групп ликвидаторов между собой удалось выявить преобладание скоростных показателей у ликвидаторов 50–59 лет на 8%.

У ликвидаторов старшей возрастной группы

скоростные показатели были достоверно снижены на 11,86% по сравнению с пациентами соответствующей контрольной группы.

У пациентов контрольных групп показатели усредненной по времени максимальной скорости кровотока в ЛВСА значимо не отличались, однако, были выше в возрастной группе 50–59 лет менее чем на 4%.

Скоростные показатели кровотока по ЛВСА у ликвидаторов 50–59 лет и у пациентов группы контроля старше 60 лет значимо не отличались между собой ($< 1\%$).

Таким образом, в исследуемых возрастных группах скоростные параметры кровотока в экстракраниальных отделах ВСА у ликвидаторов достоверно снижены по сравнению с пациентами соответствующих контрольных групп.

В возрастной группе 50–59 лет значимых изменений индекса резистивности между группами установить не удалось. При сравнении индекса резистивности в возрастной группе старше 60 лет были выявлены достоверные различия. У ликвидаторов старшей возрастной группы индекс резистивности был выше на 13,5 % данного показателя у пациентов соответствующей контрольной группы.

При сравнении данного индекса между основными группами ликвидаторов отмечали достоверное преобладание в старшей возрастной группе на 12,1%.

У пациентов, сравниваемых по возрасту контрольных групп, показатели индекса периферического сопротивления значимо не отличались.

Значения пульсового индекса в группах у ликвидаторов были снижены. Достоверное снижение пульсового индекса отмечали в возрастной группе 50–59 лет. Данный показатель был снижен у ликвидаторов на 6,3% по сравнению с соответствующей контрольной группой. У пациентов старше 60 лет значения пульсового индекса в основной и контрольной группе значимо не различались. Между изучаемыми возрастными группами ликвидаторов и у пациентов контрольных групп 50–59 лет и стар-

ше 60 не отмечено значимых изменений пульсового индекса.

Таким образом, в исследуемой старшей возрастной группе индекс периферического сопротивления в экстракраниальных отделах ВСА у ликвидаторов достоверно выше по сравнению с пациентами соответствующей группы контроля, что может указывать на признаки затрудненной перфузии и обеднение интракраниального кровотока.

У ликвидаторов увеличение индекса резистивности находится в прямо пропорциональной зависимости от возраста, в то время как у пациентов групп контроля данной закономерности не наблюдали.

Анализ сосудистой геометрии магистральных артерий головы. При дуплексном сканировании МАГ у пациентов основных и контрольных групп выявлены изменения сосудистой геометрии в виде извитостей и петлеобразования.

В возрастной группе 50–59 лет у 3 ликвидаторов (15%) и у 6 пациентов группы контроля (40%) не отмечено каких-либо изменений сосудистой геометрии МАГ. Изменения ангиоархитектоники МАГ в зоне одного сосуда наблюдали у 12 ликвидаторов (60%) и у 6 пациентов соответствующей контрольной группы (40%). Множественные извитости сонных артерий регистрировали у 5 ликвидаторов (25%) и у 3 мужчин группы контроля 50–59 лет (20%).

У всех ликвидаторов старшей возрастной группы присутствовали изменения сосудистой геометрии МАГ, при этом у 11 ликвидаторов изменения были в зоне одного сосуда (52,38%) и у 10 ликвидаторов – в зоне двух и более сосудов (47,61%).

В контрольной группе старше 60 лет у 3 пациентов (20%) ход сонных артерий не был изменен, у 10 пациентов (66,6%) были отмечены изменения только в зоне одного сосуда, и в пять раз реже встречались множественные извитости – 2 пациента (13,3%).

Таким образом, в возрастных группах 50–59 лет и старше 60 лет между ликвидаторами и пациентами соответствующих контрольных групп выявлены достоверные изменения по всем исследуемым признакам изменения геометрии МАГ. Факт

несоответствия хода сосудов МАГ анатомической траектории у ликвидаторов устанавливался достоверно чаще. В исследуемых возрастных группах у ликвидаторов множественные и единичные изменения геометрии МАГ встречались достоверно чаще по сравнению с пациентами соответствующих контрольных групп.

Стенотический эффект сосудистой деформации обнаруживался только у 2 ликвидаторов в возрасте 50–59 лет (11,76%) и у 3 ликвидаторов старшей возрастной группы (14,28%). У всех пациентов контрольных групп выявленные изменения геометрии не были значимыми для гемодинамики.

Таким образом, полученные результаты указывают на выраженные нарушения ангиоархитектоники МАГ с формированием значимого гемодинамического дефицита у пациентов, подвергшихся радиационному стрессу.

Анализ электрофизиологических методов исследования. При проведении ЭЭГ-исследования у пациентов основных и контрольных групп выявлены изменения биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга различной степени выраженности.

В возрастной группе 50–59 лет выявлены достоверные изменения степени выраженности изменений БЭА.

Умеренные изменения БЭА были отмечены только у 8 ликвидаторов (40%), легкие изменения БЭА – у 12 ликвидаторов (60%) и у 7 пациентов контрольной группы (47%).

У 8 пациентов IV контрольной группы (53%) ЭЭГ соответствовала условному варианту нормы. Таким образом, в возрастной группе 50–59 лет у ликвидаторов достоверно чаще выявлялись умеренные изменения БЭА.

У 13 ликвидаторов старшей возрастной группы были выявлены умеренные изменения БЭА (61%). Изменения БЭА легкой степени были зафиксированы только у 8 ликвидаторов (39%).

У пациентов контрольной группы старше 60 лет распределение степени тяжести изменений БЭА было иным. У большинства пациентов – 10 человек (67%) отмечали легкие изменения БЭА, у 5 пациентов – умеренные (33%). Тяжелые измене-

Таблица 8

Варианты изменений электроэнцефалограммы у исследуемых пациентов

Варианты изменений ЭЭГ «ЭЭГ-Тезаурус»	1-я группа – контрольная, n (%)	2-я группа – ликвидаторы, n (%)	3-я группа – контрольная, n (%)	4-я группа – ликвидаторы, n (%)
	50–59 лет		Старше 60 лет	
Варианты нормы	8 (53)	0	0	0
Диффузные патологические изменения	7 (47)	8 (42)	11 (73)	8 (40)
Дисфункция срединных структур	0	11 (58)	4 (27)	12 (60)

ния биопотенциалов в данной группе не встречались.

Таким образом, у ликвидаторов старше 60 лет умеренные изменения БЭА встречались достоверно чаще, а легкие изменения – в два раза реже по сравнению с пациентами контрольной группы ($p < 0,05$).

Следует отметить, что показатели процентного соотношения встречаемости умеренных и легких изменений БЭА у пациентов контрольной группы старше 60 лет и ликвидаторов 50–59 лет имели схожие значения ($p > 0,05$).

Картина ЭЭГ-исследований пациентов не была однородной. На основании визуального анализа, было выделено три основных типа наиболее часто встречающихся вариантов ЭЭГ. Структура выявленных изменений вариантов ЭЭГ в исследуемых возрастных группах представлена в табл. 8.

В возрастной группе 50–59 лет у 11 ликвидаторов отмечалась дисфункция или поражение неспецифических срединных структур (58%). У пациентов соответствующей контрольной группы данный вид патологических изменений ЭЭГ не встречался. Условный вариант нормы выявлен только у пациентов контрольной группы – 8 человек (53,3%). Диффузные патологические изменения ЭЭГ были зафиксированы у 8 ликвидаторов (42%) и у 7 пациентов контрольной группы (47%). При статистической обработке полученных результатов в данной возрастной группе удалось установить достоверное преобладание поражения неспецифических срединных структур у ликвидаторов.

В возрастной группе старше 60 лет встречались два основных типа изменений биоэлектрической активности головного мозга. Диффузные патологические изменения были выявлены у 8 ликвидаторов (40%) и у 11 пациентов контрольной группы (73%). Дисфункция или поражение неспецифических срединных структур мозга наблюдали у 12 ликвидаторов (60%) и только у 4 пациентов контрольной группы (27%).

Таким образом, в старшей возрастной группе выявлены достоверные изменения.

У пациентов контрольной группы в два раза чаще по сравнению с ликвидаторами встречаются диффузные изменения БЭА. Дисфункция срединных неспецифических структур в два раза чаще встречалась у ликвидаторов.

Наиболее измененные ЭЭГ с локальным компонентом были выявлены только у 1 ликвидатора 50–59 лет и у 1 ликвидатора старше 60 лет. Локализация соответствовала преимущественно левосторонним лобным и лобно-височным отделам.

В исследовании в большинстве случаев выяв-

ленные формы пароксизмальной активности являлись неэпилептиформными и были представлены билатеральными вспышками заостренных альфа-, бета- и тета- волн.

У пациентов контрольной группы 50–59 лет у 12 человек (80%) отсутствовали пароксизмальные проявления и только у троих (20%) – были выявлены неэпилептиформные вспышки. У ликвидаторов данной возрастной группы отсутствовали пароксизмальные феномены на ЭЭГ у 8 человек (40%). У 12 ликвидаторов (60%) выявленная пароксизмальная активность не являлась эпилептиформной.

В возрастной группе старше 60 лет у 7 ликвидаторов (33%) и у 11 пациентов контрольной группы (73,3%) отсутствовали пароксизмальные изменения на ЭЭГ. Неэпилептиформные вспышки выявлены у 14 ликвидаторов (67%) и у 4 пациентов в контрольной группе (26,6%).

Таким образом, удалось установить достоверные изменения распределения выявленных пароксизмальных феноменов. У большинства пациентов контрольных групп пароксизмальные феномены на ЭЭГ встречаются достоверно реже, чем у ликвидаторов. У всех ликвидаторов преобладают неэпилептиформные формы пароксизмальной активности. Медленноволновые пароксизмы встречались только у ликвидаторов.

Оценка функционального состояния коры больших полушарий, диэнцефальных неспецифических структур и состояния вегетативной регуляции проводилась с использованием следующих реакций: реакции усвоения ритма световых мельканий, неспецифического вызванного ответа на свет и кожно-гальваническая реакции (табл. 9).

Анализ реакции на ритмическую фотостимуляцию с частотой 15 Гц у ликвидаторов старшей возрастной группы показал, что у большинства из них (81%) имела место выраженная перестройка ритма ЭЭГ. Среди пациентов соответствующей возрасту контрольной группы такая реакция встречается значительно реже – примерно у четверти испытуемых (19%). В возрастной группе 50–59 лет отмечается та же тенденция. Усвоение ритма световых мельканий выявлено у 70% ликвидаторов 50–59 лет и только у 30% пациентов соответствующей контрольной группы.

Неспецифический ответ на световой стимул в области вертекса исследовался для определения активности неспецифических систем мозга, контролирующих спонтанную активность коры. У большинства ликвидаторов старше 60 лет (76%) неспецифический вызванный ответ на свет отсутствовал или был ослаблен, а у пациентов соответствующей возрасту группы контроля аналогичная

Таблица 9

Распределение исследуемых пациентов по характеру электроэнцефалографических и вегетативных реакций

Исследуемые группы	Характер реакции			
	усиление		отсутствие или ослабление	
	абс.	%	абс.	%
Усвоение ритма световых мельканий				
1-я группа	6	40	9	60
2-я группа	14	70	6	30
3-я группа	8	53,3	7	46,6
4-я группа	17	80,9	4	19,0
Неспецифический вызванный ответ				
1-я группа	11	73,3	4	26,6
2-я группа	6	30	14	70
3-я группа	8	53,3	7	46,6
4-я группа	5	23,8	16	76,19
Кожно-гальваническая реакция				
1-я группа	4	26,6	11	73,3
2-я группа	13	65	7	35
3-я группа	6	40	9	60
4-я группа	15	71,4	6	28,6

реакция отмечалась меньше чем у половины – 46,6% испытуемых. В возрастной группе 50–59 лет отсутствие или ослабление реакции на световой стимул были выявлены у 70% ликвидаторов и только у 26% пациентов контрольной группы.

При оценке кожно-гальванической реакции на световой стимул также удалось выявить определенные закономерности. У ликвидаторов старше 60 лет и в возрасте 50–59 лет усиление кожно-гальванической реакции отмечалось у 71 и 65% испытуемых соответственно. У пациентов контрольных групп превалировало отсутствие или ослабление кожно-гальванической реакции, а ее усиление отмечалось только у 40% пациентов старше 60 лет и у 26% пациентов группы контроля 50–59 лет.

Интересным оказался тот факт, что у ликвидаторов встречались преимущественно симметричные кожно-гальванические реакции, в то время как у пациентов групп контроля кожно-гальваническая реакция была асимметричной, чаще всего усиленной справа.

Выявленные закономерности в особенностях реактивности головного мозга указывают на изменение функционального состояния коры больших полушарий, дизэнцефальных неспецифических структур и состояния вегетативной регуляции у ликвидаторов, усугубляющиеся с возрастом.

При анализе косвенных признаков изменений внутричерепного давления, оцениваемых методом Эхо-ЭГ, удалось выявить изменения в исследуемых группах

В возрастной группе 50–59 лет были выявлены

аналогичные изменения. У 9 ликвидаторов (45%) и у 3 пациентов контрольной группы (20%) отмечены косвенные признаки повышения внутричерепного давления.

В возрастной группе старше 60 лет у ликвидаторов косвенные признаки внутричерепной гипертензии наблюдали у 15 ликвидаторов (71,5%) и у 5 пациентов соответствующей контрольной группы (33,3%).

Таким образом, косвенные признаки внутричерепной гипертензии у ликвидаторов встречались в два раза чаще, чем у пациентов соответствующих контрольных групп.

Определение реабилитационного потенциала у пациентов пожилого и старческого возраста, подвергшихся радиационному облучению на Чернобыльской атомной электростанции. С помощью многофакторного регрессионного анализа были отработаны профили предсказания достоверности и желательности различных уровней показателя CIRS(G)

Большинство наиболее значимых анализируемых неврологических и нейрофизиологических показателей, таких как усредненная по времени максимальная скорость кровотока, индекс резистивности и пульсовой индекс в церебральных артериях (BCA, ПА, СМА, ЗМА), коррелировали с показателями CIRS(G). Показатели TAMX, RI и PI в следующих артериях (BCA, ПА, СМА, ЗМА) имели жесткую градацию показателя CIRS(G) на три уровня: до 0,6; от 2,43 до 4,50; от 1,78 баллов и выше.

Таким образом, градация показателя CIRS(G) для целей прогнозирования реабилитационного потенциала может быть представлена как хорошая (от 1,78 баллов и выше), удовлетворительная [при показателях CIRS(G) от 2,43 до 4,5 баллов] и неудовлетворительная (0,6 балла).

Данная математическая модель позволила также определить точку перелома по показателю CIRS(G), которая равнялась 1,19. Выявление данного рубежа важно для упрощенной скрининговой оценки реабилитационного прогноза в условиях амбулаторной практики, который может быть положительным и неопределенным.

При анализе распределений исследуемого контингента по показателю CIRS(G) в зависимости от возраста видно, что средний показатель CIRS(G) в возрастных группах 50–59 лет и старше 60 лет лежит ниже выявленной границы, что при анализе общей выборки свидетельствует о потенциально благоприятном прогнозе.

Таким образом, можно констатировать, что оценка реабилитационного прогноза с помощью

показателя CIRS(G) в большей степени актуальна у пациентов старших возрастных групп, подвергшихся радиационному воздействию и другим стрессорным факторам.

Нейрофизиологическое и нефрологическое исследование в совокупности с определением показателя CIRS(G) может быть использовано как в амбулаторной, так и стационарной практике для оценки реабилитационного потенциала как в гериатрии, так и практике работы со специальными контингентами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка состояния здоровья пациентов, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения, до настоящего времени является важной, однако достаточно сложной задачей. Активная эксплуатация атомных производств и расширение области их применения делают проблему лучевого воздействия весьма актуальной.

В настоящей работе предпринята попытка оценить основные нефрологические, неврологические, нейрофизиологические, нефрологические и биохимические показатели у пациентов – ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, а также выявить патогномичные возрастные их изменения.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у ликвидаторов по сравнению с пациентами контрольных групп соответствующего возраста имеются выраженные нарушения, указывающие на структурно-функциональные изменения и преждевременное старение в цереброваскулярной кардиоваскулярной системах и почках.

Анализ структуры неврологических расстройств свидетельствует о преобладании поражения центральной и вегетативной нервной системы у ликвидаторов. Следует отметить стимулирующее влияние возрастного фактора на развитие органических изменений в ЦНС. Так, при сопоставлении неврологической характеристики ликвидаторов в возрастной группе 50–59 лет отмечались более выраженные симптомы вегетативной неустойчивости, тогда как у ликвидаторов старше 60 лет превалировала симптоматика поражения ЦНС. Таким образом, у ликвидаторов с возрастом выявляются более выраженные симптомы энцефалопатии.

При исследовании мозгового кровотока у ликвидаторов удалось установить достоверное снижение скоростных характеристик и повышение гемодинамических доплерографических индексов, что также свидетельствует о снижении эффективности церебральной гемодинамики. При этом скорос-

тные параметры мозговой гемодинамики ликвидаторов аварии на ЧАЭС в возрасте 50–59 лет имеют сходные черты с аналогичными показателями у пациентов группы контроля старше 60 лет, что свидетельствует о раннем развитии старения цереброваскулярной системы у ликвидаторов, вызванным стрессорами радиационной и нерадиационной природы.

Важным представляется доказательство стимулирующего влияния малых доз радиации на развитие атерогенных форм дислипидопроteinемий и ускорение атерогенеза у ликвидаторов. При дуплексном сканировании признаки распространенного атеросклероза у всех ликвидаторов встречались в два раза чаще. Это предопределяет необходимость коррекции и ранней профилактики нарушений липидного обмена у данной категории пациентов для предотвращения преждевременного старения.

Нейрофизиологическое обследование позволило выявить наиболее чувствительные методы исследования для выявления структурно-функциональных изменений в цереброваскулярной системе как маркеров преждевременного старения у пациентов разного возраста, подвергшихся воздействию малых доз радиации.

Характерным для ЭЭГ-обследования явилось выявление у ликвидаторов дисфункции или поражения неспецифических срединных структур. Снижение количественных показателей кровотока и повышение гемодинамических доплерографических индексов у ликвидаторов (выявляемые при УЗДГ и ТКДГ) свидетельствуют о характерной неэффективности церебральной гемодинамики и раннем развитии старения цереброваскулярной системы. Малые дозы ионизирующего излучения оказывают стимулирующее влияние на развитие дислипидопроteinемий и прогрессирование атерогенеза. Данное наблюдение указывает на высокую информативность метода дуплексного сканирования магистральных артерий головы у ликвидаторов как маркера преждевременного старения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции показатели функционального состояния почек достоверно ниже, чем в контрольных группах. Стадии хронической болезни почек выше у «Чернобыльцев». Наиболее выраженное снижение функциональных показателей почек зарегистрировано в возрастной группе старше 60 лет, что подтверждает феномен ускоренного старения под воздействием в прошлом ионизирующего облучения малыми дозами.

2. У ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции показатели липидного обмена (холестерин, липопротеины низкой плотности, индекс атерогенности) выше по сравнению с пациентами, не участвовавшими в ликвидации, что свидетельствует о стимулирующем влиянии малых доз радиации на формирование атерогенной дислипидотеинемии. Показатели липидного обмена у ликвидаторов 50–59 лет имеют сходные черты с аналогичными показателями у пациентов старше 60 лет, не подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения, что свидетельствует о раннем развитии атерогенеза и, как следствие, ускоренном старении организма.

3. Малые дозы ионизирующего излучения, непосредственно воздействуя на сосудистый эндотелий, оказывают стимулирующее влияние на развитие медиаинтимальной гиперплазии. Признаки распространенного атеросклероза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции 50–59 лет и старше 60 лет встречаются в два раза чаще, чем у пациентов того же возраста, не подвергавшихся облучению, что указывает на стимулирующее влияние малых доз ионизирующего излучения на атерогенез, приводящее к преждевременному старению организма.

4. У ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции скоростные характеристики мозгового кровотока в количественном отношении снижены по сравнению с пациентами соответствующего возраста, не подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения, что свидетельствует о снижении эффективности церебральной гемодинамики. Скоростные параметры мозговой гемодинамики у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в возрасте 50–59 лет имеют сходные черты с аналогичными показателями у пациентов старше 60 лет, не имевших контакта с ионизирующим излучением, что указывает на раннее развитие старения цереброваскулярной системы у ликвидаторов, вызванное радиационным стрессом.

5. У ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции по сравнению с пациентами, не подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения, преобладают множественные атеромы магистральных артерий головы, что свидетельствует о раннем развитии медиаинтимальной гиперплазии. Стенотические изменения атеросклеротического типа у ликвидаторов 50–59 лет и у пациентов старше 60 лет, не имевших контакта с ионизирующим излучением, идентичны, что указывает на стимулирующее влияние малых доз ионизирующего излучения на развитие

ранней дегенеративной ангиопатии атеросклеротического типа и на темпы преждевременного старения цереброваскулярной системы в целом.

6. Поражение неспецифических срединных структур и нарушение межцентральных отношений в работе мозга у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции являются ранними признаками изменений электрогенеза и свидетельствуют о стимулирующем влиянии малых доз ионизирующего излучения на характерные неврологические проявления в виде вегетативной дисфункции.

6. Для целей прогнозирования реабилитационного потенциала у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции целесообразно использовать показатель реабилитационного потенциала CIRS(G). Реабилитационный потенциал расценивается как хороший при CIRS(G) 1,78 и выше, удовлетворительный – при CIRS(G) 2,43 – 4,5 и неудовлетворительный – при CIRS(G) ниже 0,6.

7. Нейрофизиологическое, ультразвуковое исследование в сочетании с исследованием функционального состояния почек являются наиболее чувствительными методами для выявления их структурно-функциональных изменений и могут быть использованы как диагностически информативный алгоритм, выявляющий феномен ускоренного старения у пациентов, подвергшихся воздействию малых доз радиации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гуськова АК. Реакция нервной системы на повреждающее ионизирующее излучение. *Журн невропатологии психиатрии им. Корсакова* 1989; 89 (2): 138–142
2. Гуськова АК. Клинические и организационные аспекты ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. *Воен мед журн* 1993; (4): 14–20
3. Гуськова АК. Десять лет после аварии на ЧАЭС (ретроспектива клинических событий и мер по преодолению последствий). *Клин мед* 1996; 74(3): 5–8
4. Гуськова АК. Десять лет после аварии на ЧАЭС (ретроспектива клинических событий и мер по преодолению последствий). *Мед радиология радиац безопасность* 1997; 42(1): 5–12
5. Гуськова АК. Авария на Чернобыльской АЭС и ее медицинские последствия. *Бюл Центра обществ информ по атом энергии* 2000; (9–10): 22–25
6. Гуськова АК. Болезнь и личность больного. *Врач* 2003; (5): 57–58
7. Пальчиков ВЕ. Концепция организации мероприятий по оздоровлению лиц, подвергшихся воздействию радиации на Чернобыльской АЭС. Проблемы экологии человека. М., 2000; 164–169
8. Дубовой ИИ. Об охране здоровья населения территорий, пострадавших в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС. *Пробл соц гигиены здравоохранения истории медицины* 2002(2): 15–18
9. Иванов В, Цыб А. Медицинские радиологические последствия Чернобыля. Данные Национального регистра. *Врач* 2005; (6): 58–59

10. Liniecki J0, Jankowski J. Skutki awarii w Czernobylu—raz jeszcze. *Pol Przegl Radiol* 1987; 51(6): 285–289
11. Sewerin I. Helbredsmaessige konsekvenser af reaktorulykken i Tjernobyl. *Ugeskr Laeger* 2000; 163(43): 5959–5962
12. Stone R. Nuclear radiation. Living in the shadow of Chernobyl. *Science* 2001; 292(5516): 420–426
13. Stone R. Nuclear radiation. Return to the inferno: Chernobyl after 20 years. *Science* 2006; 312(5771): 180–182
14. Ковтун АВ. Роль некоторых прогностических аспектов в механизмах формирования и прогрессирования хронической цереброваскулярной недостаточности у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС: Автореф. дис. ... канд мед наук. СПб., 1999; 24
15. Коротков БИ. Психологический портрет ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии. *Альманах – 2000; Междунар акад авторов науч открытий и изобретений*. Волгогр. отд-ние, Волгоград, 2000; 150–154
16. Малыгин ВЛ. Клинико-патофизиологические закономерности развития психических нарушений радиационного генеза и система их терапии: Автореф дис. ... д-ра мед наук. М., 2000; 34
17. Ivanov VK, Maksioutov MA, Chekin SYu et al. Radiation-epidemiological analysis of incidence of non-cancer diseases among the Chernobyl liquidators. *Health Physics* 2000; 78(5): 495–501
18. Ivanov VK, Gorski AI, Maksioutov MA et al. Mortality among the Chernobyl emergency workers: estimation of radiation risks (preliminary analysis). *Health Phys* 2001; 81(5): 514–521
19. Ivanov VK, Maksioutov MA, Chekin SY et al. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers. *Health Phys* 2006; 90(3): 199–207
20. Бузунов ВА, Дружинин АМ, Дружинина ЕС. Опыт изучения психологических последствий аварии на Чернобыльской АЭС. *Вестн Рос АМН* 1993; (3): 27–31
21. Ковалева ЛИ. Состояние крупных сосудов у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по данным сфигмографии сонной артерии. В: *Достижения и проблемы функциональной диагностики на рубеже XXI века*. М., 2000; 108–109
22. Коваленко АН. Экзо-эндогенные факторы, способствующие развитию органических изменений в головном мозге пострадавших в связи с аварией на Чернобыльской АЭС. Анализ проблемы: (Обзор). *Журн АМН Украины* 2000; 6(4): 686–702
23. Ржеуская ГВ. Эпидемиологическая оценка показателей здоровья и госпитализации лиц, участвовавших в ликвидации последствий радиационной катастрофы на ЧАЭС, в отдаленном периоде (на примере Северо-Западного региона России): Автореф. дис. ...канд мед наук. М., 2001; 19
24. Краюшкина НП, Ермолова СВ, Капилевич ЛВ, Черногорюк ГЭ. Заболеваемость и смертность участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. *Здравоохранение Рос Федерации* 2006(1): 34–37
25. Нягу АИ, Логановский КН. Изменения в нервной системе при хроническом воздействии ионизирующего излучения: Обзор. *Журн неврол психиатр им. Корсакова* 1997; 97(2): 63–70
26. Miller MD. *A Manual of Guidelines for Scoring the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G)*. University of Pittsburgh, Pittsburg, Pa, 1991
27. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41

Поступила в редакцию 27.04.2011 г.
Принята в печать 18.05.2011 г.

© В.С.Пилотович, В.С.Финин, 2011
УДК 616.61-072.2

В.С. Пилотович¹, В.С. Финин²

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА СПИНОВОГО ЗОНДА В ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК

V.S. Pilotovich, V.S. Finin

SPIN PROBE METHOD USAGE IN KIDNEY DISEASES DIAGNOSTIC

¹Кафедра урологии и нефрологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, ²Белорусский государственный университет, г. Минск, Республика Беларусь

РЕФЕРАТ

Разработан, испытан и внедрен в клиническую практику новый неинвазивный экспресс-метод определения функциональной активности почек, основанный на исследовании минимальных объемов периферической крови. Метод определения параметров спинных зондов в сыворотках крови 177 больных с первичными и вторичными заболеваниями почек показал его преимущества перед традиционными методиками в отношении ранней идентификации патологии нефронов. Ранняя диагностика почечных дисфункций у больных с некоторыми системными заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз и др.) позволит проводить нефропротективную (защитную) терапию, уменьшить, тем самым, число больных с тяжелой почечной недостаточностью и сократить применение дорогостоящих методов внепочечного очищения крови.

Ключевые слова: болезни почек, диагностика, спинные зонды.

ABSTRACT

New noninvasive express method of kidneys functional activity specification, based on research of minimal peripheral blood volume, was developed, tested and introduced in clinical practice. Spin probe parametrization method in blood serum of 177 patients with prior and secondary kidney diseases shown its advantage over traditional methodics in reference to nephron pathology incipient identification. Renal disfunction incipient diagnostic at patients with some systmic diseases (diabetes, arterial hypertension, atherosclerosis, etc.) will provide nephroprotective (protective) therapy, decrease patient census with severe kidney failure and reduce expensive methods of extrarenal blood elimination employment.

Key words: kidney diseases, diagnostic, spin probe

ВВЕДЕНИЕ

Ранние функциональные расстройства при большинстве почечных заболеваний носят обратимый характер, что при адекватном лечении позволяет либо полностью восстановить деятельность нефронов, либо приостановить на длительное время фибротический процесс, ведущий к полному прекращению деятельности почек и смерти больного от уремии.

На настоящем этапе в нефрологии остро стоит вопрос о максимально ранних выявлениях почечных дисфункций и начале так называемых нефропротективных мероприятий, включающих изменение образа жизни (курение, потребление алкоголя, двигательная активность), пищевые ограничения (потребление белка, соли, жиров) и применение ряда специфических лекарственных средств.

Существующие в практическом здравоохране-

нии методы оценки функционального состояния почек [определение концентрационной способности, ацидификации мочи, расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ), эффективного почечного кровотока и плазмотока] позволяют в большинстве случаев выявлять болезнь в поздних стадиях, когда профилактические мероприятия оказываются несостоятельными для поддержания длительной функциональной активности почек.

В этой связи не случайно наш интерес обращен к возможностям биофизических (биомедицинских) методов исследования, основанных на оценке тонких механизмов клеточного метаболизма, которые страдают прежде всего. При этом ориентация делается на разработку неинвазивных и скоростных (экспресс) методов, дающих быстрый и достоверный ответ на произошедшие отклонения. К таким методам относится определение параметров связывания спинных зондов с различными компонентами крови, что характеризует транспортные и детоксикационные свойства белков и липопротеидов системы кровообращения [1–3].

Пилотович В.С. 220116, Беларусь, г. Минск, ул. Алибегова, 18 – 12, Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра урологии и нефрологии. Тел.: +375296807097; факс: + 375172923435; E-mail: kirill_ka@tut.by.

Целью настоящей работы была оценка изменений связывающих характеристик альбумина и липопротеидов крови пациентов с различными заболеваниями почек и изучение возможности применения метода для ранней диагностики функциональных расстройств.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовательскую группу, состоящую из 177 пациентов, находившихся на лечении в отделениях нефрологии и гемодиализа 1-й городской клинической больницы г. Минска, включены больные как с первичными (гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит), так и вторичными (сахарный диабет, артериальная гипертензия) болезнями почек. Причем у 91 из них (51,4 %), по данным рутинных исследований, экскреторная функция почек была в пределах нормы, у 41 (23,1%) – расстройства функции были среднего уровня, а у 45 (25,4%) – они носили тяжелый характер.

Методом спинного зонда оценивали связывающую способность белков (главным образом альбумина) и липопротеинов крови, которая нарушается при различных заболеваниях. Набор спинных зондов состоял из меченной доксильным радикалом среднецепочечной (лаурат) – 7ДЛ жирной кислоты и бензо- γ -карболинового (БГК) иминоксильного зонда.

Мы учитывали, что зонды на основе жирных кислот селективно связываются в плазме крови с соответствующими центрами молекул сывороточного альбумина (СА), причем степень их фиксации зависит от «загрузки» молекул альбумина метаболитами, токсинами, лекарственными соединениями и т.п. [4].

Отдельные метаболиты, лекарственные препараты, а также уремические токсины, такие как карбоксиметилпропилфуранпропионовая кислота, индоксил сульфат, гиппурат, индолуксусная кислота, связываются в русле крови со связывающими участками II типа альбумина [5]. На этих же сайтах белка (или в непосредственной близости) сорбируются и молекулы средней жирной кислоты – спинного зонда 7ДЛ, которые конкурируют за места связывания с рядом метаболитов, выводящихся в норме почками. При этом связывание данного зонда при почечной патологии существенно снижается, и в сыворотке крови больных с заболеваниями почек его свободная концентрация растет. Параметр, измеряемый для зонда 7ДЛ в сыворотках крови, – константа диссоциации (кажущаяся).

Зонд БГК [6], кроме частичной сорбции на альбумине, в большей степени связывается с липопротеиновыми фракциями сыворотки крови, поскольку

имеет к ним значительное сродство. Хотя точная локализация мест связывания этого зонда не установлена, наши экспериментальные данные говорят о неравномерном распределении молекул зонда по фракциям липопротеидов. В качестве параметра для гидрофобного зонда БГК использовали концентрацию свободного зонда при выравнивании концентраций альбумина в сыворотке. Поэтому уменьшение параметров, измеряемых для зонда БГК, указывает на рост липопротеинов в циркулирующей крови, что, по нашему мнению, ассоциировано как с увеличением их синтеза, так и выходом их из депо.

На рис. 1–3 показаны типичные спектры ЭПР обоих спинных зондов в сыворотках крови здоровых доноров.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице приведены основные показатели, характеризующие состояние паренхимы и суммарную функцию почек в исследуемых группах больных. При этом в качестве контрольной группы были выбраны здоровые доноры ($n = 22$), сыворотка крови которых подвергалась такому же анализу, как и сыворотка представителей опытных групп.

Из данных таблицы следует, что хронические заболевания почек, независимо от нозологии и сопутствующих осложнений, во-первых, сопровождаются определенными сдвигами в традиционных показателях, которые, естественно, более выражены у пациентов, имеющих функциональные расстройства. Однако у лиц с неактивными формами заболеваний признаков дисфункции при использовании стандартных методов не фиксировалось вообще или разница в значениях параметров по отношению к здоровым лицам была статистически недостоверной.

Так, например, сравнивая показатели водно-электролитного обмена у больных с артериальной гипертензией (АГ) и здоровых лиц, мы видим несущественные различия в концентрации натрия: 132 ± 12 против 143 ± 13 моль/л, калия $5,3 \pm 0,04$ против $5,5 \pm 0,03$ моль/л, мочевины $4,8 \pm 0,93$ против $6,2 \pm 0,25$ моль/л, средних молекул (СМ) $1,33 \pm 0,56$ против $1,48 \pm 0,41$ г/л и СКФ 88 ± 12 против 90 ± 11 мл/мин. Казалось бы, в этой группе пациентов повышение артериального давления не влияет на функциональную активность нефронов.

Однако средние показатели суточной протеинурии у больных с АГ оказались достоверно выше $0,187 \pm 0,08$ против $0,023 \pm 0,01$ г/сут ($p < 0,02$) по отношению к контролю. Такие же достоверные сдвиги выявлены и при определении параметров спинных зондов – 7ДЛ 163 ± 10 против 135 ± 12 ммоль/л

Сравнительная характеристика ряда функциональных показателей состояния почек у больных с различными нефропатиями

Группа пациентов	Потенурия, г/сут	Натрий сыво- ротки, ммоль/л	Калий сыво- ротки, ммоль/л	Мочевина сыво- ротки, ммоль/л	СМ сыво- ротки г/л	СКФ, мл/мин	ЭПП, мл/мин	K _{дл}	F _{БГК}
Здоровые (контроль), n=22	0,023±0,01	132±12	5,3±0,04	4,8±0,93	1,33±0,56	88±12	566±123	135±12	6,89±0,62
Артериальная гипертензия, ХБП 2, n=9	0,18±0,08	143±13	5,5±0,03	6,2±0,25	1,48±0,41	90±11	594±106	163±10	4,29±0,16
Гломерулонефрит, ХБП 2, n=14	1,22±0,34	145±10	5,3±0,04	5,9±1,1	1,55±0,48	76±14	532±98	251±18	4,68±0,19
Гломерулонефрит, ХБП 3, n=21	0,97±0,25	137±8	5,5±0,02	12,3±1,6	1,68±0,55	44±12	434±62	296±14	3,27±0,21
Гломерулонефрит, ХБП 4, n=23	0,88±0,17	139±10	5,9±0,03	18±5,70	2,78±0,55	22±9	383±43	484±21	2,80±0,14
Хронический ТИН, ХБП 2, n=20	0,23±0,17	129±14	3,6±0,04	9,2±2,28	1,78±0,35	58±6	455±30	174±18	4,11±0,21
Сахарный диабет без нефропатии, n=28	0,12±0,09	137±12	4,6±0,06	8,3±1,24	1,66±0,30	98±12	539±36	187±13	5,99±0,30
Диабетическая нефропатия, ХБП II, n=20	2,21±0,34	142±10	5,6±0,06	9,0±0,67	1,98±0,53	118±15	593±63	193±19	4,40±0,17
Диабетическая нефропатия, ХБП 3, n=20	1,62±0,42	147±8	5,5±0,07	16,3±0,48	1,77±0,44	56±16	439±55	226±20	3,23±0,16
Диабетическая нефропатия, ХБП 4, n=22	1,37±0,37	148±10	5,9±0,05	22,2±0,25	2,12±0,32	32±12	383±26	487±24	3,10±0,13

Примечание. Гломерулярные заболевания представлены в основном хроническим нефритическим синдромом. У 17 из них (29,3%) диагноз подтвержден морфологически при нефробиопсии.

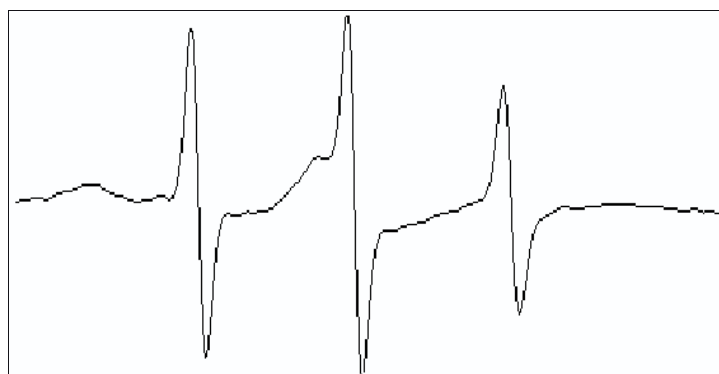


Рис. 1. Спектр ЭПР спинного зонда 7ДЛ в сыворотке крови донора.

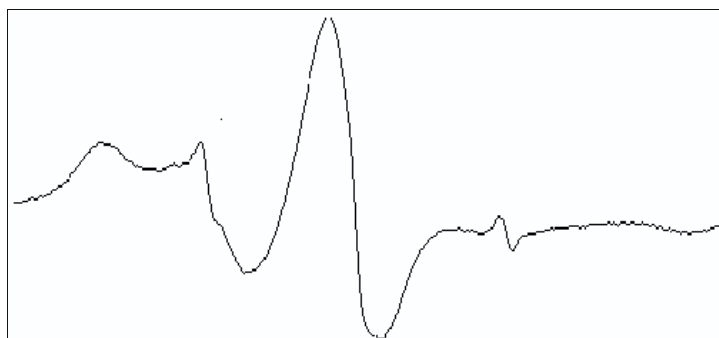


Рис. 2. Спектр ЭПР спинного зонда БГК в сыворотке крови донора.

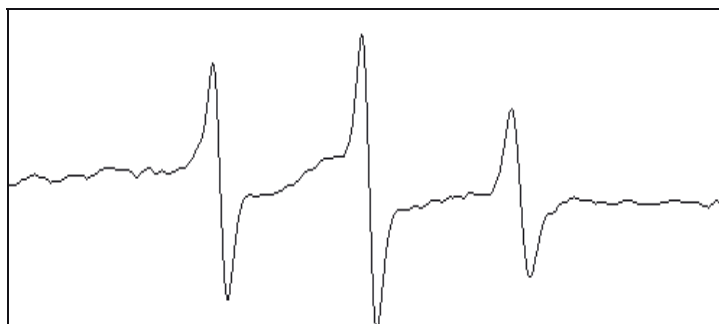


Рис. 3. Спектр ЭПР спинного зонда 7ДЛ в сыворотке крови больного ХПН.

(<0,05) и F_{БГК} – 4,29±0,16 против 6,89±0,62 (p<0,05 соответственно).

Группа больных с хроническим первичным гломеруло-нефритом с сохраненной гломерулярной фильтрацией имеет примерно такую же динамику показателей: отсутствие сдвигов водно-солевого, азотистого обмена, но достоверные различия в суточной протеинурии – 1,22 ± 0,34 против 0,023 ± 0,01 г/сут (p<0,01) по сравнению с контролем. Судя по росту параметра спинного зонда 7ДЛ в 1,85 раза (p<0,05) и снижение параметра БГК-зонда в 1,47 раза (p < 0,05) у пациентов этой группы транспортные и детоксикационные системы работают на пределе, так как их рецепторы перегружены ксенобиотиками и токсическими метаболитами.

Прогрессирование гломерулосклероза ведет к акцелерации

рации функциональных сдвигов, которые сопровождаются как нарастанием концентрации уремических токсинов, так и характерными изменениями параметров распределения обеих спинных меток.

Группа из 20 больных с тубулоинтерстициальным нефритом была достаточно разнородной, поскольку в нее включались как лица, длительно (не менее 3 мес) принимающие нестероидные, противовоспалительные средства с нефротоксическими эффектами, так и больные с развившейся аллергической нефротоксичностью, главным образом, на антибиотики.

С одной стороны, у них не отмечено серьезных отклонений в водно-электролитном и азотистом балансе и разница в суточной протеинурии не столь высока, но снижение эффективного почечного плазмотока 455 ± 30 против 566 ± 123 мл/мин ($p > 0,05$) и падение СКФ до 58 ± 6 мл/мин (в контроле 88 ± 12 мл/мин) близка к достоверным. В то же время, подъем параметра зонда 7ДЛ до 174 ± 18 ммоль/л и падение значений БГК-зонда до $4,11 \pm 0,21$ ммоль/л говорят о произошедших сдвигах в секреции и реабсорбции метаболитов различного класса.

Учитывая рост частоты сахарного диабета, нефрологи прогнозируют увеличение числа больных с диабетической нефропатией, отличающейся злокачественностью течения и быстрым переходом в азотемические стадии, требующие применения дорогостоящего почечно-заместительного лечения на основе высокотехнологичных и дорогих методологий. В этом плане предлагаемый подход к диагностике ранних дисфункций почек у больных с вторичными нефропатиями с помощью метода спинного зондирования компонентов крови подкупает своими широкими возможностями.

Проанализировав полученные нами клинко-лабораторные данные, представленные в таблице, мы констатируем следующее. В группе из 28 больных с сахарным диабетом, у которых нет четких признаков почечной патологии, за исключением нестойкой микроальбуминурии у 10, выявлено повышение параметра спинного зонда 7ДЛ в 1,4 раза ($p < 0,05$) и падение значения зонда БГК в 1,15 раза ($p > 0,05$). Эти сочетания свидетельствуют о начавшихся структурных и функциональных нарушениях на ранних стадиях болезни, которые нами ранее доказаны путем пункционной биопсии и расчета концентрационных индексов [4]. Иными словами, даже применяя изолированно исследования параметров распределения спинных зондов, мы можем среди пациентов с хроническими системными заболеваниями выделять группу риска почечных осложнений и организовывать динамический контроль за ними в амбулаторных условиях, в том

числе с использованием нового разработанного нами метода.

Лабораторные признаки нарушения функции почек при диабетической нефропатии – повышение, а затем снижение скорости клубочковой фильтрации до 40–50% от нормы, появление стойкой азотемии – повышение концентрации мочевины, креатинина и β_2 -микроглобулина, наряду с клиникой уремического синдрома, сопровождаются и значительными сдвигами значений параметров обоих спинных зондов. Так, параметр распределения спинного зонда 7ДЛ вырос до 226 ± 20 , т.е. в 1,67 раза ($p < 0,01$), а зонда БГК упал до $3,23 \pm 0,16$ (в 2,1 раза, $p < 0,05$), что согласуется и с другими лабораторными показателями, подтверждая выявленную закономерность в проявлениях уремической интоксикации.

Ну и, наконец, наиболее выраженные сдвиги, как и ожидалось, в показателях распределения спинных зондов, как, впрочем, и в биохимических данных, наблюдались у больных с сахарным диабетом и IV стадией ХБП. Наряду с азотемией, снижением СКФ и ЭПП до 10–15% от нормативных значений, отмечалась гиперкалиемия у половины больных, гиперпептидемия у 35%, что принималось к сведению при определении показаний к началу программного гемодиализа.

В этой группе больных были зафиксированы наибольшие изменения и параметров спинных зондов – подъем в 3,6 раза ($p < 0,001$) для зонда 7ДЛ и снижение в 2,2 раза ($p < 0,01$) параметра зонда БГК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании нашего исследования, проведенного в клинических условиях, учитывая сравнительные характеристики течения хронических заболеваний почек на разных стадиях, можно с уверенностью говорить, что для практического здравоохранения разработана высоко достоверная методика раннего выявления суммарных дисфункций нефронов. Ее внедрение даст возможность выделять пациентов группы риска, у которых следует начинать нефропротекторную терапию, что позволит уменьшить число лиц с поздними стадиями ХБП и сократить, тем самым, затраты на обеспечение дорогостоящих методов внепочечного очищения крови – гемо- и перитонеального диализа и, в конечном итоге, пересадки почки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Livshits VA, Marsh D. Fatty acid binding sites of serum albumin probed by non-linear spin-label EPR. *Biochim Biophys*

Acta 2000; 1466; 350-360

2. Jalan R, Schnurr K, Mookerjee RP et al. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology* 2009; 50(2): 555-564

3. Matthes G, Seibt G, Hersmann G et al. Albumin transport analysis of different collected and processed plasma products by electron spin resonance spectroscopy. *Transfusion Apheresis Sci* 2002; 27; 129-135

4. Финин ВС, Пилотович ВС. Изучение связывающей

способности альбумина крови в норме и при заболеваниях. *Известия НАНБ. Сер хим наук* 2004; (2); 109-110

5. Kragh-Hansen U, Chuang VTG, Otagiri M. 5. Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin *Biol Pharm Bull* 2002; 25(6); 695-704

6. Кузнецов АН. *Метод спинного зонда. Основы и применение*. Наука, М., 1976; 211

Поступила в редакцию 13.06.2011 г.

Принята в печать 30.06.2011 г.



The
Transplantation
Society

KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE CARE OF KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

УДК 616.61-089.843

РАЗДЕЛ 2: МОНИТОРИНГ ТРАНСПЛАНТАТА И ИНФЕКЦИИ¹

ВВЕДЕНИЕ

МЕТОДИКА ПРИСВОЕНИЯ РЕЙТИНГОВ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПРАКТИЧЕСКОГО РУКОВОДСТВА

Каждая рекомендация подразделяется на уровни по степени убедительности (Уровень 1, Уровень 2 и Без уровня), также показано качество подтверждающих доказательств, которое подразделяется на Группы А, В, С или D.

Степень убедительности рекомендаций – Уровень	формулировка
Уровень 1	«Рекомендуем»
Уровень 2	«Предлагаем»

Градация качества подтверждающих доказательств	Качество подтверждающих доказательств
Группа А	Высокое
Группа В	Среднее
Группа С	Низкое
Группа D	Очень низкое

*Дополнительная категория «Без уровня» (=Уровень Не Дифференцирован), как правило, использовалась для выдачи руководящих/методических указаний, основанных на здравом смысле, или в том случае, где тема не допускает адекватного применения системы доказательств.

Наиболее распространенными примерами являются рекомендации, касающиеся мониторинга интервалов, ситуации консультирования и выдачи рекомендаций врачами других специальностей.

Не дифференцированные по уровням рекомендации обычно оформляются как простой декларативный документ, но не предназначены для того, чтобы толковаться как преимущественные по степени убедительности рекомендации по сравнению с рекомендациями Уровня 1 или 2.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3):S25-26

ГЛАВА 8: МОНИТОРИНГ ФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

8.1: Мы предлагаем измерять объем мочи (2С):

- каждые 1–2 ч по крайней мере в течение 24 ч после трансплантации (2D);
- ежедневно до стабилизации функции трансплантата (2D).

8.2: Мы предлагаем проводить измерения экскреции белка с мочой по крайней мере (2С):

- один раз в первый месяц для определения исходного уровня (2D);
- каждые 3 мес в течение первого года (2D);
- впоследствии ежегодно (2D).

8.3: Мы рекомендуем измерять креатинин сыворотки, по крайней мере (1В):

- ежедневно в течение 7 дней или до выписки из больницы, в зависимости от того, что наступает раньше (2С);
- от 2 до 3 раз за неделю в течение 2–4 нед (2С);
- еженедельно для 2-го и 3-го месяцев (2С);
- каждые 2 нед в период с 4-го по 6-й месяц (2С);
- ежемесячно в период с 7-го по 12-й месяц (2С);
- каждые 2–3 мес впоследствии (2С).

8.3.1: Мы предлагаем рассчитывать GFR всякий раз, когда определяется уровень креатинина сыворотки, (2D) используя:

- одну из нескольких формул для взрослых (2С); или
- формула Шварца для детей и подростков (2С).

8.4: Мы предлагаем выполнять УЗИ почечного трансплантата при оценке дисфункции трансплантата (2С).

Вводная информация

Некоторые тесты должны выполняться рутинно для выявления изменений, которые могут привести к лечению или профилактике осложнений, обычных для KTRs (табл. 4).

Периодичность проведения скрининга основана на частоте осложнений, для выявления которых проводится скрининг, поскольку нет никаких иных данных для определения оптимального интервала для скрининга.

Креатинин сыворотки легко измерим и доступен в большинстве лабораторий.

Скрининг-тесты на экскрецию белка с мочой включают тест-полоски на общий белок или альбумин, а также определение в разовых порциях мочи соотношений белок/креатинин или альбумин/креатинин.

¹ Продолжение. Начало см. «Нефрология», Т. 15, №2.

Обоснование

- Обнаружение дисфункции почечного трансплантата на возможно более ранних сроках даст возможность вовремя провести диагностику и назначить лечение, что может улучшить исходы.
- Слишком малый или большой объем мочи указывают на возможную дисфункцию трансплантата.
- Измерения креатинина сыворотки и белка мочи легко доступны и полезны для выявления острой и хронической дисфункции трансплантата.
- УЗИ является сравнительно недорогим и достаточно точным методом для диагностики поддающихся лечению причин дисфункции трансплантата.

Объем мочи

Объем мочи является легкоизмеримым параметром ранней функции трансплантата (120). Восстановлению функции почки, определяемому как снижение креатинина и мочевины крови, обычно предшествует увеличение объема мочи (120). Иногда чрезмерный объем мочи может означать наличие солевого диуреза или водного диуреза, вызванных повреждением канальцев. В дополнение к своей роли в оценке ранней дисфункции трансплантата измерение объема мочи является важной частью коррекции водно-электролитных нарушений.

Экскреция белка с мочой

Протеинурия является ранним и чувствительным маркером повреждения почки при СКД (121). Многие причины протеинурии являются потенциально обратимыми при надлежащем лечении (табл. 5) (122), и поэтому обнаружение протеинурии может улучшить исходы для трансплантата (113, 122–132). У пациентов с протеинурией функция почек, в общем, ниже в сравнении с пациентами без протеинурии (122,129). Протеинурия также связана со смертностью и сердечно-сосудистыми событиями у KTRs (130–132). Протеинурия включает в себя альбуминурию, а также другие белки. Мочевая экскреция альбумина и общего белка может быть рассчитана по отношению альбумина или общего белка к концентрации креатинина в разовой порции мочи (133–136). Экскреция креатинина выше у мужчин, чем у женщин. Таким образом, уровень в общей популяции и пороговые значения для изменений соотношения альбумин/креатинин мочи ниже для мужчин, чем для женщин (137,138, табл. 6). Подробную информацию смотрите в методических рекомендациях по СКД KDOQI, часть 5, Выявление протеинурии (www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p5_lab_g5.htm; последняя доступная версия от 30 марта 2009 г.).

Креатинин сыворотки

Причины дисфункции почечного трансплантата, которые требуют быстрого вмешательства для эффективного лечения, включают в себя острое отторжение, обструкцию, мочевой затек, нарушения проходимости сосудов и некоторые рецидивирующие заболевания, например фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS). Эти причины более распространены в первые дни, недели после трансплантации почки, чем в последующие месяцы и годы. По этой причине очень важно внимательно следить за функцией почки сразу после трансплантации.

Измерение концентрации креатинина сыворотки является простым, недорогим и повсеместно доступным методом для определения GFR, и надежным для выявления острых изменений в функции почек (142,143). Уровень креатинина сыворотки через 1 год после трансплантации является фактором риска последующих исходов и может помочь в определении тактики наблюдения, например, частоты визитов (144,145).

Таблица 4

Рутинный скрининг после трансплантации почки

Скрининг-тест	Временные интервалы скрининга после трансплантации					
	1 нед	1 мес	2–3 мес	4–6 мес	7–12 мес	>12 мес
Креатинин <i>a</i>	Еже- дневно	2–3 раза / нед	Еженедельно	Каждые 2 нед	Ежемесячно	Каждые 2–3 мес
Белок мочи <i>b</i>	1 раз		Каждые 3 мес			Ежегодно
Крови <i>c</i>	Ежедневно	2–3 раза / нед	Еженедельно	Ежемесячно		Ежегодно
Диабет <i>d</i>	Еженедельно		Каждые 3 мес			Ежегодно
Липидный профиль <i>e</i>	--	--	1 раз	--	--	Ежегодно
Курение <i>f</i>	Перед выпиской		--	--	--	Ежегодно
BKV NAT <i>g</i>	Ежемесячно			Каждые 3 мес		--
EBV NAT (для серонегативных) <i>h</i>	1 раз	Ежемесячно		Каждые 3 мес		—
АД, пульс, рост, масса тела	Каждый визит к врачу					

BKV= BK polyoma virus; EBV= Epstein-Barr virus; NAT= nucleic acid testing.

a креатинин сыворотки.

b общий белок мочи и/или альбумин мочи.

c общий анализ крови включает в себя количество лейкоцитов, гемоглобина и тромбоцитов.

d скрининг на диабет с определением уровня глюкозы в крови натощак, пробы на толерантность к глюкозе или HbA1c уровня.

e Липидный профиль включает в себя уровень холестерина в крови натощак, LDL-C, HDL-C и триглицериды.

f скрининг на курение табака

g скрининг на BKV с использованием NAT в плазме

h скрининг на EBV с использованием NAT в плазме у пациентов с отсутствием антител к EBV при трансплантации.

Таблица 5

Некоторые причины протеинурии после трансплантации почки

Персистирующие заболевания нативных почек, отторжение трансплантата и токсичность препаратов	De novo и возвратные гломерулярные заболевания
Острое отторжение Тромботическая микроангиопатия Хроническое повреждение трансплантата Гломерулопатия трансплантата	Болезнь минимальных изменений Фокально-сегментарный гломерулосклероз IgA-гломерулонефрит Мембрanoзный гломерулонефрит Мембранопролиферативный гломерулонефрит Постинфекционный гломерулонефрит Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура Гемолитико-уремический синдром Васкулит Диабетическая нефропатия Системная красная волчанка Амилоидоз Болезни легких и тяжелых цепей

Постепенный рост креатинина сыворотки после первого года может быть вызван острым отторжением, но чаще вызывается хроническим повреждением трансплантата (CAI), рецидивом исходного заболевания почек или заболевания почек *de novo*. К сожалению, креатинин сыворотки менее надежен для обнаружения хронических изменений (от месяцев до нескольких лет) в функции почек. У KTRs, также как в общей популяции, измерение СКФ с инулином, йоталаматом, йогексом или другим подходящим маркером СКФ, с методикой мочевого или плазменного клиренса, дает наиболее точные измерения функции трансплантата. Хотя эти тесты подходят для клинического использования, Рабочая Группа не рекомендует их применение в повседневной клинической практике вследствие высокой стоимости, неудобства для пациентов и отсутствием такой возможности за пределами академических медицинских центров. Измерение цистатина С также использовалось для наблюдения за функцией почек. Преимущество цистатина С состоит в его независимости от массы тела. Однако в настоящее время еще нет достаточного количества исследований по цистатину С для оценки СКФ у KTRs (146–148).

Формулы для расчета GFR были протестированы на KTRs, но ни одна формула не показала систематического преимущества по отношению к другим формулам (149–156).

Маловероятно, что эти формулы улучшат применимость креатинина крови для оценки острых изменений в функции почек, так как в большинстве формул единственным компонентом, изменяющимся значительно, является креатинин сыворотки. Также неясно, повышают ли формулы возможности креатинина сыворотки в оценке хронических изменений функции почечного трансплантата, особенно, когда креатинин сыворотки может изменяться в связи с изменениями мышечной массы за счет улучшения питания после трансплантации почки (157–159).

Таблица 6

Определение протеинурии и альбуминарии

	Метод сбора мочи	Норма	Микроальбуминурия	Альбуминария или клиническая протеинурия
Общий белок	24-часовая экскреция	<300 mg/day (взрослые)	NA	≥300 mg/day (взрослые)
		<4 mg/m ² /h (дети)		≥4 mg/m ² /h (дети)
	Тест-полоски	<30 mg/dL (взрослые и дети)	NA	≥30 mg/dL (взрослые и дети)
	Отношение белок/креатинин в разовой порции	<200 mg/g (adults взрослые)	NA	≥200 mg/g (взрослые)
		<0,2 mg/mg (дети 2 лет и старше)		
		<0,5 mg/mg < (дети 6–24 мес)		
Альбумин	24-часовая экскреция	<30 mg/day	30–300 mg/day	>300 mg/day
	Тест-полоска на альбумин	<3 mg/dL	≥3 mg/dL	NA
	Отношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи	<17 mg/g (мужчины)	17–250 mg/g (мужчины)	>250 mg/g (мужчины)
		<25 mg/g (женщины)	25–355 mg/g (женщины)	>355 mg/g (женщины)
		<30 mg/g (дети)		

NA= не применимо.

Референтные значения для белка в моче и экскреции альбумина у детей (139,140). Чтобы преобразовать метрические единицы в единицы СИ, см. Коэффициенты Пересчета, стр. 6 (оригинала). Изменено с разрешения (141).

УЗИ почечного трансплантата

Многие из наиболее распространенных причин дисфункции трансплантата, кроме отторжения, могут быть диагностированы при проведении УЗИ. К ним относятся артериальная окклюзия, венозный тромбоз, мочевого затек (большое скопление жидкости), сдавление перинефральной гематомой и артериовенозные фистулы после биопсии (160–163). УЗИ полезно также при проведении биопсии трансплантата, поэтому оно часто проводится во время биопсии. Для почечного трансплантата может быть нормальным небольшое или умеренное расширение почечной лоханки, поэтому базовое УЗИ при нормальной функции почки может быть полезно для сравнения с результатами последующих УЗИ, выполняемых при дисфункции трансплантата.

Источник: S29 American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S27–S29.

ГЛАВА 9: БИОПСИЯ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

9.1: Мы рекомендуем проводить биопсию трансплантированной почки при наличии стойкого необъяснимого увеличения креатинина в сыворотке (1C).

9.2: Мы предлагаем проводить биопсию трансплантированной почки, если креатинин в сыворотке не вернулся к базовому уровню после лечения острого отторжения (2D).

9.3: Мы предлагаем проводить биопсию трансплантированной почки каждые 7–10 дней во время отсроченной функции (2C).

9.4: Мы предлагаем проводить биопсию трансплантированной почки, если ожидаемая функция почки не достигнута в течение первых 1–2 мес после трансплантации (2D).

9.5: Мы предлагаем проводить биопсию трансплантированной почки, когда имеется:

- вновь выявленная протеинурия после трансплантации (2C);
- необъяснимая протеинурия $\geq 3,0$ g/g креатинина или $\geq 3,0$ g за сутки (2C).

Вводная информация

Биопсия трансплантата почек выполняется по конкретным клиническим показаниям или как часть программы наблюдения (или протокол). «Биопсия по показаниям» – это биопсия, которая вызвана наличием изменений в клиническом состоянии пациента и/или лабораторных параметров. «Протокольная биопсия» – это биопсия, выполняемая через заранее определенные промежутки времени после трансплантации, независимо от функции почки.

В обоих случаях биопсия проводится, чтобы обнаружить гистологические изменения, служащие основанием для изменения лечения с целью улучшения результатов. DGF (отсроченная функция трансплантата) – это недостаточная функция трансплантата, при которой требуется проведение диализа в течение первой недели после трансплантации почек или отсутствие улучшения дотрансплантационной почечной функции.

Вновь выявленная протеинурия (как определено в табл. 6) может указывать на поддающиеся лечению причины дисфункции трансплантата, включая острое отторжение и тромботическую микроангиопатию. У пациентов, которые уже имеют протеинурию, увеличение, превышающее порог, обычно определяемый как «нефротический диапазон» протеинурии, например $\geq 3,0$ g/g креатинина или $\geq 3,0$ г/24 ч, может указывать на поддающиеся лечению причины дисфункции трансплантата.

Обоснование

Увеличенный креатинин сыворотки, который не объясняется обезвоживанием, почечной обструкцией, высокими уровнями CNI или другими возможными причинами, вероятнее всего, определяется паренхиматозными процессами внутри трансплантата, такими как острое отторжение, CAI, токсичность препаратов, рецидивирующие или de novo болезни почек или BKV-нефропатия.

- Оптимальная диагностика и лечение причин паренхиматозных процессов внутри трансплантата при дисфункции трансплантата требуют адекватной биопсии.
- У пациентов с DGF изменения в креатинине сыворотки не являются полезными для исключения острого отторжения, для этого необходимы протокольные биопсии.
- Протеинурия, или существенное увеличение протеинурии, могут указывать на потенциально поддающиеся лечению причины дисфункции трансплантата.

Биопсия при увеличении креатинина сыворотки

Хотя креатинин сыворотки имеет множество ограничений для оценки GFR (см. гл. 8), необъяснимые повышения в креатинине сыворотки в целом свидетельствуют о снижении GFR. Некоторые колебания в уровне креатинина могут быть обусловлены обычной лабораторной или физиологической вариабельностью. Следовательно, лишь стойкое увеличение, которое выходит за пределы этого нормального, но плохо определенного диапазона, является клинически значимым. 25–50-процентное увеличение по сравнению с исходным уровнем зачастую произвольно используется в исследованиях. По крайней мере, одно из исследований показало, что стойкое 30% повышение креатинина сыворотки является прекрасным предиктором последующей гибели трансплантата. (144,145). The Acute Kidney Injury Network (164) предложила определение и классификационную схему для оценки острого почечного повреждения (табл. 7).

Причины острого обратимого снижения GFR, включая обезвоживание, почечную обструкцию или острую CNI-токсичность (по высокому уровню в крови), следует исключать до выполнения биопсии. Если нет очевидных причин снижения GFR, то биопсия трансплантата в основном требуется для выявления природы потенциально излечимых причин повреждения почки, включая отторжение, инфекции, подобно BKV-нефропатии, рецидивировавшие или de novo болезни почек или инфильтрацию на фоне посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания (PTLD).

Поскольку любое из этих состояний может развиваться на фоне существовавшей ранее патологии трансплантата, дополнительные биопсии могут потребоваться, когда наблюдаются внезапные изменения в темпах прогрессирования.

Биопсия может определить тип и тяжесть иммунологического повреждения (109). Различные типы острого отторжения могут потребовать различных подходов к лечению. Например, острое клеточное отторжение обычно лечится стероидными пульсами, но острое отторжение, опосредованное антителами, может потребовать использования специфических методов терапии в дополнение к стероидам.

Биопсия в связи с отсутствием улучшения в функции трансплантата

Когда при остром отторжении нет ответа на первоочередное лечение стероидами, может быть успешным дополнительное лечение (например лимфоцитостощающими антителами) (105,165). С другой стороны – отсутствие возврата функции почки к исходному уровню может быть связано с новым патологическим процессом, таким как сопутствующий острый канальцевый некроз, лекарственная токсичность или BKV-нефропатия, что может потребовать иного подхода к лечению. Таким образом, биопсия показана для определения правильного лечения. Пациентов всегда следует оценивать на предмет возможности проведения им биопсии до осуществления процедуры. Биопсия может быть опасна для пациентов, имеющих нарушения свертываемости крови, скопления жидкости у трансплантата или инфекции.

Диагностические критерии острого почечного повреждения

Критерии	Внезапное (в течение 48 ч) снижение функции почек определяется как абсолютное увеличение креатинина сыворотки $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,4$ мкмоль/л), процентное повышение креатинина сыворотки $\geq 50\%$ (в 1,5 раза от исходного уровня) или уменьшение мочеотделения (документированная олигурия менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение более 6 ч)
Примечания	Вышеупомянутые критерии включают как абсолютное, так и процентное изменение креатинина для учета вариаций, связанных с возрастом, полом и ИМТ, а также для уменьшения потребности в исходном креатинине, но требуют, по меньшей мере, двух определений креатинина в течение 48 ч

ИМТ= индекс массы тела.

Адаптировано с разрешения (164).

Биопсия при DGF

Данные наблюдательных исследований показали, что частота острого отторжения во время DGF выше, чем у пациентов без DGF (166–168). Пока пациенты находятся на диализе вследствие DGF или когда креатинин сыворотки не снижается от предтрансплантационного уровня, функция почек не может быть использована как показание для биопсии с целью диагностики наложившегося острого отторжения. Поэтому разумно периодически проводить биопсии почки во время DGF для диагностики острого отторжения. Существует немного данных, чтобы определить, когда и как часто должны быть проведены биопсии во время DGF. Однако исследования, в которых биопсию проводили каждые 7–10 дней, пока пациенты находились на диализе в связи с наличием DGF, показали, что острое отторжение может быть обнаружено впервые при второй, третьей или даже четвертой биопсии (167). В центрах, которые имеют очень низкую общую частоту острого отторжения, частота острых отторжений в ходе DGF также может быть достаточно низкой для того, чтобы не делать необходимости биопсии во время DGF. Биопсия больше может не быть необходимой, когда имеются признаки того, что DGF успешно разрешается, например, когда диурез растет быстрыми темпами или креатинин сыворотки снижается.

Протокольная биопсия

Острое отторжение, CAI и токсичность CNI могут наблюдаться в случае отсутствия заметного снижения функции почек. Ряд исследований показали, что протокольная биопсия может обнаруживать клинически неочевидное (субклиническое) острое отторжение, CAI и нефротоксичность CNI. Опубликованная распространенность субклинического отторжения (по Banff – степень 1A или выше) колеблется от 13 до 25% на 1–2-й неделе, 11–43% на 1–2-м месяце, 3–31% на 2–3-м месяце и 4–50% на 1-м году (169–175). Данные из наблюдательных исследований косвенно указывают на то, что обнаружение при протокольной биопсии и лечение субклинического острого отторжения может быть полезным. Субклиническое отторжение связано с CAI (170,173,176,177) и снижением выживаемости трансплантата (176–179). В другом исследовании субклиническое острое отторжение в 14-дневной протокольной биопсии было связано со снижением 10-летней выживаемости трансплантата (179).

Выживаемость трансплантата при субклиническом отторжении, пограничном субклиническом отторжении или отсутствии отторжения были 88, 99 и 98% через 1 год ($p < 0,05$) и 62, 94 и 96% через 10 лет ($p < 0,05$) соответственно. В педиатрическом исследовании субклиническое отторжение было связано с прогрессирующим CAI, сниженным клиренсом креатинина и более коротким сроком жизни трансплантата (177).

Лечение субклинического отторжения может улучшить исходы. В одном из RCT 72 пациента были рандомизированы для выполнения протокольной биопсии и лечения субклинического отторжения через 1, 2, 3, 6 и 12 месяцев (группа биопсии) или для протокольной биопсии без лечения через 6 и 12 месяцев (контрольная группа) (100). Пациенты в группе исследования с биопсией имели значительное сокращение эпизодов острого отторжения, уменьшение 6-месячного индекса хронических тубулоинтерстициальных изменений и более низкий 2-летний уровень креатинина сыворотки. Интерстициальный фиброз был меньше у тех пациентов, которые получали лечение по поводу субклинического отторжения (100).

В другом исследовании 52 KTRs от живых доноров были рандомизированы для выполнения протокольной биопсии, а 50 пациентов составили контрольную группу, где биопсии выполняли только по показаниям (103). Через 1 и 3 месяца протокольные биопсии выявили пограничные изменения у 11,5 и 14% пациентов, острое отторжение у 17 и 12% пациентов и CAI у 4 и 10% пациентов соответственно. Встречаемость клинически очевидного острого отторжения была одинаковой в двух группах, но в группе биопсии креатинин сыворотки был ниже через 6 месяцев ($p = 0,0003$) и 1 год ($p = 0,0001$).

Исходная иммуносупрессия, вероятно, имеет значение в определении частоты новых случаев субклинического отторжения, что свидетельствует в пользу протокольных биопсий. Пациенты, получавшие лечение такролимусом и MMF, как правило, имеют меньшую частоту острого отторжения, чем пациенты, получавшие лечение CsA и азатиоприном, и такролимус связан со снижением заболеваемости субклиническим отторжением (104, 113, 176, 180, 181), уменьшением острых стадий по Banff (182, 183) и креатинина сыворотки через 1 год (181). В одном из RCT (на фоне лечения такролимусом и MMF) 121 пациент был рандомизирован для проведения биопсии через 0, 1, 2, 3 и 6 месяцев и 119 пациентов для проведения биопсии через 0 и 6 месяцев (102). Через 6 месяцев 35% пациентов из группы биопсии и 20,5% пациентов из контрольной группы имели значения индексов интерстициального фиброза и тубулярной атрофии ($ci + ct$) ≥ 2 ($p = 0,07$). Примечательно, что частота эпизодов клинических острых отторжений была лишь 10% в группе биопсии и 7% в группе контроля ($p > 0,05$). Распространенность субклинического отторжения в группе биопсии была 4,6%. Клиренс креатинина через 6 месяцев был одинаковым ($p > 0,05$) в двух группах. Таким образом, использование протокольной биопсии для диагностики субклинического отторжения может быть нецелесообразным для пациентов, получающих лечение такролимусом и MMF. Другие факторы, которые могут быть обнаружены при протокольной биопсии, включают токсичность CNI, рецидив основного заболевания, трансплантационную гломерулопатию, CAI и BKV-нефропатию. Однако неясно, улучшает ли результаты обнаружение этих факторов при протокольной биопсии.

Безопасность биопсии была документирована в нескольких исследованиях (180, 184). Риск серьезных осложнений от протокольной биопсии, включая существенные кровотечения, макроскопическую гематурию с обструкцией мочеточника, перитонит или потерю трансплантата, составляет примерно 1% (185–187). Случаи потери трансплантата от протокольной биопсии составляют 0,03%. Протокольная биопсия может быть безопасно проведена как амбулаторная процедура. Данные, собранные на 1705 протокольных биопсиях почечного трансплантата в одном центре, показали, что все осложнения стали очевидными в первые 4 ч после биопсии (188).

Протокольные биопсии, однако, могут быть дорогими. По данным клиники Мэйо, одна протокольная биопсия стоит US \$3000, а выявление одного случая острого субклинического отторжения стоит US \$ 114 000 (104). Таким образом, решение о том, выпол-

нять или нет протокольные биопсии, следует принимать при учете этих и других факторов, включая предпочтения пациента. В общей сложности, на основе доказательств очень низкого качества, польза от выполнения протокольной биопсии для пациентов, получающих лечение CsA/Азатиоприн, без индукционной терапии может перевесить вред (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные табл. 45–47 по ссылке <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимы RCTs, чтобы определить, когда преимущества протокольной биопсии перевешивают вред.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S30–32.

ГЛАВА 10: ВОЗВРАТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

10.1: Мы предлагаем проводить скрининг KTRs с первичным заболеванием почек, вызванным FSGS, на предмет протеинурии (2C), по крайней мере:

- ежедневно в течение 1 недели (2D);
- еженедельно в течение 4 недель (2D);
- каждые 3 месяца в течение первого года (2D);
- 1 раз в год каждый последующий год (2D).

10.2: Мы предлагаем проводить скрининг KTRs с потенциально излечимыми рецидивами первичных заболеваний почек: IgA нефропатией, MPGN, анти-GBM болезнью или ANCA-ассоциированным васкулитом на предмет микрогематурии, (2C) по крайней мере:

- один раз в первый месяц для определения базового значения (2D);
- каждые 3 месяца в течение первого года (2D);
- ежегодно впоследствии (2D).

10.3: Во время эпизодов дисфункции трансплантата у пациентов с первичным HUS мы предлагаем проводить скрининг на тромботическую микроангиопатию (например, с подсчетом тромбоцитов, морфологией эритроцитов в мазке периферической крови, гаптоглобином плазмы и лактатдегидрогеназой сыворотки) (2D).

10.4: Когда скрининг предполагает наличие потенциально излечимого рецидивирующего заболевания, мы предлагаем проводить биопсию трансплантата (2C).

10.5: Лечение рецидивирующей болезни почек:

10.5.1: Мы предлагаем назначать плазмаферез, если биопсия показывает болезнь минимальных изменений или FSGS у пациентов с первичным FSGS как первичным почечным заболеванием (2D).

10.5.2: Мы предлагаем использовать высокие дозы кортикостероидов и циклофосфида у пациентов с рецидивом ANCA-ассоциированного васкулита или анти-GBM болезни (2D).

10.5.3: Мы предлагаем использовать АПФ-ингибиторы или блокаторы рецепторов ангиотензина для пациентов с рецидивирующим гломерулонефритом и протеинурией (2C).

10.5.4: Для KTRs с первичной гипероксалурией мы предлагаем соответствующие меры для предотвращения депонирования оксалатов до тех пор, пока уровни оксалатов в плазме и моче не нормализуются (2C), включая:

- пиридоксин (2C);
- диету с высоким содержанием кальция и низким содержанием оксалатов (2C);
- увеличение перорального приема жидкости для повышения разведения оксалатов в моче (2C);
- цитрат калия или натрия для подщелачивания мочи (2 C);
- ортофосфат (2C);
- оксид магния (2C);
- интенсивный гемодиализ для выведения оксалатов (2C).

Вводная информация

Первичное заболевание почек обычно документируется биопсией нативной почки до трансплантации или биопсией предыдущего почечного трансплантата.

Рецидив первичного заболевания почек обычно устанавливается при документированных биопсией признаках первичного заболевания почек в трансплантате.

Обоснование

- Некоторые рецидивирующие почечные болезни являются причиной потери трансплантата.
- Лечение некоторых рецидивирующих почечных болезней может предотвратить или отсрочить потерю трансплантата.
- Скрининг на излечимые рецидивирующие болезни почек может привести к ранней диагностике и терапии, что может быть полезным.

Рецидив первичной почечной болезни является важной причиной осложнений и потери трансплантата после трансплантации почки как у взрослых, так и у детей. При исследовании 1505 случаев, в которых при биопсии и трансплантата, и нативной почки был документирован рецидив гломерулярного заболевания, потери трансплантата из-за рецидива гломерулонефрита были на третьем месте среди наиболее частых причин потери трансплантата через 10 лет после трансплантации почек (110). Рецидив может проявляться увеличением креатинина сыворотки (снижением GFR), вновь выявленной или нарастающей протеинурией и/или гематурией. Влияние рецидива варьирует в зависимости от первичной почечной болезни. Не все болезни рецидивируют с одинаковой частотой. Риск рецидива особенно высок при FSGS, иммуноглобулин А (IgA) нефропатии, мембранопролиферативном гломерулонефрите (MPGN), гемолитико-уремическом синдроме (HUS), оксалоэ и болезни Фабри, и, в меньшей степени, при волчаночном нефрите, болезни с антителами к гломерулярной базальной мембране (GBM) и васкулите (189).

Кроме того, срок возникновения рецидива и тип проявления различаются для различных заболеваний. FSGS, HUS и оксалоэ могут рецидивировать в период от первых нескольких дней до недель после пересадки, тогда как при других заболеваниях срок возникновения рецидива варьируется (127).

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S33–S37 S33.

Скрининг рецидивирующих заболеваний

Заболевание	Скрининг (в дополнение к анализу креатинина сыворотки)	Минимальная частота скрининга	Диагностические тесты (в дополнение к биопсии почки)	Возможное лечение
FSGS	Протеинурия	Ежедневно в течении 1 нед, еженедельно в течении 4 нед каждые 3 мес в течении 1 года, затем ежегодно		Плазмаферез
IgA нефропатия	Протеинурия, микрогематурия			
MPGN	Протеинурия, микрогематурия	1 раз в течении 1-го месяца, каждые 3 мес в течении 1-го года, затем ежегодно	Сывороточный уровень комплемента	
Анти-GBM болезнь	Протеинурия, микрогематурия		Антитела к GBM	Плазмаферез
Олигоиммунный васкулит	Протеинурия, микрогематурия		ANCA	Циклофосамид и кортикостероиды
HUS	Протеинурия число тромбоцитов	Во время эпизодов дисфункции трансплантата	Число тромбоцитов, мазки периферийной крови, ЛДГ	Плазмаферез

ANCA= antineutrophil cytoplasmic antibody; FSGS= focal segmental glomerulosclerosis; GBM= glomerular basement membrane; HUS=hemolytic-uremic syndrome; IgA= immunoglobulin A; LDH= lactate dehydrogenase; MPGN= membranoproliferative glomerulonephritis.

В большинстве случаев протеинурия и/или сниженная GFR являются основанием для подозрения на рецидив заболевания. Поскольку эти параметры периодически оцениваются у KTRs как часть их обычного мониторинга, отдельные стратегии для обнаружения рецидивов заболевания не оправданы. Методы скрининга для некоторых из этих заболеваний, однако, могут отличаться от обычного посттрансплантационного мониторинга, если своевременное обнаружение не достигается обычными стратегиями посттрансплантационного мониторинга (см. табл. 8). Например, FSGS может рецидивировать в раннем периоде, следовательно, скрининг на рецидив FSGS требует раннего и частого мониторинга на протеинурию. Рецидив HUS требует поиска доказательств микроангиопатического (внутрисосудистого) гемолиза. Скрининг на рецидив IgA нефропатии, MPGN, анти-GBM болезни и васкулита требует исследования мочевого осадка для обнаружения микрогематурии и/или присутствия цилиндров в дополнение к скринингу на протеинурию.

Подходящим является тестирование с помощью тест-полоски на протеинурию с последующим выполнением количественного анализа с помощью расчета отношения креатинин/протеинурия в разовом образце мочи или сбора мочи за фиксированные интервалы времени.

В зависимости от основного заболевания оценка результатов биопсии может потребовать иммуофлюоресцентной и электронной микроскопии в дополнение к световой микроскопии для подтверждения рецидива и исключения других причин протеинурии, гематурии или дисфункции трансплантата (190).

Существуют также слабые доказательства (неконтролируемые тематические исследования и единичные наблюдения), что специфическое лечение может быть полезным при некоторых рецидивирующих заболеваниях.

Идиопатический FSGS

Идиопатический, или первичный, FSGS характеризуется типичным склерозом в сегменте почечного клубочка наряду со слиянием ножек подоцитов при электронной микроскопии. Склероз может не быть очевидным в начале рецидива, а световая микроскопия может показать обычную клубочковую архитектуру. Рецидив подозревается, когда у пациента с документированным первичным FSGS в нативной почке или в предыдущем почечном трансплантате развивается протеинурия и/или возрастает креатинин сыворотки крови, обычно вскоре после трансплантации (127).

Идиопатический FSGS рецидивирует у 20–50% KTRs (до 80%, если рецидив возник в предыдущем почечном трансплантате) (191). Важно отличать идиопатический FSGS от вторичного FSGS, который, как правило, не рецидивирует. Рецидив наследственного FSGS документируется также, если донор является облигатным носителем (соответствующей мутации) (191). Предполагаемые факторы риска рецидива включают возраст начала FSGS в нативных почках от 6 до 15 лет (192), быстрое развитие первичной болезни (например, менее 3 лет от диагностики до терминальной почечной недостаточности), диффузную мезангиальную пролиферацию по гистологии и не афроамериканское этническое происхождение. Наиболее мощный фактор риска – это рецидив в предыдущем трансплантате.

Выявление увеличения проницаемости изолированных клубочков крыс для альбумина сывороткой от пациентов с рецидивирующим FSGS дает возможность более точного прогноза риска возвратного заболевания (193). Однако этот тест является все еще экспериментальным.

Идиопатический FSGS может повториться в любое время после трансплантации, но рецидив наиболее вероятен в раннем периоде после трансплантации. Рецидивирующая болезнь проявляется вместе с протеинурией, которая обычно является тяжелой. Около 80% случаев рецидива происходят в течение первых 4 недель (193).

По этой причине скрининг на протеинурию должен проводиться более часто в раннем посттрансплантационном периоде у тех, кто имеет терминальную стадию CKD из-за FSGS, особенно при наличии фактора риска рецидива.

Точная частота не установлена. Толкование протеинурии, особенно в раннем посттрансплантационном периоде, требует знаний о дотрансплантационной протеинурии. Хотя протеинурия из нативных почек снижается после трансплантации (194), срок ее исчезновения является вариабельным. По этой причине посттрансплантационная протеинурия должна толковаться в свете дотрансплантационных значений.

Нет RCTs-терапии рецидивирующего идиопатического FSGS. Однако имели место отдельные случаи и серии неконтролируемых исследований, которые показали, что пациенты с рецидивирующим идиопатическим FSGS могут достичь существенного сокращения экскреции белка мочи после плазмафереза (195, 196). Вероятно, это происходит путем исключения циркулирующих факторов, которые изменяют клубочковую проницаемость белка. Предикторы ответа на плазмаферез включают раннее начало лечения после рецидива и, воз-

можно, ранний рецидив заболевания (196). К сожалению, протеинурия может повториться после лечения и может потребовать дополнительного плазмафереза или даже длительного периодического лечения. Предполагается, что сокращение экскреции белка через плазмаферез поможет сохранить функцию трансплантата, но нет исследований, которые бы изучили эту тему. Неясно, сколько сеансов лечения плазмаферезом потребуется для уменьшения экскреции белка, но в одном научном обзоре, что медиана – девять сеансов до достижения ремиссии протеинурии (195). В исследованиях на небольшом количестве пациентов применялся профилактический плазмаферез, но полученные данные не являются убедительными, чтобы сказать, что это эффективно для предотвращения рецидива FSGS (197, 198).

Высокие дозы CsA могут вызвать ремиссию протеинурии. В одной из серий 14 детей из 17 вошли в период длительной ремиссии (199). Обоснование необходимости поддержания высокого уровня CsA в крови в том, чтобы преодолеть эффект высокого холестерина в сыворотке, часто наблюдающегося у пациентов с рецидивирующим FSGS (липопротеины связывают CsA и снижают уровень свободного CsA). Высокие дозы CsA могут быть комбинированы с плазмаферезом. Одно исследование делает вывод о том, что только плазмаферез было недостаточно для стимулирования ремиссии за исключением случаев сочетания с высокими дозами CsA (200). Для пациентов, которые не отвечают на плазмаферез, или для пациентов, которые имеют нефротическую протеинурию, сокращение протеинурии с помощью ингибитора ангиотензин-I-превращающего фермента (ACE-I) и/или блокатора рецепторов ангиотензина-II (ARB) может быть полезным.

IgA нефропатия

IgA нефропатия является наиболее распространенным типом гломерулонефрита во всем мире и служит основной причиной V стадии CKD у 20% KTRs во многих частях мира. Рецидивирующая IgA нефропатия является обычным событием после трансплантации. В публикациях случаи рецидива варьируют от 13 до 53% в зависимости от различий в длительности наблюдения за пациентами и биопсийной политики в различных трансплантационных центрах, с самыми высокими показателями в центрах, которые рутинно выполняют протокольные биопсии (201). Латентные депозиты IgA в почке донора, которые определяются во время биопсии до трансплантации, ответственны за «рецидивы» в некоторых случаях, когда трансплантация выполнялась по поводу почечной недостаточности вследствие IgA-нефропатии в зонах с высокой распространенностью болезни (202). Было показано, что одиночные нуклеотидные полиморфизмы в генах интерлейкина-10 и TNF- α являются предикторами риска рецидива (203, 204). Расчетная частота потери трансплантата в течение 10 лет из-за рецидива составила 9,7% (CI = 4,7–19,5%) (110). Риск рецидива при повторной трансплантации выше, если первый трансплантат был потерян из-за рецидива IgA нефропатии менее чем через 10 лет (205).

Не существует эффективной терапии для предотвращения рецидива IgA нефропатии. Было обнаружено, что ACE-Is и ARBs уменьшали протеинурию и, возможно, помогали сохранить функцию почки при рецидивирующей IgA нефропатии (206). В одном из исследований среди 116 KTRs с IgA нефропатией использование ATG, как индукционной терапии, было связано с сокращением риска рецидива с 41 до 9% по сравнению с антагонистами рецепторов IL2 (207).

Мембранопролиферативный гломерулонефрит

Причины вторичного MPGN, такие как гепатит C, должны быть исключены. Частота гистологического рецидива при идиопатическом MPGN типа 1 составляет 20–30% и превышает 80% при типе 2 заболевания (192). Проявления включают в себя микрогематурию, протеинурию и ухудшение почечной функции. Факторы риска для рецидива включают тяжесть гистологических поражений нативных почек, HLA-B8DR3, наличие живого родственного донора и потерю предыдущего трансплантата от рецидива (208, 209). Имеются данные о наличии ответа на долгосрочное лечение циклофосфамидом (210), плазмаферезом (211–213) и CsA (214).

Гемолитико-уремический синдром

Гемолитико-уремический синдром (HUS) определяется гистопатологически как пролиферация интимальных клеток, утолщение и некроз стенок, тромбы и сужение просвета капилляров клубочков, артериол и междольковых артерий.

Тяжесть может варьировать от отека и набухания эндотелия до полного кортикального некроза. Клинически это проявляется микроангиопатической гемолитической анемией и быстрым ухудшением функции почки с вовлечением других органов или без такового вовлечения.

HUS часто классифицируется как не связанный с диареей (D)–HUS (атипичный) и D+HUS (типичный). HUS синдром часто рецидивирует у взрослых и детей, у которых исходная болезнь почек была D-вариантом. Общий риск рецидива составляет менее 10% среди детей, D+ HUS обычно не рецидивирует, в то время как идиопатический D– или наследственный HUS может рецидивировать у 21–28% детей (215).

Рецидив возникает у примерно 80–100% пациентов с мутациями факторов H или I, хотя у пациентов с мутацией мембранного кофакторного белка не бывает рецидивов (216, 217). Риск выше у взрослых, 33–56% (218–220) имеют клинические проявления, и дополнительно 16–20% пациентов имеют клинически скрытый рецидив. Рецидив особенно часто проявляется у взрослых с аутосомно-рецессивным или доминантным HUS (215). В большинстве случаев рецидив развивается в течение 4 недель.

Большинство пациентов имеют микроангиопатическую анемию, тромбоцитопению и дисфункцию почек, тогда как другие демонстрируют быстро прогрессирующую дисфункцию трансплантата без классических гематологических проявлений. Подсчет тромбоцитов следует выполнять во время эпизодов дисфункции трансплантата у KTRs с HUS как первоначальной причиной CKD V стадии. Для тех, у кого отмечено падение количества тромбоцитов, обязательно должны быть выполнены дополнительные исследования, такие как исследование мазка периферической крови на предмет наличия фрагментированных клеток (шистоцитов), анализы крови на гаптоглобин и лактатдегидрогеназу для документирования гемолиза.

У пациентов с рецидивами долгосрочная выживаемость трансплантата ниже (около 30%). Стратегии лечения включали плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулинов и ритуксимаб. Агрессивный плазмаферез с использованием свежемороженой плазмы (40–80 мл/кг за сеанс) повышает уровни дефицитных факторов и обеспечивает обнадеживающие результаты даже у тех, кто имеет мутации факторов H и I (221–223). Поскольку фактор H синтезируется в печени, комбинированная трансплантация печени и почки (вместе с плазмаферезом до операции и во время операции с использованием свежемороженой плазмы и низкомолекулярного гепарина) может снизить риск рецидива (222, 224–226). Внутривенное введение иммуноглобулинов и ритуксимаба показало возможность улучшить ситуацию с рецидивирующим HUS, устойчивым к множественным курсам плазмафереза (227, 228). Нет никаких доказательств того, что неприменение CNI, mTORi и OKT3 (которые сами могут вызвать тромботическую микроангиопатию) приведет к сокращению риска рецидива.

ANCA-ассоциированный васкулит и анти-GBM болезнь

И ANCA-ассоциированный васкулит, и анти-GBM болезнь могут проявляться быстро прогрессирующей CKD и гломерулонефритом.

том с полунуниями. Частота рецидива ниже, если во время пересадки это заболевание находится в ремиссии. В анализе пула данных по 127 пациентам с ANCA-ассоциированным васкулитом 17% пациентов имели рецидив, у 57,1% с почечными проявлениями. Дисфункция почки возникла у 33% пациентов, имевших рецидив (229).

Наиболее свежие исследования (230) показали меньшую частоту рецидива (7%), в большинстве происходившими за пределами первого года после трансплантации с отсутствием прямого или косвенного влияния на функцию трансплантата.

Рецидивы ANCA-ассоциированного васкулита обычно проявляются в почечном трансплантате как олигоиммунный некротизирующий гломерулонефрит, но функция трансплантата также может быть нарушена острым артериитом, стенозом мочеточника и obstructивной уropатией из-за гранулематозного васкулита. Течение заболевания до трансплантации, подтип заболевания, тип и титр ANCA, время трансплантации или тип донора не помогают предсказать вероятность рецидива.

Почечный ANCA-ассоциированный васкулит обычно хорошо отвечает на высокие дозы преднизолона и циклофосфида (231–233). Другие испробованные варианты лечения, включают MMF, плазмаферез с внутривенным введением иммуноглобулинов или без него, и ритуксимаб (234–240).

Гистологические доказательства наличия анти-GBM болезни можно обнаружить при биопсии в 15–50% случаев. Клинические рецидивы редки и описаны только в отдельных случаях (201, 241). Потери трансплантата из-за рецидива редки (110). Частота рецидивов может быть выше у тех пациентов, кто имеет циркулирующие анти-GBM-антитела на момент трансплантации. Лечение анти-GBM болезни в клинически активной стадии может включать пульсы стероидов, циклофосфамид и плазмаферез, особенно если имеется потенциально угрожающее жизни вовлечение легких (241).

Первичная гипероксалурия

Первичная гипероксалурия вызвана недостатком печеночной пероксисомной аланина: глиоксилат аминотрансферазы, ведущим к увеличению синтеза и мочевой экскреции оксалатов, рецидивирующему оксалатному уролитиазу, необратимому нефрокальцинозу и конечной стадии СКД. При СКД нерастворимые оксалаты накапливаются во всем организме, особенно в костях и сосудах. Поскольку дефект фермента при первичной гипероксалурии не корректируется с помощью изолированной трансплантации почек, перепроизводство оксалатов сохраняется и ведет к рецидиву депозитов оксалата кальция в более 90% пересаженных почек, в конечном итоге, приводя к потере трансплантата (242), если фермент не замещается путем одновременной трансплантации печени (243).

Общая концентрация оксалатов во всем организме очень высока у пациентов с СКД V стадии, и увеличение мочевой экскреции оксалата значительно нарастает сразу после стабилизации функции трансплантата. Некоторое время уровни плазмы и оксалатов мочи могут остаться высокими даже у пациентов, перенесших одновременную трансплантацию почек и печени. Высокая концентрация мочевого оксалата сначала способствует образованию кристаллов оксалата кальция в дистальных почечных канальцах, а далее ведет к дисфункции трансплантата. Вторично это также приводит к депозиции (кристаллов) в паренхиме трансплантата и дисфункции трансплантата. Этот риск, очевидно, возрастает у тех пациентов, которые имели первично нефункционирующий трансплантат.

Протоколы трансплантации, разработанные для минимизации осложнений рецидива заболевания (оксалурии), включают разведение мочи в раннем посттрансплантационном периоде при агрессивном назначении жидкости, а также и ранние, и частые диализы у тех пациентов, кто имеет DGF. Хотя трансплантация изолированных почек не рекомендуется при первичной гипероксалурии, она иногда осуществляется в развивающихся странах, где трансплантация печени недоступна. Первичная гипероксалурия неизменно рецидивирует у тех пациентов, кто перенес только трансплантацию почки, и далее ведет к потере трансплантата. У пациентов с мутацией Gly170Arg имеется чувствительность к пиридоксину, и им нужно назначать высокие дозы пиридоксина, если таким пациентам делается пересадка только почки (244). Это заболевание иногда диагностируется впервые после трансплантации почек при обнаружении депозитов оксалатов на биопсии у пациентов с дисфункцией трансплантата. При первой возможности этих пациентов следует направлять в специализированные центры для трансплантации печени.

В ближайшем послеоперационном этапе дополнительные сеансы диализа могут быть необходимы для контроля уровня оксалатов в крови, до тех пор, пока печень не начнет работать полностью (245). Конкретные меры, предназначенные для повышения экскреции оксалатов и снижения выработки, помогают в минимизации рецидивов и должны быть применены для всех пациентов в течение первых месяцев или лет после трансплантации почек, или комбинированной трансплантации печень–почка (246). К ним относятся поддержание диуреза на уровне >3,0–3,5 л/день и использование щелочного цитрата, нейтрального фосфата и оксида магния.

Строгие ограничения в диете по оксалатам дают очень ограниченный эффект (247), но прием продуктов, чрезвычайно богатых оксалатами и аскорбиновой кислотой, предшественником оксалатов, не рекомендуется. Фармакологические дозы пиридоксина могут снизить гипероксалурию у некоторых пациентов, особенно у тех, кто имеет Gly170Arg-мутацию (244). Ответ на пиридоксин может быть оценен путем выявления > 30% снижения мочевой экскреции оксалатов в ответ на пиридоксин в дозе 10 мг/кг/день (248) у кровных родственников пациента с менее тяжелыми формами болезни почек, если это не было сделано на додиализной стадии. Подщелачивание мочи цитратом уменьшает риск пересыщения кальция мочи оксалатами, в результате образования растворимого комплекса с кальцием, который уменьшает вероятность связывания и преципитации с другими веществами, такими как оксалаты (249). Дозировка натрия или натрия/калий цитрата 0,1–0,15 г/кг массы тела. Адекватность терапии и соблюдения пациентом назначений может быть проверена путем измерения pH мочи и экскреции цитрата. Ортофосфат (20–60 мг/день), наряду с пиридоксином, также показал способность уменьшать кристаллизацию оксалатов мочевого кальция (250).

Болезнь Фабри

Болезнь Фабри является редким, X-связанным наследственным заболеванием, которое характеризуется недостатком альфа-галактозидазы (alpha-Gal-A), что приводит к постепенному системному накоплению гликофинголипидов. Трансплантация является лечением выбора для большинства пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности вследствие наличия болезни Фабри (251). Хотя пациенты с болезнью Фабри могут иметь гистологические признаки рецидива этого заболевания в трансплантате, неясно, как часто эти рецидивы являются причиной потери трансплантата.

В недавнем исследовании US Organ Procurement and Transplantation Network у 197 KTRs с болезнью Фабри имели 5-летнюю выживаемость трансплантата 74%, по сравнению с 64% у KTRs с другими заболеваниями почек (252). В настоящее время доступны два препарата рекомбинантной alpha-Gal A человека: agalsidase alpha (производитель Replagal, Transkaryotic Therapies, Cambridge, MA) и agalsidase (производитель Fabrazyme, Genzyme, Cambridge, MA). Лечение рекомбинантной человеческой alpha-Gal A пациентов, не являющихся KTR, показало уменьшение скорости снижения функции почек. Однако неясно, увеличивает ли лечение выживаемость трансплантата и уменьшает ли другие осложнения болезни Фабри у KTRs. Лечение, по-видимому, является безопасным для KTRs (253, 254); однако оно очень дорогое, и неизвестно оправдываются ли затраты в отношении улучшения исходов KTR. Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S33–S37.

ГЛАВА 11: ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ОБНАРУЖЕНИЕ И УСТРАНЕНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ НЕСОБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОМ ВРАЧЕБНЫХ НАЗНАЧЕНИЙ

11.1: Рассмотрите возможность предоставления всем KTRs и членам их семей образовательных материалов, информации по мерам профилактики и лечения заболеваний для минимизации несоблюдения пациентом назначений по иммуносупрессивным лекарствам. (Уровень Не Дифференцирован)

11.2: Для KTRs с повышенным риском несоблюдения назначений рассмотрите возможность более частого скрининга несоблюдения назначений. (Уровень Не Дифференцирован)

Вводная информация

Приверженность (соблюдению пациентом врачебных назначений) – это «степень соответствия поведения пациента выполнению согласованных с ним врачебных рекомендаций» (255).

На недавней Конференции при выработке консенсуса это определение было изменено, чтобы принять во внимание порог эффекта от несоблюдения пациентом врачебных назначений в отношении результатов лечения.

Мы изменили это определение несоблюдения пациентом врачебных назначений на «отклонение от предписанного врачом лекарственного режима, которое является достаточным, чтобы негативно повлиять на ожидаемый эффект от лечения» (255).

Несоблюдение (врачебных назначений) включает в себя первичное (на момент начала лечения) и вторичное (в последующем периоде), частичное и/или полное несоблюдение пациентом врачебных назначений, а также несоблюдение времени приема применяемых лекарств (256–260).

Обоснование

- Несоблюдение пациентом врачебных назначений связано с высоким риском острого отторжения и потери трансплантата.
- Несоблюдение пациентом врачебных назначений может наблюдаться в раннем периоде и/или позже после трансплантации.
- Переход от детской к взрослой нефрологии может быть тем моментом, когда несоблюдение пациентом врачебных назначений чрезвычайно распространено.
- Могут быть приняты меры для уменьшения степени несоблюдения пациентом врачебных назначений, и, тем самым, улучшены исходы.

Несоблюдение пациентом врачебных назначений широко распространено в первые месяцы после трансплантации почки и увеличивается по мере длительности наблюдения. Степень несоблюдения пациентом врачебных назначений влияет на клинические исходы и связана с ранним и поздним отторжением трансплантата, что снижает функцию трансплантата и выживаемость трансплантата (261–263). Потеря трансплантата в семь раз более вероятна у пациентов, не соблюдающих врачебные назначения, по сравнению с лицами, соблюдающими врачебные назначения (264). В другом исследовании несоблюдение пациентом врачебных назначений (пропущенные визиты к врачу, отклонения в концентрации принимаемых препаратов) служило причиной более половины потерь трансплантата (265).

Несоблюдение пациентом врачебных назначений имеет много аспектов (255), хотя мы были, главным образом, сосредоточены на соблюдении пациентом врачебных назначений по приему иммуносупрессивных лекарств. Дополнительные области несоблюдения пациентом врачебных назначений включают предписанную диету; физические упражнения; употребление табака, алкоголя и наркотиков; самоконтроль жизненно важных показателей, например, давления крови, массы тела, а также визиты в клинику. Удовлетворительное соблюдение режима приема лекарственных препаратов достигается в тех случаях, когда разница между фактическими дозировками и предписанным режимом не влияет на результаты лечения.

Определение несоблюдения пациентом приема препаратов акцентирует внимание на результате лечения в отличие от факта приема конкретных лекарств или уровня препаратов в крови. Определение результатов и уровня препаратов в крови обычно используется у трансплантированных больных. Определимые параметры несоблюдения пациентом лекарственных назначений – это принятие (принимает ли пациент рекомендуемое лечение), исполнение (насколько хорошо пациент выполняет рекомендованные назначения) и прекращение приема (когда пациент перестает принимать лекарства) (264, 266). Соблюдение пациентом врачебных назначений может быть оценено по прямому наблюдению за приемом лекарств, косвенному подтверждению того, что препарат был принят, или по самоотчету (табл. 9).

Косвенные меры включают в себя анализ уровня препаратов в сыворотке, биологические маркеры, электронный мониторинг, подсчет таблеток и ведение записей о выдаче рецептов. Поскольку нет идеальной меры для оценки соблюдения пациентом врачебных назначений, следует рассмотреть возможность использовать более одного подхода для оценки такого соблюдения (267–270). Для реципиентов пересаженных органов средняя частота несоблюдения назначений была наивысшей по диете (25 случаев на 100 человек в год), иммуносупрессивным лекарствам (22,6 случаев на 100 человек в год), мониторингованию жизненных показателей (20,9 случаев на 100 человек в год) и физическим упражнениям (19,1 случаев на 100 человек в год) (264).

Таблица 9

Оценка соблюдения пациентом врачебных рекомендаций (255, 260)

Самоотчеты пациента о приеме лекарств
Дополнительные отчеты о приеме лекарств, сделанные родственниками, друзьями, медперсоналом
Дневник пациента
Опросники
Лабораторные тесты (уровень лекарств и метаболитов в крови), обзоры медицинских отчетов, результаты лечения
Обновление предписаний
Мониторинг количества таблеток
Электронные устройства для мониторинга

Изменено с разрешения (260).

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S38–S40.

Таблица 10

Факторы риска для несоблюдения пациентом врачебных рекомендаций

Невыполнение предписаний врача до трансплантации
 Психиатрические заболевания
 Изменения личности
 Слабая социальная поддержка
 Алкогольная и другие зависимости, поведение высокого риска
 Подростковый возраст
 Высокий уровень образования
 Время после трансплантации (в раннем периоде более высокие риски)
 Отсутствие адекватного наблюдения специалистами-трансплантологами
 Недостаточный уровень информированности до трансплантации
 Многочисленные побочные эффекты от препаратов
 Сложный режим приема лекарств

Изменено с разрешения (260).

Среди KTRs несоблюдение пациентом врачебных назначений было наивысшим по приему иммуносупрессивных лекарств (35,6 случаев на 100 человек в год). Несоблюдение пациентом назначений по долгосрочной терапии достигает 50% случаев в развитых странах и даже более часто в развивающихся странах (264). Метаанализ показал, что шансы получить хорошие результаты в 2,9 раза выше, если пациент соблюдает врачебные назначения (271).

Факторами риска для несоблюдения пациентом врачебных назначений являются длительное лечение (со снижением темпов соблюдения пациентом врачебных назначений со временем), плохие коммуникации и отсутствие социальной поддержки (табл. 10). Факторы риска для несоблюдения пациентом врачебных назначений могут быть разделены на четыре взаимосвязанные области: пациент/окружение, медперсонал, заболевание и лекарства. Пациент и внешняя окружающая его среда являются центральным моментом, взаимосвязанным с тремя другими категориями.

Первичные факторы в области пациент – лекарства включают побочные эффекты, сложность лечебного режима, стоимость и ограниченность доступа. Неверие в лекарства и отсутствие знаний по лекарственным препаратам имеют умеренное влияние. Факторы в области пациент – наблюдающий его персонал включают плохие коммуникации и плохое планирование мероприятий после лечения/выписки (272–274). Факторы пациента – заболевания – это первичный недостаток знаний и понимания болезни, ее продолжительность и сопутствующие психические заболевания.

Метаанализ 164 исследований в неспециальной литературе по психиатрии содержит данные о следующих факторах риска несоблюдения пациентом назначений: возраст (подростки менее склонны к соблюдению рекомендаций), пол (среди детей девочки более склонны к соблюдению рекомендаций, чем мальчики), уровень образования (положительно связан с соблюдением назначений при хронических болезнях) и социально-экономический статус (положительно связан с соблюдением назначений среди взрослых пациентов) (275–277).

Командный подход, состоящий из обучения, наблюдения, распознавания и вмешательства, необходим для обеспечения успеха трансплантации. Сочетание обучения, поведенческой и социальной поддержки дает наилучшие результаты (табл. 11) (271, 278). Упрощенный лечебный режим, коробочки для правильного и удобного использования медикаментов, индивидуальные инструкции (особенно для путешественников и работников ночной смены), сочетание назначения лекарств с ежедневной рутинной деятельностью, а также использование электронных приборов могут способствовать улучшению соблюдения пациентом назначений.

Таблица 11

Краткое описание мероприятий, направленных на улучшение соблюдения пациентом врачебных рекомендаций

Обучение и медицинские интервенции	Воздействие на поведение и психологию пациента
Убедитесь, что пациент знает наименования и дозировки своих лекарств, причины их назначения, повторяйте и обновляйте эти сведения каждый раз во время визита к врачу. Информируйте пациента о побочных эффектах лекарств. Каждый раз при изменении дозировки или частоты приема лекарств давайте пациенту письменную инструкцию. Сократите количество и частоту приема лекарств. По возможности назначайте один прием в день, как максимум, дважды в день убедитесь, что пациент понимает необходимость приема иммуносупрессантов даже тогда, когда трансплантированный орган нормально функционирует. Объясните пациенту, что хроническое отторжение – это процесс внутренний, протекающий без явных симптомов, быстро развивающийся, он плохо диагностируется на ранних стадиях и часто необратим. Постарайтесь избавляться от побочных эффектов иными средствами, чем снижение дозировок лекарств. Расспрашивайте пациента о проблемах во время каждого визита, обращайте внимание на специфические опасения/беспокойства пациента. Контролируйте подверженность к соблюдению назначений с помощью лабораторных анализов, клинических визитов и обновления назначений.	В период подготовки к трансплантации обеспечьте положительную поддержку, чтобы способствовать формированию поведения соблюдения предписаний. Стимулируйте пациента показывать записи медицинских предписаний и информации. Стимулируйте окружение пациента устанавливать с пациентом тесные и позитивные контакты. Выявите и задействуйте систему дополнительной поддержки пациента (семья, друзья). Помогайте избавляться от депрессии, тревог, беспокойства, других психологических проблем. Добейтесь от пациента его персонального обещания выполнять назначения (например, в форме письменного контракта). При обсуждении ситуаций несоблюдения назначений врача не используйте позиции осуждения, обвинения. Принимайте во внимание социальные проблемы, например, изменения в системе страховой медицины, сложности пациента, связанные с работой или обучением. Приспосабливайте методы воздействия на поведение пациента к главной причине несоблюдения им назначений врача. Интегрируйте режим приема лекарств в ежедневный режим жизни пациента. Используйте возможности электронных устройств, напоминающих о необходимости приема лекарств. Обеспечьте пациенту постоянный процесс обучения, обсуждения и легкодоступные консультации.

Изменено с разрешения (260).

Простая забывчивость принять лекарства является одной из наиболее распространенных причин, которой пациенты объясняют пропуски приемов лекарств (268). Пациенты должны быть проинформированы о различных возможностях интегрировать процесс приема лекарств в их повседневную жизнь. Коробочки для лекарств могут быть полезными для сложных режимов лечения, состоящих из нескольких препаратов с несколькими ежедневными приемами доз лекарства по определенному расписанию. Использование электронных устройств, включая будильник, также помогает повышению степени соблюдения пациентом назначений. Система помощи в управлении процессом лечения – это устройство в виде программируемого голосового информатора для напоминаний в установленное время, которое применяли у пациентов на антиретровирусной терапии (279). Наконец, системы онлайн пейджеров или мобильных телефонов могут улучшить соблюдение лечебных режимов (280). Однако все меры, за исключением метода непосредственного наблюдения, который может быть обременительным, имеют существенные недостатки, главным образом в связи с отсутствием точности. Так как идеальной меры оценки соблюдения пациентом врачебных назначений не существует, следует рассмотреть возможность использовать более одного подхода для оценки такого соблюдения.

Общие подходы для оценки соблюдения пациентом врачебных назначений требуют индивидуализации. Количество предписанных лекарств и частота приема влияют на степень соблюдения пациентом врачебных назначений (280, 281).

Если лечебный режим чрезвычайно сложен, забывчивость становится дополнительным фактором для несоблюдения пациентом назначений (282). Сложность лечебного режима обратно пропорциональна степени соблюдения пациентом врачебных назначений, чем больше количество предписанных медикаментов, тем выше степень несоблюдения пациентом врачебных назначений (283).

Режим, требующий приема лекарственных препаратов дважды в день, приводил к улучшению соблюдения пациентом назначений, чем режимы назначения более частых приемов лекарств (284). Упрощение стратегий терапии включает иммуносупрессивные, а также неиммуносупрессивные препараты (например антигипертензивные). Кроме того, протоколы с сокращением или исключением применения стероидов или CNi следует рассматривать в отношении пользы и от снижения количества принимаемых препаратов, и уменьшения побочных эффектов. Привлечение клинического фармацевта может быть полезным для предоставления пациенту исчерпывающей информации в отношении пользы и значения соблюдения пациентом лекарственных назначений. При привлечении фармацевта достоверно большая часть пациентов соблюдала назначения по иммуносупрессивным лекарственным препаратам в течение 1 года после трансплантации (284, 285). Стратегии изменения поведения были применены в клинических условиях.

Модификации поведения среди KTRs были включены в шесть RCTs по изучению улучшения результатов лечения за счет соблюдения пациентом врачебных назначений (286, 287). Методы включали в себя поведенческие связи, повышение образованности и профессиональной подготовки, обратную связь и подкрепление.

Эти данные показали, что такие вмешательства в поведенческие привычки являются очень индивидуализированным процессом, а мотивация к соблюдению врачебных назначений должна быть применена с учетом специфики конкретного пациента и постоянно обновляться. С помощью системы мониторинга терапевтических событий для ежемесячного мониторинга приема азатиоприна в течение 6 месяцев среди KTRs отмечена высокая корреляция между соблюдением врачебных назначений и выживаемостью без отторжения в первые 6 месяцев после трансплантации (288).

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимы дополнительные проспективные когортные исследования, чтобы определить наилучшие меры к соблюдению пациентом назначений, а также связи между соблюдением назначений и исходами.

- Необходимы RCTs для проверки методов воздействия в отношении улучшения соблюдения назначений среди KTRs.

Источник: S40 American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S38–S40

ГЛАВА 12: ВАКЦИНАЦИЯ

12.1: Мы рекомендуем вводить всем KTRs официально зарегистрированные инактивированные вакцины, в соответствии с рекомендациями для общей популяции, за исключением вакцинации против HBV (1D).

12.1.1: Мы предлагаем проводить вакцинацию против гепатита В (идеально до трансплантации) и контролировать титр HBs-антител через 6–12 недель после завершения серии вакцинации (2D).

12.1.1.1: Мы предлагаем ежегодно контролировать титр HBs-антител (2D).

12.1.1.2: Мы предлагаем проводить ревакцинацию, если титр антител падает ниже уровня 10mIU/мл (2D).

12.2: Мы предлагаем избегать введения живых вакцин у KTRs (2C).

12.3: Мы предлагаем избегать вакцинации, за исключением вакцинации против гриппа, в течение первых 6 месяцев после трансплантации почки (2C).

12.3.1: Мы предлагаем возобновлять иммунизацию, как только пациенты начинают получать минимальные поддерживающие дозы иммуносупрессивных лекарств (2C).

12.3.2: Мы рекомендуем всем KTRs, у которых прошел как минимум 1 месяц после трансплантации, вакцинацию против гриппа до начала ежегодного сезона гриппа, независимо от статуса иммуносупрессии (1C).

12.4: Тем KTRs, которые имеют повышенный риск специфических заболеваний в силу возраста, прямого контакта, места проживания в эндемичных районах или поездок туда, а также других эпидемиологических факторов риска, мы предлагаем вводить вакцины против следующих агентов:

- бешенства (2D),
- клещевого менингоэнцефалита (2D),
- японского энцефалита В – инактивированная (2D),
- менингококка (2D),
- пневмококка (2D),
- сальмонеллы typhi – инактивированная (2D).

12.4.1: Проконсультируйтесь с инфекционистом, соответствующими должностными лицами общественного здравоохранения для получения рекомендаций о целесообразности вакцинации в конкретных случаях. (Уровень Не Дифференцирован)

Вводная информация

Рекомендуемые прививки – это такие, которые одобрены и предложены местными и национальными органами здравоохранения для использования у своего населения.

Рекомендуемые прививки могут меняться в зависимости от страны происхождения и географического положения.

Эффективность вакцинации против гепатита В определяется предупреждением инфицирования вирусом гепатита В, что косвенно оценивается выработкой антител к его поверхностному антигену (HBsAb) в титре > 10 мIU/мл.

Лицами, имеющими повышенный риск, являются те, кто находится в прямом контакте (с больными), проживают или путешествуют в эндемичных географических зонах.

В случае менингококковой инфекции пациенты, которые перенесли спленэктомию, тоже подвержены повышенному риску.

Обоснование

• Вред различных инфекций, и потому потенциальные выгоды от вакцинации различны в зависимости от географического региона.

• Описан минимальный вред или его полное отсутствие при использовании лицензионных, инактивированных вакцин для KTRs.

• У иммунокомпрометированных лиц, включая KTRs, большинство вакцин вызывают синтез антител, хотя и сниженный.

• Потенциальные преимущества перевешивают ущерб от иммунизации KTRs с помощью инактивированных вакцин.

• Серьезные инфекции могут быть результатом введения живых вакцин иммуноослабленным пациентам, включая KTRs.

• При отсутствии данных о достаточной безопасности следует исходить из того, что вред живых вакцин перевешивает их преимущества для KTRs.

• Вакцинация, скорее всего, обеспечит максимальную эффективность, когда иммуносупрессия пациента самая низкая, когда KTRs получают наименьшие возможные дозы иммуноподавляющих лекарств.

• Вакцинация против гриппа должна проводиться на ежегодной основе заранее, до начала ежегодного сезона гриппа.

• Даже в то время, когда KTRs получают высокие дозы иммуноподавляющих лекарств, преимущества своевременной вакцинации перевешивают риски отсроченной вакцинации.

• Некоторые KTRs подвергаются повышенному риску развития заболевания, вызываемого одним или несколькими (реже) патогенами в силу наличия прямого контакта в зоне проживания или путешествия в эндемичных районах.

Хотя данные по эффективности этих инактивированных вакцин для редких патогенов ограничены, вероятно, потенциальные выгоды перевешивают вред.

Инактивированные вакцины

Американское Общество развития Руководств по Трансплантологии по Профилактике и Лечению Инфекционных Осложнений при Трансплантации Сплошных Органов (The American Society for Transplantation's Guidelines for the Prevention and Management of Infectious Complications of Solid Organ Transplantation) предоставляет рекомендации по иммунизации, относящиеся к этим популяциям больных (289). Эти рекомендации могут быть подходящими для населения Северной Америки, их нельзя применять к KTRs в других частях света.

Хотя лишь ограниченное число исследований оценивали безопасность и эффективность применения инактивированных вакцин среди реципиентов сплошных органов в целом, и у KTRs, в частности, имеющиеся данные предполагают, что введение инактивированных вакцин безопасно. Нет никаких доказательств того, что вакцинация может привести к повышенному риску отторжения. К сожалению, данные об эффективности отдельных инактивированных вакцин ограничены. В целом существующие данные свидетельствуют о том, что ответ на вакцинацию у KTRs слабее по сравнению с иммунизацией до трансплантации. Соответственно оптимально проводить иммунизацию KTRs до трансплантации. Однако это не всегда представляется возможным, и в некоторых случаях необходимы неоднократные повторные вакцинации после трансплантации. В ряде исследований среди реципиентов пересаженных органов были получены результаты, демонстрирующие иммуногенность некоторых инактивированных вакцин после трансплантации сплошных органов.

Вакцинация против гриппа относится к наиболее изученным у реципиентов с пересаженными органами. Хотя ответ KTRs на вакцинацию против гриппа может варьировать среди пациентов год от года, у 30–100% иммунизированных KTRs достигают достаточного титра защитных, ингибирующих гемагглютинацию антител в сыворотке крови. Следует заметить, что эффективность вакцинации против гриппа представляется более высокой среди детей по сравнению с взрослыми KTRs (290).

Также доступны данные в поддержку использования 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины для KTRs старше 2 лет. В отличие от этого вакцина против гепатита В имеет значительно более низкую иммуногенность у реципиентов трансплантированных органов по сравнению с кандидатами на трансплантацию (291).

Конкретные данные относительно иммуногенности большинства оставшихся инактивированных вакцин для реципиентов сплошных органов не доступны.

Хотя данные отсутствуют, большинство экспертов соглашаются, что польза перевешивает риски иммунизации инактивированными вакцинами (289). Имеются достаточные данные по KTRs о том, что риск вакцинации инактивированными вакцинами является минимальным. С другой стороны риск инфекции выше у KTRs, чем в общей популяции. По этой причине наиболее оправдана вакцинация инактивированными вакцинами (табл. 12).

Живые вакцины

Лицензированные в настоящее время живые вакцины используют либо ослабленные вирусные штаммы, которые были подвергнуты манипуляциям для сокращения их вирулентности с сохранением иммуногенности или, как и в случае с бациллой Кальмет-Жерена [Bacillus Calmette-Guérin (BCG, БЦЖ)] замещают родственными бактериями, которые считаются менее патогенными, но все же могут вызвать формирование реакции перекрестного иммунитета к целевому патогену. Хотя данные ограничены, существуют значительные опасения по поводу использования живых вакцин у иммуноослабленных пациентов. На сегодняшний день лишь ограниченное число исследований провели оценку использования живых вирусных вакцин среди реципиентов трансплантированных органов (292). Высокая распространенность инфекций у KTRs – достаточная причина для озабоченности тем, что живые вакцины могут вызывать инфекцию у KTRs. Хотя количество публикаций по клиническому опыту с описанием использования некоторых живых вирусных вакцин среди реципиентов пересаженных органов ограничено (292), малое количество данных и небольшие масштабы исследованных примеров и выборки повышают озабоченность по поводу безопасности и эффективности использования этих вакцин у KTRs. Соответственно большинство экспертов соглашаются, что в общем риски перевешивают потенциальные выгоды от использования живых вакцин у KTRs (293). Ряд живых вакцин, лицензированных для использования среди населения в целом, противопоказаны для KTRs (табл. 13).

Таблица 12

Вакцины, рекомендуемые после трансплантации почек

Дифтерия – коклюш – столбняк Гемофильная палочка типа В Гепатит А* Гепатит В Пневмовакс Инактивированная полиоvakцина Грипп типа А и В (назначать ежегодно) Менингококк (применять, если у реципиента повышен такой риск) Вакцина против тифа Vi
* для рисков, связанных с поездками, работой и другой спецификой, а также в эндемических регионах, рассмотреть возможность бустерной вакцинации (ревакцинации) полисахаридной пневмококковой вакциной каждые 3–5 лет

Таблица 13

Вакцины, противопоказанные после трансплантации

Ветряная оспа BCG Натуральная оспа Грипп: интраназальная вакцина Живая оральная противотифозная вакцина Ty21a и другие более новые вакцины Противокоревая вакцина (кроме периода вспышки инфекции) Эпидемический паротит Краснуха Оральная полиоvakцина Живая вакцина японского энцефалита В Желтая лихорадка
BCG= Bacillus Calmette-Guerin.

Источник: S42 American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S42–S43.

Сроки вакцинации

Ограниченный антительный ответ на разные вакцины у KTRs, вероятнее всего, связан с иммуносупрессивной терапией. Хотя нет соответствующих RCTs, разумно предположить, что введение вакцин, когда дозы иммуносупрессивных лекарств, которые получают пациенты, самые низкие, вероятнее всего, максимально увеличит ответ на вакцину (289). Иммуносупрессивная терапия обычно является наиболее мощной в первые несколько месяцев после трансплантации, когда риск острого отторжения также является наибольшим. Некоторое время в течение первых 6–12 месяцев дозы иммуноподавляющей терапии обычно сокращаются до самого низкого поддерживающего уровня, если нет острого отторжения, и это, вероятно, является лучшим временем для вакцинации.

Этот момент минимальной поддерживающей иммуноподавляющей терапии и оптимальное время для вакцинации могут отличаться у пациентов, получавших лечение по поводу острого отторжения. Гриппозная инфекция является потенциально важной причиной заболеваемости и смертности у KTRs. Было показано, что использование вакцинации против гриппа безопасно и, в общем, эффективно у реципиентов пересаженных органов, включая KTRs (294, 295).

В частности, стоит отметить, что нет доказанной связи между использованием вакцинации против гриппа у реципиентов пересаженных органов и развитием отторжения. Соответственно ежегодная вакцинация против гриппа рекомендована для KTRs и их окружения.

Может оказаться невозможным отложить вакцинацию до момента, пока у конкретного пациента пройдет достаточное время после трансплантации или он перейдет на низкий уровень иммуносупрессии, поскольку заболевание гриппом будет происходить во время ежегодных сезонных эпидемий.

Учитывая, что вирусная вакцина инактивирована, основным последствием использования ее в слишком раннем периоде будет то, что иммунизация не будет работать. Учитывая потенциальные преимущества введения вакцины, рекомендовано вводить эту вакцину до начала ежегодного сезона гриппа, при условии, что реципиент будет, по меньшей мере, через 1 месяц после трансплантации. Такой график выбирается по той причине, что вакцина наименее вероятно будет работать в течение первого месяца после трансплантации, особенно если KTR получил индукционную терапию.

Ревакцинация против гепатита В

Необходимость усиления вакцинации против гепатита В является спорной, и практика варьирует от страны к стране.

Пациенты с нарушениями функции иммунной системы, как правило, имеют тенденцию к проявлению более низких пиковых уровней HBsAb по сравнению с иммунокомпетентными пациентами.

Существуют ограниченные данные по длительности иммунологической памяти у иммуноослабленных хозяев.

Однако были сообщения о клинически значимой инфекции вирусом гепатита В (HBV) у ранее иммунизированных диализных пациентов, у которых выработка анти HBsAb уже не поддавалась измерению (296).

Последовательные измерения уровней антител HBsAb для информирования о необходимости увеличения доз вакцины против гепатита В были рекомендованы Консультативным Комитетом США по Практике Иммунизации (US Advisory Committee on Immunization Practices) для пациентов на диализе (296).

Кроме того, Европейская Группа Консенсуса по иммунитету к гепатиту В (the European Consensus Group on Hepatitis B immunity) расширила эти рекомендации и включила туда и пациентов с нарушениями иммунной функции (297).

Ухудшение иммунологической памяти происходит быстрее у иммунокомпрометированных реципиентов пересаженных почек.

Уровень выше 10 mIU/мл обычно считается достаточным для обеспечения защитной функции, но реципиенты пересаженных органов с титрами ниже 100 mIU/мл, как правило, имеют предрасположенность быстро терять их.

Способность низкого уровня антител к HBs маскировать инфекцию [на которую указывает поверхностный антиген гепатита В (HBsAg)], и их быстрое снижение заставило Европейскую Группу Консенсуса предложить проводить бустерную вакцинацию (ревакцинацию) при титрах ниже 100 mIU/мл.

Несмотря на отсутствие ясных доказательств в поддержку этой рекомендации, с учетом соотношения риска и выгоды вакцины против гепатита В, представляется разумным ежегодно оценивать необходимость бустерной дозы этой иммунизации.

Дополнительные вакцины

Реципиенты почечного трансплантата могут быть подвержены повышенному риску воздействия потенциально предотвращаемых вакцинацией патогенов в случае проживания или путешествия в эндемичных районах, или из-за случайного контакта.

Рекомендации для лиц, путешествующих по конкретным географическим регионам, часто включают в себя проведение одной или более прививок.

Эти рекомендации логически должны применяться в отношении KTRs, если рекомендуется использовать инактивированные вакцины, например, полисахаридная вакцина против сальмонеллы Vi или менингококковая вакцина.

Консультация со специалистом-инфекционистом, клиникой для путешественников или должностными лицами общественного здравоохранения рекомендуется для уточнения надлежащего применения вакцинации для сценариев, когда поездка или контакт могут потребовать этих дополнительных вакцинаций.

Хотя могут быть недоступны данные по эффективности для KTRs, инактивированные вакцины в целом безопасны.

Но в некоторых случаях иммунологи традиционно рекомендуют использовать для путешественников вакцины, доступные исключительно в форме живых вакцин.

Эти вакцины не могут быть рекомендованы нами для использования, так как ни данные по их безопасности, ни данные по эффективности не доступны для этой популяции пациентов.

Научно-исследовательские рекомендации

Исследования необходимы, чтобы определить:

- оптимальные сроки иммунизации KTRs;
- длительность иммунологического ответа KTRs, которые получили прививки до и после трансплантации.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S42–S43

ГЛАВА 13: ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

13.1: ВК полиома вирус

13.1.1 Мы предлагаем проводить скрининг BКV в плазме количественным NAT у всех KTRs ((2C) по крайней мере:

- ежемесячно в первые 3–6 месяцев после трансплантации (2D);
- затем каждые 3 месяца до конца первого года после трансплантации (2D);
- во всех случаях, когда выявлен необъяснимый рост креатинина сыворотки (2D);
- после лечения острого отторжения (2D).

13.1.2: Мы предлагаем сокращать иммуносупрессивную терапию, если количество ДНК BКV в плазме неизменно превышает 10 000 копий/мл (10⁷ копий/л) (2D).

Вводная информация

ВК полиома вирус (BKV) относится к семейству полиома вирусов.

BKV может вызвать нефропатию, которая диагностируется биопсией почек.

Сокращение иммуносупрессии определяется как снижение числа и интенсивности приема иммуносупрессивных препаратов.

Исследование нуклеиновых кислот (NAT) определяется как один или несколько молекулярных методов, используемых для идентификации присутствия ДНК или РНК (например, полимеразная цепная реакция, ПЦР).

Обоснование

Использование NAT для обнаружения BКV в плазме представляет собой чувствительный метод выявления BКV-инфекции и определения тех KTRs, которые имеют повышенный риск BКV-нефропатии.

- Ранняя идентификация BКV-инфекции помогает принять меры, позволяющие предотвратить BКV-нефропатию.
- Когда метод NAT не доступен, приемлемым, хотя и неспецифичным, альтернативным скрининговым методом выявления BКV-болезни и риска BКV-нефропатии является микроскопическое исследование мочи на наличие клеток почечного эпителия с внутриядерными включениями (так называемые десоу-клетки),
- У 50% пациентов с BК-виремией она развивается в течение 3 месяцев после трансплантации почек.
- Десятью пять процентов BКV-нефропатии случается в первые 2 года после трансплантации почек.
- Уровень BКV-плазмы NAT > 10,000 копий /мл (10⁷ копий/л) имеет высокое положительное предсказательное значение в отношении BКV-нефропатии.

• Сокращение иммуносупрессивной терапии может привести к снижению BКV-нагрузки и уменьшению риска BКV-нефропатии.

• Гистологические доказательства BКV-нефропатии могут присутствовать в отсутствие повышенного креатинина сыворотки.

• Сокращение поддерживающей иммуносупрессивной терапии является наилучшим лечением для BКV-нефропатии.

Остается спорным, что именно нужно тестировать у KTRs методом NAT в качестве скрининга – кровь или мочу.

Негативный результат NAT BКV в моче обладает почти 100% отрицательным предсказательным значением (298).

Тестирование мочи позволяет избежать выполнения тестирования крови на BКV у пациентов с негативными результатами исследований мочи. Основываясь на этом, некоторые эксперты рекомендуют проводить именно скрининг мочи при наблюдении за BКV (298). Однако наличие позитивных результатов NAT по BКV в моче в отсутствие повышенной BКV-нагрузки в плазме не связано с повышенным риском развития BКV-болезни (298). Таким образом, использование скрининга мочи требует выполнения NAT по крови у тех пациентов, чей уровень BК-вирурии превышает установленные пороговые значения. Это требует повторного визита пациентов в клинику для дополнительных тестов. В этом случае предполагается, что NAT будет выполнен в плазме KTRs, а не моче. Когда метод NAT недоступен, микроскопическое исследование мочи на наличие клеток почечного эпителия с внутриядерными включениями (так называемые десоу-клетки) является приемлемым, хотя и неспецифичным, альтернативным методом скрининга для выявления BКV-болезни и риска BКV-нефропатии. Негативный результат скрининга исключает BКV-нефропатию в большинстве случаев (высокое отрицательное предсказательное значение). Однако позитивные результаты скрининг-теста имеют очень низкое положительное предсказательное значение в отношении BКV-нефропатии (298, 299). Таким образом, у многих пациентов с наличием клеток почечного эпителия с внутриядерными включениями (так называемые десоу-клетки) в моче BКV-нефропатия не разовьется. Может быть неуместным изменять терапию у таких пациентов только на основании присутствия десоу-клеток.

Новые данные предполагают, что BКV-нефропатию можно предотвратить, если сократить иммуносупрессивную терапию пациентов с BКV, обнаруженным посредством высокой вирусной нагрузки в плазме (определяется NAT) (300).

Сроки проведения NAT BКV

Наличие BКV может быть выявлено до начала клинических симптомов в то время, когда присутствует только субклиническая инфекция, или уже вместе с клинически очевидной BКV-нефропатией.

Имеющиеся данные предполагают, что ВК-виремия, в среднем, за 8 недель предшествует ВКВ-нефропатии,

Примерно у пятидесяти процентов пациентов с развившейся ВК-виремией она появляется в течение 3 месяцев после трансплантации почек (298). Большинство случаев проявления ВКВ-нефропатии случается в первые 2 года после пересадки, лишь 5% случаев происходит в период от 2 до 5 лет после трансплантации (298). Соответственно сроки и периодичность проведения исследований в рекомендованных алгоритмах скрининга должны отражать эти данные и балансировать затраты на скрининг с возможностью предотвращения ВКВ-нефропатии. Предлагаемый алгоритм скрининга наиболее интенсивен в ближайшее время после трансплантации почек со снижением частоты тестов по мере увеличения сроков после трансплантации. Хотя мы не рекомендовали делать скрининг позже первого года после трансплантации, международная согласительная конференция предложила продолжать ежегодные скрининги для пациентов в период от 2 до 5 лет после трансплантации почек (298). Центры с более высокой частотой выявления ВКВ могли бы использовать этот подход. Также следует производить тесты на наличие ВКВ у пациентов с необъяснимым ростом креатинина сыворотки, поскольку это может быть обусловлено ВКВ-нефропатией. Наконец, проведение скрининга следует рассматривать и у пациентов, подвергнувшихся значительному усилению иммуносупрессивной терапии, поскольку они могут подвергаться риску развития ВКВ-нефропатии.

Рост ВКВ нагрузки

Повышенный риск ВКВ-нефропатии связан с увеличением ВКВ-нагрузки в плазме (298, 299). Хотя NAT-анализ плазмы по ВКВ не стандартизирован, пороговый уровень ВКВ в плазме $>10,000$ копий/мл (10^7 копий/л) связан на 93% специфичностью в отношении наличия ВКВ-нефропатии. В отсутствие данных в пользу клинических проявлений болезни КТРС с уровнем ВКВ сверх этого порога считаются подверженными риску прогрессии ВКВ-нефропатии (298, 299). Гистологические доказательства ранней ВКВ-нефропатии могут присутствовать до обнаружения повышенного креатинина сыворотки (298). Риск ВКВ-нефропатии, по-видимому, связан с интенсивностью иммуносупрессии, а сокращение иммуносупрессии может приводить к снижению ВКВ-нагрузки и сопутствующему снижению риска развития ВКВ-нефропатии (301). В RCT показано, что отмена антиметаболитов приводит к излечению виремии без прогрессии ВКВ-нефропатии (300). Хотя некоторые используют для лечения антивирусную терапию (включая цидофовир, лефлюномид и/или ципрофлоксацин), до настоящего времени нет определенных данных, подтверждающих эффективность этих агентов как для лечения, так и для профилактики ВКВ-нефропатии (298, 299).

Некоторые центры могут выбирать иные стратегии лечения для пациентов с повышенными ВКВ-нагрузками в отсутствие каких-либо гистологических изменений по сравнению с пациентами, у которых установлена ВКВ-нефропатия в отсутствие роста креатинина сыворотки. Международная группа консенсуса рекомендовала проведение биопсии почки для таких пациентов (298). При выполнении биопсии почек следует проводить исследование биоптата на предмет наличия ВКВ посредством перекрестно реагирующих антител к вирусу приматов 40. Однако другие эксперты не рекомендуют проводить биопсию почек для бессимптомных пациентов с повышенными уровнями ВКВ-нагрузки (300).

Лечение ВКВ-нефропатии, доказанной биопсией

Лечение ВКВ-нефропатии является неудовлетворительным. Хотя существуют некоторые центры, которые для лечения используют антивирусную терапию (включая цидофовир, лефлюномид и/или ципрофлоксацин), до настоящего времени нет определенных данных, подтверждающих их эффективность. При этом, представляется, что сокращение иммуносупрессии имеет некоторое влияние на ВКВ-нефропатию, несмотря на различающиеся данные о частоте потери трансплантата, обусловленной ВКВ-нефропатией, в том числе при сокращении иммуносупрессии (табл. 14). Обычной практикой сокращения доз иммуносупрессии является исключение антиметаболитов (азатиоприна или MMF) и сокращение дозировки CNI на 50%. Был предложен алгоритм лечения ВКВ-нефропатии посредством изменения базовых доз иммуносупрессии (298).

Переключение с антиметаболита MMF или EC- MPS на лефлюномид (иммуноподавляющий агент с антивирусной активностью) было связано со снижением ВКВ-нагрузки в крови и улучшением гистологии (302), хотя убедительные доказательства эффективности этого или других антивирусных агентов не представлены.

Таблица 14

Лечение ВКВ-нефропатии путем модификации поддерживающей иммуносупрессии

Конверсия	Уменьшение	Прекращение
Такролимус→CsA (минимальный уровень препарата (C0) 100–150 ng/mL) (B-III)	Такролимус (минимальный уровень препарата (C0) <6 ng/mL) (B-III)	Такролимус или MMF (продолжать или изменить на 2-компонентную терапию)
MMF→азатиоприн (дозировка ≤ 100 mg/день) (B-III)	MMF-дозировка ≤ 1 g/день (B-III)	CsA/преднизон (B-III)
Такролимус →сиролимус (при уровне <6 ng/mL) (C-III)	CsA [минимальный уровень препарата (C0) 100–150 ng/mL] (B-III)	Такролимус/преднизон (B-III)
MMF→сиролимус (при уровне <6 ng/mL) (C-III)		Сиролимус/преднизон (C-III)
MMF→лефлюномид (C-III)		MMF/преднизон (C-III)

ВКВ= BK polyoma virus; CsA= cyclosporine A; MMF= mycophenolate mofetil.

В-III – умеренная степень доказательности, чтобы поддержать эти рекомендации для использования «на базе мнений уважаемых и авторитетных органов, на базе клинического опыта, разрозненных данных из описательных исследований и отчетов экспертных комиссий». Вероятно, аналогично классу 2D-рекомендаций.

С-III – низкая степень доказательности рекомендаций для использования «на базе мнений уважаемых и авторитетных органов, на базе клинического опыта, разрозненных данных из описательных исследований и отчетов экспертных комиссий». Вероятно, аналогично классу 2D-рекомендаций.

Научно-исследовательские рекомендации

Исследования необходимы для определения:

- наиболее экономически эффективных стратегий скрининга ВКВ среди различных групп населения;
- эффективности изменения схемы иммуносупрессивной терапии и антивирусных агентов в профилактике и лечении ВКВ-нефропатии.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S44–S58

13.2: ЦМВ**13.2.1: Профилактика ЦМВ:**

Мы рекомендуем, чтобы KTRs (за исключением тех случаев, когда и донор, и реципиент имеют негативную серологию по CMV) получали химиопрофилактику CMV-инфекции пероральным ганцикловиром или валганцикловиром в течение не менее 3 месяцев после трансплантации, (1B) и в течение 6 недель после лечения анти-Т-клеточными антителами (1C).

13.2.2: У пациентов с ЦМВ-болезнью мы предлагаем проводить еженедельный мониторинг на ЦМВ с помощью NAT или pp65 антигенемии (2D).

13.2.3: Лечение ЦМВ:

13.2.3.1: Мы рекомендуем всем пациентам с серьезной ЦМВ-болезнью (включая большинство пациентов с тканевой инвазией) лечение внутривенным ганцикловиром (1D).

13.2.3.2: Мы рекомендуем лечение либо внутривенным ганцикловиром, либо пероральным валганцикловиром у взрослых KTRs при нетяжелой ЦМВ-болезни (например, эпизодах, связанных с незначительными клиническими симптомами) (1D).

13.2.3.3: Мы рекомендуем все случаи ЦМВ-болезни у детей KTRs лечить внутривенным ганцикловиром (1D).

13.2.3.4: Мы предлагаем продолжать терапию до тех пор, пока ЦМВ не перестанет обнаруживаться при NAT плазмы или pp65 антигенемии (2D).

13.2.4: Мы предлагаем сокращать иммуносупрессивную терапию при угрожающей жизни ЦМВ-болезни, и ЦМВ-болезни, которая сохраняется, несмотря на лечение, до тех пор, пока ЦМВ-болезнь не разрешится (2D).

13.2.4.1: Мы предлагаем тщательно мониторировать функцию трансплантата во время ЦМВ-болезни (2D).

Вводная информация

Цитомегаловирусная болезнь определяется присутствием клинических признаков и симптомов, обусловленных ЦМВ-инфекцией и присутствием в плазме ЦМВ, определяемого NAT или pp65 антигенемией. ЦМВ-болезнь может проявляться как неспецифический фебрильный синдром (например, лихорадка, лейкопения и атипичный лимфоцитоз) или ткань-инвазивные инфекции (например, гепатит, пневмония и энтерит). Ткань-инвазивная ЦМВ-болезнь определяется как ЦМВ-болезнь с ЦМВ, обнаруженным в ткани при гистологии, NAT или посевах.

Серологически отрицательный ЦМВ определяется отсутствием иммуноглобулинов G (IgG) ЦМВ и иммуноглобулинов М к ЦМВ. Серологически позитивный к ЦМВ определяется как являющийся позитивным по IgG к CMV. Интерпретация серологии ЦМВ может быть затруднена наличием пассивных антител, которые могли быть приобретены при переливании крови или контаминации других биологических жидкостей.

Химиопрофилактика — это использование антимикробных агентов при отсутствии признаков активной инфекции для предотвращения заражения и развития заболевания.

Обоснование

- ЦМВ-заболевания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности.
- Приводятся стратегии для предотвращения инфицирования и заболевания ЦМВ, приводящие к заметному улучшению результатов.
- Риск заражения ЦМВ после трансплантации в основном зависит от серологии доноров (D) и реципиентов (R). Для пациентов, которые являются D +/ R–, D +/ R + или D– / R +, риск развития ЦМВ-инфекции и болезни повышен, с наивысшим риском тяжелой ЦМВ-болезни для D +/ R–.
- Число случаев заболевания ЦМВ при D–/R– менее 5%.
- Химиопрофилактика ганцикловиром или валганцикловиром в течение не менее 3 месяцев после трансплантации уменьшает развитие ЦМВ-инфекцию и болезни у больных с высоким риском.
- Химиопрофилактика связана с лучшей выживаемостью трансплантата по сравнению с упреждающей антивирусной терапией, начатой в ответ на увеличение CMV-нагрузки.
- Использование анти-Т-клеточных антител является фактором риска по заболеванию ЦМВ.
- Химиопрофилактика ганцикловиром для пациентов, получающих анти-Т-клеточные антитела, обеспечивает защиту от развития болезни CMV.
- Обнаруживаемая ЦМВ-нагрузка в конце антивирусной терапии связана с повышенным риском рецидива заболевания.
- ЦМВ-инфекция связана с острым отторжением.

Предотвращение ЦМВ

Цитомегаловирус является частой и важной причиной развития клинической симптоматики у KTRs. В случае отсутствия антивирусной профилактики симптомы ЦМВ-болезни могут наблюдаться примерно у 8% KTRs (303), хотя более ранние расчеты были в пределах 10–60% KTRs (304). Помимо прямо обусловленной заболеваемости, ЦМВ может также иметь иммуномодулирующий эффект, и активная ЦМВ-болезнь была связана с инфекционными осложнениями, а также острым отторжением и САИ (305). Соответственно стратегии, которые могут предотвратить ЦМВ-инфекцию и болезнь, должны привести к улучшению результатов после трансплантации почек. RCT показали, что случаи ЦМВ-заболеваний могут быть сокращены профилактикой и упреждающей терапией у реципиентов паренхиматозных органов (306–308). В исследованиях только по KTRs есть доказательства низкого качества, главным образом из-за разрозненных данных, того, что профилактика приводит к снижению эпизодов острого отторжения и ЦМВ-инфекций, при отсутствии явных доказательств увеличения побочных эффектов терапии (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные табл. 48–49 на <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

Однако есть доказательства высокого качества из больших систематических обзоров, что ЦМВ-профилактика у реципиентов паренхиматозных органов (307) значительно снижает смертность от всех причин, смертность от ЦМВ-болезни, возникновение ЦМВ-болезни, но не острое отторжение или потерю трансплантата. В большинстве этих исследований основная доля реципиентов полу-

чила почку. Таким образом, Рабочая Группа заключила, что в целом существуют среднего качества подтверждающие доказательства в поддержку этой рекомендации. Обсервационные данные свидетельствуют о том, что KTRs с D+/R- подвержены наибольшему риску развития острого заболевания ЦМВ по сравнению со всеми другими KTRs (306).

Исследования в этой группе повышенного риска показывают, что антивирусная химиопрофилактика уменьшает число случаев заболевания ЦМВ примерно на 60% (306). Использование антивирусной химиопрофилактики также показывает, что снижается уровень смертности, связанной с ЦМВ, смертности от всех причин, а также клинически значимой болезни из-за оппортунистических инфекций (306). Химиопрофилактика также показала эффективность у KTRs с умеренным риском по заболеванию CMV (например, CMV D+/R+ или D-/R+). В отличие от ситуации по антивирусной химиопрофилактике, количество исследований, оценивавших эффективность мониторинга вирусной нагрузки как сигнала для начала упреждающей терапии у больных с высоким риском, ограничено (308). Хотя результаты этих исследований обнадеживают, они продемонстрировали только уменьшение CMV-болезни, а снижения смертности, связанной с CMV, при применении этой стратегии все еще не показало (306). В настоящее время не рекомендуется использовать мониторинг вирусной нагрузки в качестве сигнала для начала упреждающей терапии для KTRs с повышенным риском (307). Основой этого, с одной стороны, являются отсутствие данных по CMV D+/R- KTRs и трудности в соблюдении режима регулярного лабораторного мониторинга ЦМВ (важное потенциальное ограничение этого подхода), с другой – относительная безопасность и эффективность универсальной химиопрофилактики у реципиентов с повышенным риском. Использование мониторинга ЦМВ вирусной нагрузки для принятия решений по упреждающему антивирусному лечению ганцикловиром у пациентов умеренного риска по развитию ЦМВ-болезни показало свою эффективность (308) и имеет ряд потенциальных преимуществ по сравнению с использованием универсальной химиопрофилактики. Прежде всего, это ограничение воздействия антивирусных агентов только для тех KTRs, которые имеют доказательства субклинической ЦМВ-инфекции. Исходя из этого, существует консенсус по ограничению использования этого подхода для пациентов с умеренным (но не высоким) риском по ЦМВ-болезни (305, 307). Однако недавно опубликованные RCT, сравнившие профилактику путем перорального приема ганцикловира с ЦМВ-мониторингом и упреждающей терапии ганцикловиром, продемонстрировали преимущества в долгосрочной выживаемости трансплантата у тех KTRs, которые были рандомизированы для химиопрофилактики ганцикловиром (309). Соответственно, хотя многие эксперты ранее считали, что обе стратегии (универсальная химиопрофилактика или мониторинг вирусной нагрузки с упреждающей антивирусной терапией) являются приемлемыми для профилактики ЦМВ-болезни в этой популяции (305, 308), при подтверждении новые данные могут предоставить доказательства, что все KTRs с риском развития ЦМВ должны получать химиопрофилактику, но не упреждающую терапию. Некоторые эксперты рекомендуют использовать мониторинг вирусной нагрузки для упреждающей антивирусной терапии у KTRs с умеренным риском развития болезни ЦМВ. Ряд обсервационных исследований показывают, что число случаев заболевания ЦМВ очень низкое (менее 5%) у ЦМВ серонегативных реципиентов от ЦМВ серонегативных доноров (D-/R-) (307). Хотя в этой популяции низкого риска нет исследований, позволяющих оценить эффективность по соотношению затраты/эффективность лечения, очень низкая заболеваемость CMV делает весьма маловероятной ситуацию, когда преимущества упреждающей стратегии смогут перевесить вред. Последние включают в себя также побочные эффекты медикаментов и расходы. Существуют веские доказательства, связывающие лечение отторжения с использованием антител с повышенным риском ЦМВ-инфекции и болезни. Использование этих агентов приводит к активации ЦМВ из латентного состояния к активной инфекции.

Химиопрофилактика

Были подвергнуты оценке целый ряд потенциальных антивирусных агентов. RCTs доказали, что каждый из препаратов – ганцикловир, валганцикловир, ацикловир и валакцикловир – являются эффективным средством предотвращения ЦМВ-инфекции и ЦМВ-болезни (307). Вместе с тем, индивидуальные сравнения препаратов продемонстрировали, что ганцикловир является более эффективным, чем ацикловир в предотвращении ЦМВ-инфекции и болезни. Перорально принимаемый валганцикловир был также эффективен, как и внутривенно вводимый ганцикловир в предупреждении ЦМВ инфекции и болезни. Пероральный прием и внутривенное введение ганцикловира дали сходные результаты. Применение ацикловира и валакцикловира следует ограничить ситуациями, в которых невозможно использовать ганцикловир/валганцикловир. В самых последних RCTs при оценке перорально принимаемых антивирусных агентов для профилактики ЦМВ-болезни больных лечили в течение 3 месяцев после трансплантации (307). Последний метаанализ не обнаружил различий в эффективности лечения для пациентов, получающих терапию в течение менее или более 6 недель. Результат длительного лечения – это растущая вероятность обнаружения поздней ЦМВ-болезни. В настоящее время проводится RCT для оценки эффекта лечения в течение 3 и 6 месяцев. Три исследования оценили профилактику ЦМВ-болезни у KTRs, получавших лечение вследствие острого отторжения. Два исследования, оценившие лечение ганцикловиром больных, получающих терапию антилимфоцитарными антителами, продемонстрировали снижение ЦМВ-болезни (310). В третьем исследовании оценено использование внутривенного введения иммуноглобулинов с последующей профилактикой ацикловиром у больных, получающих OKT3 (311). Последнее исследование не продемонстрировало защитный эффект против ЦМВ по сравнению с отсутствием терапии. Таким образом, использование внутривенного введения ганцикловира или перорального приема валганцикловира было рекомендовано для профилактики ЦМВ в ходе терапии антилимфоцитарными антителами (305). Следует избегать использования перорального приема ганцикловира для пациентов с высоким уровнем ЦМВ-виремии (305). Не рекомендуется использовать ацикловир или фамцикловир ввиду отсутствия данных, подтверждающих эффективность этих агентов. Также предлагается повторять ЦМВ-серологию для ЦМВ-серонегативных больных до пересадки, которым требуется терапия антителами для лечения отторжения, с целью принятия решения о текущем статусе риска таких больных.

Лечение CMV

Присутствие ЦМВ в плазме, обнаруженное NAT или pp65 антигенемией, в конце лечения является главным показателем возможного рецидива ЦМВ-болезни (305). Последние данные свидетельствуют о том, что использование перорально валганцикловира является эффективным в лечении ЦМВ-болезни (312). Хотя результаты этого исследования внушают оптимизм, определение той степени заболевания, которая является подходящей для пероральной терапии в амбулаторных условиях vs. лечения внутривенным введением ганцикловира (по крайней мере, в начале), остается неясным. На данный момент большинство экспертов склонны к использованию пероральной терапии для лечения взрослых KTRs с мягкой степенью ЦМВ-болезни. Не существует консенсуса и по вопросу, какие пациенты с тканеинвазивной болезнью могли бы быть кандидатами для пероральной терапии. Очевидно, что следует госпитализировать и лечить пациентов с более острой формой заболевания, в том числе с опасными для жизни заболеваниями, внутривенным введением ганцикловира. Стоит отметить, что аналогичные данные недоступны для детей KTRs или других детей, подвергшихся трансплантации паренхиматозных органов. Таким образом, использование перорального валганцикловира может быть приемлемым для некоторых взрослых KTRs с мягкой или умеренной формой ЦМВ-болезни, все KTRs-дети должны получать внутривенно ганцикловир для лечения ЦМВ-болезни. Также существует беспокойство по поводу использования перорального валганцикловира у пациентов, по которым есть вопросы относительно надлежащей абсорбции этого лекарства.

Тестирование вирусной ЦМВ-нагрузки

В то время, как выявление клинических признаков и симптомов имеет решающее значение для лечения ЦМВ-болезни, измерение вирусной нагрузки ЦМВ обеспечивает дополнительную полезную информацию. Использование мониторинга вирусной нагрузки определяет вирусологический ответ (определяющий продолжительность терапии), а также возможное присутствие резистентности антивирусной терапии. Наличие определяемой ЦМВ-нагрузки в конце терапии ассоциируется с повышением частоты рецидива болезни (313). Время, требующееся для очищения плазмы от ЦМВ, измеряемого NAT, может быть большим по сравнению с рр65, и связано с повышенным риском рецидива ЦМВ-болезни (314).

Иммуносупрессия и контроль функции трансплантата во время течения ЦМВ-болезни

Сокращение иммуносупрессии, используемое как составная часть лечения ЦМВ-болезни, переводит пациентов в группу некоего риска развития отторжения. Наличие ЦМВ-инфекции и болезни было связано с развитием отторжений независимо от сокращения иммуносупрессии. Соответственно требуется тщательный контроль за функцией почечного аллотрансплантата во время лечения ЦМВ-заболевания для определения тактики использования иммуносупрессии.

Научно-исследовательские рекомендации

RCT дополнительно необходимы для определения следующего:

- выгоды и вред ЦМВ химиопрофилактики vs. упреждающей антивирусной терапии, основанной на мониторинге ЦМВ-нагрузки;
- оптимальная продолжительность антивирусной химиопрофилактики.

Источник: S58 American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S44–S58

13.3: ВИРУС ЭПШТЕЙНА–БАРРА И ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ (PTLD)

13.3.1: Мы предлагаем проводить мониторинг KTRs с высоким риском (когда донор по EBV серопозитивен/реципиент серонегативен) по EBV методами NAT (2C):

- 1 раз в первую неделю после трансплантации (2D);
- затем минимум ежемесячно в течение первых 3–6 месяцев после трансплантации (2D);
- затем каждые 3 месяца до конца первого года после трансплантации (2D);
- дополнительно после лечения острого отторжения (2D).

13.3.2: Мы предлагаем снижение иммуносупрессивной терапии у EBV-серонегативных пациентов с растущей EBV-нагрузкой (2D).

13.3.3: Мы рекомендуем сокращение или прекращение иммуносупрессивной терапии больным с EBV-заболеваниями, включая PTLD (1C).

Вводная информация

Болезнь, связанная с вирусом Эпштейна–Барра (EBV), определяется признаками и симптомами активной вирусной инфекции и увеличением EBV-нагрузки. Вирусная EBV нагрузка определяется как сумма вирусного генома, который обнаруживается в периферийной крови методами NAT. PTLD – это клинические синдромы, связанные с EBV и лимфопролиферацией, которые находятся в диапазоне от самоограниченной, поликлональной пролиферации до злокачественных новообразований, содержащих клональные хромосомные нарушения (315). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала гистологическую классификацию для PTLD (323).

Обоснование

- Существует в 10–50 раз увеличенный риск заболеваемости EBV (включая PTLD) у EBV-серонегативных по сравнению с EBV-серопозитивными KTRs.
- Измерение EBV-вирусной нагрузки является чувствительным, но не специфичным методом для болезней EBV и PTLD, особенно у ранее серонегативных KTRs.
- EBV-вирусная нагрузка становится положительной до развития болезни EBV.
- Раннее выявление первичной инфекции и мониторинг вирусной нагрузки позволяют проводить терапевтические мероприятия по предотвращению прогрессирования EBV-болезни.
- Снижение иммуноподавляющих лекарств может предотвратить EBV-заболевание и PTLD.
- Снижение иммуноподавляющей терапии является эффективным методом лечения для многих пациентов с EBV-болезнью и PTLD.
- EBV-вирусная нагрузка обнаруживается и повышается у многих пациентов с EBV-болезнью, включая PTLD, но также может быть повышена у бессимптомных пациентов.
- Выявлено существование EBV-негативных PTLD, и эти нарушения могут вести себя иначе, чем EBV-позитивные PTLD-поражения.

Первичная инфекция EBV (вирус герпеса человека 4) связана с увеличением числа PTLD у KTRs. EBV-негативные KTR от EBV-позитивных доноров подвержены повышенному риску по развитию PTLD (316, 317). Впервые обнаруженная или увеличивающаяся EBV нагрузка часто предшествует EBV-болезни и PTLD (318). Выявление серонегативных пациентов с ростом EBV-нагрузки дает возможность раннего вмешательства и потенциального предотвращения прогрессирования EBV-заболевания, включая PTLD (319). Хотя это наиболее часто наблюдается у KTRs-детей, нет никаких оснований полагать, что EBV-серонегативные взрослые KTRs, которые получают почку от EBV-серопозитивного реципиента, не подвержены также увеличенному риску развития EBV-болезни и, вероятно, могут получить пользу от мониторинга EBV-нагрузки. Первичная инфекция EBV у EBV-серонегативных реципиентов чаще всего возникает в первые 3–6 месяцев после пересадки органов (320). Это, скорее всего, связано с тем, что источником инфекции EBV является либо донорский орган, или продукты крови, полученные пациентом до или во время трансплантации. Последовательные измерения EBV-нагрузки у ранее серонегативных пациентов позволяют выявлять впервые проявившуюся инфекцию (318). Продолжающееся наблюдение за EBV-нагрузкой у вновь инфицированных пациентов выявляет таких пациентов с быстрыми темпами роста вирусной нагрузки, которые, вероятно, будут иметь наибольший риск прогресса EBV-заболевания. Так как наиболее вероятные источники заражения EBV для KTRs это либо полученные лейкоциты от доноров аллотрансплантата или продуктов крови (наиболее вероятно полученные во время или вскоре после трансплантации), возможность, что у них разовьется первичная EBV-инфекция, уменьшается с течением времени после трансплантации. Соответственно мониторинг EBV-нагрузки следует производить наиболее часто в течение первых 3–6 месяцев после пересадки. Поскольку риск развития инфекции EBV после этого периода времени уменьшается, но не устраняется совсем, рекомендуется продолжать наблюдение за EBV-нагрузкой, хотя и с менее частыми интервалами.

EBV-серонегативные пациенты с растущей вирусной EBV-нагрузкой

Развитие первичной EBV-инфекции после трансплантации почки связано с заметно повышенным риском развития EBV-болезни и PTLD (316, 317). Высокие нагрузки EBV были обнаружены во время установления диагноза PTLD. Поскольку нагрузка EBV становится положительной за 4–16 недель до начала развития PTLD (318), наличие роста нагрузки EBV определяет пациентов, у которых вмешательство может предотвратить PTLD. Потенциальная роль антивирусной терапии как упреждающего ответа на рост вирусной нагрузки является спорной. Дети, перенесшие трансплантацию печени, имели снижение риска EBV PTLD с ограниченной иммуноподавляющей терапией (такролимусом) без дополнительного использования антивирусной терапии (321). В отличие от этого, еще не хватает доказательств эффективности упреждающей антивирусной терапии (например, ацикловиrom, ганацикловиrom) в ответ на повышенную или растущую EBV-нагрузку при отсутствии сокращения иммуносупрессии.

Диагностика EBV-болезни

Эпштейн–Барр вирусное заболевание может выразиться через разнообразные проявления, включая неспецифичную фебрильную болезнь, гастроэнтерит, гепатит и другие проявления, которые могут быть приписаны CMV или другим патогенным микроорганизмам. Хотя проведение биопсии для обнаружения присутствия EBV-инфекции в пределах пораженных тканей является наиболее точным способом для подтверждения диагноза EBV-болезни, гистологическое подтверждение может оказаться неприемлемым для пациентов с некоторыми неспецифичными клиническими синдромами, которые не могут локализоваться в конкретных тканях (например, фебрильные синдромы). Поскольку EBV-вирусная нагрузка может быть обнаружена и повышена у подавляющего большинства KTRs с EBV-заболеванием, включая PTLD, присутствие сочетанных клинических синдромов, ассоциированных с высокой нагрузкой EBV, представляет собой чувствительный и специфичный подход для диагностики заболеваний EBV (322). Однако по-прежнему необходимо быть осторожным, рассматривая этот диагноз, так как многие пациенты могут иметь бессимптомное повышение нагрузки EBV. Соответственно такие пациенты могут ошибочно получить диагноз EBV-болезни, если у них развиваются интеркуррентные инфекции из-за других патогенов во время бессимптомного роста нагрузки EBV. У таких пациентов диагностика тканей может быть единственным методом, подтверждающим наличие или отсутствие болезни EBV.

PTLD, ассоциированные с EBV

Термин PTLD описывает широкую категорию EBV-ассоциированных заболеваний, которые имеют разное гистологическое проявление (табл. 15) (323). Подход к лечению PTLD-болезней может варьировать в зависимости от классификации болезней PTLD. Более того, есть данные о существовании EBV-негативных PTLD-поражений. Эти поражения могут вести себя иначе, чем EBV-позитивные поражения, и могут служить основанием для альтернативных вариантов лечения. Кроме того, поражения с характерными клиническими проявлениями при физикальном осмотре или при визуализирующих исследованиях могут быть вследствие действия альтернативных патогенов (например, увеличение лимфатических узлов в легких вследствие грибковых патогенов). В связи со всеми этими соображениями крайне важно, чтобы при подозрении на PTLD-поражения были проведены биопсия и гистопатологическая оценка патологом, опытным в вопросах диагностики PTLD (315). Обсервационные данные предполагают, что KTRs с EBV-заболеванием имеют высокий риск развития PTLD (324). Обсервационные данные также свидетельствуют о том, что смертность от EBV-ассоциированной PTLD составляет более 50% (325, 326). Присутствие иммуносупрессии является основным фактором риска развития EBV болезни, включая PTLD, у KTRs (317, 327). В большинстве случаев прогресс клинических симптомов является следствием неспособности вызвать адекватный EBV-специфический цитотоксический ответ Т-клеточного звена иммунитета из-за иммуносупрессивной терапии. Поэтому логично предположить, что сокращение иммуносупрессии может привести к разрешению EBV-болезни. Не менее чем две трети пациентов, имеющих EBV-связанные PTLD, будут реагировать на сокращение или отмену иммуносупрессивной терапии (315, 328). Вероятность этого меньше для пациентов с периодом более 1 года после трансплантации либо с EBV-связанной лимфомой. В этих случаях наблюдается увеличение тенденции к подлинно злокачественным формам. Тем не менее, поскольку некоторые пациенты с подтвержденной биопсией лимфомой в отдаленном периоде после трансплантации ответили на сокращение иммуносупрессии, эта стратегия может считаться приемлемой даже для таких больных, хотя ожидаемая эффективность будет ниже. Эпштейн–Барр вирусные заболевания и PTLD являются важными причинами заболеваемости и смертности после трансплантации почки. Показатели по PTLD выше у KTRs-детей и у тех пациентов, которые являются EBV-серонегативными до пересадки почки и кто имеет первичную инфекцию после трансплантации. Хотя болезнь EBV и PTLD могут быть более частыми среди KTRs-детей, взрослые EBV-серонегативные реципиенты почки от EBV-серопозитивных доноров также имеют повышенный риск развития этих осложнений. Из-за сложности этой болезни и ее лечения участие специалистов-инфекционистов, онкологов и врачей-трансплантологов в командном подходе скорее всего обеспечит максимальный терапевтический эффект лечения.

Таблица 15

Категории ПТЛД

1: Ранние поражения	Реактивная плазматическая гиперплазия Типа инфекционному мононуклеозу
2: PTLD -полиморфные	Поликлональные (редко) Моноклональные
3: PTLD -мономорфные (классификация согласно классификации лимфомы)	В-клеточные лимфомы Диффузная большая В-клеточная лимфома (иммунобластные, центробластные, анаплазированные) Беркитта/ Беркиттподобные лимфомы Плазматическая миелома Т-клеточные лимфомы Периферическая Т-клеточная лимфома, если не классифицирована иначе Другие виды (гепатоспленические, гамма-дельта, Т/NK)
4: Другие виды (редкие)	Поражения, подобные болезни Ходжкина (связанные с терапией метатрексатом) Плазматическая-подобные поражения

PTLD= посттрансплантационная лимфопролиферативная болезнь;

Т/NK= Т-клетка/natural killer cell.

Изменено с разрешения (323).

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S44–S58

13.4: ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА ТИПА 1, 2, ВИРУС ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ И ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ЛИШАЯ

13.4.1: Мы рекомендуем, чтобы KTRs, имеющие развитие поверхностной инфекции HSV 1,2, получали (1B) подходящие пероральные противовирусные агенты (например, ацикловир, валацикловир или фамцикловир) до разрешения всех поражений (1D).
 13.4.2: Мы рекомендуем, чтобы KTRs с системной инфекцией HSV 1, 2 получали лечение (1B) внутривенно ацикловиром и сокращением иммуноподавляющей терапии (1D).

13.4.2.1: Мы рекомендуем продолжение внутривенного введения ацикловира пока пациент не даст клинического ответа (1B), далее переключение на подходящий пероральный противовирусный препарат (например, ацикловир, валацикловир или фамцикловир), для завершения общего курса лечения длительностью 14–21 день (2D).

13.4.3: Мы предлагаем использовать противовирусный агент профилактически для KTRs, имеющих частые рецидивы инфекции HSV 1, 2 (2D).

13.4.4: Мы рекомендуем лечение первичной VZV-инфекции (ветрянки) у KTRs (1C) либо внутривенным или пероральным приемом ацикловира или валацикловира; а также временное сокращение иммуносупрессивной терапии (2D).

13.4.4.1: Мы рекомендуем продолжать лечение по крайней мере до тех пор, пока не исчезнут последние пузырьки, покрывшись корочками (1D).

13.4.5: Мы рекомендуем лечить неосложненные формы опоясывающего лишая (1B) перорально ацикловиром или валацикловиром (1B), по крайней мере, до тех пор, пока не исчезнут последние пузырьки (1D).

13.4.6: Мы рекомендуем лечить диссеминированный или инвазивный опоясывающий лишай (1B) внутривенно ацикловиром и временно сократить иммуносупрессивную терапию (1C), по крайней мере, до тех пор, пока не исчезнут последние пузырьки (1D).

13.4.7: Мы рекомендуем для профилактики первичного инфицирования ветряной оспой у пациентов, подверженных ветрянке после контактов с людьми с активной инфекцией varicella zoster (1D):

- иммуноглобулин против ветряной оспы (или внутривенный иммуноглобулин) в течение 96 часов после контакта (1D);
- если иммуноглобулины не доступны или прошло более 96 ч, то следует назначить 7-дневный курс ацикловира перорально через 7–10 дней после контакта с носителем ветряной оспы (2D).

Вводная информация

Поверхностный вирус простого герпеса типа 1, 2 (HSV) определяется как болезнь, ограниченно проявляющаяся на коже или слизистой оболочке без признаков распространения во внутренних органах. Системная HSV-инфекция определяется как болезнь, с вовлечением внутренних органов. Первичная инфекция вирусом ветряной оспы и опоясывающего лишая (VZV) – это проявление инфекции у пациента, который является иммунологически наивным к VZV. В целом, первичная VZV представляет собой «ветрянку», которая чаще всего проявляется как множественные зоны кожного поражения, которые последовательно проходят следующие стадии развития: пятно, папула, везикула, пустула. Поражения имеют тенденцию проявляться на всем теле и проходить различные стадии. Распространенная VZV может развиваться у иммуноослабленных лиц с вовлечением легких, печени, центральной нервной системы и других внутренних органов. Неосложненные формы опоясывающего лишая определяются как специфические кожные проявления, ограниченные не более чем тремя дерматомами. Распространенный или инвазивный опоясывающий лишай определяется как специфические кожные появления, распространенные в более чем трех зонах и/или при наличии признаков вовлечения внутренних органов. Определение клинически значимого воздействия активной формой VZV-инфекции на физическое лицо зависит от того, есть ли у инфицированного лица ветряная оспа (ветрянка) или опоясывающий лишай. Ветрянка может передаваться по воздуху или через прямой контакт с пораженным лицом. Напротив, инфекционное воздействие опоясывающего лишая на кого-либо требует непосредственного контакта с пораженным участком. Таким образом, значимое воздействие ветряной оспы определяется фактом встречи с носителем ветрянки, в то время как значимое воздействие в случае опоясывающего лишая требует прямого контакта с пораженным участком кожи. Минимальная продолжительность контакта для передачи вируса воздушно-капельным путем не известна. В целом большинство экспертов считают минимально необходимым временем примерно диапазон 5–60 мин.

Обоснование

• Поверхностные HSV-инфекции обычно самоограничены у пациентов с сильным иммунитетом, но иммуноподавляющая терапия у KTRs увеличивает риск инвазивной и диссеминированной HSV-инфекции; лечение поверхностной HSV-инфекции пероральным ацикловиром или валацикловиром является безопасным и эффективным.

• Системные HSV-инфекции представляют собой потенциально опасные для жизни осложнения для иммуносупрессивных KTRs. Интенсивная терапия системной HSV-инфекции внутривенным ацикловиром и уменьшение иммуносупрессивной терапии оправданы для предотвращения прогрессирования и дальнейшего распространения HSV.

• Первичная VZV-инфекция является потенциально опасной для жизни KTRs.

Лечение внутривенным ацикловиром является безопасным и эффективным.

• Опоясывающий лишай является потенциально опасным для жизни KTRs.

Лечение перорально ацикловиром или валацикловиром является безопасным и эффективным.

• Диссеминированный или инвазивный опоясывающий лишай является потенциально опасным для жизни KTRs.

Лечение внутривенно ацикловиром и временное уменьшение иммуноподавляющей терапии являются безопасными и эффективными.

• Использование иммуноглобулинов против ветряной оспы или простых внутривенных иммуноглобулинов в первые 96 ч после воздействия VZV предотвращает или изменяет течение ветряной оспы у подверженных лиц.

• Пероральный прием ацикловира, начатый в течение 7–10 дней после воздействия ветряной оспы и продолженный в течение 7 дней, по-видимому, является разумной альтернативой иммуноглобулинам для предотвращения или изменения течения первичной ветряной оспы у подверженных лиц (329, 330).

Поверхностная HSV-инфекция

Серологические признаки HSV1 и HSV2 являются общераспространенным явлением у всего населения в целом. Хотя случается периодическая реактивация HSV1- и HSV2-инфекций, эти эпизоды, как правило, разрешаются спонтанно у иммунокомпетентных лиц. Однако у KTRs, получающих иммуноподавляющие медикаменты, могут случаться эпизоды инвазивного или диссеминированного HSV и, разумеется, заболеваемость инвазивным HSV у KTRs выше, чем среди населения в целом (331, 332). Наибольшее число случаев возобновления HSV происходит в раннем периоде после трансплантации, с наибольшим риском в течение первого посттрансплантационного месяца (333). Хотя развитие (HSV-реактивации) в более поздние сроки после пересадки связано с меньшим риском

распространения, лечение поверхностной инфекции пероральным ацикловиром, валацикловиром или фамцикловиром по-прежнему рекомендовано с учетом безопасности и эффективности этих лекарственных препаратов (333). Для предотвращения распространения представляется разумным продолжать лечение до тех пор, пока не перестанут появляться новые пузырьки.

Системная/генерализованная HSV-инфекция

В отличие от поверхностной HSV, системная HSV-инфекция вовлекает легкие, печень, центральную нервную систему или другие внутренние органы и представляет собой осложнение, потенциально опасное для жизни. Поскольку системный HSV угрожает жизни, оправданы госпитализация и лечение внутривенным ацикловиром (333). Если возможно, иммуноподавляющие лекарства должны быть сокращены или отменены до тех пор, пока не вылечена инфекция. Внутривенный прием ацикловира нужно продолжать до тех пор, пока не будут получены явные доказательства клинического улучшения, проявляющиеся в разрешении лихорадки, гипоксии и симптомов гепатита. После того, как пациент достиг такого уровня улучшения состояния, завершение терапии может осуществляться с помощью перорального ацикловира или валацикловира.

Первичное инфицирование ветряной оспой

Инфекция ветряной оспы может быть опасной для жизни KTRs (334, 335). Хотя некоторые центры начали использовать пероральный ацикловир для амбулаторных KTRs, имеется мало доказательств для подтверждения безопасности и эффективности этого подхода. Необходим тщательный отбор пациентов с уверенностью в гарантированном клиническом наблюдении, если пероральный ацикловир надо использовать у этих больных.

Неосложненные формы Herpes zoster

Хотя опоясывающий лишай может проявляться у иммунокомпетентных пациентов, присутствие иммуносупрессии связано с повышенным риском развития как неосложненных, так и осложненных форм опоясывающего лишая. Считается, что пациенты с только кожным проявлением заболевания, но имеющие поражения в более чем трех зонах, имеют и распространенный кожный опоясывающий лишай. Аналогичным образом пациенты с заражением внутренних органов в дополнение к кожным изменениям рассматриваются как имеющие распространенный опоясывающий лишай. Неосложненный опоясывающий лишай является клиническим синдромом, который характеризуется сливными пузырьковыми кожными поражениями с распространением в пределах одной или более сопряженных зон иннервации чувствительных нервов. Важное осложнение опоясывающего лишая у взрослого иммунокомпетентного населения – это потенциальное развитие постгерпетической невралгии. RCTs среди здоровых взрослых показали, что использование ацикловира, валацикловира или фамцикловира было связано с более быстрым заживлением кожи, а также снижением заболеваемости острым невритом и постгерпетической невралгией (336, 337). У иммунокомпрометированных пациентов есть риск не только постгерпетической невралгии, но и серьезных местных кожных инфекций (334). Аналогичным образом иммуносупрессированные пациенты имеют повышенный риск развития диссеминированного опоясывающего лишая и его висцерального распространения. Чем более серьезен уровень иммуносупрессии, тем выше риск распространения. Соответственно таким пациентам оправдано быстрое начало антивирусной терапии с дальнейшим постоянным наблюдением, даже если у них лишь поверхностная кожная инфекция (333).

Распространенный или инвазивный опоясывающий лишай

Лечение внутривенно ацикловиром и временным уменьшением иммуноподавляющей терапии является эффективным (333, 338). Хотя определенные доказательства не доступны для рекомендаций о том, какие иммуносупрессанты должны быть уменьшены, казалось бы логичным, уменьшить дозы CNIs, а также стероидов, когда это возможно. При отсутствии каких-либо доказательств интеркуррентного отторжения следует попытаться поддерживать пониженный уровень иммуносупрессии в течение как минимум 3–5 дней и до тех пор, пока не проявятся признаки клинического улучшения.

Профилактика первичного инфицирования опоясывающим лишаем

Продемонстрировано, что использование иммуноглобулина против ветряной оспы предотвращает или изменяет течение ветряной оспы у иммуносупрессированных лиц, подвергшихся воздействию вируса (330, 333, 339). Если иммуноглобулин против ветряной оспы недоступен или прошло более 96 ч со времени экспозиции, некоторые эксперты рекомендуют провести профилактическое лечение 7-дневным курсом ацикловира перорально (80 мг/кг/день разделенных на четыре дозы с максимальным размером 800 мг на одну дозу) начиная с 7–10-го дня после воздействия вируса ветряной оспы (330, 339). Использование вакцины ветряной оспы для послеcontactной профилактики инфекции у KTRs не рекомендовано.

13.5: ВИРУС ГЕПАТИТА С

13.5.1: Мы предлагаем лечить KTRs, инфицированных вирусом гепатита С, только в том случае, когда преимущества лечения явно перевешивают риск отторжения аллотрансплантата из-за терапии, базирующейся на интерферонах (например, фиброзный холестатический гепатит, угрожающий жизни васкулит) (2D). [на основе рекомендаций KDIGO по гепатиту C2.1.5].

13.5.2: Мы предлагаем проводить монотерапию стандартным интерфероном для KTRs, инфицированных вирусом гепатита С, у которых преимущества антивирусного лечения четко перевешивают риски (2D). [на основе рекомендаций KDIGO по гепатиту C 2.2.4 и 4.4.2].

13.5.3: Мы предлагаем возможность использования всех вариантов индукционной и поддерживающей иммуносупрессивной терапии у больных, инфицированных вирусом гепатита С (2D). [на основе рекомендаций KDIGO по гепатиту C4.3].

13.5.4: Контролируйте АЛТ у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, ежемесячно в первые 6 месяцев и затем 1 раз в каждые 3–6 месяцев.

Выполняйте УЗИ ежегодно для выявления цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. (Уровень Не Дифференцирован) [на основе рекомендаций KDIGO по гепатиту C 4.4.1]. (См. рекомендацию 19.3).

13.5.5: Проверьте пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, по крайней мере каждые 3–6 месяцев на протеинурию. (Уровень Не Дифференцирован) [на основе рекомендаций KDIGO по гепатиту C 4.4.4].

13.5.5.1: У пациентов, у которых впервые выявлена протеинурия (либо соотношение протеинурия/креатинин крови > 1, либо суточная потеря белка > 1 г при 2 или более определениях), выполнить биопсию аллотрансплантата иммунофлуоресцентной и электронной микроскопией. (Уровень Не Дифференцирован) [на основе рекомендаций KDIGO по гепатиту C 4.4.4].

13.5.6: Мы предлагаем, чтобы пациенты с гломерулопатией, ассоциированной с HCV, не получали интерферон (2D) [на основе рекомендаций KDIGO по гепатиту C 4.4.5].

Вводная информация

Рабочая Группа сделала обзор Практического руководства KDIGO по гепатиту С (340), которое было применимо к KTRs и, в конечном счете, согласилась с содержащимися там соответствующими рекомендациями. Были внесены лишь незначительные изменения (по пункту 4.4.1 Практического руководства KDIGO по гепатиту С), что привело к формированию финальной редакции рекомендаций по п. 13.5.4. Рабочая Группа по Трансплантологии не проводила систематический обзор, но полагалась на доказательства, рассмотренные Рабочей Группой по гепатиту С. Приводится краткий обзор краткого обоснования по Практическому руководству KDIGO по гепатиту С, которые имеют отношение к KTRs, с дальнейшим обсуждением по внесению изменений в рекомендации 13.5.4. Подробную информацию можно найти в Практическом руководстве KDIGO по гепатиту С.

Обоснование

Выживаемость пациентов и аллотрансплантатов у реципиентов трансплантата почки, инфицированных вирусом гепатита С, хуже, чем KTRs без HCV-инфекции. Кроме того, HCV-инфицированные KTRs имеют повышенный риск развития ряда осложнений, включая ухудшение болезни печени, NODAT и гломерулонефрита. Таким образом, тщательное наблюдение HCV-инфицированного KTR является целесообразным.

Существуют немногочисленные данные о том, когда и как проводить скрининг посттрансплантационных осложнений у HCV-инфицированных KTRs. Однако ввиду более высокого уровня иммуносупрессии сразу после трансплантации, Рабочая Группа по Трансплантологии определила, что ферменты печени следует проверять каждый месяц в первые 6 месяцев после трансплантации, а затем каждые 3 месяца. Обнаружение клинически значимых ухудшений уровня печеночных энзимов должно ускорить проведение гепатологических исследований. Ежегодные УЗИ печени и определение уровня альфа-фетопротеина для скрининга гепатоцеллюлярной карциномы следует проводить у пациентов с циррозом, подтвержденным биопсией печени.

Имеющиеся доказательства свидетельствуют, что все доступные в настоящее время препараты для индукционной и поддерживающей терапии могут быть использованы у KTRs, инфицированных вирусом гепатита С. Хотя иммуносупрессия может вызвать или способствовать формированию осложнений HCV у KTRs, почти нет доказательств того, что какой-то конкретный тип иммуносупрессивных препаратов более или менее вреден. Исключением является такролимус, который повышает риск NODAT, и можно было бы ожидать, что он приносит, по крайней мере, дополнительный риск NODAT у KTRs, инфицированных вирусом гепатита С. Интерферон эффективен для эрадикации вируса у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, особенно при сочетании с рибавирином. Однако назначение интерферона после трансплантации почки может быть вредным для аллотрансплантата, и обычно следует избегать его применения для KTRs, пока нет указаний на прогрессирующее повреждение печени. Инфекция вирусом гепатита С участвует в патогенезе гломерулярной болезни как в нативных, так и в трансплантированных почках.

Таким образом, Рабочая Группа по Трансплантологии и Рабочая Группа по гепатиту С пришли к заключению, что инфицированные вирусом гепатита С KTRs должны быть исследованы на протеинурию каждые 3–6 месяцев.

Как рекомендовано для всех KTRs, пациентам, у которых впервые появляется протеинурия (соотношение протеинурии и креатинина крови > 1 или суточная протеинурия больше 1 г, определенные как минимум дважды) – следует выполнить биопсию аллографта с иммунофлуоресцентной и электронной микроскопией.

Основанная на интерфероне терапия может быть эффективна при лечении гломерулопатии, ассоциированной с вирусом гепатита С, при заболеваниях нативных почек. Вместе с тем, применение интерферона у KTRs связано с повышенным риском отторжения. Риск потери почечного аллотрансплантата от прогрессирующей гломерулопатии, связанной с вирусом гепатита С, по сравнению с отторжением, вызванным интерфероном, неизвестен. Рибавирин может снизить протеинурию при HCV-ассоциированной гломерулопатии, хотя его воздействие на функцию почек неизвестно, и он не приводит к излечению вируса.

Источник: S58 American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S44–S58

13.6: ВИРУС ГЕПАТИТА В

13.6.1: Мы предлагаем использовать для всех инфицированных HBV KTRs любые доступные в настоящее время виды индукционной и поддерживающей иммуносупрессивной терапии (2D).

13.6.2: Мы предлагаем в основном избегать лечения инфицированных HBV KTRs интерфероном (2C).

13.6.3: Мы предлагаем всем HBsAg-позитивным KTRs назначать профилактическое лечение тенофовиром, энтекавиром или ламивудином (2B).

13.6.3.1: Тенофовир или энтекавир являются предпочтительными перед ламивудином для минимизации развития потенциальной лекарственной резистентности, если стоимость лекарств не требует назначения ламивудина. (Уровень Не Дифференцирован)

13.6.3.2: В процессе терапии противовирусными препаратами следует измерять уровни ДНК HBV и АЛТ каждые 3 месяца для мониторинга эффективности и обнаружения резистентности к лекарственным препаратам. (Уровень Не Дифференцирован)

13.6.4: Мы предлагаем проводить лечение адефовиром или тенофовиром для KTRs с резистентностью к ламивудину (> 10⁵ копий в мл HBV-ДНК) (2D).

13.6.5: Проводить скрининг HBsAg-позитивных пациентов с циррозом на гепатоцеллюлярную карциному каждые 12 месяцев методом УЗИ печени и определением уровня альфа-фетопротеина. (Уровень Не Дифференцирован) (См. рекомендацию 19.3).

13.6.6: Мы предлагаем пациентам, которые являются HBsAg-негативными и имеют титры HBsAb менее 10 mIU/мл, проводить бустерную вакцинацию (ревакцинацию) для повышения титров до уровня ≥100 mIU/мл (2D).

Вводная информация

Пациенты с ХБП V стадии имеют повышенный риск заражения HBV. Инфицирование может произойти через зараженные препараты крови или передачей инфекции от другого зараженного пациента в отделении диализа. Риск значительно снизился в западных странах после внедрения всеобщей иммунизации и практики строгой изоляции зараженных пациентов, но остается существенным в развивающихся странах. Скрининг на HBV-инфекцию проводится серологическим тестированием на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg). NAT на наличие HBV-ДНК дает более четкое определение инфекционной нагрузки. Вирусная репликация ускоряется после начала иммуносупрессии у KTRs. Ряд исследований показали, что HBV-инфекция повышает риск смертности, чаще всего из-за болезни печени и гибели трансплантата. Эффективная противовирусная терапия позволяет ингибировать вирусную репликацию, сдерживает развитие прогрессирующих заболеваний печени и может снизить риск рака печени.

Обсуждение

- HBV-инфицированные пациенты демонстрируют увеличение вирусной репликации и подвергаются риску прогрессирования болезни печени после трансплантации почек.
- HBsAg-позитивность является независимым фактором риска смертности и гибели трансплантата.
- HBsAg- негативные пациенты имеют низкий риск увеличения вирусной репликации и прогрессирования болезни печени.
- Проспективные исследования показали, что противовирусные агенты нормализуют АЛТ, вызывают исчезновение ДНК HBV и антигена Е гепатита В (HBeAg). Антивирусные агенты лучше использовать для профилактики, поскольку у KTRs, не принимающих антивирусных агентов на момент пересадки, часто развивается усиленная вирусная репликация и печеночная дисфункция.
- Активность АЛТ ниже у KTRs, чем среди популяции в целом, и сама по себе является ненадежным маркером активности заболевания печени. Для оценки эффективности лечения требуется серийный мониторинг HBV ДНК.
- Увеличение числа копий ДНК предполагает развитие резистентности.
- Более новые аналоги нуклеозидов, адефовир и тенофовир, эффективны для лечения ламивудинрезистентной инфекции HBV. Пациенты, инфицированные вирусом гепатита В, подвергаются риску обострения инфекции, прогрессирования заболевания печени и развития гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации почек.

Частота HBV у пациентов с ХБП V стадии, определяющаяся как HBsAg-серопозитивность, варьирует от 0 до 8% в развитых странах (341). По оценкам Центров контроля и профилактики заболеваний в США (CDC) распространенность HBsAg-позитивных пациентов в США среди диализных пациентов снизилась с 7,8 до 0,9%, с расчетной заболеваемостью в 2000 г. 0,05% (342). Это во многом было обусловлено широким использованием универсальных мер предосторожности, проведением скрининга донорской крови, использованием агентов стимулятора эритропоэза, HBV-вакцинацией и строгим соблюдением разделения HBsAg-позитивных от HBsAg- негативных пациентов во время гемодиализа с выделением оборудования и персонала для каждой группы. Распространенность, однако, является гораздо более высокой (10–20%) в развивающихся странах.

Инфицирование вирусом гепатита В у пациентов с ХБП V стадии является обычно бессимптомным даже в острой фазе, с развитием состояния хронического носительства у около 80% пациентов (343). Иммуносупрессия после трансплантации почки ведет к увеличению репликации HBV и приводит к прогрессированию заболевания печени. Получение информации о естественном развитии гепатита В среди KTRs затруднено по ряду причин (344). Активность аминотрансфераз в этой популяции ниже, что препятствует выявлению заболеваний печени, связанных с HBV (345).

В метаанализе (346) шести обсервационных исследований (6050 пациентов) HBsAg-позитивность выявлена как независимый и значительный фактор риска смертности (RR 2,49, Ки 1,64–3,78 95%) и гибели трансплантата (RR 1,44, 95% 1,02–2,04 CI). Этот вывод был подтвержден в ходе дальнейших обсервационных исследований. В исследовании 286 пациентов после пересадки почек смерть, связанная с поражением печени, является наиболее распространенной причиной летального исхода у HBV-позитивных пациентов (347). Исследования Юго-Восточного Фонда по Забору Органов показали отрицательное воздействие HBV на выживаемость пациентов ($p = 0,02$) и трансплантатов ($p = 0,05$) у 13287 больных, которым была проведена трансплантация почки в период 1977–1987 гг. в США (348). Выживаемость пациентов была 62 и 66% через 10 лет у HBsAg-позитивных и -негативных KTRs ($p = 0,02$). 10-летняя выживаемость HBsAg-позитивных KTRs (45%) малосравнима с таковой у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (65%). У пациентов с морфологическим диагнозом цирроза выживаемость через 10 лет была 26% (349).

Во многих исследованиях приводятся лишь ограниченные данные по вирусологии и не учитывалась гистология печени перед трансплантацией почки, что ведет к недооценке тяжести болезни печени в момент трансплантации. Единственное исследование с проведением серийных биопсий обнаружило гистологическое ухудшение состояния у 85% HBsAg-позитивных пациентов в среднем через 66 месяцев. Примерно 28% показали наличие цирроза печени, тогда как эти пациенты не имели цирроза при исходной биопсии (350). Среди больных с циррозом печени гепатоцеллюлярная карцинома была обнаружена у 23%, с предположительной ежегодной заболеваемостью между 2,5 и 5%. На основе этих данных экспертная группа рекомендовала делать УЗИ печени каждые 3 месяца для обнаружения гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени (351).

Стандартной практикой скрининга по HBV является проведение тестов на HBsAg. Место рутинных NAT для этих пациентов не ясно. Некоторые недавние исследования показали, что при отрицательном HBsAg не все, но часть диализных пациентов могут иметь скрытую HBV-инфекцию, выявляемую методами NAT (352–360, 361–363). Для этих пациентов, в общем, характерна более низкая вирусная нагрузка и у них возможны мутации, предотвращающие появление HBsAg. Значительная доля имеющих скрытую инфекцию, имеют антитела к ядерному антигену гепатита В (HBcAb) и предположено, что тестирование этих пациентов методами NAT может быть экономически эффективной стратегией для подтверждения скрытой инфекции. Риск реактивации HBV среди пациентов, которые являются HBsAg- негативными и HBcAb-позитивными, является низким (364). Berger и соавт. (365) обнаружили рецидив у 2 из 229 (0,9%) таких пациентов. Savas и соавт. (366) сообщили о двух случаях реактивации и представили обзор по 25 ранее известным случаям. Они отметили широкий возрастной спектр пациентов, имевших реактивацию (22–75 лет), преобладание мужского пола и ее возникновение от 8 недель до 15 лет после трансплантации. Все, кроме одного пациента, имели титры HBsAb ниже 100 mIU/мл, что заставляет авторов предполагать, что вакцинация таких пациентов может быть эффективным средством профилактики. Группа экспертов рекомендовала широко использовать вакцинацию у таких пациентов для повышения титров до уровня выше 100 mIU/мл и назначать профилактику ламивудином (см. раздел «Фармакотерапия» ниже) в периоды усиления иммуносупрессии (351).

Первичными задачами лечения являются максимальное подавление вирусной репликации при минимизации развития резистентности и предупреждение фиброза печени. В связи с низкой вероятностью сероконверсии по HBsAb, невысокой частотой перехода от позитивного HBeAg к позитивным анти-HBeAg-антителам и низкой надежностью последующих измерений АЛТ в качестве показателя активности, для оценки эффективности терапии необходимо наблюдать за уровнем HBV ДНК. Серологические маркеры фиброза, например, коммерчески доступная панель Fibrotest, не были подвергнуты оценке среди KTRs с HBV-инфекцией. Поскольку репликация скорее зависит от общей степени иммуносупрессии, а не отдельных препаратов, необходимо предпринять усилия для минимизации доз всех иммуноподавляющих препаратов, не подвергая опасности трансплантат. К ним относится использование самых низких доз стероидов. Сейчас нет доказательств дифференцированного действия каких-либо конкретных иммуносупрессивных агентов на HBV-репликацию.

Фармакотерапия

В настоящее время существует семь лекарств для лечения гепатита В: Интерферон-альфа 2b, пегилированный интерферон-альфа 2a, ламивудин, адефовир, тенофовир, телбивудин и энтекавир. Лечение интерфероном HBV-инфекции у KTRs связана с высокой частотой потери трансплантата из-за отторжения. В серии (367) 31 HBsAg-позитивных KTRs, получавших лечение рекомбинантным

интерфероном-альфа (три миллиона МЕ) три раза в неделю в течение 6 месяцев, долгосрочная нормализация АЛТ была отмечена у 47% пациентов и у 13% исчез HBeAg. Однако потеря трансплантата произошла у пяти из 17 пациентов в процессе терапии и еще у четырех пациентов после окончания терапии. По этой причине использование интерферона в таких случаях не рекомендуется (351).

Ламивудин, аналог цитозина, который ингибирует обратную транскриптазу HBV, широко используется у KTR с HBV-инфекцией (табл. 16). Польза ламивудина для стабилизации функции печени была показана в ряде обсервационных исследований. Метаанализ (368), который включал 14 когортных проспективных исследований (184 пациента), выявил, что нормализация АЛТ, исчезновение HBV ДНК и исчезновение HBeAg произошло у 81% [95% доверительный интервал (ДИ) 70–92%], 91% (95% ДИ 86–96%) и 27% (95% ДИ 16–39%) соответственно. Продолжительность приема ламивудина была 6–12 месяцев в большинстве (11 из 14) исследований. Более поздние клинические испытания (369–375) показали аналогичные результаты при монотерапии ламивудином в течение 24–69 месяцев. Исчезновение HBeAg и HBV ДНК произошло в 0–25 и 43–78% случаев, соответственно. Изменения АЛТ происходили параллельно с изменениями вирусемии, а 33–77% пациентов сохраняли нормальный уровень АЛТ.

Таблица 16

Результаты клинических испытаний терапии ламивудином

Авторы (год) (ссылка)	Нормализация АЛТ (%)	Клиренс HBsAg (%)	Клиренс HBeAg (%)	HBeAg сероконверсия (%)	Клиренс HBV DNA (%)
Rostaing (1997) (376)	4/5 (80)	0	0	NA	6/6 (100)
Goffin (1998) (377)	4/4 (100)	0	0	0/1 (0)	4/4 (100)
Jung (1998) (378)	6/6 (100)	0	1/3 (33)	NA	6/6 (100)
Kletzmayer (2000) (379)	3/3 (100)	0	2/12 (17)	2/12 (17)	15/16 (93)
Tsai (2000) (380)	NA	0	0	NA	7/8 (87.5)
Lewandowska (2000) (381)	17/28 (61)	0	2/26 (8)	NA	10/10 (100)
Antoine (2000) (382)	NA	0	8/12 (67)	NA	9/12 (75)
Mouquet (2000) (383)	8/15 (53)	0	NA	NA	13/15 (87)
Fontaine (2000) (384)	NA	0	6/13 (46)	6/13 (46)	26/26 (100)
Lee (2001) (385)	NA	1/13 (8)	3/8 (37.5)	3/8 (37.5)	10/13 (77)
Han (2001) (386)	6/6 (100)	0	2/3 (67)	NA	6/6 (100)
Chan (2002) (369)	14/14 (100)	0	3/14 (21)	NA	26/26 (100)
Park (2001) (387)	8/10 (80)	0	1/5 (20)	NA	7/10 (70)
Mosconi (2001) (388)	NA	0	NA	NA	4/4 (100)

АЛТ – аланин аминотрансфераза HBV=вирус гепатита В; HBeAg= Е антиген вируса гепатита В;

HBsAg= поверхностный антиген вируса гепатита В; NA= нет данных.

Воспроизведено с разрешения (368).

Сроки начала лечения

Данные об оптимальных сроках начала антивирусной терапии являются ограниченными. Однако имеющиеся данные поддерживают точку зрения о начале лечения во время пересадки для HBsAg-положительных пациентов, независимо от уровня HBV ДНК. В исследовании 15 пациентов с нормальным уровнем АЛТ до операции (389) семь начали получать ламивудин во время трансплантации почек. Половина из тех, кто не получал лечение, показали рост АСТ и ВГВ-виремиею в первый год наблюдения и потребовали терапии ламивудином. Напротив, все семь человек, получавших ламивудин во время трансплантации, продолжали иметь нормальный уровень АЛТ и были HBV ДНК отрицательными на периода наблюдения. В другом исследовании HBsA-положительных KTRs (386) ламивудин давали профилактически (при отрицательных тестах HBV ДНК) или упреждающе (при положительных тестах HBV ДНК) 10 пациентам, и другим 10 пациентам ламивудин назначался после наступления дисфункции печени. В последней группе вирусемия развилась у 42%, в то время как в первой группе у 10%. У шестерых в последней (реактивной) группе развилась печеночная дисфункция по сравнению с отсутствием таких случаев в группе профилактической/упреждающей терапии. В другом исследовании (369), когда решение о начале приема ламивудина было основано на уровнях HBV ДНК или состоянии функции печени, всем пациентам пришлось назначать ламивудин в среднем через 8 месяцев после пересадки. Более половины больных начали получать лечение из-за аномального уровня АЛТ.

Продолжительность терапии

Неизвестна оптимальная продолжительность терапии, которая обеспечивает долгосрочную ремиссию вирусемии, поддержание нормальной функции печени и минимизирует развитие резистентности. В метаанализе увеличение продолжительности терапии ламивудином было положительно связано с частотой исчезновения HBeAg ($r = 0,51$, $p = 0,04$) (рис. 1) (368). Отмена ламивудина была испытана Chan и соавт. (369) у 12 пациентов с низким риском после стабилизации и была успешна лишь у пяти пациентов (42%). Рекомендовано, по крайней мере, 24 месяца профилактического лечения (390). Оптимальное лечение и выбор препаратов требуют дальнейшего изучения. Отмена антивирусной терапии может быть связана с рецидивом и увеличением вирусной репликации, даже приводя к печеночной недостаточности. Развитие резистентности является серьезной клинической проблемой длительного использования ламивудина. Обычно это проявляется вторичным увеличением титров HBV ДНК. Наиболее часто используемое определение – это вторичное повышение уровня HBV ДНК до $> 10^5$ копий в мл. В большинстве, но не во всех случаях, резистентность вызывается мутацией в локусе tyrosine–methionine–aspartate–aspartate (YMDD) ДНК полимеразы HBV (384). Клинические проявления различны. Хотя у некоторые пациенты нет значительных биохимических изменений или клинических симптомов, у других – развивается нарушение функции печени (391).

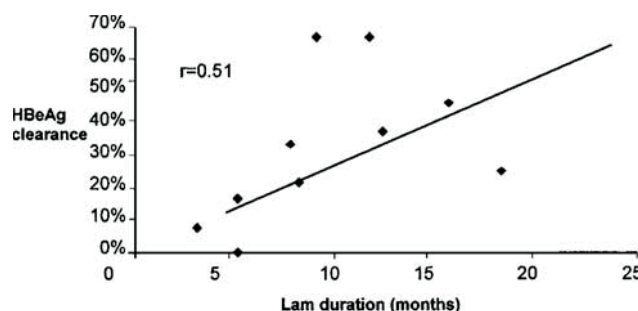


Рис. 1. Клиренс HBeAg vs длительности терапии ламивудином. Воспроизводится с разрешения (368).

В исследовании 29 KTRs (392) резистентность была отмечена у 48% пациентов при среднем периоде наблюдения 69 месяцев; все вследствие YMDD-мутации. Резистентность не была связана с демографией пациентов, статусом HBeAg, скоростью сероконверсии или генотипом. Около 80% пациентов с YMDD-мутацией имели обострения гепатита. В метаанализе (368) суммарное среднее значение частоты резистентности к ламивудину составило 18% (95% ДИ 10–37%). Увеличение продолжительности терапии ламивудином было положительно связано с резистентностью к ламивудину ($r = 0,62$, $p = 0,02$). Кумулятивная вероятность развития резистентности была около 60% в более поздних исследованиях.

Пациентов с резистентностью к ламивудину следует лечить адефовиrom или тенофовиrom. Имеются ограниченные данные относительно использования этих агентов у KTRs. Fontaine и соавт. (393) назначили адефовир 11 ламивудин-резистентным KTRs с HBV инфекцией и нашли его эффективным в обеспечении эффекта снижения HBV ДНК в сыворотке, без каких-либо значительных побочных эффектов. Энтекавир, аналог гуанозина, является в 30 раз более мощным, чем ламивудин, при подавлении вирусной репликации. В мультицентровом двойном слепом RCT, сравнившем энтекавир и ламивудин среди популяции в целом, энтекавир показал более выраженное снижение ДНК HBV, чем ламивудин. В дозе 0,5 мг ежедневно у 83% пациентов, принимавших энтекавир, HBV ДНК не выявлялась, по сравнению с 58% из тех, кто получал ламивудин (394). В исследовании (395) при лечении энтекавиром восьми резистентных к адефовиру и ламивудину KTRs в течение 16,5 месяцев было значительное снижение HBV ДНК-вирусной нагрузки без каких-либо значительных побочных эффектов. Данные по популяции, не имеющей ХБП, показывают, что хотя риск резистентности к энтекавиру является низким у ранее не лечившихся больных, он может оказаться на уровне 51% на сроке 5 лет (396) в случаях резистентности к ламивудину. В недавнем исследовании тенофовир показал результаты, превосходящие адефовир для достижения ремиссии HBV-виремии и показателей печеночной гистологии у пациентов без ХБП. Тенофовир был эффективным в случаях устойчивости к воздействию ламивудина и не вызывал резистентности, вплоть до 48 месяцев лечения (397). Из двух агентов тенофовир имеет гораздо более низкую почечную токсичность, чем адефовир, и, следовательно, был бы предпочтительным агентом для KTRs. Неизвестно, предотвратит ли развитие резистентности замена ламивудина на энтекавир или тенофовир для профилактики.

Научно-исследовательские рекомендации

- Должна быть оценена частота скрытой HBV-инфекции у пациентов с ХБП V стадии в различных частях мира и определено ее влияние на результаты трансплантации.
- Требуются исследования, чтобы определить, предотвратит ли развитие резистентности у KTRs замена ламивудина энтекавиром или тенофовиrom для профилактики.

American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S44–S58

13.7: ВИЧ

13.7.1: Если это еще не сделано, проведите скрининг на ВИЧ-инфекцию. (Уровень Не Дифференцирован)

13.7.2: Для определения режима антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированные KTRs должны получить консультацию специалиста по ВИЧ, который обязан уделить особое внимание взаимодействию препаратов и соответствующим дозировкам. (Уровень Не Дифференцирован)

Вводная информация

Скрининг на инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) это серологическое тестирование на ВИЧ. Обычно скрининг выполняют в два этапа. На первом этапе пациентов проверяют на наличие антител к ВИЧ, как правило, твердофазным иммуноферментным анализом (ELISA). Это крайне чувствительный тест. Однако он не специфичен. Соответственно тех пациентов, которые являются положительными по ELISA, затем проверяют с помощью метода Western Blot. Наличие позитивного результата на ВИЧ по методу Western Blot подтверждает диагноз ВИЧ-инфекции за исключением детей моложе 18-месячного возраста, когда положительная серологическая реакция может быть обусловлена присутствием пассивных антител, приобретенных от матери ребенка во время беременности. NAT на наличие ВИЧ ДНК- или ВИЧ РНК-вирусной нагрузки следует выполнять у детей моложе 18 месяцев с положительным тестом на антитела к ВИЧ. Для лечения ВИЧ-инфекции специально используются антиретровирусные лекарства. Взаимодействие лекарств – это фармакокинетическое взаимодействие между отдельными лекарствами, которое может привести к накоплению или более быстрому метаболизму одного или обоих соединений.

Обоснование

- Пациенты с ВИЧ требуют специализированной медицинской помощи в центрах с соответствующим опытом.
- Скрининг ВИЧ-инфекции должен проводиться у всех KTRs (в идеале до трансплантации) с целью выявления тех KTRs, которые потребуют специализированной медицинской помощи.
- Антиретровирусная терапия необходима для поддержания вирусной супрессии и нормальной иммунологической функции у пациентов с ВИЧ, которые переносят трансплантацию почек.
- Сопутствующее использование антиретровирусных агентов и иммуноподавляющих лекарств создает возможность для потенциального взаимодействия лекарств, которые могут существенно изменить уровни лекарств в крови и требуют соответствующего мониторинга и коррекции доз.

Серийные наблюдения подтвердили успешные результаты лечения KTRs с ВИЧ (398–400). Однако эти пациенты с ВИЧ были тщательно отобраны и получали адекватное лечение ВИЧ во время трансплантации (400). Несмотря на то, что ВИЧ не является абсолютным противопоказанием для трансплантации почек, присутствие ВИЧ оказывает серьезное влияние на тактику ведения пациента после трансплантации. Основной вопрос при ведении больных с ВИЧ – это необходимость быть осведомленным о потенциальных лекарственных взаимодействиях между препаратами антиретровирусной терапии и другими лекарствами, включая иммуносупрессанты. Внимание должно быть уделено выявлению и отбору тех ВИЧ-инфицированных пациентов, которые, скорее всего, получат пользу от результатов трансплантации почки без неприемлемо высокого риска оппортунистических инфекций. Исследование по пересадке органов у больных с ВИЧ [спонсируется Национальным Институтом Здоровья (NIH)] продемонстрировало и эффективность трансплантации, и сложность ведения KTRs с ВИЧ (400). Накопленные данные из спонсируемого NIH-исследования по пересадке органов у ВИЧ-инфицированных пациентов определили конкретные комбинации препаратов, которые связаны с лекарственными взаимодействиями у таких больных (401). Соответственно для этих пациентов требуется особое внимание и осторожность с учетом потенциального вклада таких взаимодействий.

Хотя данные из исследований NIH продемонстрировали возможность трансплантации у ВИЧ-инфицированных KTRs, ограниченное число больных ВИЧ с ХБП V стадии, подвергающихся трансплантации почек на сегодняшний день, предполагает необходимость продолжать выполнять эту процедуру в качестве исследовательского протокола в избранных центрах с соответствующим опытом. Наконец, стоит отметить, что анализ имеющегося практического опыта предполагает вероятность повышенного риска развития острого клеточного отторжения у пациентов с ВИЧ, подвергающихся трансплантации органов.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимо определить оптимальные медикаментозные иммуносупрессивные режимы препаратов, а также наилучшие антиретровирусные протоколы для ВИЧ-инфицированных KTRs.

ГЛАВА 14: ДРУГИЕ ИНФЕКЦИИ

14.1: ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВОГО ТРАКТА

14.1.1: Мы предлагаем всем KTRs назначать профилактическое лечение инфекций мочевого тракта (UTI) ежедневным приемом триметоприма-сульфаметоксазола по меньшей мере в течение 6 месяцев после трансплантации (2B).

14.1.2: При пиелонефрите аллотрансплантата мы предлагаем первоначальную госпитализацию и лечение внутривенными антибиотиками (2C).

Вводная информация

Инфекции мочевых путей (UTI) – это инфекции, вызывающие симптомы цистита или пиелонефрита (включая наличие признаков системного воспаления), вызванных документально подтвержденным инфекционным агентом. Пиелонефрит почечного аллотрансплантата – это инфекция почечного аллотрансплантата, которая обычно сопровождается характерными признаками и симптомами системного воспаления и позитивными посевами мочи и/или крови. Иногда пиелонефрит диагностируется при биопсии аллотрансплантата. Профилактика антибиотиками – это использование антимикробного агента (или агентов) для предотвращения развития UTI.

Обоснование

- UTI является частым и потенциально серьезным осложнением трансплантации почек.
- Использование профилактики антибиотиками может снизить риск UTI.
- Пиелонефрит почечного аллотрансплантата может быть связан с бактериемией, приводить к метастатическому распространению, снижению функции трансплантата и даже смерти.
- KTRs с клиническими и лабораторными доказательствами в отношении пиелонефрита почечного аллотрансплантата должны быть госпитализированы и пролечены внутривенными антибиотиками.

Данные обсервационных исследований документально подтвердили высокую заболеваемость UTI у KTRs (402). Пиелонефрит почечного аллотрансплантата является распространенным осложнением у KTRs (402). Он может привести к гибели трансплантата, сепсису и смерти. Использование профилактики антибиотиками с приемом триметоприма-сульфаметоксазола продемонстрировало возможность уменьшить частоту бактериальных инфекций, включая UTI у KTRs (403). Использование триметоприма-сульфаметоксазола в первые 9 месяцев после пересадки почки было связано со статистически значимым уменьшением случаев любого бактериального инфицирования, общего количества случаев UTI и количества случаев некатетерной UTI. Существуют доказательства среднего качества того, что польза от профилактики UTI (главным образом предотвращение инфекции, с недостаточными доказательствами в отношении снижения смертности или предотвращения потери трансплантата) перевешивает риски (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 50–51 на [http:// www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc](http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc)). На основе этого и ряда других небольших исследований следует проводить профилактику триметоприма-сульфаметоксазолом в течение 6–12 месяцев после трансплантации почек.

Хотя использование ципрофлоксацина также кажется эффективным средством профилактики UTI для KTRs, пациенты, получающие такое лечение, подвергались риску и показали развитие пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii* (PCP) (см. Рекомендацию 14.2) (404). Соответственно использование триметоприма-сульфаметоксазола является предпочтительным перед ципрофлоксацином по крайней мере в течение первых 6 месяцев после трансплантации. Хотя некоторые исследователи рекомендовали бессрочное использование триметоприма-сульфаметоксазола, нет данных о клинической пользе такого лечения по прошествии первых 9 месяцев после трансплантации почек. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что поздние UTIs имеют склонность к доброкачественному течению, без развития bacteriemia, очагов отсева и влияния на долгосрочную функцию трансплантата (405). По этой причине мы рекомендуем проводить профилактическое лечение, как минимум, в течение 6 месяцев. Для пациентов, которые имеют аллергию на триметоприма-сульфаметоксазол, рекомендуемым альтернативным агентом будет нитрофурантоин. Этот агент, который широко рекомендуется в качестве альтернативы триметоприма-сульфаметоксазолу, более предпочтителен, чем ципрофлоксацин (несмотря на доказанную эффективность у KTRs), как попытка снижения вероятности возникновения резистентности к антибактериальным агентам.

Пиелонефрит почечного аллотрансплантата может быть связан с бактериемией, приводить к метастатическому микробному распространению, снижению функции трансплантата и даже смерти. Соответственно KTRs с клиническими и лабораторными доказательствами возможного наличия пиелонефрита почечного аллотрансплантата должны быть госпитализированы и получить внутри-

венные антибиотики, как минимум, в начальной фазе терапии. Это справедливо, в частности, для ранних инфекций (первые 4–6 месяцев после трансплантации почек). Данные о связанных с пиелонефритом почечного аллотрансплантата заболеваемости и смертности привели к рекомендациям в 80-х годах проводить лечение антибиотиками в течение 6 недель в случае раннего выявления УТИ после трансплантации. В последнее время УТИ после трансплантации почки была связана со значительно меньшей заболеваемостью и смертностью (405). Соответственно может потребоваться менее продолжительный курс, хотя для пациентов с рецидивирующей инфекцией следует считать оправданным более длительное лечение. В связи с возможностью серьезных осложнений пациентов с пиелонефритом почечного аллотрансплантата следует госпитализировать и назначить лечение внутривенными антибиотиками, как минимум, в начальной фазе терапии. Хотя пока нет доказательств, полученных в результате RCTs по оптимальной продолжительности терапии для пиелонефрита почечного аллотрансплантата, предполагается, что 14 дней должно быть достаточно при отсутствии абсцесса почки.

14.2: ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ

14.2.1: Мы рекомендуем, чтобы все KTRs получали профилактику пневмоцистной пневмонии (PCP) в виде ежедневного приема триметоприма-сульфаметоксазола в течение 3–6 месяцев после трансплантации (1B).

14.2.2: Мы предлагаем, чтобы все KTRs получали профилактическое лечение пневмоцистной пневмонии (PCP) с ежедневным приемом триметоприма-сульфаметоксазола в течение, по крайней мере, 6 недель во время и после лечения острого отторжения (2C).

14.2.3: Мы рекомендуем, чтобы KTRs с диагнозом PCP, подтвержденным на основании бронхоальвеолярного лаважа и/или биопсии легких, получали лечение высокими дозами внутривенного триметоприм-сульфаметаксазола, кортикостероидов и сокращением иммуносупрессивной терапии (1C).

14.2.4: Мы рекомендуем лечение кортикостероидами для KTRs с умеренной или тяжелой формой PCP (определяется показателем $\text{PaO}_2 < 70$ мм рт. ст. при дыхании атмосферным воздухом или альвеолярным градиентом > 35 мм рт. ст.) (1C).

Вводная информация

Pneumocystis jirovecii (ранее известная как *Pneumocystis carinii*) – это оппортунистический грибковый патоген, который известен как причина угрожающей жизни пневмонии у пациентов с ослабленным иммунитетом, включая KTRs. PCP определяется как наличие инфекции нижних дыхательных путей из-за *P. jirovecii*. Определенный диагноз PCP ставится после выявления организмов в легочной ткани или отделяемого нижних дыхательных путей. Поскольку нет специфических диагностических проявлений при любых имеющихся визуализирующих исследованиях, необходимо, чтобы диагноз PCP был подтвержден биопсией легких или бронхоальвеолярным лаважем.

Обоснование

- Инфицирование PCP является опасным для жизни KTRs.
- Профилактика триметоприм-сульфаметоксазолом является безопасной и эффективной.
- Хотя прием триметоприма-сульфаметоксазола трижды в неделю является адекватной профилактикой PCP, ежедневный прием также обеспечивает профилактику УТИ и может быть проще для пациента с точки зрения соблюдения назначений.
- Лечение PCP внутривенно высокими дозами триметоприм-сульфаметоксазола и сокращение иммуносупрессивных препаратов являются методами выбора лечения при PCP.
- На основе данных от ВИЧ-инфицированных взрослых, использование кортикостероидов единообразно было рекомендовано для всех пациентов, переносящих средней тяжести или тяжелые формы PCP.

Профилактика PCP

Pneumocystis jirovecii является важным оппортунистическим патогеном, который известен как причина угрожающей жизни пневмонии у KTRs (406). Наиболее типичное время первичного проявления симптомов PCP – это 6–8 недель после начала иммуноподавляющей терапии. Хотя PCP является потенциально опасным для жизни осложнением у KTRs, использование химиопрофилактики показало себя чрезвычайно эффективным в предотвращении развития клинических проявлений болезни, вызванной данным патогеном. Использование триметоприма-сульфаметоксазола для профилактических мероприятий дает RR развития PCP 0,08 (95% ДИ 0,023–0,036) по сравнению с плацебо, контролем или отсутствием вмешательства (403). Лечение также снизило смертность. Не было разницы в эффективности профилактики PCP при приеме триметоприма-сульфаметоксазола ежедневно или три раза в неделю (407). Однако у KTRs, принимающих триметоприм-сульфаметоксазол ежедневно, может быть уменьшен риск бактериальной инфекции (403). Хотя нет окончательных доказательств о необходимой длительности профилактики PCP, большинство экспертов соглашались, что ее следует проводить, по крайней мере, 6 месяцев (а, возможно, и 1 год) после трансплантации (406). Так как большинство KTRs останется на иммуносупрессии до конца своей жизни, некоторые эксперты рекомендуют более продолжительное и возможно даже бессрочную профилактику PCP. Показания для использования альтернативных профилактических агентов включают развитие аллергических реакций и/или вызываемой препаратами нейтропении из-за приема триметоприма-сульфаметоксазола. Потенциальные альтернативные агенты включают дапсон, пентамидин в форме аэрозоля, атовахон или сочетание клиндамицина и пириметамина (табл. 17).

Лечение PCP

До использования триметоприм-сульфаметоксазола смертность от PCP среди KTRs была очень высокой (409, 410). Лечение PCP включает в себя и использование триметоприм-сульфаметоксазола внутривенно, и кортикостероидов для KTRs со значительной гипоксемией (406). RCTs показали, что использование кортикостероидов в первые 72 часа при PCP у больных с ВИЧ привело к улучшению исходов, включая заболеваемость, смертность и возможность избежать интубации (406). Обычная длительность лечения составляет 2–3 недели. Использование внутривенно пентамида (pentamidine isethionate) можно считать показанным для пациентов с доказанной аллергией на триметоприм-сульфаметоксазол. Другие стратегии лечения должны применяться только у пациентов с мягкой формой PCP.

Таблица 17

Антимикробные агенты для профилактики пневмоцистной пневмонии у реципиентов почечного трансплантата^a

Агент	Дозировки для взрослых	Дозировки для детей
Триметоприм-сульфаметоксазол^b	Одинарные таблетки (80 мг по триметоприму) или двойные таблетки (160 мг по триметоприму) ежедневно или в три раза в неделю	150 мг/м ² /сут по триметоприму ежедневно или в три раза в неделю
Пентамидин в форме аэрозоля	300 мг ингалировать каждые 3–4 недели через небулайзер Respigard ИТМ	Для детей ≥ 5 лет 300 мг ингалировать ежемесячно через небулайзер Respigard ИТМ
Дапсон (dapson)^c	100 мг/сут раз в день или по 50 мг 2 раза в сут	Может приниматься исходя из ежедневного или еженедельного графика в расчете 2,0 мг/кг/сут (максимальная общая доза 100 мг/сут) или из расчета 4,0 мг/кг/нед (максимальная общая доза 200 мг/нед) перорально. Примерно 2/3 пациентов, не переносящих триметоприм-сульфаметоксазол, могут успешно лечиться дапсоном. Исследования среди взрослых пациентов показали, что дапсон также эффективен, как и атовахон или аэрозольная форма пентамидаина, но несколько менее эффективен, чем триметоприм-сульфаметоксазол.
Атовахин (Atovaquone)	1500 мг/сут	Назначается во время еды в виде желтой оральной суспензии одновременно из расчета 30 мг/кг/сут для пациентов возраста 1–3 месяца и >24 месяцев, и из расчета 45 мг/кг/сут для пациентов возраста 4–24 месяцев

KTRs= kidney transplant recipients; PCP=Pneumocystis jirovecii pneumonia.

^a выдержка из (408).

^b Это терапия первой линии. Все другие агенты должны рассматриваться как терапия второй линии.

^c Обязательно провести скрининг на дефицит глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы до использования дапсона, поскольку это фактор риска развития метгемоглобинемии, связанной с использованием дапсона.

14.3: ТУБЕРКУЛЕЗ

14.3.1: Мы предлагаем для KTRs использовать такие же схемы профилактики и лечения туберкулеза, как и для общего населения, которые нуждаются в такой терапии (2D).

14.3.2: Мы рекомендуем проводить мониторинг уровня CNI и mTORi в крови у больных, получающих рифампин (1C).

14.3.2.1: Рассмотрите замену рифабуттина на рифампин для минимизации взаимодействия с CNI и mTORi (Уровень Не Дифференцирован).

Обоснование

- KTRs подвергаются повышенному риску развития заболеваний, вызываемых микобактерией туберкулеза.
- KTRs с латентной формой туберкулеза (ТБ), выявленной положительным кожным тестом с очищенным модифицированным белком (PPD) (реакция Манту) или при наличии заболевания ТБ без адекватного лечения в анамнезе, подвергаются наибольшему риску развития клинических проявлений ТБ после трансплантации и поэтому являются хорошими кандидатами для назначения химиопрофилактики изониазидом.
- Было показано, что KTRs отвечают на стандартную антимикобактериальную терапию.
- Использование рифампина связано с многочисленными лекарственными взаимодействиями через активацию CYP3A4.
- Это взаимодействие может повлиять на уровни CNI, так же как и mTORi.
- Рифабутин достигает аналогичного терапевтического эффекта при минимизации возможности для взаимодействия между препаратами.

Заболеваемость туберкулезом среди KTRs варьирует в зависимости от географического положения, с частотой 0,5–1,0% в Северной Америке, 0,7–5% – в Европе и 5–15% – в Индии и Пакистане (411, 412). Эти данные отражают заметное (50–100-кратное) увеличение частоты ТБ по сравнению с общей популяцией. Кроме того, существует также заметное увеличение тяжести заболевания KTRs с показателями смертности, 10-кратно превышающими таковые у иммунокомпетентных лиц с ТБ.

Наиболее частым источником инфекции ТБ у KTRs является реактивация латентных очагов *Mycobacterium tuberculosis*, оставшихся после первоначальной бессимптомной инфекции (413). Соответственно скрининг и идентификация лиц с доказательствами предсуществующей латентной формы ТБ дают возможность проведения лечения до развития клинических симптомов ТБ, что приводит к улучшению исходов.

Данные, полученные в различных группах лиц на иммуносупрессии, показывают, что лечение латентного ТБ заметно снижает риск последующей прогрессии до клинически активного ТБ (414). В ограниченном количестве RCTs оценена польза от профилактического лечения KTRs (415) или разных пациентов с пересаженными органами, включая KTRs (416, 417), изониазидом. Результаты данных исследований предполагают пользу для KTRs, хотя их объем и дизайн ограничивают убедительность сделанных выводов. У пациентов с позитивными результатами кожного теста (реакция Манту) в настоящее время или в прошлом, и/или с ТБ в анамнезе без адекватного документированного лечения профилактическое использование изониазида было ранее рекомендовано Европейскими Рекомендациями по Надлежащей Практике при Трансплантации Почек (411) и Рекомендациями Американского Общества Трансплантации по Профилактике и Ведению Инфекционных Осложнениями Трансплантации Солидных органов (418).

Если, согласно этим рекомендациям, вакцинация БЦЖ может давать ложноположительный результат кожного туберкулинового теста, то некоторые пациенты могли получать лечение без необходимости. Большинство считают, что эффект от БЦЖ не сохраняется больше, чем 10 лет (419). Вакцину БЦЖ особенно часто используют в регионах, где распространенность ТБ высока. По этой причине в этих регионах трудно отличить положительные результаты кожных туберкулиновых тестов из-за БЦЖ от тех, которые позитивны вследствие предшествующей инфекции *M. tuberculosis*. В соответствии с этим рекомендовано, что историю результатов вакци-

нации БЦЖ следует игнорировать, а 9-месячный курс профилактического лечения изониазидом следует назначить (411). Также возможно, что диализные и трансплантированные пациенты часто имеют ложнонегативные кожные PPD-тесты. Соответственно некоторые эксперты рекомендовали использование изониазида для профилактики у отдельных KTRs с негативными кожными PPD-тестами. Эта группа, вероятно, включает лиц с активным ТБ в анамнезе, не получивших адекватной терапии, с рентгенографическими признаками перенесенного ТБ без анамнестических данных о лечении, а также тех, кто получил орган от донора с положительным PPD кожным тестом в анамнезе (418).

Пробы с интерфероном-гамма, например, T-SPOT.TB и QuantiFERON, являются альтернативой кожным туберкулиновым тестам для выявления латентной ТБ-инфекции. Их чувствительность и специфичность, однако, не были систематически оценены у KTRs. Данные по пациентам с ХБП 5 стадии предполагают важные ограничения по обнаружению латентной ТБ-инфекции, которые в настоящее время препятствуют их рутинному использованию (420–423).

Обширный опыт в лечении иммуносупрессированных больных (включая реципиентов пересаженных органов) предполагает, что ответ на лечение такой же, как у иммунокомпетентных пациентов. К сожалению, рифампин является сильным индуктором микросомальных ферментов, которые метаболизируют CNIs и mTORi, и может быть затруднительно поддерживать адекватные уровни этих иммуносупрессивных препаратов для предотвращения отторжения. Использование рифампина требует увеличения дозировки CNIs в два-три раза (418). Одной потенциальной альтернативой является замена рифампина на рифабутин. Активность рифабутина против *M. tuberculosis* такая же, как у рифампина, но рифабутин не столь сильный индуктор CYP3A4, как рифампин. Однако существует немного публикаций об опыте лечения KTRs рифабутином. Имеются данные об успешном лечении посттрансплантационного ТБ без рифампина (415). В этом сообщении рифампин заменен на фторхинолон с изониазидом, этамбутолом и пиразинамидом в течение первых 2 месяцев. Затем два последних препарата отменяются, а прием фторхинолона вместе с изониазидом продолжается в течение следующих 10–12 месяцев. По словам авторов, лечение было успешным в 100% (424–426).

Наконец, увеличивается частота излечения ТБ с резистентностью к препаратам. Поскольку и KTRs, и их доноры могут проживать в различных географических точках, где резистентность к лекарствам может варьировать, все изоляты микобактерий ТБ, полученные от KTRs, следует исследовать на чувствительность (к лекарствам). Изменения в лечении следует делать сразу после получения результатов анализа на чувствительность.

14.4: ПРОФИЛАКТИКА КАНДИДОЗА

14.4.1: Мы предлагаем проводить профилактику перорального и пищеводного кандидоза пероральным приемом клотримазола, нистатина или флюконазола в течение 1–3 месяца после трансплантации и в течение 1 месяца после лечения антилимфоцитарными антителами (2C).

Обоснование

- KTRs находятся в зоне повышенного риска по пероральной и пищеводной инфекции, вызванной различными видами *Candida*.
- Использование не абсорбирующихся в ЖКТ перорального клотримазола или нистатина дает эффективную профилактику без опасений о побочных эффектах.
- Хотя нет данных о продолжительности профилактического лечения для KTRs, логически профилактика должна продолжаться, пока пациенты не достигнут поддерживающих уровней иммуносупрессии, в частности кортикостероидов.

В обсервационных исследованиях продемонстрирована высокая заболеваемость KTRs инфекциями *Candida* ротовой полости и пищевода. Хотя польза применения противогрибковой терапии у реципиентов – трансплантатов печени определена, имеются только ограниченные данные о целесообразности применения этой терапии у KTRs, (427). Стандартные иммуносупрессивные агенты, обычно используемые у KTRs, связаны с повышенным риском развития инфекций *Candida*. Наиболее частым источником для этих инфекций является колонизация слизистой полости рта. Соответственно использование местного применения клотримазола и нистатина предоставляет возможность для эрадикации роста грибов без рисков, сопутствующих применению противогрибковым агентам, которые абсорбируются и попадают в циркуляцию. Однако в недавнем сообщении предположено возможное взаимодействие между клотримазолом и такролимусом (428). Важно отметить, что между флюконазолом и CNIs есть лекарственное взаимодействие. Хотя нет данных относительно должной продолжительности профилактики для этих агентов у KTRs, риск является наибольшим сразу после трансплантации, когда у пациентов уровень иммуносупрессии самый высокий, и более вероятно, что они получают антибиотики, что увеличивает риск инфекций *Candida*. Соответственно эти агенты, вероятно, можно отменять, как только пациент переходит на поддерживающую иммуносупрессию, в частности, когда дозы стероидов стабильные и низкие.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимы RCTs для определения оптимальной продолжительности и типа профилактики инфекций *Candida* у KTRs.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S59–S62.

РАЗДЕЛ 3: ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания CCC часто встречаются после трансплантации почки (429–434). Годовой показатель частоты CCC со смертельным исходом или без него – 3,5–5,0% у KTRs, в 50 раз выше, чем среди населения в целом (435). К сроку 36 месяцев после трансплантации почти у 40% пациентов развились заболевания CCC (436). Хотя острый инфаркт миокарда является типичным после трансплантации, особенно у пожилых пациентов и тех, кто болеет диабетом (437), застойная сердечная недостаточность (CHF) также является распространенным осложнением заболеваний CCC (436). Большинство «традиционных факторов риска» среди населения в целом, включая курение сигарет, диабет, гипертонию и дислипидемию, также являются факторами риска для сердечно-сосудистых заболеваний у KTRs (табл. 18). Кроме того, у многих KTRs почечная недостаточность имела место в течение длительного времени до трансплантации, что является дополнительным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний к тому времени, когда выполняется трансплантация. По всем этим причинам KTRs должны считаться подвергнутыми наибольшему риску для развития заболеваний CCC и обязаны получать лечение соответствующим образом.

Таблица 18

Независимые предикторы сердечно-сосудистых заболеваний у реципиентов почечного трансплантата

Предиктор	Число исследований (анализов)	Общее число объектов (диапазон)	Исход	Число статистически значимых случаев (p < 0,05)
Курение (438–443)	6 (10)	57 027 (427–27 011)	Все варианты CVD	1/1
			CAD	1/2
			CeVD	1/2
			PVD	0/2
			CHF	1/1
			Смертность от любых причин	2/2
Диабет (430, 442, 444–453)	12 (17)	115 510 (158–76 481)	Все варианты CVD	1/1
			CAD	3/3
			CeVD	2/2
			PVD	2/2
			СС-смертность	3/3
			Смертность от любых причин	6/6
Ожирение/повышенный ИМТ (14, 443, 454–456)	5 (6)	103 295 (2067–51 927)	CHF	1/1
			СС-смертность	1/1
			Смертность от любых причин	2/4
Гипертензия (439–441, 443, 450)	5 (5)	29 259 (403–27 011)	Все варианты CVD	1/1
			CeVD	1/1
			CHF	2/2
			Смертность от любых причин	1/1
Дислипидемия ^b (457–465)	9 (9)	3657 (21–1124)	Все варианты CVD (объединенные в систематическом обзоре)	5/9
				1/4
				2/7
				2/7

ВМІ= индекс массы тела; CAD=болезнь коронарных артерий; CeVD=цереброваскулярные заболевания; CHF= застойная сердечная недостаточность; CVD= сердечно-сосудистые заболевания; PVD=заболевания периферических сосудов.

a На основе исследований, которые удовлетворяют критериям для систематических обзоров по темам курения, диабета и ожирения.

b основываясь на систематических обзорах, выполненных для Руководства KDOQI по дислипидемии (KDOQI Dyslipidemia guidelines) (466). Это включает в себя более мелкие исследования, которые следовало бы включить в новый систематический обзор. Кроме того, не все ассоциации являются независимыми в многофакторном анализе.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S64–S64.

**МЕТОДИКА ПРИСВОЕНИЯ РЕЙТИНГОВ
РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПРАКТИЧЕСКОГО РУКОВОДСТВА**

Каждая рекомендация подразделяется на уровни по степени убедительности (Уровень 1, Уровень 2 и Без уровня), также показано качество подтверждающих доказательств, которое подразделяется на Группы А, В, С или D.

Степень убедительности рекомендаций – Уровень	Формулировка	Градация качества подтверждающих доказательств	Качество подтверждающих доказательств
Уровень 1	«Рекомендуем»	Группа А	Высокое
		Группа В	Среднее
Уровень 2	«Предлагаем»	Группа С	Низкое
		Группа D	Очень низкое

* Дополнительная категория «Без уровня» (=Уровень Не Дифференцирован), как правило, использовалась для выдачи руководящих/методических указаний, основанных на здравом смысле, или в том случае, где тема не допускает адекватного применения системы доказательств.

Наиболее распространенными примерами являются рекомендации, касающиеся мониторинга интервалов, ситуации консультирования и выдачи рекомендаций врачами других специальностей.

Не дифференцированные по уровням рекомендации обычно оформляются как простой декларативный документ, но не предназначены для того, чтобы толковаться как преимущественные по степени убедительности рекомендаций по сравнению с рекомендациями Уровня 1 или 2.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3):S65.

ГЛАВА 15: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

15.1: СКРИНИНГ НА САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, РАЗВИВАЮЩИЙСЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ (NODAT)

15.1.1: Мы рекомендуем проводить скрининг для всех KTRs без диабета, используя глюкозу в крови натощак, пероральный тест на толерантность к глюкозе и/или HbA1c (1C) по крайней мере:

- еженедельно в течение 4 недель (2D);
- каждые 3 месяца в течение 1 года (2D);
- затем ежегодно (2D).

15.1.2: Мы предлагаем проводить скрининг на NODAT посредством определения уровня глюкозы в крови натощак, толерантности к глюкозе и/или HbA1c по приведенной выше схеме после начала приема или значительного увеличения доз CNIs, mTORi или кортикостероидов (2D).

Вводная информация

Диабет определяется в соответствии с документами ВОЗ (WHO) и Американской ассоциации диабета (American Diabetes Association (ADA) (табл. 19). Диабет, возникающий после трансплантации, это диабет, соответствующий критериям ВОЗ и ADA, который развивается после трансплантации почки впервые.

Обоснование

- Шансы обратного развития или улучшения течения NODAT могут увеличиваться вследствие раннего выявления и лечения.
- Раннее начало лечения NODAT может предотвратить осложнения диабета.
- Заболеваемость NODAT достаточно высока, чтобы считать скрининг необходимым.

Уровень глюкозы в крови натощак, 2-часовой тест на толерантность к глюкозе (после введения 75 г глюкозы) и измерение гемоглобина A1c (HbA1c), вероятно, являются подходящими скрининговыми тестами для выявления NODAT у KTRs. Частота проведения скрининга на NODAT основывается на заболеваемости NODAT в разное время после трансплантации почек. Число зарегистрированных случаев зависит от используемого определения диабета и типа используемых иммуносупрессивных лекарств. Однако число случаев NODAT является наибольшим в первые 3 месяца после трансплантации. Кумулятивная заболеваемость NODAT к концу первого года составляет 10–30% у взрослых, получающих CsA или такролимус плюс кортикостероиды (468–479), и 3–13% у детей (480, 481). Высокая заболеваемость NODAT оправдывает частые скрининги в течение первого года после трансплантации. Количество факторов риска увеличивает заболеваемость NODAT (табл. 20), а пациенты с одним или более этих дополнительных факторов риска могут иметь пользу от более частого скрининга. Поскольку такролимус, CsA, mTORi и кортикостероиды могут вызывать NODAT, разумно проводить скрининг на NODAT после начала приема или значительного увеличения дозы одного из этих лекарств. Лечение острого отторжения высокими дозами кортикостероидов, например, является поводом для проведения скрининга на NODAT. Такролимус и CsA могут вызвать NODAT, прямо снижая секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы (489–493). Логично, что сокращение дозы или прекращение приема этих агентов максимально быстро может потенциально ограничить ущерб для бета-клеток поджелудочной железы, хотя клинические данные неоднозначны (494, 495). Есть редкие свидетельства из описания отдельных случаев/серийных наблюдений, что NODAT может быть обратимым при сокращении, замене или отмене CsA, такролимуса или кортикостероидов (494, 495). Существуют немногочисленные данные об эффекте сокращения кортикостероидов на обратное развитие NODAT после его возникновения. Также почти нет данных о том, приведет ли отмена mTORi к обратному развитию NODAT.

Таблица 19

Критерии для диагностики диабета

1. Уровень глюкозы в крови натощак ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) / натощак – означает отсутствие потребления калорий на протяжении по меньшей мере 8 ч*
ИЛИ
2. симптомы гипергликемии и уровень глюкозы в обычном анализе крови (не натощак) ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) обычный анализ, взятый в любое время дня безотносительно времени последнего приема пищи
классические симптомы гипергликемии включают в себя полиурию, полидипсию и необъяснимую потерю массы тела
ИЛИ
3. уровень глюкозы в крови через 2 часа после нагрузки ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) в ходе перорального теста на толерантность к глюкозе, тест должен проводиться согласно описанию ВОЗ, используя введение глюкозы, содержащей эквивалент 75 г обезвоженной глюкозы, растворенной в воде*

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

* в отсутствие явной гипергликемии эти критерии должны быть подтверждены повторным тестом в другой день изменено с разрешения (467)

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S64–S70

Относительное влияние различных иммуноподавляющих агентов на NODAT трудно оценить количественно, поскольку RCTs используют различные схемы лечения и дозы, а также различные критерии NODAT, все это затрудняет сравнение. Тем не менее, представляется, что риск NODAT при приеме такролимуса больше, чем при CsA. Также ясно, что большие дозы кортикостероидов, используемые сразу после трансплантации и для лечения острого отторжения, являются факторами риска NODAT. Влияние сиролимуса также не было изучено. Некоторые обсервационные исследования показали, что использование сиролимуса было связано с увеличением заболеваемости NODAT (487, 496, 497). Противоречивые результаты (498–502) дали рандомизированные исследования. Не существует доказательств, что азатиоприн или ММФ приводят к NODAT. Риск NODAT из-за приема иммуносупрессивных препаратов несомненно выше у лиц с другими факторами риска, например, у афроамериканцев или латиноамериканцев, ожирением и возрастом. Таким образом, выбор иммуносупрессивных препаратов может быть индивидуализирован по риску NODAT, с учетом наличия других факторов риска у каждого отдельного пациента. Кроме того, риск NODAT следует рассматривать в свете риска острого отторжения. Действительно, возникновение острого отторжения и его лечение кортикостероидами является фактором возможности для NODAT. К сожалению, трудно оценить относительные риски отторжения и NODAT у отдельных пациентов для определения наилучшего режима иммуносупрессивных лекарств. Согласно почти любому определению, риск NODAT увеличен при ожирении. Принадлежность к афроамериканской и латиноамериканской этнической группе определяется самим человеком. Поскольку данные об афроамериканской и латиноамериканской этнических группах получены, главным образом, из США, неясно, имеют ли эти группы в других странах аналогичные риски по NODAT. Старший возраст – фактор, имеющий линейную зависимость с риском, но без четкого порога. HCV-инфекция определяется наличием антител к вирусу гепатита С в момент трансплантации. Ряд других факторов риска диабета не были тщательно изучены среди KTRs, но мало оснований полагать, что они не останутся таковыми после трансплантации. Эти факторы риска включают: семейный анамнез (диабет типа 2), гестационный диабет, нарушение уровня глюкозы крови натощак, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемию (высокие триглицериды натощак и/или низкий HDL-C) (503–507).

Факторы риска NODAT

Предиктор	Число больных (диапазон)	Связь есть (число исследований $p < 0,05$)	Связи нет (число исследований)
Такролимус (474–477, 479, 482–485)	100 418 (386–28 941)	7	2
CsA (479, 484)	1066 (528–538)		2
Кортикостероиды (477, 478, 484, 486)	2035 (386–589)	2	2
Сиролимус (479, 484, 487, 488)	22 525 (528–21 459)	2	2
Острое отторжение (477–479)	1436 (386–528)	3	
Ожирение/ высокий ИМТ (471, 472, 474, 476–479, 482, 484, 485, 488)	97 702 (386–28 942)	9	2
Афроамериканцы (471, 472, 474–476, 479, 482, 485, 488)	103 383 (528–28 942)	8	1
Латиноамериканцы (US) (474)	15 787	1	
Старшая возрастная группа (471, 472, 474–479, 484, 485, 488)	94 487 (386–28 942)	9	2
Мужчины (471, 474, 476–479, 484, 485)	64 090 (386–28 942)		8
HLA-несовместимость (474, 476, 478, 485)	60 560 (522–28 942)	2	2
Почка от умершего донора (471, 474, 476–478, 485)	63 024 (386–28 942)	1	5
Гепатит С (474, 477, 478, 482, 485, 488)	63 805 (386–21 459)	5	1
Риск гепатита С (D+/R–) (476)	28 942	1	
Риск CMV г (D+/R–) (477)	386		1
Бета-блокаторы	nd		
Тиазидные диуретики	nd		
Наличие в анамнезе			
Диабет тип 2 в семье (478, 484)	1060 (522–538)	1	1
Диабет во время беременности	nd		
Повышенный уровень глюкозы натощак	nd		
Снижение толерантности к глюкозе	nd		
HDL-C <40 mg/dL	nd		
Триглицериды >150 mg/dL (472)	1811	1	

ИМТ= индекс массы тела; CsA= циклоспорин А; CMV= цитомегаловирус; D= донор; HCV= вирус гепатита С; HDL-C= ЛПВП-холестерин; HLA= human leukocyte antigen; nd= нет данных; R= реципиент.

^А NODAT был по-разному определен в исследованиях по выявлению факторов риска и имевших типичный размер выборки минимум 100 чел.

Для перевода HDL-C mg/dL to/ в mmol/L умножить на 0,02586;

Для перевода triglycerides mg/dL to/ в mmol/L умножить на 0,01129.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S64–S70.

Данные обсервационных исследований показали, что NODAT связан с ухудшением исходов, включая увеличение гибели трансплантата, смертности и сердечно-сосудистых заболеваний (474). Возможно, что некоторые из связей возникли в результате неучтенных факторов риска, общих для NODAT и неблагоприятных исходов трансплантации. Вместе с тем, вполне правдоподобно, что NODAT прямо и косвенно способствует ухудшению результатов. Нелеченный диабет может повысить риск метаболических осложнений, включая гиперкалемию и даже кетоацидоз. Однако нет данных обсервационных исследований о том, насколько часто эти осложнения возникают после NODAT.

Исследовательские рекомендации

В будущих RCTs по иммуносупрессивным лекарствам следует измерять глюкозу натощак, HbA1c и/или толерантность к глюкозе с учетом любой терапии диабета для определения влияния режима лечения на заболеваемость NODAT.

15.2: ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С NODAT ЛИБО С ДИАБЕТОМ, ВЫЯВЛЕННЫМ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

15.2.1: Если NODAT развивается, рассмотрите модификацию режима иммуносупрессии с целью обратного развития либо улучшения течения диабета, после взвешивания риска отторжения и других возможных побочных эффектов (Уровень Не дифференцирован).

15.2.2: Целевой уровень HbA1c 7,0–7,5%, избегайте уровня HbA1c $\leq 6,0\%$, особенно если часты гипогликемические состояния (Уровень Не дифференцирован).

15.2.3: Мы предлагаем для пациентов с диабетом использовать аспирин (65–100 мг/сут) в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, на основе предпочтений пациента и соблюдая баланс между риском ишемических событий и кровотечения (2D).

Вводная информация

Ведение диабета, который присутствует на момент трансплантации, может осложняться полинейропатией и другими осложнениями длительно текущего диабета, что может сделать жесткий контроль глюкозы в крови сложн достижимым. По этой причине мы рекомендуем избегать интенсивной терапии, ориентированной на уровень HbA1c <6,0%. Тем не менее, осложнения длительно текущего диабета, которые затрудняют его лечение, менее вероятны у пациентов с NODAT, и не ясно, можно ли безопасно и эффективно лечить NODAT в узком диапазоне целевых значений глюкозы крови и HbA1c.

Обоснование

- Выгоды и вред изменения режима иммуносупрессивной терапии в ответ на развитие NODAT неясны.
- В общей популяции диабетиков нет достаточных доказательств в пользу или против конкретного целевого уровня HbA1c для снижения сердечно-сосудистых заболеваний; однако последние данные предполагают, что смертность может возрастать у пациентов с диабетом типа 2 при достижении целевого HbA1c <6,0%.
- Попытки снизить HbA1c у KTRs для сокращения сердечно-сосудистых заболеваний могут давать больше осложнений, чем в общей популяции диабетиков.
- Рандомизированные исследования общей популяции предполагают, что профилактика аспирином может предотвратить сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с диабетом.

Нет RCTs, исследовавших, ведет ли изменение режимов иммуносупрессивной терапии к регрессу или улучшению течения NODAT. Имеются неконтролируемые данные (в основном отдельные наблюдения) об эффектах изменения иммуносупрессии после развития NODAT (494, 495). Учитывая корреляцию NODAT с CsA, такролимусом, mTORi и кортикостероидами, весьма вероятно, что уменьшение или отмена этих иммуносупрессивных лекарств могут дать обратное развитие или улучшить течение NODAT. Изменения в иммуносупрессивных препаратах, которые могут привести к регрессу или улучшить течение NODAT, включают:

- уменьшение дозы такролимуса, CsA или кортикостероидов;
- прекращение приема такролимуса, CsA или кортикостероидов;
- замена такролимуса на CsA, MMF или азатиоприн;
- замена CsA на MMF или азатиоприн.

Мы не обнаружили публикаций об уменьшении доз или прекращении приема mTORi с целью обратного развития или улучшения течения NODAT. Оптимальный контроль гликемии для предотвращения микрососудистых осложнений был определен в ряде рекомендаций для общей популяции. Последний систематический обзор этих рекомендаций заключил, что уровень гликемического контроля должен быть минимально возможным, без последствий неоправданного риска побочных эффектов (508). Эти авторы пришли к выводу, что уровень HbA1c <7% является разумной целью для большинства, но не для всех, в общей популяции диабетиков.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S64–S70

Таблица 21

Фармакологическое ведение диабета у реципиентов почечного трансплантата

Класс	Препарат	Коррекция дозы	Взаимодействие с другими препаратами
Препараты сульфонилмочевины первого поколения	Acetohexamide/ацетогексамид	Избегать (517)	Повышает уровень CsA
	Хлорпропамид	Снизить на 50% при СКФ 50–70 мл/мин/1,73м ²	Повышает уровень CsA
		Избегать при СКФ ниже 50 мл/мин/1,73м ²	
	Толазамид	Избегать	Повышает уровень CsA
	Толбутамид	Использовать с осторожностью (519, 520)	Повышает уровень CsA
Препараты сульфонилмочевин второго поколения	Глипизид	Коррекция дозы не требуется	Повышает уровень CsA
	Гликлазид	Коррекция дозы не требуется	Повышает уровень CsA
	глиберид/глибенкламид ^a	Избегать при СКФ ниже 50 мл/мин/1,73м ²	Повышает уровень CsA
	Глимепирид	Начинать с 1 мг/сут	Повышает уровень CsA
	Гликидон ^b	Коррекция дозы не требуется	
	Глизентид ^b	Избегать при продвинутой ХБП	
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	Акарбоза	Избегать при креатинине крови выше 177 мкмоль/л (522–524)	
	Миглитол	Избегать при СКФ ниже 25 мл/мин/1,73м ² (522–524)	
Бигуаниды	Фенформин	Противопоказан (522)	
	Метформин	Противопоказан при креатинине крови 133 мкмоль/л (1,5 mg/dL) и выше у мужчин, 124 мкмоль/л (1,4 mg/dL) и выше у женщин (522)	
Меглитиниды	Репаглинид	Начать с 0,5 мг во время еды, если СКФ <40 мл/мин/1,73м ² и осторожно титруйте (522)	Уровень Репаглинида повышается при приеме CsA (525)

Таблица 21 (продолжение)

Класс	Препарат	Коррекция дозы	Взаимодействие с другими препаратами
	Натеглинид	Использовать с осторожностью при продвинутой ХБП (522)	
Тиазолидиндионы	Пиоглитазон	Коррекция дозы не требуется (522)	
	Розиглитазон	Коррекция дозы не требуется (522)	
Инкретинмиметики	Экзенатид	Избегать при СКФ <30 мл/мин/1,73м ² (522)	
Аналоги амилаина	Прамлинтид	Коррекция дозы не требуется при СКФ >20 мл/мин/1,73м ²	
Ингибиторы DDP-4	Ситаглиптин	Снизить на 50% при СКФ 30–50 мл/мин/1,73м ²	
		Снизить на 75% при СКФ <30 мл/мин/1,73м ²	
	Вилдаглиптин	Избегать при продвинутой ХБП на гемодиализе	

ХБП=хроническая болезнь почек; CsA= cyclosporine A; DDP-4= дипептидил пептидаза 4; GFR= glomerular filtration rate/ СКФ =скорость клубочковой фильтрации; KTRs= kidney transplant recipients; Scr= креатинин сыворотки.

^a Глибенкламид имеет такой же состав, как и глиберид (526).

^b Гликвидон и глизентид в настоящее время недоступны в США(522).

^c Тиазолидиндион может вызывать задержку жидкости.

Хотя существуют доказательства для общей популяции диабетиков, что строгий гликемический контроль снижает микрососудистые заболевания, меньше доказательств, что гликемический контроль уменьшает ССЗ. Британское Проспективное Исследование Диабета (UKPDS) и Исследование по Контролю за Диабетом и его Осложнениями сообщили о недостоверных трендах снижения случаев ССЗ при более низком HbA1c (509, 510). Долгосрочное наблюдение в этом исследовании показало, что интенсивная терапия инсулином сократила ССЗ (511). Аналогично в 10-летнем наблюдении UKPDS сократилось число инфарктов миокарда в группах пациентов, получавших сульфонилмочевину–инсулин и интенсивную терапию метформином (по сравнению с обычным лечением) (512).

Недавно в группе пациентов с контролем уровня глюкозы исследование Действия по Контролю Сердечно-сосудистых Рисков при Диабете (ACCORD) было прекращено досрочно из-за повышения смертности больных на интенсивной терапии (513). В ACCORD 10.251 взрослых пациентов с длительно текущим (в среднем 10 лет) диабетом типа 2 в сочетании либо с кардиальной патологией, либо с двумя или более другими факторами риска болезни сердца были случайно распределены в группу с целевым HbA1c <6,0% или группу стандартного лечения с целевым HbA1c 7,0–7,9%. Половина участников в группе интенсивной терапии достигли HbA1c <6,4%, и половина участников в группе стандартного лечения достигли HbA1c <7,5%. Наблюдательный Совет по Безопасности приостановил это исследование на 18 месяцев ранее заранее запланированного срока из-за большей смертности в группе более низкого целевого HbA1c. В группе интенсивного лечения умерли 257 пациентов по сравнению с 203 пациентами в группе стандартного лечения. Это разница составила 54 умерших пациентов, или 3 человека на 1000 участников исследования в год, за почти 4 года лечения в среднем. В обеих группах – интенсивной и стандартной терапии – в ACCORD врачи могли использовать все основные классы доступных лекарств против диабета. Экстенсивный анализ не определил конкретные причины роста смертности, и не было никаких доказательств ответственности за это какого-либо лекарства или сочетания лекарств.

Так же и контролируемое исследование по диабету и заболеваниям сосудов (ADVANCE) (514) не показало, что более интенсивный гликемический контроль, по сравнению со стандартной практикой, сокращает сердечно-сосудистые события. Исследование ADVANCE достигло медианы HbA1c 6,3% в группе интенсивной терапии по сравнению с 7,0% в группе стандартной терапии. Результаты исследований ACCORD и ADVANCE не могут применяться для пациентов с диабетом типа 1, больных с недавно установленным диабетом типа 2 или для тех, чьи сердечно-сосудистые риски отличаются от участников исследований ACCORD и ADVANCE. В частности, результаты не могут применяться для лечения пациентов с ХБП или KTRs. Тем не менее, результаты исследований ACCORD и ADVANCE ставят под серьезное сомнение целесообразность использования рекомендаций достижения низкого HbA1c для уменьшения ССЗ. Для определения оптимальной стратегии лечения диабета (515) могут помочь дополнительные исследования в общей популяции диабетиков.

Реципиенты почки с диабетом, особенно если диабет был причиной ХБП V стадии, часто имеют трудно контролируемый диабет, с выраженной автономной нейропатией, приводящей к гастропарезу и малосимптомному развитию гипогликемии. В RCT сравнения интенсивного контроля глюкозы с обычным лечением среди 99 KTRs, число случаев острой гипогликемии было значительно выше в группах с интенсивным контролем уровня глюкозы (516). Таким образом, может быть более трудным достичь уровня HbA1c <7,0% без неоправданного риска и осложнений у многих KTRs. Кроме того, некоторые лекарственные препараты, используемые для лечения диабета, возможно, требуют сокращения доз или их использования следует избегать у пациентов со снижением функции почек (табл. 21). Больные, страдающие трудно контролируемым диабетом типа 1, могут быть кандидатами на трансплантацию поджелудочной железы. Никогда не было рандомизированных исследований, сравнения трансплантации поджелудочной железы vs. только трансплантации почки, но почти нет сомнений в том, что успешная трансплантация поджелудочной железы может улучшить качество жизни пациентов с трудно контролируемым диабетом (527– 529). Неизвестно, снижает ли трансплантация поджелудочной железы риск ССЗ. Для реципиентов почки от живых доноров, которые уже принимают иммуноподавляющие агенты, наиболее эффективно проводить трансплантацию поджелудочной железы либо одновременно с трансплантацией почки, либо после (530). Трансплантация островковых клеток по-прежнему является экспериментальным методом, и долгосрочная выживаемость островковых клеток еще не достигнута (531). Кроме того, необходимые многочисленные инфузии островковых клеток могут вызвать сенсализацию реципиента к множеству антигенов гистосовместимости, что может затруднить поиск совместимых солидных органов для трансплантации, когда она нужна (532).

Не являются достаточно убедительными доказательства того, что преимущества от приема аспирина (например предотвращение ССЗ) перевешивают вред (например кровотечения) для пациентов с диабетом, но без ССЗ. Таким образом, хотя некоторые рекомендации для общей популяции предлагают использовать аспирин для первичной профилактики среди всех пациентов с диабетом, другие не придерживаются этого. Например ADA в настоящее время рекомендует следующее:

- использование терапии аспирином (75–162 мг/день) в качестве стратегии первичной профилактики для лиц, имеющих диабет типа 1 или 2 при увеличении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая тех пациентов, кто старше 40 лет или кото-

рые имеют дополнительные факторы риска (наследственная предрасположенность к ССЗ, гипертония, курение, дислипидемия или альбуминурия) (С).

- использование терапии аспирином (75–162 мг/день) в качестве стратегии вторичной профилактики для больных диабетом с наследственной предрасположенностью к ССЗ (А);

- терапию аспирином не следует рекомендовать для людей моложе 30 лет из-за отсутствия доказательств пользы, она противопоказана пациентам в возрасте до 21 года из-за риска синдрома Рея (Е),

где А обозначает «Точные доказательства из качественно проведенных, обобщенных, рандомизированных клинических испытаний, которые должным образом авторизованы...», С обозначает «Дополнительные, вспомогательные доказательства из плохо контролируемых или неконтролируемых исследований...» и Е обозначает «консенсусное мнение экспертов или клинический опыт...» (533).

Недавно проведенное RCT среди пациентов с диабетом типа 2 и заболеваниями периферических сосудов (PVD) показало, что профилактика аспирином не влияет на СС-события (534). Еще одно небольшое исследование по использованию аспирина в низких дозах для первичной профилактики атеросклеротических заболеваний среди японских пациентов, страдающих диабетом типа 2, не смогло ясно установить пользу от приема аспирина (535). Результаты этих тестов вызывают сомнения по использованию аспирина у пациентов с диабетом для предотвращения первичных СС-событий. Таким образом, неясно, перевешивает ли польза ущерб от использования аспирина среди KTRs с диабетом. Результаты других проводимых исследований по профилактике аспирином в общей популяции могут помочь уточнить выгоды и ущерб от использования аспирина для первичной профилактики у больных диабетом.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимо проводить RCT для изучения эффективности профилактического лечения аспирином среди KTRs с диабетом и без диабета.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S64–S70.

ГЛАВА 16: ГИПЕРТЕНЗИЯ, ДИСЛИПИДЕМИЯ, ТАБАКОКУРЕНИЕ И ОЖИРЕНИЕ

16.1: ГИПЕРТЕНЗИЯ

16.1.1: Мы рекомендуем измерять пациентам артериальное давление при каждом посещении врача (1С).

16.1.2: Мы предлагаем поддерживать систолическое давление крови на уровне <130 мм рт. ст. и диастолическое <80 мм рт. ст., если возраст больного ≥18 лет и в пределах 90-го перцентиля с учетом пола, возраста и роста для пациентов <18 лет (2С).

16.1.3: Для лечения гипертонии (Уровень Не Дифференцирован):

- использовать антигипертензивные агенты любого класса;
- проводить постоянный мониторинг неблагоприятных эффектов и взаимодействия между препаратами;
- при экскреции белка мочи ≥1 г/сут для пациентов в возрасте ≥18 лет и ≥600 мг/м²/24 ч для пациентов в возрасте <18 лет рассмотреть ACE-I или ARB как терапию первой линии.

Вводная информация

Большинство рекомендаций для общей популяции определяет гипертензию как персистирование систолического кровяного давления в течение не менее 2 дней ≥140 мм рт. ст. и/или диастолического кровяного давления ≥90 мм рт. ст., и ≥ 95-го перцентиля с учетом пола, возраста и роста, если возраст <18 лет (табл. 22). Однако эти же рекомендации устанавливают целевые значения лечения в группах высокого риска, например, диабетиков и пациентов с ХБП, для систолического <130 мм рт. ст. и/или для диастолического <80 мм рт. ст. у взрослых пациентов и <90-го перцентиля с учетом пола, возраста и роста для подростков и детей.

Обоснование

- Для общей популяции существуют убедительные доказательства того, что лечение гипертонии является эффективным в предотвращении ССЗ (сердечно-сосудистых заболеваний) и в замедлении прогрессирования ХБП.

- У KTRs распространенность гипертонии достаточно высока, чтобы считать ее проведение скрининга необходимым.

- Для KTRs кровяное давление является фактором риска для сердечно-сосудистых заболеваний и САИ.

- Для KTRs нет особых оснований не верить, что профилактика и лечение гипертонии могут также предотвратить ССЗ и повреждение почечного аллотрансплантата.

Обсервационные исследования и RCTs убедительно показали, что гипертония является независимым фактором риска для ССЗ и ХБП в общей популяции. В дополнение данные RCTs в общей популяции убедительно показали, что снижение давления крови снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Эти исследования подтвердили пользу от снижения артериального давления до уровня <140/90 мм рт. ст., даже в группах низкого риска у взрослых.

Дополнительная польза может распространяться на популяции повышенного риска, например, на лиц с диабетом. RCTs при ХБП в целом показали, что снижение артериального давления уменьшает протеинурию и замедляет темпы снижения функции почек. Средняя продолжительность жизни меньше у KTRs, чем в популяции в целом, и вполне возможно, что выгоды и вред лечения гипертонии у KTRs отличаются от общепопуляционных. Однако основной причиной смерти среди KTRs является ССЗ, поэтому вероятно, что методы лечения, которые снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции, также будут экономически эффективными у KTRs. Хотя побочные эффекты фармакологического лечения гипертонии у KTRs отличаются и, скорее всего, более часты, чем в общей популяции, малые RCTs и обсервационные исследования позволяют предполагать, что эти побочные эффекты в основном не такие серьезные, чтобы снизить качество жизни или увеличить смертность.

Заболеваемость гипертонией у KTRs составляет 50–90% (435, 542, 543). Таким образом, даже консервативные оценки по заболеваемости гипертонией среди KTRs свидетельствуют о том, что она достаточно распространена и требует тщательного исследования у KTRs. Данные обсервационных исследований показали, что гипертония является независимым фактором риска ССЗ после трансплантации почек (см. табл. 18) (430, 544). Существуют и исследования, связывающие гипертонию с плохой функцией трансплантата, хотя в этих данных трудно разделить причинно-следственные связи (545–547).

Есть немногочисленные данные о том, как часто следует проводить скрининг на гипертензию пациентам после трансплантации почек. Однако высокая заболеваемость гипертонией, изменяющийся риск гипертонии и ССЗ у KTRs и простота измерения кровяного давления являются достаточными аргументами для определения артериального давления при каждом посещении врача. Пациентам следует спокойно посидеть как минимум 5 минут, поставив ноги на пол и положив руку на опору на уровне серд-

ца. Следует использовать манжету подходящего размера, с надуваемой частью, охватывающей не меньше 80% окружности плеча. Следует делать, по крайней мере, два измерения. Систолическое артериальное давление фиксируется в точке, которая определяется первым из двух или нескольких услышанных сигналов (фаза 1), а диастолическое артериальное давление фиксируется в последней точке перед исчезновением сигналов (фаза 5). Пациентам должны быть сообщены их показания кровяного давления и целевые значения (536).

Таблица 22

Основные принципы выявления гипертензии

Рекомендации	Определение гипертензии	Цели лечения (mm Hg)	
		Все	Подгруппы
JNC 7 2003 (536)	$\geq 140/90$	$< 140/90$	$< 130/80$ при диабете и CKD
WHO ISH 2003 (537)	$\geq 140/90$	$< 140/90$	$< 130/80$ при диабете
KDOQI 2004 (538)		–	$< 130/80$ у KTRs
NHBPEWG Children 2004 (539)	≥ 95 перцентили ^a	< 95 перцентили ^a	< 90 перцентили при сопутствующих заболеваниях ^b
ESH ESC 2007 (540)	$\geq 140/90$	$< 140/90$	$< 130/80$ при диабете и высоком риске ^c
USPSTF 2007 (541)	$\geq 140/90$	см. JNC 7 ^d	см. JNC 7 ^d

CKD= chronic kidney disease; ESC= European Society of Cardiology; ESH= European Society of Hypertension; ISH= International Society for Hypertension; JNC= Joint National Committee; KDOQI= Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; KTRs= kidney transplant recipients; NHBPEWG= National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents; USPSTF= United States Preventative Services Task Force; WHO= World Health Organization.

^A По полу, возрасту и росту в трех случаях.

^B Сопутствующими заболеваниями являются CKD, диабет, гипертензивное повреждение органов-мишеней.

^C К группе высокого риска относятся пациенты с инсультом, инфарктом миокарда, почечной дисфункцией и протеинурией.

^D Рекомендуется скрининг для пациентов старше 18 лет и пороговые значения из JNC 7(536).

Амбулаторный мониторинг артериального давления оправдан для оценки возможной «гипертензии белого халата», эпизодической гипертензии, оценки предполагаемой лекарственной резистентности, симптомов гипотензии на фоне терапии и автономной дисфункции (536).

Показатели артериального давления в амбулаторных условиях ниже, чем офисные, а дневные значения больше значений во время сна (табл. 23) (536).

Самостоятельное измерение пациентом кровяного давления также полезно для оценки эффективности лечения гипертензии и повышения подверженности больного соблюдению назначений (536).

Домашние измерительные устройства следует регулярно проверять на точность. Маловероятно, что будут проводиться RCTS у KTRs, чтобы определить, дает ли снижение кровяного давления уменьшение ССЗ или продлевает ли оно жизнь пациента, или трансплантата. Однако наблюдательные исследования показали, что гипертензия связана и с ССЗ, и с выживаемостью трансплантата (см. табл. 18). Рекомендации для общей популяции дают целевые значения $< 140/90$ мм рт. ст. для всех пациентов, даже для пациентов с низким риском. Однако эти же рекомендации указывают на целевые значения $< 130/80$ мм рт. ст. для больных с высоким риском, таких как страдающих диабетом и ХБП (536, 538).

Действительно существуют данные RCT, оправдывающие эти более низкие целевые значения для таких групп. Хотя многие пациенты после трансплантации имеют диабет и сниженную скорость клубочковой фильтрации (GFR), неясно, перевешивают ли преимущества риски при целевом уровне $< 130/80$ мм рт. ст. Причины посттрансплантационной гипертензии включают в себя использование CNI, кортикостероидов, дисфункцию почечного аллотрансплантата, нарушения сосудов аллотрансплантата (внутри трансплантата, артерии аллотрансплантата и ее анастомоза, артерий, проксимальных к анастомозу артерии трансплантата) (548–553), а также факторы, относящиеся к наличию нативных почек (554–556). Лечение должно включать в себя коррекцию доз CNI, назначение антигипертензивных медикаментов и коррекцию других факторов риска ССЗ. Ряд небольших рандомизированных исследований продемонстрировали эффективность и безопасность снижения кровяного давления на фоне основных классов антигипертензивных лекарств. Однако нет достаточных доказательств рекомендовать какой-либо класс антигипертензивных агентов в качестве предпочтительного при длительной терапии для уменьшения ССЗ или улучшения долгосрочной выживаемости трансплантата.

Начальный выбор антигипертензивного препарата может определяться наличием одного или нескольких распространенных посттрансплантационных осложнений, которые могут улучшаться или ухудшаться под действием специфических антигипертензивных агентов (табл. 24). Мочевая экскреция белка ≥ 1 г за 24 ч для пациентов в возрасте ≥ 18 лет (и ≥ 600 мг/м² за 24 ч, если возраст < 18 лет) является порогом, при котором исследования по снижению кровяного давления показали эффективность в замедлении прогрессирования заболевания почек у нетрансплантационных пациентов (538). Пока нет RCTs, демонстрирующих, что снижение белка в моче у KTRs способствует сохранению функции почечного аллотрансплантата. В общем, ни один из антигипертензивных агентов не противопоказан у KTRs. Данные по нетрансплантационным пациентам с ХБП предполагают, что ингибиторы АПФ (ACE-Is) и блокаторы рецепторов к ангиотензину (ARBs) могут иметь полезный эффект в отношении замедления прогрессирования ХБП диабетической и недиабетической этиологии, в частности, у пациентов с протеинурией (538). Однако RCTs у KTRs не имели достаточной статистической мощности, чтобы определить, улучшают ли ACE-I или ARB выживаемость пациентов или трансплантатов (557). С другой стороны – ACE-Is и ARBs могут быть связаны с повышенным риском гиперкалиемии и анемии у KTRs (557–560).

Гипертензивным KTRs с ишемической болезнью сердца и/или застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) может быть полезен прием ACE-Is, ARBs и/или бета-блокаторов (561).

Диуретики могут быть эффективными в лечении гипертензии у KTRs, поскольку гипертензия у KTRs на фоне приема CNI может быть натрий-зависимой (562).

Таблица 23

Пороговые значения артериального давления для выявления гипертонии у взрослых

Метод измерения	Пороговые значения (mm Hg)
Амбулаторное или в стационаре	140/90
Среднее за 24 часа	125–130/80
Дневное время	130–135/85
Ночное время	120/70
Дома (дневное время)	130–135/85

Изменено с разрешения (540).

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S71–S79.

Таблица 24

Преимущества и недостатки основных классов антигипертензивных агентов у реципиентов почечного трансплантата

Класс агентов	Преимущества (дополнительные показания, частые для KTRs)	Недостатки (побочные эффекты, частые для KTRs)
Тиазидные диуретики	CHF с систолической дисфункцией	Гипомагниемия
	Высокий риск CAD	Гиперурикемия
	Профилактика повторного инсульта	Гипонатриемия
	Гиперкалиемия	Дислипидемия
	Отеки	Снижение толерантности к глюкозе
Антагонисты альдостерона	CHF с систолической дисфункцией	Гиперкалиемия
Бета-блокаторы	После инфаркта миокарда	
	CHF с систолической дисфункцией ^a	Гиперкалиемия
	Хроническая стабильная стенокардия	Дислипидемия
	После инфаркта миокарда	Снижение толерантности к глюкозе
	Высокий риск CAD	
Ингибиторы ангиотензинконвертазы ^c	Суправентрикулярная тахикардия	
	CHF с систолической дисфункцией	Гиперкалиемия
	После инфаркта миокарда	Анемия
	Высокий риск CAD	
	Профилактика повторного инсульта	
Блокаторы кальциевых каналов	Снижение протеинурии	
	Полицитемия	
	Хроническая стабильная стенокардия	Отеки
	Высокий риск CAD	Повышенные уровни CNI ^b
	Суправентрикулярная тахикардия	Снижение функции почки
	Повышение уровня CNI (позволяет сокращать дозу и стоимость) ^b	

ARB= angiotensin II receptor blocker; CAD= coronary artery disease; CHF= congestive heart failure; CNI= calcineurin inhibitor; KTRs= kidney transplant recipients; MI= myocardial infarction.

^a карведиол, бисопролол, метопролол сукцинат.

^b блокаторы кальциевых каналов.

^c ARBs может давать тот же эффект, что и ингибиторы ангиотензинконвертазы, и может применяться для пациентов, не имеющих толерантности к последним.

Многие пациенты требуют комбинированной терапии для контроля кровяного давления. Большинство комбинаций должны включать тиазидный диуретик, за исключением случаев, когда он противопоказан. Последние исследования показывают, что тиазид может быть более эффективным, чем предполагалось ранее у пациентов со сниженной функцией почек (563–565). Если гипертензию сложно контролировать, особенно если она связана с необъяснимыми иным образом факторами дисфункции почечного аллотрансплантата, следует провести скрининг на изменения артерии аллотрансплантата, включая ее проксимальные ветви. Это обычно требует визуализации сосудов аллотрансплантата с помощью либо ангиографии, либо КТ, либо МРТ. Если гипертензию сложно контролировать и нет явных обратимых причин, можно рассматривать проведение двусторонней нефрэктомии нативных почек, особенно у KTR в возрасте <40 лет.

Исследовательские рекомендации

Рандомизированные контролируемые испытания необходимы, чтобы определить:

- оптимальные целевые ориентиры лечения артериального давления у KTRs;
- эффект снижения протеинурии в отношении прогрессирования ХБП у KTRs;
- эффект использования ACE-is/ARBs в отношении выживаемости пациентов и трансплантатов.

16.2: ДИСЛИПИДЕМИЯ

(Эти рекомендации основаны на Практическом руководстве KDOQI по дислипидемии и, таким образом, их Уровень не дифференцирован)

16.2.1: Определить полный липидный профиль у всех KTRs взрослых (≥ 18 лет) и подростков (половой зрелости до 18 лет) (на основе рекомендации 1 KDOQI по Дислипидемии):

- в течение 2–3 месяцев после трансплантации;
- в течение 2–3 месяцев после изменений в лечении или других условиях, которые известны как возможные причины дислипидемии;
- по меньшей мере ежегодно после этого.

16.2.2: Оцените KTRs с дислипидемией по вторичным причинам (на основе рекомендаций 3 KDOQI по Дислипидемии).

16.2.2.1: Для KTRs с уровнем триглицеридов натощак ≥ 500 мг/дл ($\geq 5,65$ ммоль/л), которые не могут быть скорректированы излечением основной причины, следует назначить следующее лечение:

- взрослые: изменения образа жизни терапевтически и триглицеридснижающие агенты (на основе KDOQI рекомендаций 4.1);
- подростки: изменения образа жизни терапевтически (на основе KDOQI рекомендаций 5.1).

16.2.2.2: Для KTRs с повышенными уровнями LDL-C:

- взрослые: если LDL-C ≥ 100 мг/дл ($\geq 2,59$ ммоль/л), проводите лечение для уменьшения LDL-C до 100 мг/дл (менее 2,59 ммоль/л) (на основе Практического руководства KDOQI KDOQI 4.2);
- подростки: если LDL-C ≥ 130 мг/дл ($\geq 3,36$ ммоль/л), проводите лечение для уменьшения LDL-C до менее 130 мг/дл (менее 3,36 ммоль/л) (на основе Практического руководства KDOQI KDOQI 5.2).

16.2.2.3: Для KTRs с нормальным уровнем LDL-C, повышенными триглицеридами и повышенным не С холестерин липопротеинов высокой плотности (non-HDL-C):

- взрослые: если LDL-C менее 100 мг/дл (менее 2,59 ммоль/л), триглицериды натощак ≥ 200 мг/дл ($\geq 2,26$ ммоль/л) и non-HDL-C ≥ 130 мг/дл ($\geq 3,36$ ммоль/л), проводите лечение для уменьшения non-HDL-C до менее 130 мг/дл (менее 3,36 ммоль/л) (на основе Практического руководства KDOQI KDOQI 4.3);
- подростки: если LDL-C < 130 мг/дл ($< 3,36$ ммоль/л), триглицериды натощак ≥ 200 мг/дл ($\geq 2,26$ ммоль/л) и non-HDL-C ≥ 160 мг/дл ($\geq 4,14$ ммоль/л), проводите лечение для уменьшения non-HDL-C до < 160 мг/дл ($< 4,14$ ммоль/л) (на основе Практического руководства KDOQI KDOQI 5.3).

Вводная информация

Дислипидемия является аномалией в циркуляции липопротеинов, которая связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Рабочая Группа не выполняла систематические обзоры доказательств для лечения дислипидемии у KTRs с момента недавнего выхода такого обзора по Практическому руководству KDOQI по дислипидемии. Скорее эти рекомендации Рабочей Группы основываются на тех, которые содержатся в Практическом руководстве KDOQI по лечению дислипидемии при ХПН (566). Рабочая Группа искала, но не нашла больших RCTs по лечению дислипидемии у KTRs, опубликованных после публикации Практического руководства KDOQI по дислипидемии. Кроме того, Рабочая Группа искала, но не нашла новых практических руководств по лечению дислипидемии среди общей популяции. Поэтому Рабочая Группа пришла к выводу о том, что существует мало новых доказательств, которые требуют модификации Практического руководства KDOQI по дислипидемии в данный момент. Тем не менее Рабочая Группа внесла изменения в исходные положения Практического руководства применительно к KTRs.

Обоснование

- Для общей популяции существуют веские доказательства того, что сокращение LDL-C уменьшает риск ССЗ.
- Для KTRs нет особых оснований полагать, что сокращение LDL-C не будет безопасным и эффективным для сокращения ССЗ.
- Для KTRs распространенность дислипидемии является достаточно высокой, чтобы рекомендовать проведение скринингов и вмешательств.
- По KTRs существуют доказательства умеренной степени убедительности о том, что дислипидемия способствует развитию сердечно-сосудистой недостаточности, и лечение высокого уровня LDL-C (холестерин липопротеинов низкой плотности) статином может снизить частоту проявлений сердечно-сосудистой недостаточности.

Большое количество RCT по общей популяции продемонстрировали, что снижение LDL-C уменьшает эпизоды сердечно-сосудистой недостаточности и смертность. Существует меньшее количество доказательств, что лечение других отклонений в уровне липопротеинов эффективно, например, повышенные триглицериды или пониженный HDL-C (холестерин липопротеинов высокой плотности). В рекомендациях предлагают проводить лечение пациентов на основе уровня LDL-C и риска проявлений сердечно-сосудистых событий.

Хотя существует взаимодействие препаратов между собой, которое должно контролироваться у KTRs, применение ингибиторов дигидрофолатредуктаз 3-гидрокси-3-метилглутарил Кофермент А (статины) обычно является безопасным и эффективным в снижении LDL-C, если проведены соответствующие модификации доз у пациентов, принимающих CNIs. Использование другой терапии для снижения липидов является менее надежным, но также потенциально полезным для KTRs.

Заболеваемость и распространенность дислипидемии являются высокими у KTRs, во многом это объясняется тем, что иммуноподавляющие агенты вызывают или стимулируют развитие дислипидемии. Агенты, которые считаются стимулирующими развитие дислипидемии, включают в себя кортикостероиды, CsA и mTORi. Общий показатель распространенности дислипидемии в течение первого года после трансплантации $> 50\%$, хотя на такую распространенность значительно влияют тип используемых препаратов иммуносупрессии и присутствие других факторов, таких как протеинурия, острое отторжение и дисфункция трансплантата. В любом случае эта высокая распространенность дислипидемии оправдывает проведение скрининга и мониторинга.

Данные обсервационных исследований показывают, что гиперхолестеринемия и повышенный LDL-C самостоятельно ассоциированы с проявлениями сердечно-сосудистой недостаточности у KTRs. В одном из RCT было установлено, что лечение LDL-C флувастатином не обеспечивает существенного сокращения первичного конечной точки (основных неблагоприятных последствий заболеваний ССС) (567). Вместе с тем, важные вторичные конечные точки, включая смертность, были сокращены приемом флувастатина, и дальнейший долгосрочный мониторинг говорит о том, что основные неблагоприятные последствия заболеваний ССС также уменьшаются (568). Таким образом, это исследование, в целом, подтвердило доказательства обсервационных исследований среди KTRs и RCT среди общей популяции, которые свидетельствуют о том, что рост LDL-C приводит к сердечно-сосудистой заболеваемости, а лечение LDL-C статином снижает ее риск.

Хотя многие измерения липопротеинов могут быть связаны с сердечно-сосудистой недостаточностью [например, apolipoprotein B, lipoprotein (a) и т.д.], большинство доказательств свидетельствуют о том, что повышения LDL-C наиболее тесно связаны с сердечно-

сосудистой недостаточностью. В результате большинство руководящих пособий ориентируют на проведение скрининга и лечения LDL-C. Измерения LDL-C, или расчет этого значения по формуле Фридвальда, является надежным и в основном доступным в большинстве крупных лабораторий мира. Расчет LDL-C требует панели липидов натошак с общим холестерином, HDL-C и триглицерином. Непосредственно измеренный LDL-C мало меняется при тестировании натошак или не натошак, но прямое измерение менее доступно. Лечение базовой причины дислипидемии может улучшить липидный профиль. Хотя по KTRs мало данных, разумно ожидать, что сокращение или снижение нефротического диапазона протеинурии может улучшить липидный профиль.

Аналогичным образом лечение слабо контролируемого диабета может улучшить аномалии плазмы липидов. Очень редко серьезная стадия гипотиреоза может изменять липопротеины плазмы. RCT показали, что кортикостероиды, CsA и особенно mTORi могут вызвать развитие дислипидемии у KTRs. В некоторых случаях серьезная стадия дислипидемии может потребовать изменений в иммуносупрессивной терапии.

Рекомендации Национальной программы образования по лечению отклонений в уровне холестерина (569) и Практическое руководство KDOQI по дислипидемии у KTRs (566) рекомендуют сначала проводить лечение острой гипертриглицеридемии для предотвращения развития панкреатита. Очень высокие уровни триглицеридов (обычно в тысячах единиц) обычно указывают на рост в хиломикронах. Существует зависимость между острой гипертриглицеридемией и панкреатитом, что подтверждает рекомендации проводить в первую очередь лечение острой гипертриглицеридемии. Неизвестно, как часто острая гипертриглицеридемия вызывает панкреатит у KTRs. Если острая гипертриглицеридемия отсутствует, LDL-C становится целью терапии. Согласно Практическому руководству KDOQI по дислипидемии все взрослые пациенты KTRs подвергаются высокому риску ишемической болезни сердца, и поэтому они должны получать лечение для поддержания LDL-C на уровне ниже 100 мг/дл (2,59 ммоль/л) (566). Лекарством первого выбора для снижения LDL-C является статин. Дозировки статины обычно должны быть сокращены примерно на 50% для пациентов, принимающих CsA и, вероятно, также для пациентов, принимающих такролимус (хотя об этом имеется меньшее количество данных).

Относительно небольшое число пациентов, которые имеют нормальный или низкий уровень LDL-C, повышенные триглицериды и высокий уровень non-HDL-C, вероятно, имеют высокие уровни атерогенных липопротеиновых остатков. Лечение этих пациентов должно быть аналогично лечению пациентов с высоким LDL-C (566).

Практическое руководство KDOQI по дислипидемии увеличило целевое значение по LDL-C для отражения и неопределенности лечения дислипидемии у подростков и, возможно, повышенного риска. Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (USPSTF) не смогла определить баланс между потенциальной пользой и вредом скрининга на дислипидемию у детей и подростков (570). Отчет группы экспертов по уровням холестерина в крови у детей и подростков Национальной программы образования по лечению отклонений в уровне холестерина рекомендовал проводить селективный скрининг среди детей и подростков с семейной предрасположенностью к преждевременной ишемической болезни сердца или при наличии по крайней мере одного из родителей, имеющего высокий уровень общего холестерина (571).

16.3: УПОТРЕБЛЕНИЕ ТАБАКА

16.3.1: Проводите скрининг на употребление табака и консультируйте всех KTRs, в том числе подростков и детей, о влиянии курения, заносите эти результаты в медицинскую карту. (Уровень Не Дифференцирован).

- Проводите скрининг во время первичной госпитализации по поводу трансплантации.
- Проводите скрининг по крайней мере ежегодно после этого.

16.3.2: Предлагайте лечение всем курящим пациентам (Уровень Не Дифференцирован).

Вводная информация

Потребление табака включает вдыхание или глотание любой табачной продукции, в том числе: вдыхание табачного дыма сигарет, сигар, через кальян и другие устройства; поглощение табачных изделий через нос и пероральное поглощение и глотание табачных изделий при жевании.

Обоснование

- Для общей популяции существуют веские доказательства, что потребление табака вызывает сердечно-сосудистые заболевания, рак, хронические заболевания легких и преждевременную смерть.
- Для общей популяции существуют веские доказательства, что скрининг, меры профилактики и лечение являются эффективными для взрослых. Эффективность клинического консультирования детей и подростков является неопределенной.
- По KTRs нет никаких оснований полагать, что подход к профилактике и лечению табакокурения должны отличаться от таковых для общей популяции.
- У KTRs курение сигарет связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями и раком.
- У KTRs распространенность курения является достаточно высокой и гарантированно требует вмешательства.

В рекомендациях, основанных на доказательствах, для общей популяции пришли к выводу, что существуют веские доказательства того, что курение вызывает сердечно-сосудистые заболевания, рак и хронические заболевания легких (572–578). Хотя большинство исследований были сосредоточены на курении сигарет, имеются свидетельства того, что любое употребление табака является вредным (579). В рекомендациях, основанных на доказательствах, для общей популяции также пришли к заключению, что проведение скрининга пациентов на употребление табака и осуществление мер профилактики и лечения являются эффективными, по крайней мере в краткосрочной перспективе для повышения вероятности воздержания от курения у взрослых. Однако есть несколько исследований среди общей популяции, которые показали, что мероприятия эффективны в течение более 1 года. Также отсутствуют достаточные доказательства, что мероприятия являются эффективными для детей и подростков.

Большое число обсервационных исследований подтвердили более высокую частоту заболеваний ССС и смертности среди курильщиков, чем населения в целом. Кроме того, было проведено большое количество RCT, показывающих, что различные формы вмешательства с целью прекращения курения являются эффективным средством увеличения числа пациентов, которые бросают курить (580–582). Последние RCTS показали, что различные формы вмешательства с целью прекращения курения снижают смертность населения в целом (583, 584).

Для KTRs нет никаких оснований полагать, что профилактика и лечение табакокурения должны отличаться от таковых для населения в целом. В частности, нет взаимодействия между разными формами фармакотерапии по помощи в отказе от приема табака и иммуноподавляющих агентов, которые бы помешали использованию какого-либо из них для KTRs (табл. 25).

Установлено, что курение сигарет в период проведения трансплантации почки является независимым фактором риска для выживания пациента, выживания трансплантата, ишемической болезни сердца, сосудистых заболеваний головного мозга, PVD и CHF (см.

табл. 18) (438, 439, 442, 443, 586, 587). Обнаружено также, что курение связано с посттрансплантационными злокачественными новообразованиями (588).

Распространенность курения в период проведения трансплантации колеблется от 25 до 50% (438, 439, 586, 588). Распространенность курения варьируется от страны к стране, скорее всего из-за различий в распространенности курения среди всего населения в этих странах. Однако даже в странах, где распространенность сравнительно низка, это достаточно высокие показатели, которые требуют вмешательства.

Проведение скрининга (и консультирование) взрослых по употреблению табачных изделий рекомендуется для всего населения (572–576). Руководящие пособия для популяции в целом говорят о недостатке доказательств, что скрининг подростков и детей является эффективным, хотя с большой вероятностью нет вреда от проведения скрининга среди детей и подростков (573). Скрининг пациентов включает в себя их опрос на предмет использования табака (включая моменты начала и прекращения курения), количества и видов используемого табака и ранее проведенных мероприятий по лечению. Пациенты могут не признаться в использовании табака, и тогда для идентификации курящих среди KTRs были использованы тесты на определение уровня никотина (589). Однако нет достаточных оснований в пользу или против использования лабораторных тестов для обнаружения фактов потребления табака среди KTRs или населения в целом.

Нет никаких доказательств для установления, в какие моменты и как часто нужно проводить скрининг на употребление табака среди KTRs. Однако существуют исследования среди населения в целом, показывающие, что проведение скрининга и лечение во время госпитализации являются более эффективными, чем в процессе обычных процедур медицинского лечения (575). Поэтому рекомендуется проведение скрининга и лечение пациентов в период первичной госпитализации по поводу трансплантации почек. Нет никаких доказательств для установления оптимального интервала после госпитализации для проведения скрининга и лечения. Однако, учитывая то, что первоначальный скрининг может быть неэффективным, последующий мониторинг представляется разумным. Кроме того, показано периодическое проведение скрининга, учитывая тот факт, что хотя бы некоторые больные, которые не используют табак, могут начать его использовать через некоторое время после трансплантации.

Таблица 25

Фармакологическая терапия для прекращения курения у реципиентов почечного трансплантата

Класс	Лекарство	Особые рекомендации
Замещение никотина	Никотиновые жевательные таблетки, ингалятор, спрей назальный, пастилки, наклейки/пластырь	Можно использовать в комбинации с другими средствами замещения никотина
Антидепрессанты	Бупропион SR	Проводите мониторинг уровня CsA в крови и увеличивайте дозу CsA по необходимости (585)
Частичный агонист а4b2 никотинового рецептора	Варениклин	Предупредите пациентов и проводите мониторинг на предмет серьезных нейropsychиатрических симптомов, включая депрессию и попытки самоубийства

www.fda.gov/Cder/Drug/infopage/varenicline/default.htm; last accessed June 21, 2008

Источник: S76 American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S71–S79

Рабочая Группа установила, что ежегодный скрининг является разумным по минимальной частоте. Самопомощь не является эффективной для прекращения курения. Консультирование и фармакотерапия эффективны либо по отдельности, либо в сочетании. В целом, эффективность консультирования пропорциональна количеству времени, затраченного на консультирование, однако даже консультирование в течение 3 мин или менее является эффективным (573).

Консультирование по методу «5 As» включает в себя:

- (i) спросить об употреблении табака,
- (ii) проконсультировать о необходимости прекратить употребление табака через четкие и персонально адресованные сообщения,
- (iii) оценить готовность бросить курить,
- (iv) помочь бросить курить и
- (v) организовать последующий мониторинг и обеспечить поддержку (573).

Различные методы фармакологической терапии являются эффективным средством повышения уровня воздержания от курения. Существуют пять средств замещения никотина и два других лекарственных препарата, которые показали свою эффективность в RCT в общей популяции (табл. 25) (580–582). Эти агенты могут и должны использоваться в комбинации.

Научно-исследовательские рекомендации

• Необходимо проведение рандомизированных контролируемых испытаний для определения оптимальных подходов для снижения употребления табака среди KTRs.

16.4: ОЖИРЕНИЕ

16.4.1: Оценивайте степень ожирения при каждом визите. (Уровень Не Дифференцирован)

- Измеряйте рост и массу тела при каждом визите у взрослых и детей.
- Проводите расчет ИМТ при каждом визите.
- Измеряйте охват талии, когда масса тела и внешность предполагают наличие ожирения, но ИМТ менее 35 кг/м².

16.4.2: Предлагайте программы снижения массы тела для всех KTRs, страдающих ожирением. (Уровень Не Дифференцирован)

Вводная информация

Ожирение у взрослых определяется так же, как и в основных руководящих пособиях для населения в целом, при величине индекса массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² (табл. 26). Поскольку некоторые лица могут иметь ИМТ ≥ 30 кг/м² не в связи с избытком жира в теле, то рекомендуется включить в определение ожирения среди взрослых величину окружности талии ≥ 102 мм (≥ 40 дюймов) у мужчин и ≥ 88 мм (≥ 35 дюймов) у женщин. ИМТ может рассчитываться либо как масса тела в килограммах, разделенная на рост в метрах в квадрате, либо как масса тела в фунтах, деленная на рост в дюймах в квадрате и умноженный на 703 (оба метода дают результат в кг/м²).

Таблица 26

Определение и классификация ожирения у взрослых

Степень ожирения	ИМТ(kg/m ²)	^a Риск заболеваний
Недостаточная масса тела	<18,5	–
Нормальная масса тела	18,5–24,9	–
Избыточная масса тела	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение, 1 степень	30,0–34,9	Высокий
Ожирение, 2 степень	35,0–39,9	Очень высокий
Экстремальное ожирение, 3 степень	≥40	Экстремально высокий

BMI= body mass index=ИМТ.

^a риск заболевания выше для людей с большим обхватом талии (мужчины >102 см (>40 дюймов); женщины >88 см (>35 дюймов)); для диабета типа 2, гипертоников и пациентов с заболеваниями ССС.

Изменено с разрешения (590).

У детей ожирение обычно определяется как ИМТ выше 95% от нормы по возрасту и полу. Однако это определение в значительной степени основано на данных из США для европеоидной популяции и менее применимо к другим категориям населения. Центр контроля и профилактики заболеваний в США (CDC) и Американская академия педиатрии рекомендуют использовать ИМТ для скрининга на избыточную массу тела у детей, начиная с 2 лет (childrens_BMI/about_childrens_BMI.htm, www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/bmi/; последний доступ к которым март 30, 2009). Для детей ИМТ используется для скрининга на избыточную массу тела, при риске избыточного или недостаточной массы тела. Однако ИМТ не является диагностическим инструментом для детей. Например, ребенок может иметь высокий ИМТ по возрасту и полу, но чтобы определить, является ли избыточный жир проблемой, наблюдающему врачу необходимо выполнять последующие оценки. Эти оценки могут включать измерения толщины кожной складки, оценку диеты, физической активности, семейной предрасположенности и другие соответствующие медицинские обследования. USPSTF нашел «справедливое доказательство», что ИМТ является разумной мерой для выявления детей и подростков, которые имеют избыточную массу тела или рискуют приобрести избыточную массу тела, и что дети и подростки с избыточной массой тела имеют повышенный риск стать взрослыми пациентами, страдающими ожирением. Таким образом, пороговые значения ИМТ должны использоваться для определения избыточной массы тела, на основе процентных нормативов для населения в целом по возрасту и полу (табл. 27) (591).

Таблица 27

Определение и классификация степени ожирения для детей и подростков в возрасте от 6 лет и старше

Риск ожирения	ИМТ (BMI) (kg/m ²) ^A	Риск
Риск избыточной массы тела	85–94 перцентили	Риск приобрести избыточную массу тела
Избыточная масса тела	≥95 перцентили	Риск иметь избыточную массу тела во взрослом возрасте

BMI= body mass index=ИМТ.

^A ИМТ рассчитан либо как масса тела в килограммах, разделенная на рост в метрах в квадрате, либо как масса тела в фунтах, деленная на рост в дюймах в квадрате и умноженная на 703. Перцентили по возрасту и полу.

Изменено с разрешения (591).

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S71–S79.

Обоснование

- В общей популяции существуют веские доказательства того, что ожирение является фактором риска для заболеваний ССС и смертности среди взрослых.

- По общей популяции существуют несколько исследований, изучавших воздействие лечения ожирения на заболевания ССС или смертность, но нет доказательств пользы от лечения ожирения на промежуточные результаты по вреду от ожирения для заболеваний ССС для взрослых.

- У KTRs ожирение связано с заболеваниями ССС и смертностью.

- У KTRs мало оснований полагать, что меры для снижения массы тела не столь же эффективны, как для общей популяции, однако есть некоторые основания полагать, что фармакологические и хирургические способы лечения ожирения могут вполне вероятно причинить вред, чем среди общей популяции.

Обсервационные исследования по общей популяции показывают, что ожирение является независимым фактором риска для сердечно-сосудистых заболеваний (592). Ожирение также связано с рядом факторов риска по сердечно-сосудистым заболеваниям, включая гипертонию, дислипидемию и диабет (590).

Ряд RCT по общей популяции показывают, что диета может вызвать небольшое снижение массы тела, по крайней мере в течение 12 месяцев. Фармакологические мероприятия являются более эффективными для потери массы тела, чем только диета, но связаны с большим количеством неблагоприятных последствий. Бариатрическая хирургия является эффективной и может улучшить здоровье. Рекомендации для общей популяции обычно предусматривают проведение скрининга и лечения ожирения (www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens_BMI/about_childrens_BMI.html; последний доступ к которым июль 27, 2009) (591, 593–597).

Обсервационные исследования по взрослым KTRs показали связь между ожирением и смертностью, смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и CHF (табл. 18).

Консультирование по выбору стандартных диет для сокращения массы тела, в соответствии с рекомендациями руководящих пособий по общей популяции, вряд ли причинит вред KTRs. Воздействие фармакологических методов на ожирение у KTRs во многом не изучены. Примечательные данные свидетельствуют о том, что бариатрическое хирургическое вмешательство может быть выполнено безопасно у KTRs и приводит к потере массы тела, по крайней мере за сравнительно короткий срок последующего мониторинга (598–600).

Небольшие неконтролируемые исследования, проведенные среди KTRs, предполагают, что диета и другие модификации поведения являются безопасными и помогают снизить массу тела в краткосрочной перспективе (601, 602). Нет доказательства того, что какая-то конкретная диета является более эффективной, чем любые другие. Разумной целью является создание дефицита калорий в

размере 500–1000 ккал/сут. Диеты с потреблением 1000–1200 ккал/сут для женщин и 1200–1500 ккал/сут для мужчин могут быть эффективными. Повышение физической активности может помочь поддерживать сниженную массу тела и уменьшить риск сердечно-сосудистых заболеваний независимо от снижения массы тела. Физические упражнения также могут быть полезными, хотя небольшое RCT по KTRs не смогло доказать, что консультирование с целью поощрения физических упражнений дает снижение массы тела или факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в течение 1 года (603). Тем не менее объем физических упражнений в этом исследовании был увеличен, и от этого нет никакого вреда.

Большое количество RCTS изучали влияние фармакологического лечения на потерю массы тела в общей популяции. Эти исследования показали скромное снижение массы тела от приема медикаментов vs. плацебо в течение 12 месяцев (604). Существуют всего несколько долгосрочных исследований и еще меньшее число исследований, которые рассмотрели как результат влияние на общее состояние здоровья. В 4-летнем RCT 52% пациентов завершили лечение с орлистатом, а 34% пациентов – с плацебо. Средняя потеря массы тела была больше с орлистатом (–5,8 кг) vs. плацебо (–3,0 кг, $p < 0,001$). Общая частота заболеваемости диабетом была 6,2% с орлистатом vs. 9,0% с плацебо ($p = 0,0032$). В RCT, сравнившим антагонист рецепторов *rimonabant* с плацебо среди 839 пациентов, *rimonabant* не смог сократить первичную конечную точку, изменения в объеме атеромы при внутрисосудистом УЗИ (605). Вызывают обеспокоенность факты психиатрических неблагоприятных последствий от приема *rimonabant* (606). Остается неясным, перевешивает ли польза ущерб от фармакологических методов лечения ожирения в общей популяции.

Фармакологические методы лечения ожирения среди KTRs не были должным образом изучены. Неблагоприятные последствия от приема доступных агентов ограничивают их полезность для населения в целом и могут иметь даже еще большие возможности для неблагоприятных последствий у KTRs. Орлистат может мешать усвоению жирорастворимых витаминов, и имели место сообщения по ситуациям, фиксировавшим взаимодействие между орлистатом и CsA, что приводило к снижению уровня CsA (607–609).

Исследования в общей популяции показывают, что *sibutamine* может привести к потере массы тела, но неблагоприятные последствия от его приема являются общераспространенными и включают в себя повышенное кровяное давление и учащенный пульс (604). Исследования по приему *sibutamine* среди KTRs не проводились. Не было проведено никаких RCTS, изучавших долгосрочные последствия бариатрической хирургии для общего состояния здоровья населения в целом. Тем не менее, бариатрические хирургические операции представляются более эффективными, чем диета для снижения массы тела (610, 611). В крупнейшем на сегодняшний день контролируемом исследовании обходной желудочный анастомоз, вертикальная гастропластика или бандажирование желудка дали следующие результаты соответственно –25, 16 и –14% потери массы тела от базового значения 10 годами ранее (612). Важно заметить, что были зафиксированы 129 смертей в контрольной группе и 101 смерть в группе с хирургическим лечением ($p = 0,04$). Наиболее распространенной причиной смерти в этом исследовании был инфаркт миокарда (612). В другом большом обсервационном исследовании смертность по всем возможным причинам ($p = 0,0001$), смертность от диабета ($p = 0,0005$) и смертность от болезни коронарной артерии (CAD) ($p = 0,006$) среди 7925 пациентов были ниже у прошедших бариатрическую хирургию по сравнению с 7925 пациентами, за которыми осуществлялся такой же контроль (613).

Таблица 28

Рекомендации Национального института сердца, легких и крови по снижению массы тела ^a

Метод лечения	ВМ/ИМТ (кг/м ²)				
	25–26,9	27–29,9	30–34,9	35–39,9	≥40
Изменение поведения	Да	Да	Да	Да	Да
Фармакотерапия		При сопутствующих заболеваниях ^b	Да	Да	Да
Бариатрическая хирургия			При сопутствующих заболеваниях ^c	При сопутствующих заболеваниях ^c	При сопутствующих заболеваниях ^c

BMI= body mass index=ИМТ.

^a изменено с разрешения (590).

^b следующие сопутствующие заболевания считаются достаточно серьезными для проведения фармакотерапии: ИБС, другие атеросклеротические заболевания, диабет типа 2, обструктивное апноэ во сне, гипертензия, курение сигарет, высокий LDL-C, низкий HDL-C, гипергликемия натощак, семейный анамнез по ранним заболеваниям сердечно-сосудистой системы, возраст (мужчины ≥45 лет, женщины ≥55 лет).

^c следующие сопутствующие заболевания считаются достаточно серьезным показанием для проведения хирургических операций: ИБС, другие атеросклеротические заболевания, диабет типа 2, обструктивное апноэ во сне.

Таким образом, представляется, что бариатрическая хирургия может привести к устойчивому снижению массы тела и улучшить здоровье в итоге лечения. Рекомендации для общей популяции предлагают использовать хирургические методы снижения массы тела для пациентов с острой степенью ожирения, т.е. при ИМТ ≥40 кг/м² или ≥35 кг/м² с сопутствующими заболеваниями. Бариатрическое хирургическое вмешательство может включать бандажирование желудка или обходной желудочный анастомоз (обходной анастомоз по Ру). Неконтролируемые исследования показывают, что бариатрическое хирургическое вмешательство может быть безопасно для отдельных KTRs (598–600).

Однако число случаев осложнений также может быть выше у KTRs (614). В общей популяции рекомендуют использовать индивидуальные подходы с учетом степени ожирения и сопутствующих заболеваний (табл. 28).

Детское ожирение среди населения в целом связано с более высокой распространенностью факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как дислипидемия, гипертония и диабет. Однако развитие сердечно-сосудистых заболеваний может проходить в течение десятилетий. Несколько исследований изучили безопасность и эффективность снижения массы тела у детей и подростков. USPSTF пришла к выводу, что недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать или выступить против плановых скринингов на ожирение у детей и подростков в целях предотвращения неблагоприятных исходов для здоровья. Аналогичным образом существуют лишь несколько исследований по лечению ожирения у детей и подростков – пациентов KTRs; следовательно, нет никаких оснований для рекомендаций по KTRs, отличных от таковых для населения в целом.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы определить влияние бариатрической хирургии на результаты лечения KTRs.

ГЛАВА 17: ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

17.1: Следует считать оправданным ведение KTRs с сердечно-сосудистыми заболеваниями, по крайней мере, с той же интенсивностью, как для пациента из общей популяции, с соответствующими диагностическими тестами и методами лечения. (Уровень Не дифференцирован)

17.2: Мы предлагаем использовать аспирин (65–100 мг/сут) для всех пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), если нет противопоказаний (2B).

Вводная информация

Рабочая Группа пришла к выводу о необходимости в большей степени коснуться профилактики сердечно-сосудистых заболеваний после трансплантации почек, а лечения осложнений ССЗ вынести за рамки данного Практического Руководства. Однако профилактика у пациентов с уже известными ССЗ включает аспирин.

Обоснование

- Существуют достаточные доказательства того, что среди KTRs преобладают атеросклеротические ССЗ.
- Нет никаких оснований считать, что тактика лечения осложнений по атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям у KTRs отличается от таковой в общей популяции.
- В общей популяции существуют веские доказательства того, что аспирин уменьшает осложнения атеросклеротических ССЗ у пациентов с уже установленным диагнозом ССЗ.
- Нет достаточных оснований не полагать, что у KTRs с ССЗ выгоды от приема аспирина превышают вред, так же как и для больных с ССЗ в общей популяции.

Рандомизированные контролируемые исследования и метаанализ этих исследований показали, что низкие дозы аспирина являются безопасными и эффективными для снижения сердечно-сосудистых событий у больных с высоким риском ССЗ. Это привело к появлению ряда рекомендаций о том, что низкие дозы аспирина следует использовать у пациентов с известными ССЗ (вторичная профилактика) (615–617). Американская Ассоциация Сердца, например, рекомендует использование аспирина у пациентов с установленными диагнозами ИБС и атеросклеротическими заболеваниями других сосудов, включая болезни периферических артерий, атеросклероз аорты и сонных артерий (616).

Для KTRs нет особых оснований сомневаться, что низкие дозы аспирина будут столь же эффективным, как и для общей популяции. Имеются некоторые свидетельства того, что у KTRs функция тромбоцитов является нарушенной, повышая риск тромбозов (618). Некоторые обсервационные данные свидетельствуют о том, что аспирин безопасен для KTRs. Как минимум, в одном ретроспективном обсервационном исследовании использование аспирина было связано с лучшей выживаемостью трансплантата (619). Ввиду высокой распространенности ССЗ среди KTRs, можно ожидать, что преимущества профилактики аспирином перевешивают риски, главным образом, риски кровотечения.

Данные исследований общей популяции предполагают, что профилактика аспирином является эффективной в предотвращении сердечно-сосудистых событий у лиц с их высоким риском, таких как пациенты с уже известными ССЗ. Большинство рекомендаций предлагают, что пациенты из общей популяции с уже известными ССЗ должны получать профилактику аспирином при отсутствии противопоказаний. Данные по другим антитромбоцитарным агентам разрозненны; однако, многие рекомендации предлагают использовать клопидогрель для пациентов, которым нельзя принимать аспирин.

Исследовательские рекомендации

- Необходимо RCT для изучения эффективности и безопасности лечения аспирином у KTRs.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S80–S80.

Продолжение следует.

Поступила в редакцию 11.05.2011 г.

Принята в печать 18.05.2011 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, методы эфферентной терапии и т.д.). Кроме того, в каждом номере представлен раздел «Журнал в журнале», в котором публикуются сообщения по актуальным проблемам урологии, вопросам педиатрической нефрологии и гериатрической нефрологии.

Журнал представляет информацию в следующем виде:

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

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

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210х295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста, продублирована на электронном носителе или дополнительно прислана по электронной почте. Допустимо направление рукописей только по электронной почте. Однако каждый такой случай должен быть предварительно согласован с редакцией.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 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 указывайте производителя и страну.

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.

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

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

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

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

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей 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 библиографию не рекомендуется включать 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. 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, фотографии) представляются в двух экземплярах (фотографии – на глянцевой бумаге). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации желательно продублировать в электронном виде в форматах *PCX, *TIF, *BMP, *JPG.

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте. Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов. Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с редакцией.

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.

Библиографический список печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылка на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия (и) и инициалы автора (ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 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 обязательно.

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

В библиографическом описании диссертации или автореферата диссертации приводятся фамилия и инициалы автора, название работы (курсивом), вид работы (диссертация, автореферат), указывается вид диссертации (докторская, кандидатская), область науки, по которой защищена диссертация, место и год защиты, после точки с запятой – страницы, на которые дается ссылка.

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

ДИССЕРТАЦИИ И АВТОРЕФЕРАТЫ

1. Данилова ЕИ. *Клинико-микробиологическое обоснование применения пре- и пробиотиков в комплексной терапии хронического пиелонефрита у детей*: Дис. ...канд. мед. наук. Оренбург, 2006; 27-29
2. Дзеранов НК. *Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни*: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М., 1994; 57-59

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 эндouroлогии* (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) каждо-

го 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. На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Редакция, если сочтет необходимым, 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.

Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. **При прочих равных условиях подписчики имеют право на первоочередное размещение материалов.** В последнем случае к статье должна быть приложена копия квитанции о подписке на журнал.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Авторские гонорары журнал не выплачивает.

Автор (авторы) материалов, представленных в журнал «Нефрология» для публикации, передают журналу на безвозмездной основе на неограниченный срок следующие права:

1. Право на воспроизведение (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение материалов) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать имя автора (авторов).
2. Право на распространение материалов любым способом.
3. Право на переработку материалов (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение изменений в материалы, не представляющих собой их переработку.
4. Право на публичное использование материалов и демонстрацию их в информационных, рекламных и прочих целях.
5. Право на доведение до всеобщего сведения.
6. Право переуступить на договорных условиях частично или полностью полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты автору (авторам) вознаграждения.
7. Автор (авторы) гарантирует, что материалы, права на использование которых переданы журналу, являются оригинальным произведением автора (авторов).
8. Автор (авторы) гарантирует, что данные материалы никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавались для воспроизведения и иного использования.
9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисключительной лицензии.
10. Журнал обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права автора (авторов), а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.
11. Территория, на которой допускается использование прав на материалы, не ограничена.

Направление автором (авторами) материалов в журнал «Нефрология» для публикации считается согласием автора (авторов) на передачу журналу прав, перечисленных выше.

Адрес редакции: 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корпус 54, журнал «Нефрология».

Тел.: (812) 346-39-26; факс: (812) 234-91-91

E-mail: journal@nephrolog.ru; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:		Абонемент на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:																																																	
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																																																	
<table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													<table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
Куда почтовый индекс адрес		Куда почтовый индекс адрес																																																	
Кому фамилия, инициалы		Кому фамилия, инициалы																																																	
Доставочная карточка на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861		Доставочная карточка на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860																																																	
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																																																	
Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов		Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов																																																	
на 200 год по месяцам		на 200 год по месяцам																																																	
<table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													<table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
Куда почтовый индекс адрес		Куда почтовый индекс адрес																																																	
Кому фамилия, инициалы		Кому фамилия, инициалы																																																	
Телефон:		Телефон:																																																	

	Абонемент на газету журнал		47959									
			индекс издания									
	НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:									
	наименование издания											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Куда		почтовый индекс		адрес							
	Кому		фамилия, инициалы									

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